



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118922421 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 08

(21) 申请号 202380025701.8

(22) 申请日 2023.01.06

(30) 优先权数据

63/297444 2022.01.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/010314 2023.01.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/133271 EN 2023.07.13

(71) 申请人 诺瑟拉有限公司

地址 英国埃塞克斯郡

(72) 发明人 M·G·波克 D·哈里森

J·E·斯坎伦

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 徐厚才 彭昶

(51) Int.Cl.

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

权利要求书7页 说明书171页

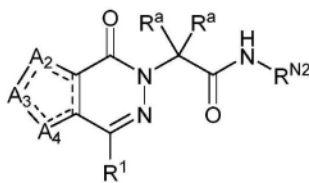
按照条约第19条修改的权利要求书17页

(54) 发明名称

双环酞嗪-1 (2H)-酮衍生物和相关用途

(57) 摘要

本公开涉及式 (III) 的化合物:

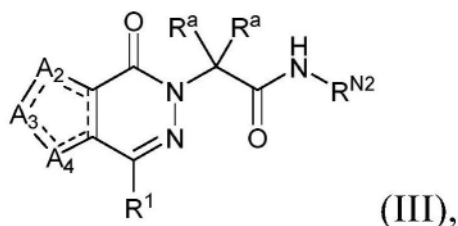


和它们的可药用

(III),

盐、药物组合物、使用方法和它们的制备方法。本文公开的化合物可用于通过抑制炎症小体来抑制IL-1家族的细胞因子的成熟,并且可用于治疗其中牵涉炎症小体活性的障碍,如炎症性疾病、自身炎症性疾病和自身免疫疾病和癌症。

1. 式 (III) 的化合物:



或其前药、溶剂合物或可药用盐, 其中:

各 独立地为单键或双键, 视化合价所允许;

A_2 是 CR^2 、 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 视化合价所允许;

A_3 是 CR^2 、 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 视化合价所允许;

A_4 是 CR^2 、 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 视化合价所允许;

其中 A_2 、 A_3 或 A_4 的至少一个是 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 其中当 A_2 是 S 时, A_4 是 CR^2 、 NR^{2a} 、 O 或 S ;

R^1 是 H 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$, 其中所述 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 任选被一个或多个 R^{1S} 取代;

各 R^{1S} 独立地为卤素、氰基、 $-OH$ 或 $C_1-C_6\text{烷基}$;

各 R^2 独立地为 H 、卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或 5-至10-元杂芳基, 其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或 5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{2S} 取代,

或两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 或 3-至12-元杂环烷基, 其中所述 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 或 3-至12-元杂环烷基任选被一个或多个 R^{2S} 取代;

各 R^{2S} 独立地为卤素、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$;

各 R^{2a} 独立地为 H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤烷基}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 或 $-(CH_2)_{0-3}-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$;

各 R^a 独立地为 H 或 $C_1-C_6\text{烷基}$; 或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$;

R^{N2} 是 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-O(C_2-C_6\text{烯基})$ 、 $-O(C_2-C_6\text{炔基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_2-C_6\text{烯基})$ 、 $-NH(C_2-C_6\text{炔基})$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、5-至10-元杂芳基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 或 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(5\text{-至}10\text{-元杂芳基})$; 其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-O(C_2-C_6\text{烯基})$ 、 $-O(C_2-C_6\text{炔基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_2-C_6\text{烯基})$ 、 $-NH(C_2-C_6\text{炔基})$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、5-至10-元杂芳基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 或 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(5\text{-至}10\text{-元杂芳基})$ 任选被一个或多个 R^{N2a} 取代;

各 R^{N2a} 独立地为氧基、卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(=$

0)O(C₁-C₆烷基)、-NHC(=O)O(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(C₆-C₁₀芳基)或-(C₁-C₆烷基)-(5-至10-元杂芳基);其中所述C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、-NHC(=O)O(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(C₆-C₁₀芳基)或-(C₁-C₆烷基)-(5-至10-元杂芳基)任选被一个或多个R^{N2ab}取代;和

各R^{N2ab}独立地为氧基、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-C(=O)H、-C(=O)OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、-NHC(=O)O(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆烷基)或-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

R¹是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选被一个或多个R^{1S}取代;

各R^{1S}独立地为卤素;

各R²独立地为H、卤素、氰基、-NH₂、C₁-C₆烷基、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基,其中所述C₁-C₆烷基和-NH(C₁-C₆烷基)任选被一个或多个R^{2S}取代,

各R^{2S}独立地为卤素、-O(C₁-C₆烷基)或-NH₂;

各R^{2a}独立地为C₁-C₆烷基或-(CH₂)₀₋₃-C₃-C₁₂环烷基;

R^{N2}是C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个R^{N2a}取代;和

各R^{N2a}独立地为卤素、氰基、-OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₂环烷基、-C(=O)O(C₁-C₆烷基),其中所述C₁-C₆烷基任选被一个或多个R^{N2ab}取代;和

各R^{N2ab}独立地为-C(=O)O(C₁-C₆烷基)。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

A₂是S, A₃是CR², 且A₄是CR²;或

A₂是CR², A₃是CR², 且A₄是S;或

A₂是N, A₃是NR^{2a}, 且A₄是CR²;或

A₂是O, A₃是CR², 且A₄是CR²;或

A₂是NR^{2a}, A₃是N, 且A₄是CR²;或

A₂是N, A₃是CR², 且A₄是NR^{2a};或

A₂是CR², A₃是N, 且A₄是NR^{2a};或

A₂是CR², A₃是NR^{2a}, 且A₄是N;或

A₂是CR², A₃是CR², 且A₄是O。

4. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中R²独立地为H、卤素、氰基、-NH₂、C₁-C₆烷基、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基,其中所述C₁-C₆烷基和-NH(C₁-C₆烷基)任选被一个或多个R^{2S}取代。

5. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中R²独立地为H、卤素(如氯或溴)、氰基、-

NH_2 、 C_1 - C_6 烷基(如甲基、乙基或丙基)、 $-\text{O}$ (C_1 - C_6 烷基)(如 $-\text{O}$ -甲基或 $-\text{O}$ -乙基)、 $-\text{NH}$ (C_1 - C_6 烷基)(如 $-\text{NH}$ -甲基、 $-\text{NH}-\text{CD}_3$ 、 $-\text{NH}$ -乙基或 $-\text{NH}$ -异丙基)、 $-\text{N}$ (C_1 - C_6 烷基)₂(如 $-\text{N}(\text{Me})(\text{Et})$)、 C_3 - C_{12} 环烷基(如环丙基),其中所述 C_1 - C_6 烷基和 $-\text{NH}$ (C_1 - C_6 烷基)任选被一个或多个 $\text{R}^{2\text{S}}$ 取代(如 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}$ -甲基、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$)。

6. 根据权利要求1至4任一项所述的化合物,其中 R^2 独立地为 H 、氯、溴、氰基、 $-\text{NH}_2$ 、甲基、乙基、丙基、 $-\text{O}$ -甲基、 $-\text{O}$ -乙基、 $-\text{NH}$ -甲基、 $-\text{NH}-\text{CD}_3$ 、 $-\text{NH}$ -乙基、 $-\text{NH}$ -异丙基、 $-\text{N}(\text{Me})(\text{Et})$ 、环丙基、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}$ -甲基、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 。

7. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中各 $\text{R}^{2\text{a}}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基或 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_3$ - C_{12} 环烷基。

8. 根据权利要求1至6任一项所述的化合物,其中各 $\text{R}^{2\text{a}}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基(如甲基、乙基、异丙基)或 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_3$ - C_{12} 环烷基(如环丙基或环丁基)。

9. 根据权利要求1至6任一项所述的化合物,其中各 $\text{R}^{2\text{a}}$ 独立地为甲基、乙基、异丙基、环丙基或环丁基。

10. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中 R^1 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_3 - C_7 环烷基,其中 C_1 - C_6 烷基任选被一个或多个 $\text{R}^{1\text{S}}$ 取代。

11. 根据权利要求1至9任一项所述的化合物,其中 R^1 是 C_1 - C_6 烷基(如甲基、乙基或异丙基)、 C_2 - C_6 烯基(如异丙烯基)、 C_3 - C_7 环烷基(如环丙基),或任选被一个或多个 $\text{R}^{1\text{S}}$ 取代的 C_6 烷基(例如氟甲基)。

12. 根据权利要求1至9任一项所述的化合物,其中 R^1 是甲基、乙基、异丙基、异丙烯基、环丙基或氟甲基。

13. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中两个 R^{a} 都是 H ,或两个 R^{a} 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基。

14. 根据权利要求1至12任一项所述的化合物,其中两个 R^{a} 都是 H ,或两个 R^{a} 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_7 环烷基。

15. 根据权利要求1至12任一项所述的化合物,其中两个 R^{a} 都是 H ,或两个 R^{a} 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基。

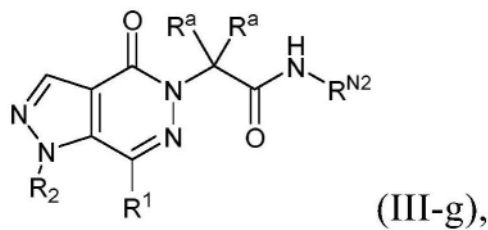
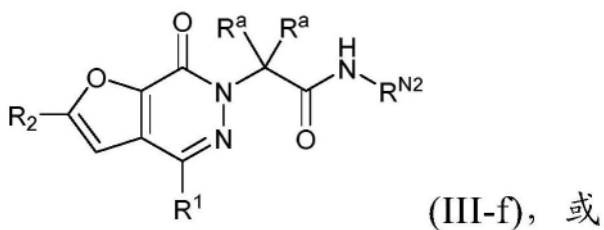
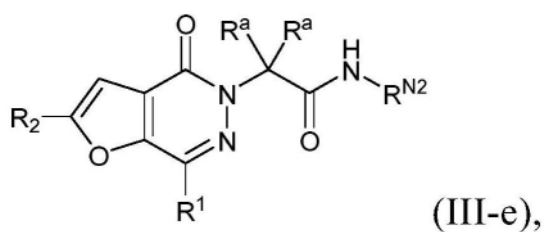
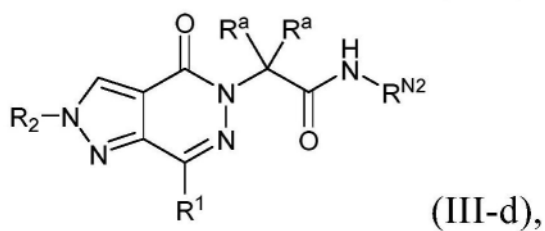
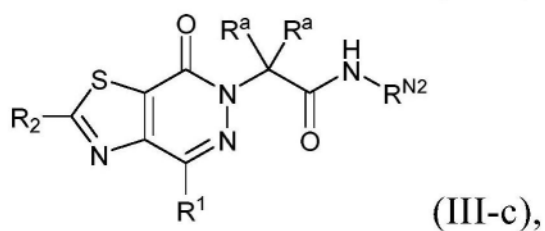
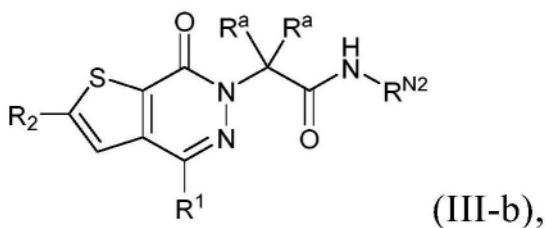
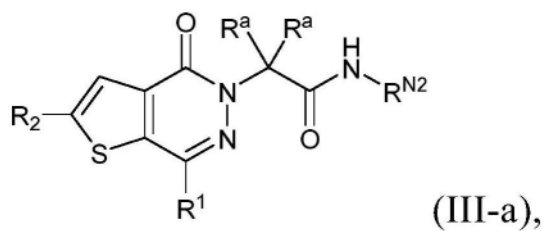
16. 根据权利要求1至12任一项所述的化合物,其中两个 R^{a} 都是 H ,或两个 R^{a} 与它们连接至的原子一起形成环丙基。

17. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中 $\text{R}^{\text{N}2}$ 是 C_3 - C_{12} 环烷基(如环丁基)、3-至12-元杂环烷基(如哌啶基、八氢吡啶-8-基或氧杂螺[3.3]庚-6-基)或5-至10-元杂芳基(如噁唑基、嘧啶基或三唑基吡啶基),其中所述 C_3 - C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 $\text{R}^{\text{N}2\text{a}}$ 取代。

18. 根据权利要求1至16任一项所述的化合物,其中 $\text{R}^{\text{N}2}$ 是环丁基、哌啶基、八氢吡啶-8-基、氧杂螺[3.3]庚-6-基、噁唑基、嘧啶基或三唑基吡啶基,各自任选被一个或多个 $\text{R}^{\text{N}2\text{a}}$ 取代。

19. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中 $\text{R}^{\text{N}2\text{a}}$ 独立地为卤素(如 F 或 Cl)、氰基、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基(如甲基)、 C_3 - C_{12} 环烷基(如环丙基或环丁基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (C_1 - C_6 烷基)(如 $-\text{COO}$ -乙基),其中所述 C_1 - C_6 烷基(如甲基)任选被一个或多个 $\text{R}^{\text{N}2\text{ab}}$ 取代(如 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (C_1 - C_6 烷基),特别是 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (乙基))。

20. 根据前述权利要求任一项所述的化合物, 其是式 (III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d)、(III-e)、(III-f) 或 (III-g) 的化合物:



或其前药、溶剂合物或可药用盐。

21. 根据权利要求1至19任一项所述的化合物, 其为式 (III-b)、式 (III-d) 或式 (III-e)

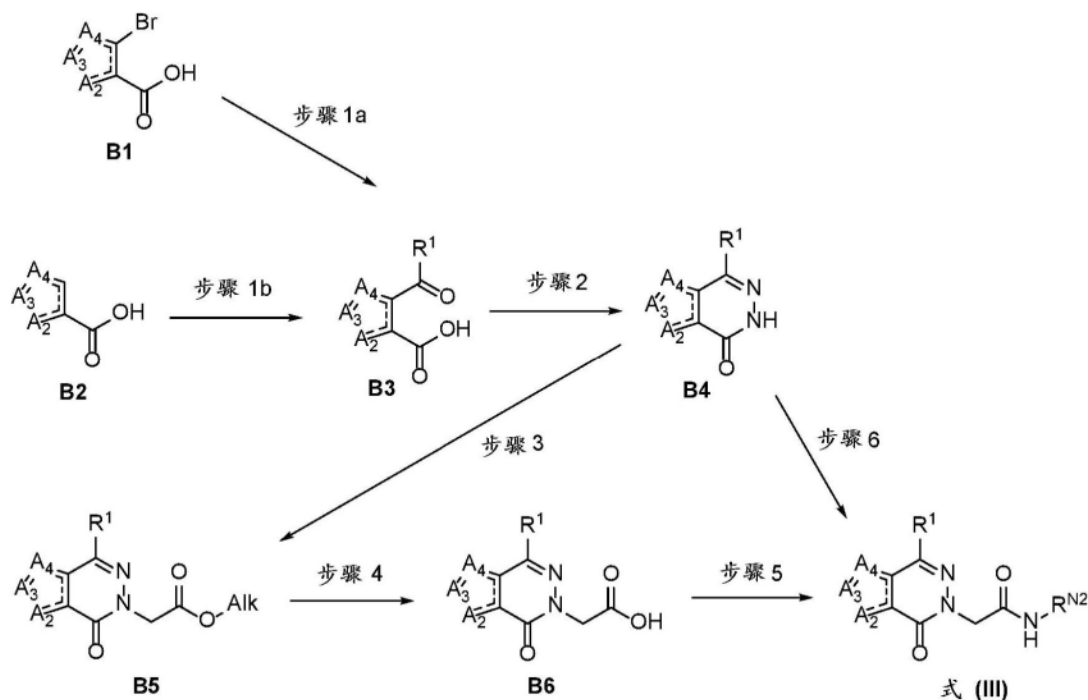
的化合物。

22. 根据权利要求1至19任一项所述的化合物, 其为式 (III-e) 的化合物。

23. 根据前述权利要求任一项所述的化合物, 其中所述化合物选自表1中描述的化合物及其前药和可药用盐。

24. 一种化合物, 其是根据前述权利要求任一项所述的化合物的同位素衍生物。

25. 一种制备根据前述权利要求任一项所述的式 (III) 的化合物的方法, 其包括:



26. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1至24任一项所述的化合物和可药用稀释剂或载体。

27. 一种抑制炎症小体活性的方法, 其包括使细胞与有效量的根据权利要求1至24任一项所述的化合物接触; 任选地, 所述炎症小体是NLRP3炎症小体, 并且所述活性是在体外或在体内。

28. 一种在有需要的受试者中治疗或预防疾病或障碍的方法, 其包括向所述受试者施用根据权利要求1至24任一项所述的化合物或根据权利要求26所述的药物组合物。

29. 根据权利要求1至24任一项所述的化合物或根据权利要求26所述的药物组合物, 其用于抑制炎症小体活性; 任选地, 其中所述炎症小体是NLRP3炎症小体, 并且所述活性是在体外或在体内。

30. 根据权利要求1至24任一项所述的化合物或根据权利要求26所述的药物组合物, 其用于治疗或预防疾病或障碍。

31. 根据权利要求1至24任一项所述的化合物在用于抑制炎症小体活性的药剂制造中的用途; 任选地, 所述炎症小体是NLRP3炎症小体, 并且所述活性是在体外或在体内。

32. 根据权利要求1至24任一项所述的化合物在用于治疗或预防疾病或障碍的药剂制造中的用途。

33. 根据权利要求27至32任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中

所述疾病或障碍与牵涉的炎症小体活性有关联；任选地，所述疾病或障碍是牵涉炎症小体活性的疾病或障碍。

34. 根据权利要求27至32任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述疾病或障碍是炎性障碍、自身炎症性障碍、自身免疫障碍、神经退行性疾病或癌症。

35. 根据权利要求27至34任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述疾病或障碍是炎性障碍、自身炎症性障碍或自身免疫障碍；任选地，所述疾病或障碍选自冷吡啉相关自身炎症综合征 (CAPS；例如家族性寒冷型自身炎症综合征 (FCAS)、Muckle-Well's综合征 (MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节 (CINCA) 综合征/新生儿发病多系统炎性疾病 (NOMID))、家族性地中海热 (FMF)、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、慢性肾病 (CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病 (例如痤疮) 和在蛋白质错误折叠疾病 (例如朊病毒病) 中出现的神经炎症。

36. 根据权利要求27至34任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述疾病或障碍是神经退行性疾病；任选地，所述疾病或障碍是帕金森氏病或阿尔茨海默氏病。

37. 根据权利要求27至34任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述疾病或障碍是癌症；任选地，所述癌症是转移癌、脑癌、胃肠癌、皮肤癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌或结直肠腺癌。

38. 根据权利要求27至34任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述疾病或障碍是炎性疾病。

39. 根据权利要求38所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述炎性疾病与感染相关。

40. 根据权利要求39所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述感染是病毒感染。

41. 根据权利要求40所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述病毒感染由单链RNA病毒引起。

42. 根据权利要求41所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述单链RNA病毒是冠状病毒。

43. 根据权利要求42所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV2)。

44. 根据权利要求38所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述炎性疾病与由导致2019新型冠状病毒病 (COVID-19) 的SARS-CoV 2引起的感染相关。

45. 根据权利要求38所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述炎性疾病包含细胞因子释放综合征 (CRS)。

46. 根据权利要求45所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述CRS与COVID-19相关。

47. 根据权利要求45所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述CRS与过继细胞疗法相关。

48. 根据权利要求47所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途，其中所述过继细

胞疗法包含嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法。

双环酞嗪-1(2H)-酮衍生物和相关用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年1月7日提交的美国临时申请号63/297,444的优先权,其全部内容经此引用并入本文。

背景技术

[0003] 自身免疫病与促炎因子的过度产生有关。促炎因子之一是由活化的巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞和先天免疫系统的其它组成部分,如树突细胞产生的白细胞介素-1(IL-1)。IL-1参与各种细胞活动,包括细胞增殖、分化和凋亡(Masters, S.L. 等人, Annu. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68)。

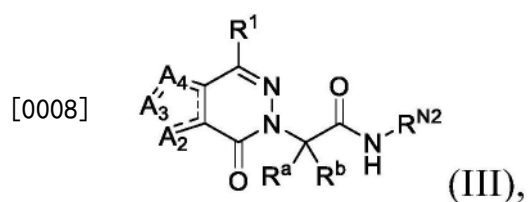
[0004] 在人类中,22种NLR蛋白质根据它们的N端结构域分成四个NLR亚家族。NLRA含有CARD-AT结构域,NLRB(NAIP)含有BIR结构域,NLRC(包括NOD1和NOD2)含有CARD结构域,且NLRP含有pyrin结构域。多个NLR家族成员与炎症小体形成有关。

[0005] 尽管炎症小体活化看似已经演化为对病原体的宿主免疫的重要组成部分,但NLRP3炎症小体的独特之处在于其响应内源性无菌危险信号而活化的能力。已经阐明许多这样的无菌信号,并且它们的形成与特定疾病状态有关。例如,在痛风患者中发现的尿酸晶体是NLRP3活化的有效触发器。类似地,在动脉粥样硬化患者中发现的胆固醇晶体也可促进NLRP3活化。对无菌危险信号作为NLRP3活化剂的作用的认知得出IL-1和IL-18牵涉种类繁多的病理生理适应症,包括代谢障碍、生理障碍、炎症障碍、血液障碍和免疫障碍。

[0006] 本公开源于提供用于特异性调控NLRP3依赖性细胞过程的另外化合物的需要。特别地,与现有化合物相比具有改进的物理化学、药理学和药性质的化合物是理想的。

发明内容

[0007] 在一些方面,本公开涉及式(III)的化合物:



[0009] 或其前药、溶剂合物或可药用盐,其中:

[0010] 各  独立地为单键或双键,视化合价所允许;

[0011] A_2 是 CR^2 、N、 NR^{2a} 、O 或 S, 视化合价所允许;

[0012] A_3 是 CR^2 、N、 NR^{2a} 、O 或 S, 视化合价所允许;

[0013] A_4 是 CR^2 、N、 NR^{2a} 、O 或 S, 视化合价所允许;

[0014] 其中 A_2 、 A_3 或 A_4 的至少一个是 N、 NR^{2a} 、O 或 S, 条件是当 A_2 是 S 时, A_4 是 CR^2 、 NR^{2a} 、O 或 S;

[0015] R^1 是 H、-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_3 - C_{12} 环烷基, 其中所述 -N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_3 - C_{12} 环烷基任选被一个或多个 R^{1S} 取代;

[0016] 各 R^{1S} 独立地为卤素、氰基、-OH或 C_1 - C_6 烷基；

[0017] 各 R^2 独立地为H、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-NO₂、-C(=O)NH₂、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基，其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{2S} 取代；

[0018] 或两个 R^2 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基或3-至12-元杂环烷基，其中所述 C_3 - C_{12} 环烷基或3-至12-元杂环烷基任选被一个或多个 R^{2S} 取代；

[0019] 各 R^{2S} 独立地为卤素、-OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂或 C_3 - C_{12} 环烷基；

[0020] 各 R^{2a} 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤烷基、-(CH₂)₀₋₃-(C_3 - C_{12} 环烷基)或-(CH₂)₀₋₃-(3-至12-元杂环烷基)；

[0021] 各 R^a 独立地为H或 C_1 - C_6 烷基；或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基；

[0022] R^{N2} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、-O-(C_1 - C_6 烷基)、-O-(C_2 - C_6 烯基)、-O-(C_2 - C_6 炔基)、-NH-(C_1 - C_6 烷基)、-NH-(C_2 - C_6 烯基)、-NH-(C_2 - C_6 炔基)、 C_3 - C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、-(C_1 - C_6 烷基)-(C_3 - C_{12} 环烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-(C_6 - C_{10} 芳基)或-(C_1 - C_6 烷基)-(5-至10-元杂芳基)；其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、-O-(C_1 - C_6 烷基)、-O-(C_2 - C_6 烯基)、-O-(C_2 - C_6 炔基)、-NH-(C_1 - C_6 烷基)、-NH-(C_2 - C_6 烯基)、-NH-(C_2 - C_6 炔基)、 C_3 - C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、-(C_1 - C_6 烷基)-(C_3 - C_{12} 环烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-(C_6 - C_{10} 芳基)或-(C_1 - C_6 烷基)-(5-至10-元杂芳基)任选被一个或多个 R^{N2a} 取代；

[0023] 各 R^{N2a} 独立地为氧基、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-C(=O)H、-C(=O)OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(=O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基)、-NHC(=O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(=O)₂(C_1 - C_6 烷基)、-S(=O)₂N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、-(C_1 - C_6 烷基)-(C_3 - C_{12} 环烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-(C_6 - C_{10} 芳基)或-(C_1 - C_6 烷基)-(5-至10-元杂芳基)；其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(=O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基)、-NHC(=O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(=O)₂(C_1 - C_6 烷基)、-S(=O)₂N(C_1 - C_6 烷基)₂、 C_3 - C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、-(C_1 - C_6 烷基)-(C_3 - C_{12} 环烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-(C_6 - C_{10} 芳基)或-(C_1 - C_6 烷基)-(5-至10-元杂芳基)任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代；和

[0024] 各 R^{N2ab} 独立地为氧基、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-C(=O)H、-C(=O)OH、-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(=O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基)、-NHC(=O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(=O)₂(C_1 - C_6 烷基)或-S(=O)₂N(C_1 - C_6 烷基)₂。

[0025] 在一些方面，本公开提供通过如本文所述的制备化合物的方法可获得或已获得的化合物。

[0026] 在一些实施方案中,本公开提供一种药物组合物,其包含本文所述的化合物和一种或多种可药用载体或赋形剂。

[0027] 在一些方面,本公开提供如本文所述的中间体,其适用于如本文所述的制备化合物的方法。

[0028] 在一些方面,本公开提供一种抑制炎症小体(例如NLRP3炎症小体)活性(例如体外或体内)的方法,其包括使细胞与有效量的本公开的化合物接触。

[0029] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防本文公开的疾病或障碍的方法,其包括向所述受试者施用本公开的化合物或本公开的药物组合物。

[0030] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防本文公开的疾病或障碍的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或本公开的药物组合物。

[0031] 在一些方面,本公开提供用于抑制炎症小体(例如NLRP3炎症小体)活性(例如体外或体内)的本公开的化合物。

[0032] 在一些方面,本公开提供用于治疗或预防本文公开的疾病或障碍的本公开的化合物或其可药用盐。

[0033] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物在用于抑制炎症小体(例如NLRP3炎症小体)活性(例如体外或体内)的药剂制造中的用途。

[0034] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物在用于治疗或预防本文公开的疾病或障碍的药剂制造中的用途。

[0035] 在一些方面,本公开提供一种制备本公开的化合物的方法。

[0036] 在一些方面,本公开提供一种化合物的方法,其包括一个或多个本文所述的步骤。

[0037] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义。在说明书中,单数形式也包括复数,除非上下文另有明确规定。尽管在本公开的实践或测试中可使用与本文中描述的那些类似或等效的方法和材料,但下面描述了合适的方法和材料。本文提到的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献经此引用并入本文。本文引用的参考文献并非被承认为所要求保护的发明的现有技术。在冲突的情况下,以本说明书,包括定义为准。此外,材料、方法和实施例仅是示例性的并且无意构成限制。在本文公开的化合物的化学结构和名称之间冲突的情况下,以化学结构为准。

[0038] 本公开的其它特征和优点从以下具体实施方式和权利要求书中显而易见。

具体实施方式

[0039] 自身免疫病与促炎因子的过度产生有关。促炎因子之一是由活化的巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞和先天免疫系统的其它组成部分,如树突细胞产生的白细胞介素-1(IL-1),其参与各种细胞活动,包括细胞增殖、分化和凋亡(Masters, S.L.等人, Annu.Rev.Immunol.2009.27:621-68)。

[0040] 自身免疫病与促炎因子的过度产生有关。促炎因子之一是由活化的巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞和先天免疫系统的其它组成部分,如树突细胞产生的白细胞介素-1(IL-1),其参与各种细胞活动,包括细胞增殖、分化和凋亡(Masters, S.L.等人, Annu.Rev.Immunol.2009.27:621-68)。

[0041] 来自IL-1家族的细胞因子是高活性的,并且作为炎症的重要中介,主要与急性和慢性炎症相关(Sims J.等人,Nature Reviews Immunology10,89-102(2010年2月))。IL-1的过度产生被认为是一些自身免疫病和自身炎症性疾病的中介。自身炎症性疾病的特征在于不存在自身抗体、感染或抗原特异性T淋巴细胞的情况下反复和无端的发炎。

[0042] IL-1超家族的促炎细胞因子包括IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18和IL-36 α 、 β 、 λ 并响应病原体 and 作为宿主先天免疫反应的一部分的其它细胞应激源产生。不同于通过由内质网和高尔基体组成的标准细胞分泌部加工和释放的许多其它分泌细胞因子,IL-1家族成员缺乏内质网进入所需的前导序列,因此在翻译后保留在细胞内。此外,IL-1 β 、IL-18和IL-36 α 、 β 、 λ 作为前细胞因子(procytokines)合成,其需要蛋白水解活化才能变成最佳配体以结合到靶细胞上的其同源受体上。

[0043] 在IL-1 α 、IL-1 β 和IL-18的情况下,现在认识到,被称为炎症小体的多亚基蛋白复合物负责活化IL-1 β 和IL-18的前体(proforms)并负责细胞外释放这些细胞因子。炎症小体复合物通常由传感器分子,如NLR(核苷酸寡聚化结构域(Nucleotide-Oligomerisation Domain)(NOD)样受体)、衔接分子ASC(含有CARD(半胱天冬酶募集结构域)的凋亡相关斑点样蛋白)和procaspase-1组成。响应各种“危险信号”,包括病原体相关分子模式(PAMPs)和危险相关分子模式(DAMPs),炎症小体的亚基寡聚化以在细胞内形成超分子结构。PAMPs包括如肽聚糖、病毒DNA或RNA和细菌DNA或RNA之类的分子。另一方面,DAMPs由范围广泛的内源性或外源性无菌触发器组成,包括尿酸单钠晶体、二氧化硅、明矾、石棉、脂肪酸、神经酰胺、胆固醇结晶和 β -淀粉样肽聚集体。炎症小体平台的组装促进procaspase-1的自催化,以产生对pro-IL-1 β 和pro-IL-18的活化和释放负责的高活性半胱氨酸蛋白酶。因此,仅响应炎症小体传感器(其检测和响应于特异性分子危险信号)实现这些高度炎性细胞因子的释放。

[0044] 在人类中,22种NLR蛋白质根据它们的N端结构域分成四个NLR亚家族。NLRA含有CARD-AT结构域,NLRB(NAIP)含有BIR结构域,NLRC(包括NOD1和NOD2)含有CARD结构域,且NLRP含有pyrin结构域。多个NLR家族成员与炎症小体形成有关,包括NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRP7、NLRP12和NLRC4(IPAF)。

[0045] 另外两种结构上不同的含PYHIN结构域的炎症小体结构(含pyrin和HIN结构域的蛋白质),即Absent in Melanoma 2(AIM2)和IFN λ 诱导蛋白16(IFI16)(Latz等人,Nat Rev Immunol 2013 13(6)397-311)充当细胞内DNA传感器。Pyrin(由MEFV基因编码)代表与proIL-1 β 活化有关的另一类型的炎症小体平台(Chae等人,Immunity 34,755-768,2011)。

[0046] 要求组装炎症小体平台以实现IL-1 β 和IL-18的活化和从单核细胞和巨噬细胞释放确保了通过两步法小心地筹划它们的生成。首先,细胞必须遇到启动配体(如TLR4受体配体LPS或炎性细胞因子如TNF α),这导致NLRP3、pro-IL-1 β 和pro-IL-18的NF κ B依赖性转录。新翻译的前细胞因子保留在细胞内并且无活性,除非生成的细胞遇到第二个信号以导致炎症小体支架的活化和procaspase-1的成熟。

[0047] 除pro-IL-1 β 和pro-IL-18的蛋白水解活化外,活性半胱天冬酶-1还通过gasdermin-D的裂解触发被称为细胞焦亡的一种形式的炎性细胞死亡。细胞焦亡能随警报素分子(alarmin molecules)(促进炎症和激活先天性和适应性免疫的化合物),如高迁移率族蛋白1(HMGB1)、IL-33和IL-1 α 的释放外化IL-1 β 和IL-18的成熟形式。

[0048] 尽管炎症小体活化看似已经演化为对病原体的宿主免疫的重要组成部分,但NLRP3炎症小体的独特之处在于其响应内源性无菌危险信号而活化的能力。已经阐明许多这样的无菌信号,并且它们的形成与特定疾病状态有关。例如,在痛风患者中发现的尿酸晶体是NLRP3活化的有效触发器。类似地,在动脉粥样硬化患者中发现的胆固醇晶体也可促进NLRP3活化。对无菌危险信号作为NLRP3活化剂的作用的认知得出IL-1 β 和IL-18牵涉种类繁多的病理生理适应症,包括代谢障碍、生理障碍、炎症障碍、血液障碍和免疫障碍。

[0049] 与人类疾病的关联性的最好例证是以下发现:导致功能获得性的NLRP3基因中的突变造成一系列自身炎症性状况,统称为冷吡啉相关周期性综合征(cryopyrin-associated periodic syndromes) (CAPS),包括家族性寒冷型自身炎症综合征(familial cold autoinflammatory syndrome) (FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)和新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID) (Hoffman等人,Nat Genet.29(3) (2001) 301-305)。同样地,无菌中介诱发的NLRP3活化已牵涉范围广泛的障碍,包括关节退变(痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎)、心血管代谢(2型糖尿病、动脉粥样硬化、高血压)、中枢神经系统(阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、多发性硬化症)、胃肠道(克罗恩病、溃疡性结肠炎)、肺(慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、特发性肺纤维化)和肝(纤维化、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH))。进一步相信,NLRP3活化促进肾脏炎症并因此对慢性肾病(CKD)做出贡献。

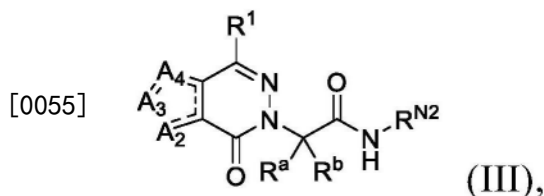
[0050] IL-1涉及对发病机理做出贡献的疾病的当前治疗选择包括IL-1受体拮抗剂阿那白滞素、IL-1受体和IL-1受体辅助蛋白的胞外域的含Fc的融合构造(利纳西普)和抗-IL-1 β 单克隆抗体卡那单抗(canakinumab)。例如,卡那单抗被许可用于CAPS、肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征(TRAPS)、高免疫球蛋白D综合征(HIDS)/甲羟戊酸激酶缺乏症(MKD)、家族性地中海热(FMF)和痛风。

[0051] 一些小分子已被报道抑制NLRP3炎症小体的功能。格列本脲例如是NLRP3活化的特异性抑制剂,尽管是在体内不可能达到的微摩尔浓度下。非特异性试剂,如小白菊内酯(parthenolide)、Bay 11-7082和3,4-亚甲二氧基- β -硝基苯乙烯被报道损害NLRP3活化,但预计由于它们享有共同的结构特征(由通过被吸电子基团取代而活化的烯烃组成)而具有有限的治疗效用;这可导致不合意地形成与带有蛋白质的硫醇基团的共价加合物。许多天然产品,例如 β -羟基丁酸酯、萝卜硫素(sulforaphane)、槲皮素和丹酚酸也被报道抑制NLRP3活化。同样地,其它分子靶的许多效应物/调制剂已被报道损害NLRP3活化,包括G-蛋白偶联受体TGR5的激动剂、钠-葡萄糖共转运的抑制剂epigliflozin、多巴胺受体拮抗剂A-68930、5-羟色胺再摄取抑制剂氟西汀、芬那酯(fenamate)非甾体抗炎药和 β -肾上腺素能受体阻滞剂奈必洛尔。这些分子作为用于慢性治疗NLRP3依赖性炎症障碍的治疗剂的效用仍有待确立。

[0052] 本公开涉及可用于特异性调控NLRP3依赖性细胞过程的化合物。特别地,需要与现有NLRP3调控化合物相比具有改进的物理化学、药理学和药学性质的化合物。

[0053] 本公开的化合物

[0054] 在一些方面,本公开涉及式(III)的化合物:



[0056] 或其前药、溶剂合物或可药用盐,其中:

[0057] 各  独立地为单键或双键,视化合价所允许;

[0058] A_2 是 CR^2 、N、 NR^{2a} 、O 或 S,视化合价所允许;

[0059] A_3 是 CR^2 、N、 NR^{2a} 、O 或 S,视化合价所允许;

[0060] A_4 是 CR^2 、N、 NR^{2a} 、O 或 S,视化合价所允许;

[0061] 其中 A_2 、 A_3 或 A_4 的至少一个是 N、 NR^{2a} 、O 或 S,条件是当 A_2 是 S 时, A_4 是 CR^2 、 NR^{2a} 、O 或 S;

[0062] R^1 是 H、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$,其中所述 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 任选被一个或多个 R^{1S} 取代;

[0063] 各 R^{1S} 独立地为卤素、氰基、 $-OH$ 或 $C_1-C_6\text{烷基}$;

[0064] 各 R^2 独立地为 H、卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或 5-至10-元杂芳基,其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或 5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{2S} 取代,

[0065] 或两个 R^2 与它们连接至的原子一起形成 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 或 3-至12-元杂环烷基,其中所述 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 或 3-至12-元杂环烷基任选被一个或多个 R^{2S} 取代;

[0066] 各 R^{2S} 独立地为卤素、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$;

[0067] 各 R^{2a} 独立地为 H、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤烷基}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 或 $-(CH_2)_{0-3}-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$;

[0068] 各 R^a 独立地为 H 或 $C_1-C_6\text{烷基}$;或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$;

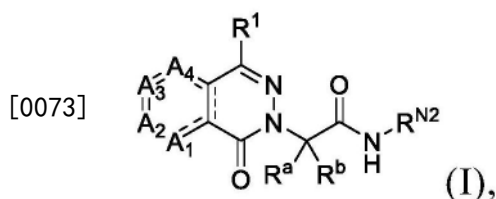
[0069] R^{N2} 是 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_6\text{烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_6\text{炔基})$ 、 $-NH-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH-(C_2-C_6\text{烯基})$ 、 $-NH-(C_2-C_6\text{炔基})$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、5-至10-元杂芳基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 或 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(5\text{-至}10\text{-元杂芳基})$;其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-O-(C_2-C_6\text{烯基})$ 、 $-O-(C_2-C_6\text{炔基})$ 、 $-NH-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH-(C_2-C_6\text{烯基})$ 、 $-NH-(C_2-C_6\text{炔基})$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、5-至10-元杂芳基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 或 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(5\text{-至}10\text{-元杂芳基})$ 任选被一个或多个 R^{N2a} 取代;

[0070] 各 R^{N2a} 独立地为氧基、卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(=O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})$

)₂、C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(C₆-C₁₀芳基)或-(C₁-C₆烷基)-(5-至10-元杂芳基);其中所述C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、-NHC(=O)O(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(C₆-C₁₀芳基)或-(C₁-C₆烷基)-(5-至10-元杂芳基)任选被一个或多个R^{N2ab}取代;和

[0071] 各R^{N2ab}独立地为氧基、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-C(=O)H、-C(=O)OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、-NHC(=O)O(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆烷基)或-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂。

[0072] 在一些方面,本公开涉及式(I)的化合物:



[0074] 或其前药、溶剂合物或可药用盐,其中:

[0075] 各  独立地为单键或双键,视化合价所允许;

[0076] A₁是不存在,CR²、N、NR^{2a}、O或S,视化合价所允许;

[0077] A₂是CR²、N、NR^{2a}、O或S,视化合价所允许;

[0078] A₃是CR²、N、NR^{2a}、O或S,视化合价所允许;

[0079] A₄是CR²、N、NR^{2a}、O或S,视化合价所允许,

[0080] 其中A₁、A₂、A₃或A₄的至少一个是N、NR^{2a}、O或S;

[0081] R¹是H、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₃-C₁₂环烷基,其中所述-N(C₁-C₆烷基)₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₃-C₁₂环烷基任选被一个或多个R^{1S}取代;

[0082] 各R^{1S}独立地为卤素、氰基、-OH或C₁-C₆烷基;

[0083] 各R²独立地为H、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-NO₂、-C(=O)NH₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个R^{2S}取代,

[0084] 或两个R₂与它们连接至的原子一起形成C₃-C₁₂环烷基或3-至12-元杂环烷基,其中所述C₃-C₁₂环烷基或3-至12-元杂环烷基任选被一个或多个R^{2S}取代;

[0085] 各R^{2S}独立地为卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂或C₃-C₁₂环烷基;

[0086] 各R^{2ax}独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤烷基、-(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₁₂环烷基)或-(CH₂)₀₋₃-(3-至12-元杂环烷基);

[0087] 各R^a独立地为H或C₁-C₆烷基;或两个R^a与它们连接至的原子一起形成C₃-C₁₂环

基;

[0088] R^{N1} 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0089] R^{N2} 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、-O- (C_1-C_6 烷基)、-O- (C_2-C_6 烯基)、-O- (C_2-C_6 炔基)、-NH- (C_1-C_6 烷基)、-NH- (C_2-C_6 烯基)、-NH- (C_2-C_6 炔基)、 C_3-C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、- (C_1-C_6 烷基) - (C_3-C_{12} 环烷基)、- (C_1-C_6 烷基) - (3-至12-元杂环烷基)、- (C_1-C_6 烷基) - (C_6-C_{10} 芳基) 或- (C_1-C_6 烷基) - (5-至10-元杂芳基);其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、-O- (C_1-C_6 烷基)、-O- (C_2-C_6 烯基)、-O- (C_2-C_6 炔基)、-NH- (C_1-C_6 烷基)、-NH- (C_2-C_6 烯基)、-NH- (C_2-C_6 炔基)、 C_3-C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、- (C_1-C_6 烷基) - (C_3-C_{12} 环烷基)、- (C_1-C_6 烷基) - (3-至12-元杂环烷基)、- (C_1-C_6 烷基) - (C_6-C_{10} 芳基) 或- (C_1-C_6 烷基) - (5-至10-元杂芳基) 任选被一个或多个 R^{N2a} 取代;

[0090] 各 R^{N2a} 独立地为氧基、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-C(=O)H、-C(=O)OH、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、-O (C_1-C_6 烷基)、-NH (C_1-C_6 烷基)、-N (C_1-C_6 烷基)₂、-C(=O) (C_1-C_6 烷基)、-C(=O)O (C_1-C_6 烷基)、-NHC(=O)O (C_1-C_6 烷基)、-S(=O)₂ (C_1-C_6 烷基)、-S(=O)₂N (C_1-C_6 烷基)₂、 C_3-C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、- (C_1-C_6 烷基) - (C_3-C_{12} 环烷基)、- (C_1-C_6 烷基) - (3-至12-元杂环烷基)、- (C_1-C_6 烷基) - (C_6-C_{10} 芳基) 或- (C_1-C_6 烷基) - (5-至10-元杂芳基);其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、-O (C_1-C_6 烷基)、-NH (C_1-C_6 烷基)、-N (C_1-C_6 烷基)₂、-C(=O) (C_1-C_6 烷基)、-C(=O)O (C_1-C_6 烷基)、-NHC(=O)O (C_1-C_6 烷基)、-S(=O)₂ (C_1-C_6 烷基)、-S(=O)₂N (C_1-C_6 烷基)₂、 C_3-C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5-至10-元杂芳基、- (C_1-C_6 烷基) - (C_3-C_{12} 环烷基)、- (C_1-C_6 烷基) - (3-至12-元杂环烷基)、- (C_1-C_6 烷基) - (C_6-C_{10} 芳基) 或- (C_1-C_6 烷基) - (5-至10-元杂芳基) 任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代;和

[0091] 各 R^{N2ab} 独立地为氧基、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-C(=O)H、-C(=O)OH、-O (C_1-C_6 烷基)、-NH (C_1-C_6 烷基)、-N (C_1-C_6 烷基)₂、-C(=O) (C_1-C_6 烷基)、-C(=O)O (C_1-C_6 烷基)、-NHC(=O)O (C_1-C_6 烷基)、-S(=O)₂ (C_1-C_6 烷基) 或-S(=O)₂N (C_1-C_6 烷基)₂;或

[0092] R^{N1} 和 R^{N2} 与它们连接至的原子一起形成任选被一个或多个 R^b 取代的3-至12-元杂环烷基;

[0093] 各 R^{b1} 独立地为氧基、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-C(=O)H、-C(=O)OH、 C_1-C_6 烷基、-O (C_1-C_6 烷基)、-NH (C_1-C_6 烷基)、-N (C_1-C_6 烷基)₂、-C(=O) (C_1-C_6 烷基)、-C(=O)O (C_1-C_6 烷基)、-NHC(=O)O (C_1-C_6 烷基)、-S(=O)₂ (C_1-C_6 烷基) 或-S(=O)₂N (C_1-C_6 烷基)₂,其中所述 C_1-C_6 烷基、-O (C_1-C_6 烷基)、-NH (C_1-C_6 烷基)、-N (C_1-C_6 烷基)₂、-C(=O) (C_1-C_6 烷基)、-C(=O)O (C_1-C_6 烷基)、-NHC(=O)O (C_1-C_6 烷基)、-S(=O)₂ (C_1-C_6 烷基) 或-S(=O)₂N (C_1-C_6 烷基)₂任选被一个或多个 R^{b1} 取代;和

[0094] 各 R^{b1} 独立地为氧基、卤素、氰基、-OH或-NH₂。

[0095] 在一些方面,本公开涉及式(III)的化合物,其中:

[0096] R^1 是 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基,其中所述 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基任选被一个或多个 R^{1S} 取代;

[0097] 各 R^{1S} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基;

[0098] 各 R^2 独立地为H、卤素、氰基、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_{12} 环烷基,其中所述 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_{12}

环烷基任选被一个或多个 R^{2S} 取代;

[0099] 各 R^{2S} 独立地为卤素、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 C_3-C_{12} 环烷基;

[0100] 各 R^{2a} 独立地为H、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤烷基}$ 或 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ 环烷基;

[0101] 各 R^a 独立地为H;或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3-C_{12} 环烷基;

[0102] R^{N2} 是3-至12-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述3-至12-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{N2a} 取代;和

[0103] 各 R^{N2a} 独立地为卤素、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或 C_3-C_{12} 环烷基。

[0104] 在一些方面,本公开涉及式(III)的化合物,其中:

[0105] R^1 是 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 或 $C_3-C_7\text{环烷基}$,其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 任选被一个或多个 R^{1S} 取代;

[0106] 各 R^{1S} 独立地为卤素;

[0107] 各 R^2 独立地为H、卤素、氰基、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_3-C_{12} 环烷基,其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 和 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 任选被一个或多个 R^{2S} 取代;

[0108] 各 R^{2S} 独立地为卤素、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-NH_2$;

[0109] 各 R^{2a} 独立地为 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ 环烷基;

[0110] R^{N2} 是 C_3-C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述 C_3-C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{N2a} 取代;

[0111] 各 R^{N2a} 独立地为卤素、氰基、 $-OH$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 C_3-C_{12} 环烷基、 $-C(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$,其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代;和

[0112] 各 R^{N2ab} 独立地为 $-C(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。

[0113] 要理解的是,对于式(III)的化合物, A_2 、 A_3 、 A_4 、 R^1 、 R^{1S} 、 R^2 、 R^{2S} 、 R^{2a} 、 n 、 R^a 、 R^{N2} 、 R^{N2a} 和 R^{N2ab} 在适用的情况下可以各自选自本文所述的基团,并且本文对 A_2 、 A_3 、 A_4 、 R^1 、 R^{1S} 、 R^2 、 R^{2S} 、 R^{2a} 、 n 、 R^a 、 R^{N2} 、 R^{N2a} 和 R^{N2ab} 任一个描述的任何基团在适用的情况下可以与本文对 A_2 、 A_3 、 A_4 、 R^1 、 R^{1S} 、 R^2 、 R^{2S} 、 R^{2a} 、 n 、 R^a 、 R^{N2} 、 R^{N2a} 和 R^{N2ab} 的其余一个或多个描述的任何基团组合。

[0114] 变量 A_2 、 A_3 和 A_4

[0115] 在一些实施方案中,各独立地为单键或双键,视化合价所允许。

[0116] 在一些实施方案中,各独立地为单键,视化合价所允许。

[0117] 在一些实施方案中,各独立地为双键,视化合价所允许。

[0118] 在一些实施方案中, A_2 是 CR^2 、 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S ,视化合价所允许。

[0119] 在一些实施方案中, A_2 是 CR^2 、 N 、 O 或 S 。

[0120] 在一些实施方案中, A_2 是 CR^2 。

[0121] 在一些实施方案中, A_2 是 CH 。

[0122] 在一些实施方案中, A_2 是 NR^{2a} 。

[0123] 在一些实施方案中, A_2 是 $N(CH_3)$ 。

[0124] 在一些实施方案中, A_2 是 N 、 O 或 S 。

[0125] 在一些实施方案中, A_2 是 N 。在一些实施方案中, A_2 是 O 。在一些实施方案中, A_2 是 S 。

- [0126] 在一些实施方案中, A_2 是 CH 、 $\text{N}(\text{CH}_3)$ 、 N 、 O 或 S , 视化合价所允许。
- [0127] 在一些实施方案中, A_3 是 CR^2 、 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 视化合价所允许。
- [0128] 在一些实施方案中, A_3 是 CR^2 、 N 、 O 或 S 。
- [0129] 在一些实施方案中, A_3 是 CR^2 。
- [0130] 在一些实施方案中, A_2 是 CH 、 $\text{C}(\text{Cl})$ 、 $\text{C}(\text{Br})$ 、 $\text{C}(\text{CN})$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 、 C (环丙基)、 $\text{C}(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))$ 、 $\text{C}(\text{NH}(\text{异丙基}))$ 、 $\text{C}(\text{NH}(\text{CH}_3))$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$ 、 $\text{C}(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2))$ 、 $\text{C}(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3))$ 、 $\text{C}(\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3))$ 、 C (异丙基)、 $\text{C}(\text{NH}_2)$ 、 $\text{C}(\text{OCH}_3)$ 、 $\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ 或 $\text{C}(\text{CH}_2\text{NH}_2)$ 。
- [0131] 在一些实施方案中, A_3 是 NR^{2a} 。
- [0132] 在一些实施方案中, A_3 是 $\text{N}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 N (异丙基)、 N (环丁基)、 N (环丙基)。
- [0133] 在一些实施方案中, A_3 是 N 、 O 或 S 。
- [0134] 在一些实施方案中, A_3 是 N 。在一些实施方案中, A_3 是 O 。在一些实施方案中, A_3 是 S 。
- [0135] 在一些实施方案中, A_2 是 $\text{N}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 N 、 N (异丙基)、 N (环丙基)、 N (环丁基)、 $\text{C}(\text{Cl})$ 、 $\text{C}(\text{Br})$ 、 $\text{C}(\text{CN})$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 、 C (环丙基)、 $\text{C}(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))$ 、 $\text{C}(\text{NH}(\text{异丙基}))$ 、 $\text{C}(\text{NH}(\text{CH}_3))$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$ 、 $\text{C}(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2))$ 、 $\text{C}(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3))$ 、 $\text{C}(\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3))$ 、 C (异丙基)、 $\text{C}(\text{NH}_2)$ 、 $\text{C}(\text{OCH}_3)$ 、 $\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{NH}_2)$ 或 CH , 视化合价所允许。
- [0136] 在一些实施方案中, A_4 是 CR^2 、 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 视化合价所允许。
- [0137] 在一些实施方案中, A_4 是 CR^2 、 N 、 O 或 S 。
- [0138] 在一些实施方案中, A_4 是 CR^2 。
- [0139] 在一些实施方案中, A_4 是 CH 。
- [0140] 在一些实施方案中, A_4 是 NR^{2a} 。
- [0141] 在一些实施方案中, A_4 是 $\text{N}(\text{CH}_3)$ 。
- [0142] 在一些实施方案中, A_4 是 N 、 O 或 S 。
- [0143] 在一些实施方案中, A_4 是 N 。在一些实施方案中, A_4 是 O 。在一些实施方案中, A_4 是 S 。
- [0144] 在一些实施方案中, A_4 是 CH 、 N 、 $\text{N}(\text{CH}_3)$ 、 O 或 S , 视化合价所允许。
- [0145] 在一些实施方案中, A_2 、 A_3 或 A_4 的至少一个是 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S 。
- [0146] 在一些实施方案中, A_2 、 A_3 或 A_4 的至少一个是 N 、 O 或 S 。
- [0147] 在一些实施方案中, A_2 是 S , A_3 是 CR^2 , 且 A_4 是 CR^2 。
- [0148] 在一些实施方案中, A_2 是 CR^2 , A_3 是 CR^2 , 且 A_4 是 S 。
- [0149] 在一些实施方案中, A_2 是 N , A_3 是 NR^{2a} , 且 A_4 是 CR^2 。
- [0150] 在一些实施方案中, A_2 是 O , A_3 是 CR^2 , 且 A_4 是 CR^2 。
- [0151] 在一些实施方案中, A_2 是 NR^{2a} , A_3 是 N , 且 A_4 是 CR^2 。
- [0152] 在一些实施方案中, A_2 是 N , A_3 是 CR^2 , 且 A_4 是 NR^{2a} 。
- [0153] 在一些实施方案中, A_2 是 CR^2 , A_3 是 N , 且 A_4 是 NR^{2a} 。
- [0154] 在一些实施方案中, A_2 是 CR^2 , A_3 是 NR^{2a} , 且 A_4 是 N 。
- [0155] 在一些实施方案中, A_2 是 CR^2 , A_3 是 CR^2 , 且 A_4 是 O 。
- [0156] 在一些实施方案中, A_4 是 CR^2 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 视化合价所允许。
- [0157] 在一些实施方案中, A_4 不是 N 。
- [0158] 在一些实施方案中, 当 A_2 是 S 时, A_4 是 CR^2 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 视化合价所允许。
- [0159] 在一些实施方案中, 当 A_2 是 S 时, A_4 不是 N 。

- [0160] 变量 R^1 和 R^{1S}
- [0161] 在一些实施方案中, R^1 是H。
- [0162] 在一些实施方案中, R^1 是 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_3-C_{12} 环烷基,其中所述 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_3-C_{12} 环烷基任选被一个或多个 R^{1S} 取代。
- [0163] 在一些实施方案中, R^1 是 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_3-C_7 环烷基,其中所述 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_3-C_7 环烷基任选被一个或多个 R^{1S} 取代。
- [0164] 在一些实施方案中, R^1 是任选被一个或多个 R^{1S} 取代的 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。
- [0165] 在一些实施方案中, R^1 是 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。
- [0166] 在一些实施方案中, R^1 是 $-N(CH_3)_2$ 。
- [0167] 在一些实施方案中, R^1 是任选被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0168] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0169] 在一些实施方案中, R^1 是丙基(例如异丙基)。
- [0170] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_1-C_6 烷基。
- [0171] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^{1S} 取代的丙基(例如异丙基)。
- [0172] 在一些实施方案中, R^1 是任选被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_2-C_6 烯基。
- [0173] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_2-C_6 烯基。
- [0174] 在一些实施方案中, R^1 是丙烯基(例如异丙烯基)。
- [0175] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_2-C_6 烯基。
- [0176] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^{1S} 取代的丙烯基(例如异丙烯基)。
- [0177] 在一些实施方案中, R^1 是任选被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_3-C_{12} 环烷基。
- [0178] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_3-C_{12} 环烷基。
- [0179] 在一些实施方案中, R^1 是 C_3-C_{12} 环烷基。
- [0180] 在一些实施方案中, R^1 是任选被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_3-C_7 环烷基。
- [0181] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_3-C_7 环烷基。
- [0182] 在一些实施方案中, R^1 是 C_3-C_7 环烷基。
- [0183] 在一些实施方案中, R^1 是环丙基。
- [0184] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^{1S} 取代的环丙基。
- [0185] 在一些实施方案中,至少一个 R^{1S} 是卤素。
- [0186] 在一些实施方案中,至少一个 R^{1S} 是F、Cl或Br。
- [0187] 在一些实施方案中,至少一个 R^{1S} 是F。
- [0188] 在一些实施方案中,至少一个 R^{1S} 是Cl。
- [0189] 在一些实施方案中,至少一个 R^{1S} 是Br。
- [0190] 在一些实施方案中,至少一个 R^{1S} 是氰基。
- [0191] 在一些实施方案中,至少一个 R^{1S} 是-OH。
- [0192] 在一些实施方案中,至少一个 R^{1S} 是 C_1-C_6 烷基。
- [0193] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_3-C_7 环烷基,其中 C_1-C_6 烷基任选被一个或多个 R^{1S} 取代。
- [0194] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基或异丙基)、 C_2-C_6 烯基(例如异丙烯基)、 C_3-C_7 环烷基(例如环丙基),或任选被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_6 烷基(例如氟甲基)。

- [0195] 在一些实施方案中, R^1 是甲基、乙基、异丙基、异丙烯基、环丙基或氟甲基。
- [0196] 变量 R^2 、 R^{2S} 和 R^{2a}
- [0197] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 H。
- [0198] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为卤素。
- [0199] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为氰基。
- [0200] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 -OH 或 -NH₂。
- [0201] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 -NO₂。
- [0202] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 -C(=O)NH₂。
- [0203] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基或 C₂-C₆ 炔基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基或 C₂-C₆ 炔基任选被一个或多个 R^{2S} 取代。
- [0204] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为任选被一个或多个 R^{2S} 取代的 C₁-C₆ 烷基。
- [0205] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 C₁-C₆ 烷基。
- [0206] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为被一个或多个 R^{2S} 取代的 C₁-C₆ 烷基。
- [0207] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为任选被一个或多个 R^{2S} 取代的 C₂-C₆ 烯基。
- [0208] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 C₂-C₆ 烯基。
- [0209] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为被一个或多个 R^{2S} 取代的 C₂-C₆ 烯基。
- [0210] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为任选被一个或多个 R^{2S} 取代的 C₂-C₆ 炔基。
- [0211] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 C₂-C₆ 炔基。
- [0212] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为被一个或多个 R^{2S} 取代的 C₂-C₆ 炔基。
- [0213] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 -O(C₁-C₆ 烷基)、-NH(C₁-C₆ 烷基) 或 -N(C₁-C₆ 烷基)₂, 其中所述 -O(C₁-C₆ 烷基)、-NH(C₁-C₆ 烷基) 或 -N(C₁-C₆ 烷基)₂ 任选被一个或多个 R^{2S} 取代。
- [0214] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为任选被一个或多个 R^{2S} 取代的 -O(C₁-C₆ 烷基)。
- [0215] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 -O(C₁-C₆ 烷基)。
- [0216] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为任选被一个或多个 R^{2S} 取代的 -NH(C₁-C₆ 烷基) 或 -N(C₁-C₆ 烷基)₂。
- [0217] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 -NH(C₁-C₆ 烷基) 或 -N(C₁-C₆ 烷基)₂。
- [0218] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 C₃-C₁₂ 环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-至10-元杂芳基, 其中所述 C₃-C₁₂ 环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{2S} 取代。
- [0219] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 C₃-C₇ 环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-至10-元杂芳基, 其中所述 C₃-C₇ 环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{2S} 取代。
- [0220] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为任选被一个或多个 R^{2S} 取代的 C₃-C₁₂ 环烷基。
- [0221] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 C₃-C₁₂ 环烷基。
- [0222] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为被一个或多个 R^{2S} 取代的 C₃-C₁₂ 环烷基。
- [0223] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为任选被一个或多个 R^{2S} 取代的 C₃-C₇ 环烷基。
- [0224] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为 C₃-C₇ 环烷基。
- [0225] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地为被一个或多个 R^{2S} 取代的 C₃-C₇ 环烷基。

- [0226] 在一些实施方案中,各 R^2 独立地为任选被一个或多个 R^{2S} 取代的3-至12-元杂环烷基。
- [0227] 在一些实施方案中,各 R^2 独立地为3-至12-元杂环烷基。
- [0228] 在一些实施方案中,各 R^2 独立地为被一个或多个 R^{2S} 取代的3-至12-元杂环烷基。
- [0229] 在一些实施方案中,各 R^2 独立地为任选被一个或多个 R^{2S} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基。
- [0230] 在一些实施方案中,各 R^2 独立地为 C_6 - C_{10} 芳基。
- [0231] 在一些实施方案中,各 R^2 独立地为被一个或多个 R^{2S} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基。
- [0232] 在一些实施方案中,各 R^2 独立地为任选被一个或多个 R^{2S} 取代的5-至10-元杂芳基。
- [0233] 在一些实施方案中,各 R^2 独立地为5-至10-元杂芳基。
- [0234] 在一些实施方案中,各 R^2 独立地为被一个或多个 R^{2S} 取代的5-至10-元杂芳基。
- [0235] 在一些实施方案中,两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基或3-至12-元杂环烷基,其中所述 C_3 - C_{12} 环烷基或3-至12-元杂环烷基任选被一个或多个 R^{2S} 取代。
- [0236] 在一些实施方案中,两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_7 环烷基或3-至12-元杂环烷基,其中所述 C_3 - C_7 环烷基或3-至12-元杂环烷基任选被一个或多个 R^{2S} 取代。
- [0237] 在一些实施方案中,两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基或3-至12-元杂环烷基。
- [0238] 在一些实施方案中,两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成任选被一个或多个 R^{2S} 取代的 C_3 - C_{12} 环烷基。
- [0239] 在一些实施方案中,两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基。
- [0240] 在一些实施方案中,两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_7 环烷基或3-至12-元杂环烷基。
- [0241] 在一些实施方案中,两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成任选被一个或多个 R^{2S} 取代的 C_3 - C_7 环烷基。
- [0242] 在一些实施方案中,两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_7 环烷基。
- [0243] 在一些实施方案中,两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成任选被一个或多个 R^{2S} 取代的3-至12-元杂环烷基。
- [0244] 在一些实施方案中,两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成3-至12-元杂环烷基。
- [0245] 在一些实施方案中, R^2 独立地为H、卤素、氰基、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_6 烷基-0(C_1 - C_6 烷基)、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 C_3 - C_{12} 环烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基和 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)任选被一个或多个 R^{2S} 取代。
- [0246] 在一些实施方案中, R^2 独立地为H、卤素(例如氯或溴)、氰基、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基或丙基)、 $-O(C_1$ - C_6 烷基)(例如 $-O$ -甲基或 $-O$ -乙基)、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)(例如 $-NH$ -甲基、 $-NH$ - CD_3 、 $-NH$ -乙基或 $-NH$ -异丙基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ (例如 $-N(Me)(Et)$)或 C_3 - C_{12} 环烷基(例如环丙基),其中所述 C_1 - C_6 烷基和 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)任选被一个或多个 R^{2S} 取代(例如 $-CH_2$ - CF_3 、 $-NHCH_2CHF_2$ 、 $-CH_2$ - O -甲基、 $-NHCH_2CH_2OMe$ 或 $-CH_2$ - NH_2)。
- [0247] 在一些实施方案中, R^2 独立地为H、氯、溴、氰基、 $-NH_2$ 、甲基、乙基、丙基、 $-O$ -甲基、 $-O$ -乙基、 $-NH$ -甲基、 $-NH$ - CD_3 、 $-NH$ -乙基、 $-NH$ -异丙基、 $-N(Me)(Et)$ 、环丙基、 $-CH_2$ - CF_3 、 $-NHCH_2CHF_2$ 、 $-CH_2$ - O -甲基、 $-NHCH_2CH_2OMe$ 或 $-CH_2$ - NH_2 。
- [0248] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是卤素。

- [0249] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是F、Cl或Br。
- [0250] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是F。
- [0251] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是Cl。
- [0252] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是Br。
- [0253] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是-OH。
- [0254] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是-O(C_1 - C_6 烷基)。
- [0255] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是-NH₂。
- [0256] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂。
- [0257] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_3 - C_{12} 环烷基。
- [0258] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_3 - C_7 环烷基。
- [0259] 在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_3 环烷基。在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_4 环烷基。在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_5 环烷基。在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_6 环烷基。在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_7 环烷基。在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_8 环烷基。在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_9 环烷基。在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_{10} 环烷基。在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_{11} 环烷基。在一些实施方案中,至少一个 R^{2S} 是 C_{12} 环烷基。
- [0260] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为H。
- [0261] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤烷基、-(CH₂)₀₋₃-(C_3 - C_{12} 环烷基)或-(CH₂)₀₋₃-(3-至12-元杂环烷基)。
- [0262] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。
- [0263] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为甲基、乙基或异丙基。
- [0264] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为 C_2 - C_6 烯基。
- [0265] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为 C_2 - C_6 炔基。
- [0266] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为 C_1 - C_6 卤烷基。
- [0267] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为-CF₃。
- [0268] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为-(CH₂)₀₋₃-(C_3 - C_{12} 环烷基)或-(CH₂)₀₋₃-(3-至12-元杂环烷基)。
- [0269] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为-(CH₂)₀₋₃-(C_3 - C_{12} 环烷基)。
- [0270] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为 C_3 - C_{12} 环烷基。
- [0271] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为 C_3 - C_7 环烷基。
- [0272] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为-(CH₂)₀₋₃-(3-至12-元杂环烷基)。
- [0273] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为-3-至12-元杂环烷基。
- [0274] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为 C_1 - C_6 烷基或-(CH₂)₀₋₃- C_3 - C_{12} 环烷基。
- [0275] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基或异丙基)或-(CH₂)₀₋₃- C_3 - C_{12} 环烷基(例如环丙基或环丁基)。
- [0276] 在一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地为甲基、乙基、异丙基、环丙基或环丁基。
- [0277] 变量 R^a
- [0278] 在一些实施方案中,至少一个 R^a 是H。
- [0279] 在一些实施方案中,两个 R^a 都是H。

- [0280] 在一些实施方案中,至少一个 R^a 是 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基或丙基)。
- [0281] 在一些实施方案中,至少一个 R^a 是 C_1 - C_4 烷基(例如甲基、乙基或丙基)。
- [0282] 在一些实施方案中,一个 R^a 是H,且另一个 R^a 是 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基或丙基)。
- [0283] 在一些实施方案中,一个 R^a 是H,且另一个 R^a 是 C_1 - C_4 烷基(例如甲基、乙基或丙基)。
- [0284] 在一些实施方案中,两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基。
- [0285] 在一些实施方案中,两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_7 环烷基。
- [0286] 在一些实施方案中,两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基。
- [0287] 在一些实施方案中,两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成环丙基、环丁基或环戊基或环己基。
- [0288] 在一些实施方案中,两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成环丙基。
- [0289] 在一些实施方案中,两个 R^a 都是H,或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基(例如 C_3 - C_7 环烷基或 C_3 - C_6 环烷基)。
- [0290] 在一些实施方案中,两个 R^a 都是H,或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成环丙基。
- [0291] 变量 R^{N2} 、 R^{Na} 和 R^{N2ab}
- [0292] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、-O- (C_1 - C_6 烷基)、-O- (C_2 - C_6 烯基)、-O- (C_2 - C_6 炔基)、-NH- (C_1 - C_6 烷基)、-NH- (C_2 - C_6 烯基)或-NH- (C_2 - C_6 炔基),其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、-O- (C_1 - C_6 烷基)、-O- (C_2 - C_6 烯基)、-O- (C_2 - C_6 炔基)-NH- (C_1 - C_6 烷基)、-NH- (C_2 - C_6 烯基)或-NH- (C_2 - C_6 炔基)任选被一个或多个 R^{N2a} 取代。
- [0293] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。
- [0294] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 C_1 - C_6 烷基。
- [0295] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_1 - C_6 烷基。
- [0296] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_2 - C_6 烯基。
- [0297] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 C_2 - C_6 烯基。
- [0298] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_2 - C_6 烯基。
- [0299] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_2 - C_6 炔基。
- [0300] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 C_2 - C_6 炔基。
- [0301] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_2 - C_6 炔基。
- [0302] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的-O- (C_1 - C_6 烷基)。
- [0303] 在一些实施方案中, R^{N2} 是-O- (C_1 - C_6 烷基)。
- [0304] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的-O- (C_1 - C_6 烷基)。
- [0305] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的-O- (C_2 - C_6 烯基)。
- [0306] 在一些实施方案中, R^{N2} 是-O- (C_2 - C_6 烯基)。
- [0307] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的-O- (C_2 - C_6 烯基)。
- [0308] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的-O- (C_2 - C_6 炔基)。
- [0309] 在一些实施方案中, R^{N2} 是-O- (C_2 - C_6 炔基)。
- [0310] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的-O- (C_2 - C_6 炔基)。
- [0311] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的-NH- (C_1 - C_6 烷基)。
- [0312] 在一些实施方案中, R^{N2} 是-NH- (C_1 - C_6 烷基)。
- [0313] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的-NH- (C_1 - C_6 烷基)。

- [0314] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-NH-(C_2-C_6\text{烯基})$ 。
- [0315] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 $-NH-(C_2-C_6\text{烯基})$ 。
- [0316] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-NH-(C_2-C_6\text{烯基})$ 。
- [0317] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-NH-(C_2-C_6\text{烯基})$ 。
- [0318] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 $-NH-(C_2-C_6\text{炔基})$ 。
- [0319] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-NH-(C_2-C_6\text{炔基})$ 。
- [0320] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 C_3-C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基, 其中所述 C_3-C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{N2a} 取代。
- [0321] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 C_3-C_7 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基, 其中所述 C_3-C_7 环烷基、3-至12-元杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{N2a} 取代。
- [0322] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_3-C_{12} 环烷基。
- [0323] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 C_3-C_{12} 环烷基。
- [0324] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_3-C_{12} 环烷基。
- [0325] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_3-C_7 环烷基。
- [0326] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 C_3-C_7 环烷基。
- [0327] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_3-C_7 环烷基。
- [0328] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的3-至12-元杂环烷基。
- [0329] 在一些实施方案中, R^{N2} 是3-至12-元杂环烷基。
- [0330] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的3-至12-元杂环烷基。
- [0331] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_6-C_{10} 芳基。
- [0332] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 C_6-C_{10} 芳基。
- [0333] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 C_6-C_{10} 芳基。
- [0334] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的5-至10-元杂芳基。
- [0335] 在一些实施方案中, R^{N2} 是5-至10-元杂芳基。
- [0336] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的5-至10-元杂芳基。
- [0337] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 或 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(5\text{-至}10\text{-元杂芳基})$; 其中所述 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 或 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(5\text{-至}10\text{-元杂芳基})$ 任选被一个或多个 R^{N2a} 取代。
- [0338] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 。
- [0339] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 。
- [0340] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 。
- [0341] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$ 。
- [0342] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$ 。
- [0343] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(3\text{-至}12\text{-元杂环}$

烷基)。

[0344] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 。

[0345] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 。

[0346] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 。

[0347] 在一些实施方案中, R^{N2} 是任选被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(5\text{-至}10\text{-元杂芳基})$ 。

[0348] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(5\text{-至}10\text{-元杂芳基})$ 。

[0349] 在一些实施方案中, R^{N2} 是被一个或多个 R^{N2a} 取代的 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(5\text{-至}10\text{-元杂芳基})$ 。

[0350] 在一些实施方案中, R^{N2} 是 C_3-C_{12} 环烷基 (例如环丁基)、3-至12-元杂环烷基 (例如哌啶基、八氢吡啶-8-基或氧杂螺[3.3]庚-6-基) 或 5-至10-元杂芳基 (例如噁唑基、嘧啶基或三唑基吡啶基), 其中所述 C_3-C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基或 5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{N2a} 取代。

[0351] 在一些实施方案中, R^{N2} 是环丁基、哌啶基、八氢吡啶-8-基、氧杂螺[3.3]庚-6-基、噁唑基、嘧啶基或三唑基吡啶基, 其中所述环丁基、哌啶基、八氢吡啶-8-基、氧杂螺[3.3]庚-6-基、噁唑基、嘧啶基或三唑基吡啶基任选被一个或多个 R^{N2a} 取代。

[0352] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是氧基。

[0353] 在一些实施方案中, 至少两个 R^{N2a} 是氧基。

[0354] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是卤素。

[0355] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 F、Cl 或 Br。

[0356] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 F。

[0357] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 Cl。

[0358] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 Br。

[0359] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是氰基。

[0360] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)H$ 或 $-C(=O)OH$ 。

[0361] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 $-OH$ 。

[0362] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 $-NH_2$ 。

[0363] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 $-C(=O)H$ 。

[0364] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 $-C(=O)OH$ 。

[0365] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基, 其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代。

[0366] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 C_1-C_6 烷基。

[0367] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 C_1-C_6 烷基。

[0368] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 C_1-C_6 烷基。

[0369] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 C_2-C_6 烯基。

[0370] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是 C_2-C_6 烯基。

[0371] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 C_2-C_6 烯基。

[0372] 在一些实施方案中, 至少一个 R^{N2a} 是任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 C_2-C_6 炔基。

- [0373] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是 C_2-C_6 炔基。
- [0374] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 C_2-C_6 炔基。
- [0375] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$,其中所述 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代。
- [0376] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0377] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0378] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。
- [0379] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。
- [0380] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是 $-C(=O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-NHC(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$,其中所述 $-C(=O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-NHC(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代。
- [0381] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-C(=O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0382] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是 $-C(=O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0383] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-C(=O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0384] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-C(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0385] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是 $-C(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0386] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-C(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0387] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-NHC(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0388] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是 $-NHC(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0389] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-NHC(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0390] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-S(=O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$,其中所述 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-S(=O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代。
- [0391] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0392] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0393] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 。
- [0394] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-S(=O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。
- [0395] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是 $-S(=O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。
- [0396] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是被一个或多个 R^{N2ab} 取代的 $-S(=O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。

基)₂。

[0397] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个R^{N2ab}取代。

[0398] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是C₃-C₇环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₃-C₇环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个R^{N2ab}取代。

[0399] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是任选被一个或多个R^{N2ab}取代的C₃-C₁₂环烷基。

[0400] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是C₃-C₁₂环烷基。

[0401] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是被一个或多个R^{N2ab}取代的C₃-C₁₂环烷基。

[0402] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是任选被一个或多个R^{N2ab}取代的C₃-C₇环烷基。

[0403] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是C₃-C₇环烷基。

[0404] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是被一个或多个R^{N2ab}取代的C₃-C₇环烷基。

[0405] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是任选被一个或多个R^{N2ab}取代的3-至12-元杂环烷基。

[0406] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是3-至12-元杂环烷基。

[0407] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是被一个或多个R^{N2ab}取代的3-至12-元杂环烷基。

[0408] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是任选被一个或多个R^{N2ab}取代的C₆-C₁₀芳基。

[0409] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是C₆-C₁₀芳基。

[0410] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是被一个或多个R^{N2ab}取代的C₆-C₁₀芳基。

[0411] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是任选被一个或多个R^{N2ab}取代的5-至10-元杂芳基。

[0412] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是5-至10-元杂芳基。

[0413] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是被一个或多个R^{N2ab}取代的5-至10-元杂芳基。

[0414] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(C₆-C₁₀芳基)或-(C₁-C₆烷基)-(5-至10-元杂芳基),其中所述-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(C₆-C₁₀芳基)或-(C₁-C₆烷基)-(5-至10-元杂芳基)任选被一个或多个R^{N2ab}取代。

[0415] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是任选被一个或多个R^{N2ab}取代的-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)。

[0416] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)。

[0417] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是被一个或多个R^{N2ab}取代的-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)。

[0418] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是任选被一个或多个R^{N2ab}取代的-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)。

[0419] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)。

[0420] 在一些实施方案中,至少一个R^{N2a}是被一个或多个R^{N2ab}取代的-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)。

- [0421] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代的-(C_1 - C_6 烷基)-(C_6 - C_{10} 芳基)。
- [0422] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是-(C_1 - C_6 烷基)-(C_6 - C_{10} 芳基)。
- [0423] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是被一个或多个 R^{N2ab} 取代的-(C_1 - C_6 烷基)-(C_6 - C_{10} 芳基)。
- [0424] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是被一个或多个 R^{N2ab} 取代的-(C_1 - C_6 烷基)-(5-至10-元杂芳基)。
- [0425] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是-(C_1 - C_6 烷基)-(5-至10-元杂芳基)。
- [0426] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2a} 是被一个或多个 R^{N2ab} 取代的-(C_1 - C_6 烷基)-(5-至10-元杂芳基)。
- [0427] 在一些实施方案中, R^{N2a} 独立地为卤素(例如F或Cl)、氰基、-OH、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)、 C_3 - C_{12} 环烷基(例如环丙基或环丁基)、-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基)(例如-COO-乙基),其中所述 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代(例如-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基))。
- [0428] 在一些实施方案中, R^{N2a} 独立地为卤素(例如F或Cl)、氰基、-OH、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)、 C_3 - C_{12} 环烷基(例如环丙基或环丁基)、-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基)(例如-COO-乙基),其中所述 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代(例如-C(=O)O(乙基))。
- [0429] 在一些实施方案中, R^{N2a} 独立地为F、Cl、氰基、-OH、甲基、环丙基、环丁基或-COO-乙基,其中所述甲基任选被一个或多个-C(=O)O(乙基)取代。
- [0430] 在一些实施方案中, R^{N2a} 独立地为F、Cl、氰基、-OH、甲基、环丙基、环丁基或-COO-乙基。
- [0431] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是氧基。
- [0432] 在一些实施方案中,至少两个 R^{N2ab} 是氧基。
- [0433] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是卤素。
- [0434] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是F、Cl或Br。
- [0435] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是F。
- [0436] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是Cl。
- [0437] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是Br。
- [0438] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是氰基。
- [0439] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是-OH、-NH₂、-C(=O)H或-C(=O)OH。
- [0440] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是-OH。
- [0441] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是-NH₂。
- [0442] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是-C(=O)H。
- [0443] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是-C(=O)OH。
- [0444] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是-O(C_1 - C_6 烷基)、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(=O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基)或-NHC(=O)O(C_1 - C_6 烷基)。
- [0445] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是-O(C_1 - C_6 烷基)。
- [0446] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是-NH(C_1 - C_6 烷基)或-N(C_1 - C_6 烷基)₂。
- [0447] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是-C(=O)(C_1 - C_6 烷基)。
- [0448] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基)(例如-C(=O)O(乙基))。

基))。

[0449] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是 $-NHC(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。

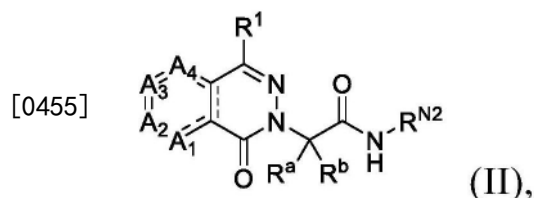
[0450] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-S(=O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。

[0451] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 。

[0452] 在一些实施方案中,至少一个 R^{N2ab} 是 $-S(=O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。

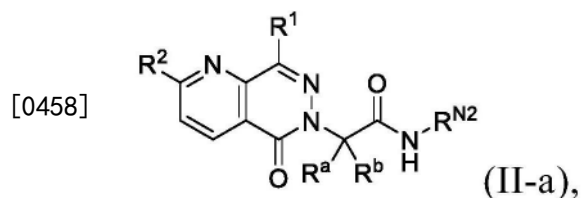
[0453] 该化合物的示例性实施方案

[0454] 在一些实施方案中,该化合物为式(II):



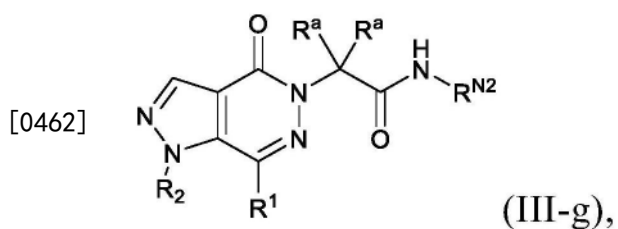
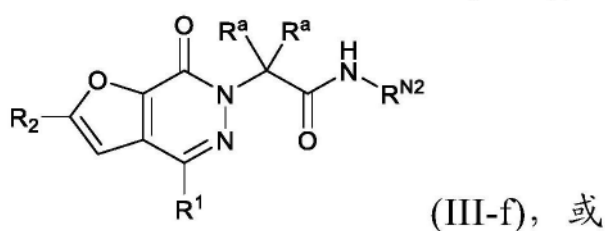
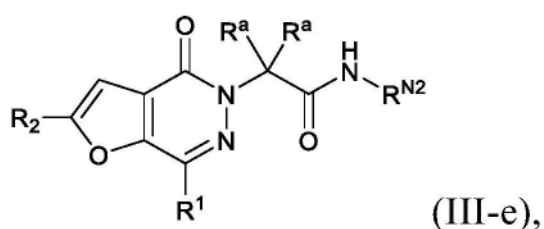
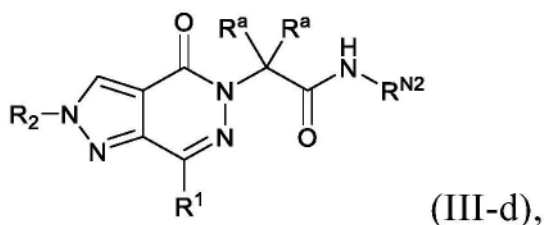
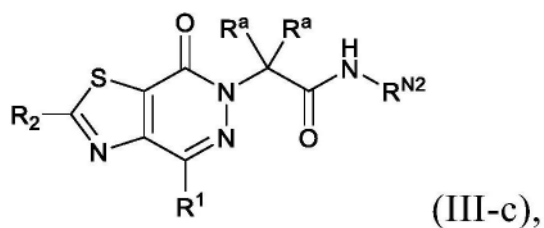
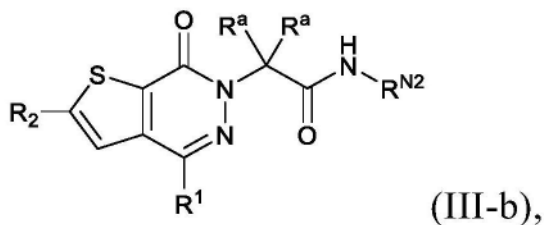
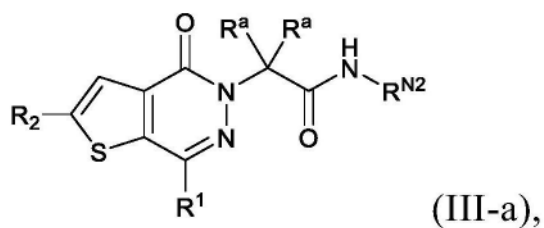
[0456] 或其前药、溶剂合物或可药用盐。

[0457] 在一些实施方案中,该化合物为式(II-a):



[0459] 或其前药、溶剂合物或可药用盐。

[0460] 在一些实施方案中,该化合物为式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d)、(III-e)、(III-f)或(III-g):



[0463] 或其前药、溶剂合物或可药用盐。

[0464] 在一些实施方案中,式(III)的化合物选自式(III-b)、式(III-d)和式(III-e)。

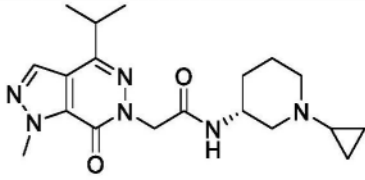
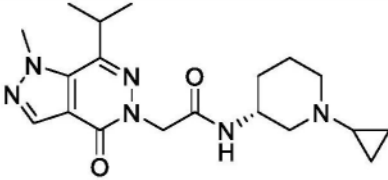
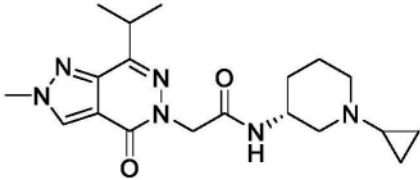
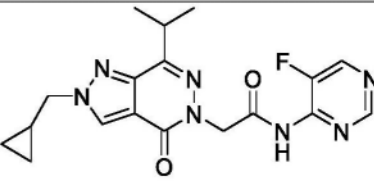
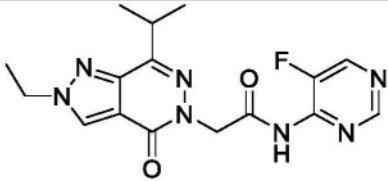
[0465] 在一些实施方案中,式(III)的化合物是式(III-e)的化合物。

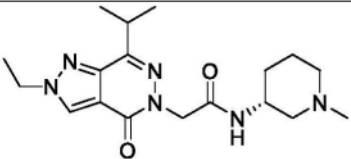
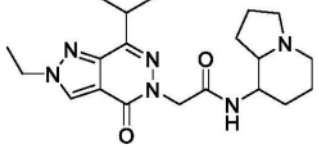
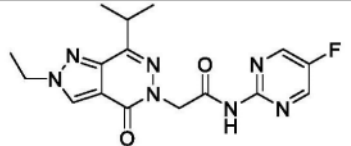
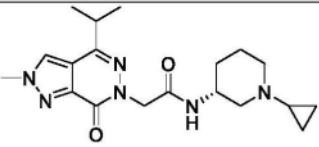
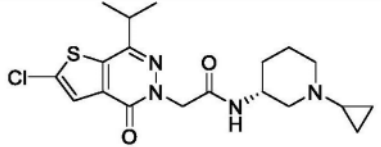
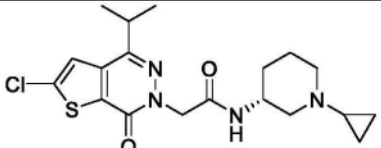
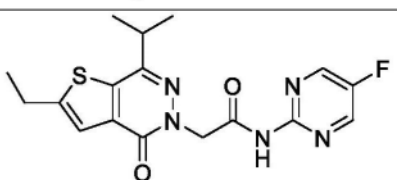
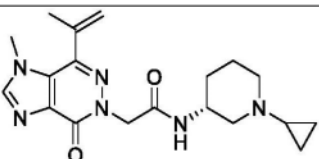
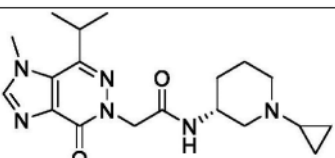
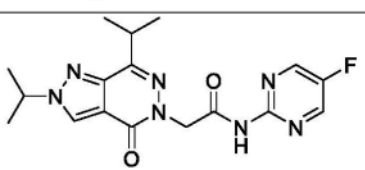
[0466] 在一些实施方案中,该化合物选自表1中描述的化合物及其前药和可药用盐。

[0467] 在一些实施方案中,该化合物选自表1中描述的化合物及其可药用盐。

[0468] 在一些实施方案中,式 (III) 的化合物选自表1中描述的化合物。

[0469] 表1

化合物 No	结构
1	
2	
3	
4	
5	

化合物 No	结构
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

[0471]

[0472]

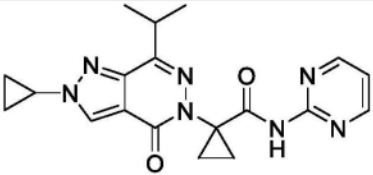
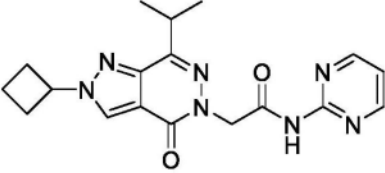
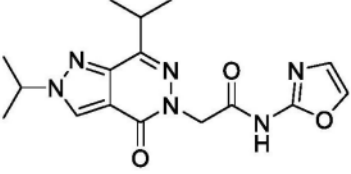
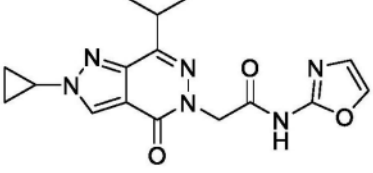
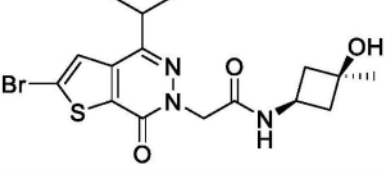
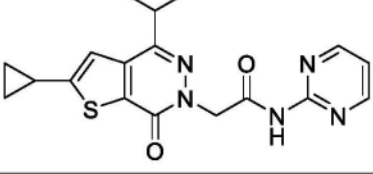
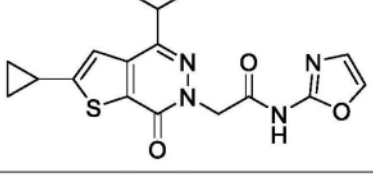
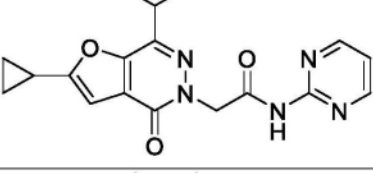
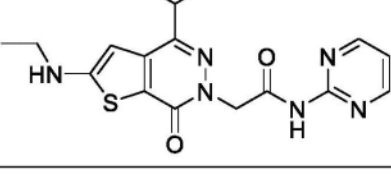
化合物 No	结构
16	
17	
20	
21	
22	
23	
24	
29	
30	
31	
39	

化合物 No	结构
40	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

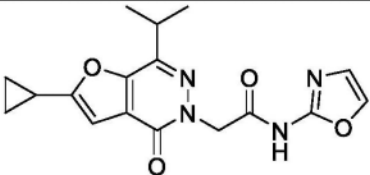
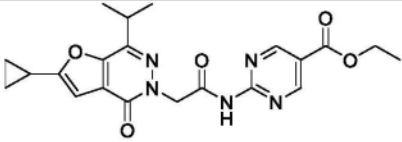
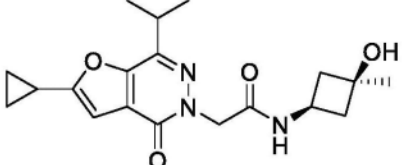
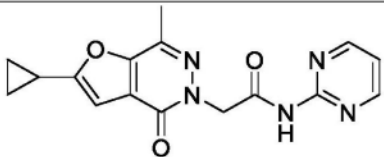
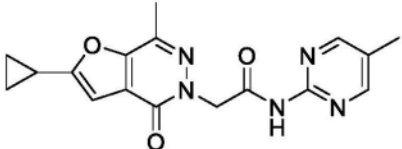
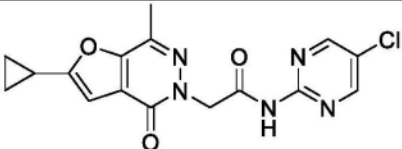
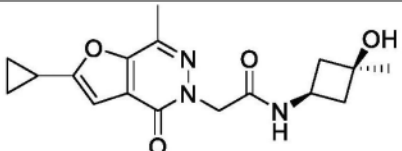
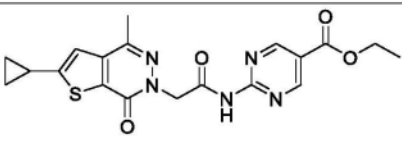
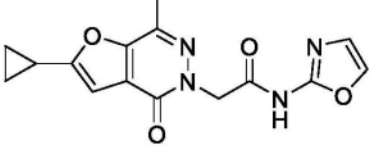
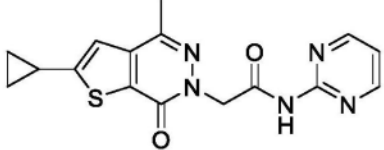
[0473]

化合物 No	结构
60	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

[0474]

化合物 No	结构
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

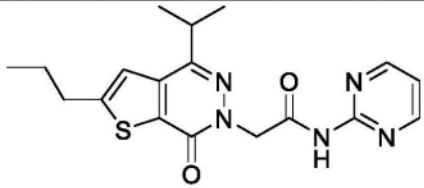
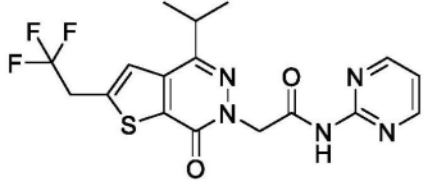
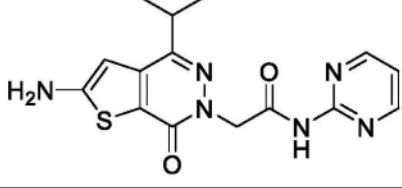
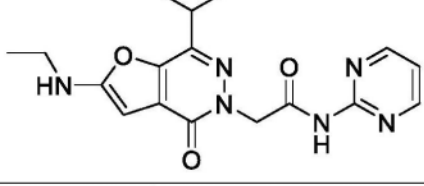
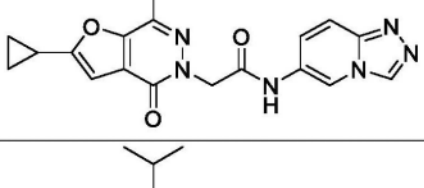
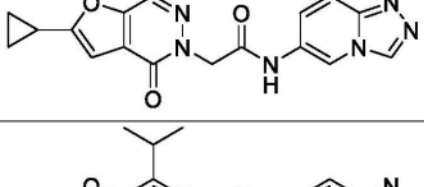
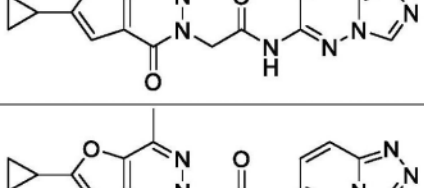
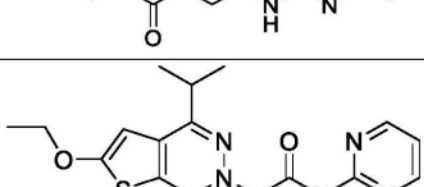
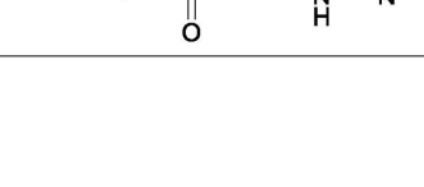
[0475]

化合物 No	结构
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

[0476]

化合物 No	结构
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	

[0477]

化合物 No	结构
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

[0478]

化合物 No	结构
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

[0479]

[0480]

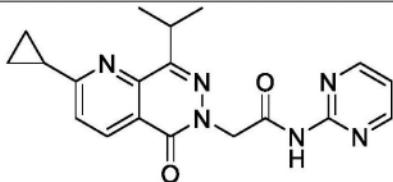
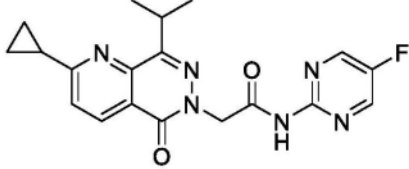
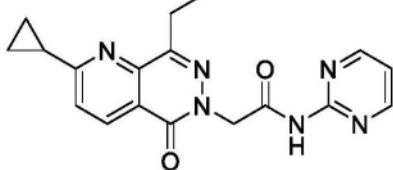
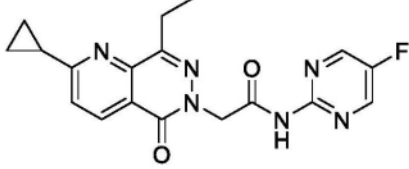
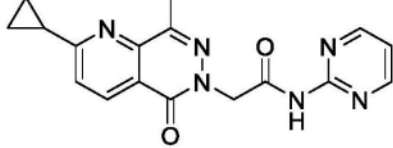
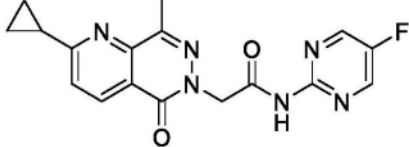
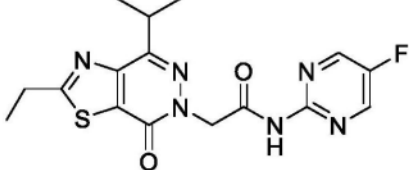
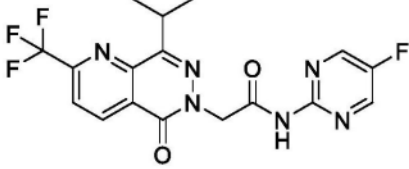
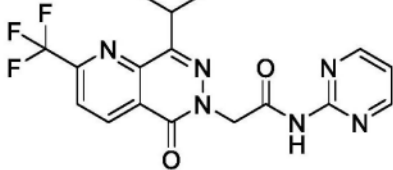
化合物 No	结构
117	
118	
119	
120	

[0481] 在一些实施方案中,式(I)的化合物选自表2中描述的化合物。

[0482] 表2

[0483]

化合物 No	结构
18	
19	
25	
26	

化合物 No	结构
27	
28	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

[0484]

化合物 No	结构
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
61	

[0485]

[0486] 在一些方面,本公开提供作为本文公开的式的任一化合物的同位素衍生物(例如同位素标记化合物)的化合物。

- [0487] 在一些实施方案中,该化合物是本文公开的任一个式的质子化化合物及其可药用盐。
- [0488] 在一些实施方案中,该化合物是本文公开的任一个式的质子化化合物。
- [0489] 在一些实施方案中,该化合物是表1中描述的任一化合物的质子化化合物及其可药用盐。
- [0490] 在一些实施方案中,该化合物是表1中描述的任一化合物的质子化化合物。
- [0491] 在一些实施方案中,该化合物是表1中描述的任一化合物的同位素衍生物及其前药和可药用盐。
- [0492] 在一些实施方案中,该化合物是表1中描述的任一化合物的同位素衍生物及其可药用盐。
- [0493] 在一些实施方案中,该化合物是表1中描述的任一化合物的同位素衍生物。
- [0494] 要理解的是,同位素衍生物可使用各种业内认可的技术制备。例如,同位素衍生物通常可以通过用同位素标记试剂取代非同位素标记试剂以进行本文所述的图式和/或实施例中公开的程序来制备。
- [0495] 在一些实施方案中,同位素衍生物是氘标记化合物。
- [0496] 在一些实施方案中,同位素衍生物是本文公开的式的任一化合物的氘标记化合物。
- [0497] 在一些实施方案中,该化合物是表1中描述的任一化合物的氘标记化合物及其前药和可药用盐。
- [0498] 在一些实施方案中,该化合物是表1中描述的任一化合物的氘标记化合物及其可药用盐。
- [0499] 在一些实施方案中,该化合物是表1中描述的任一化合物的氘标记化合物。
- [0500] 要理解的是,氘标记化合物包含氘丰度明显大于0.015%的氘天然丰度的氘原子。
- [0501] 在一些实施方案中,氘标记化合物具有至少3500(在各氘原子处52.5%氘并入)、至少4000(60%氘并入)、至少4500(67.5%氘并入)、至少5000(75%氘)、至少5500(82.5%氘并入)、至少6000(90%氘并入)、至少6333.3(95%氘并入)、至少6466.7(97%氘并入)、至少6600(99%氘并入)或至少6633.3(99.5%氘并入)的对于各氘原子的氘富集因子。本文所用的术语“氘富集因子”是指氘丰度与氘天然丰度之间的比率。
- [0502] 要理解的是,氘标记化合物可使用各种业内认可的技术制备。例如,氘标记化合物通常可以通过用氘标记试剂取代非氘标记试剂以进行本文所述的图式和/或实施例中公开的程序来制备。
- [0503] 含有上述氘原子的本发明的化合物或其可药用盐或溶剂合物在本发明的范围内。此外,用氘(即²H)取代可提供由较高代谢稳定性带来的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求。
- [0504] 为避免疑问,要理解的是,当在本说明书中一个基团被“本文所述”修饰时,所述基团包含第一次出现的定义和最广泛的定义,以及对该基团的各个和所有特定定义。
- [0505] 本公开的化合物的合适可药用盐是例如足够碱性的本公开的化合物的酸加成盐,例如,与例如无机或有机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲酸、柠檬酸、甲磺酸或马来酸的酸加成盐。此外,足够酸性的本公开的化合物的合适可药用盐是碱金属盐,例如钠或钾

盐,碱土金属盐,例如钙或镁盐,铵盐或与提供可药用阳离子的有机碱的盐,例如与甲胺、二甲胺、二乙胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺的盐。

[0506] 要理解的是,本文公开的任一个式的化合物及其任何可药用盐包含所述化合物的立体异构体、立体异构体混合物、所有异构形式的多晶型物。

[0507] 本文所用的术语“异构现象”是指具有相同分子式但它们原子的键合顺序或它们原子的空间排列不同的化合物。它们原子的空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。不是彼此的镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,互为不可重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”或有时称为光学异构体。含有等量的相反手性的独立对映体形式的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0508] 本文所用的术语“手性中心”是指键合到四个不相同取代基上的碳原子。

[0509] 本文所用的术语“手性异构体”是指具有至少一个手性中心的化合物。具有多于一个手性中心的化合物可能作为独立非对映异构体或作为非对映异构体的混合物(被称为“非对映体混合物”)存在。当存在一个手性中心时,立体异构体可通过该手性中心的绝对构型(R或S)表征。绝对构型是指连接至手性中心的取代基的空间排列。连接至所考虑的手性中心的取代基根据Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. 排列(Cahn等人, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; 勘误511; Cahn等人, Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn和Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn等人, Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

[0510] 本文所用的术语“几何异构体”是指由于围绕双键或环烷基连接基(例如1,3-环丁基)的旋转受阻而存在的非对映异构体。这些构型在其名称上通过前缀顺式和反式,或Z和E区分,其表示根据Cahn-Ingold-Prelog规则,基团在该分子中的双键的同侧或对侧。

[0511] 要理解的是,本公开的化合物可被描绘为不同的手性异构体或几何异构体。还要理解的是,当化合物具有手性异构或几何异构形式时,所有异构形式都意图包括在本公开的范围内,并且化合物的命名不排除任何异构形式,要理解的是,并非所有异构体都可具有相同活性水平。

[0512] 要理解的是,本公开中论述的结构和其它化合物包括它们的所有阻转异构体。还要理解的是,并非所有阻转异构体都可具有相同活性水平。

[0513] 本文所用的术语“阻转异构体”是其中两种异构体的原子在空间上排列不同的一类立体异构体。阻转异构体的存在归因于由大基团围绕中心键的旋转受阻引起的受限旋转。这样的阻转异构体通常作为混合物存在,但是由于色谱技术的最新进展,在选定情况下已经有可能分离两种阻转异构体的混合物。

[0514] 本文所用的术语“互变异构体”是平衡存在并且容易从一种异构体形式转化成另一种的两种或更多种结构异构体之一。这种转化导致氢原子的形式迁移,伴随着相邻共轭双键的切换。互变异构体作为在溶液中的互变异构体的混合物存在。在有可能发生互变异构化的溶液中,达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。可通过互变异构化互相转化的互变异构体的概念被称为互变异构现象。在可能的各种类型的互变异构现象中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中,发生电子和氢原子的同时位移。环-链互变异构现象是由于糖链分子中的醛基团(-CHO)与同一分子中的羟基(-OH)之一反应以赋予其如葡萄糖所表现出的环状(环形)形式而发生。

[0515] 要理解的是,本公开的化合物可被描绘为不同的互变异构体。还应该理解的是,当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式都意图包括在本公开的范围,并且化合物的命名不排除任何互变异构体形式。要理解的是,某些互变异构体可能具有比其它高的活性水平。

[0516] 具有相同分子式但它们原子的键合性质或顺序或它们原子的空间排列不同的化合物被称为“异构体”。它们原子的空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。不是彼此的镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,互为不可重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如其键合到四个不同基团上时,可能出现一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型表征并通过Cahn和Prelog的R-和S-排序规则描述,或通过分子使偏振光平面旋转的方式描述,并被指定为右旋性或左旋性(即分别为(+)或(-)异构体)。手性化合物可作为单独对映异构体或作为其混合物存在。含有相等比例对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0517] 本公开的化合物可具有一个或多个不对称中心;这样的化合物因此可作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为其混合物制成。除非另有说明,说明书和权利要求书中特定化合物的描述或命名旨在包括单独的对映异构体及其外消旋混合物或其它混合物。用于测定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域中众所周知的(参见“Advanced Organic Chemistry”,第4版第4章的论述,J.March,John Wiley and Sons,New York,2001),例如通过由旋光原材料合成或通过外消旋形式的拆分。本公开的一些化合物可具有几何异构中心(E-和Z-异构体)。要理解的是,本公开包括具有炎症小体抑制活性的所有光学异构体、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0518] 本公开还包括包含一个或多个同位素取代的如本文定义的本公开的化合物。

[0519] 要理解的是,如果适用,本文所述的任何式的化合物包括该化合物本身,以及它们的盐和它们的溶剂合物。例如,可在阴离子和本文公开的取代化合物上的带正电荷的基团(例如氨基)之间形成盐。合适的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、谷氨酸根、葡萄糖醛酸根、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、富马酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根和乙酸根。

[0520] 本文所述的任一个式的化合物可以在生理pH下质子化。因此,化合物在生理pH下可具有正电荷或部分正电荷。这样的化合物可称为阳离子化合物或可电离化合物。本文所述的任一个式的化合物也可以是两性离子型的,即具有正电荷和负电荷的中性分子。

[0521] 本文所用的术语“可药用阴离子”是指适用于形成可药用盐的阴离子。同样地,也可在阳离子和本文公开的取代化合物上的带负电荷的基团(例如羧酸根)之间形成盐。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵阳离子,如四甲基铵离子或二乙基胺离子。本文公开的取代化合物还包括含有季氮原子的那些盐。

[0522] 要理解的是,本公开的化合物,例如该化合物的盐,可以以水合或未水合(无水)形式存在,或作为与其它溶剂分子的溶剂合物存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂合物的非限制性实例包括乙醇溶剂合物、丙酮溶剂合物等。

[0523] 本文所用的术语“溶剂合物”是指含有化学计量或非化学计量的量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有将固定摩尔比的溶剂分子截留在结晶固态中由此形成溶剂合物

的趋势。如果溶剂是水,形成的溶剂合物是水合物;如果溶剂是醇,形成的溶剂合物是醇化物。通过一个或多个水分子与1个物质分子的组合形成水合物,其中水保持其分子状态为H₂O。

[0524] 本文所用的术语“类似物”是指在结构上与另一种类似但在组成上略有不同(如一个原子被不同元素的原子替代,或存在特定官能团,或一个官能团被另一官能团替代)的化学化合物。因此,类似物是在功能和外观上而非在结构或来源上与参考化合物类似或相当的化合物。

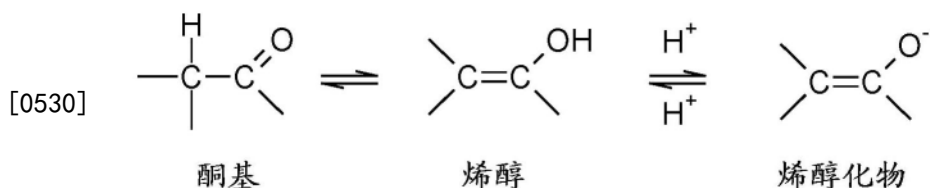
[0525] 本文所用的术语“衍生物”是指具有共同核心结构并被如本文所述的各种基团取代的化合物。

[0526] 本文所用的术语“生物电子等排体”是指由一个原子或一组原子与大致类似的另一个原子或一组原子交换而得的化合物。生物电子等排替换的目的是形成具有与母体化合物类似的生物学性质的新化合物。生物电子等排替换可基于物理化学或基于拓扑学。羧酸生物电子等排体的实例包括但不限于酰基磺酰胺、四唑、磺酸酯和膦酸酯。参见例如Patani和LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996。

[0527] 还要理解的是,本文公开的任一个式的某些化合物可以以溶剂化形式以及未溶剂化形式,例如水合形式存在。合适的可药用溶剂合物是例如水合物,如半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。要理解的是,本公开包括具有炎症小体抑制活性的所有这样的溶剂化形式。

[0528] 还要理解的是,本文公开的任一个式的某些化合物可能表现出多晶型现象,并且本公开包括具有炎症小体抑制活性的所有这样的形式或其混合物。众所周知,结晶材料可使用常规技术分析,如X-射线粉末衍射分析、差示扫描量热法、热重分析、漫反射红外傅里叶变换(DRIFT)光谱学、近红外(NIR)光谱学、溶液和/或固态核磁共振谱法。可通过Karl Fischer分析测定这些结晶材料的水含量。

[0529] 本文公开的任一个式的化合物可以以许多不同的互变异构形式存在,并且提到式(III)的化合物包括所有这样的形式。为避免疑问,如果化合物可以以几种互变异构形式之一存在并且具体描述或显示了仅一种,式(III)仍然涵盖所有其它形式。互变异构形式的实例包括酮基-、烯醇-和烯醇化物-形式,例如在以下互变异构对中:酮/烯醇(下示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/酸硝基。



[0531] 含有胺官能的本文公开的任一个式的化合物也可形成N-氧化物。在本文中提到含有胺官能的式(III)的化合物也包括N-氧化物。如果化合物含有几个胺官能,一个或多于一个氮原子可能被氧化以形成N-氧化物。N-氧化物的特定实例是叔胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。可通过用氧化剂如过氧化氢或过酸(例如过羧酸)处理相应的胺而形成N-氧化物,参见例如Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 第4版, Wiley Interscience, pages. 更特别地, N-氧化物可通过L.W. Deady (Syn. Comm. (1977), 7, 509-514) 的程序制造, 其中使胺化合物与间氯过苯甲酸(mCPBA)例如在惰性溶剂如二氯甲烷中反应。

[0532] 本文公开的任一个式的化合物可以以前药形式施用,其在人体或动物体内分解以释放本公开的化合物。前药可用于改变本公开的化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本公开的化合物含有合适的基团或取代基以使改性基团可连接于其上时,可形成前药。前药的实例包括在本文公开的任一个式的化合物中的磺酰脲基团处含有体内可裂解的烷基或酰基取代基的衍生物。

[0533] 相应地,本公开包括通过有机合成提供的和通过其前药的裂解在人体或动物体内提供的如上文定义的本文公开的任一个式的那些化合物。相应地,本公开包括通过有机合成手段制成的本文公开的任一个式的那些化合物,以及在人体或动物体内通过前体化合物的代谢制成的这些化合物,即本文公开的任一个式的化合物可以是合成制成的化合物或代谢制成的化合物。

[0534] 本文公开的任一个式的化合物的合适可药用前药是基于合理医学判断为适合施用于人体或动物体而没有不理想的药理活性和没有过度毒性的前药。例如在以下文献中已经描述了各种形式的前药:a)Methods in Enzymology,Vol.42,第309-396页,K.Widder等人编辑(Academic Press,1985);b)Design of Pro-drugs,H.Bundgaard编辑,(Elsevier,1985);c)A Textbook of Drug Design and Development,Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑,第5章“Design and Application of Pro-drugs”,H.Bundgaard第113-191页(1991);d)H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8,1-38(1992);e)H.Bundgaard等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,77,285(1988);f)N.Kakeya等人,Chem.Pharm.Bull.,32,692(1984);g)T.Higuchi和V.Stella,“Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”,A.C.S.Symposium Series,Volume 14;和h)E.Roche(编辑),“Bioreversible Carriers in Drug Design”,Pergamon Press,1987。

[0535] 具有羟基的本文公开的任一个式的化合物的合适可药用前药是例如其体内可裂解酯或醚。含有羟基的本文公开的任一个式的化合物的体内可裂解酯或醚是例如在人体或动物体内裂解以产生母体羟基化合物的可药用酯或醚。对于羟基,合适的可药用酯形成基团包括无机酯,如磷酸酯(包括磷酰胺环酯)。对于羟基,其它合适的可药用酯形成基团包括 C_1 - C_{10} 烷酰基,如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代苯甲酰基和苯基乙酰基, C_1 - C_{10} 烷氧基羰基,如乙氧基羰基、N,N-(C_1 - C_6 烷基)₂氨甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基。苯基乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉基甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_1 - C_4 烷基)哌嗪-1-基甲基。对于羟基,合适的可药用醚形成基团包括 α -酰氧基烷基,如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[0536] 具有羧基的本文公开的任一个式的化合物的合适可药用前药是例如其体内可裂解酰胺,例如用胺如氨, C_{1-4} 烷基胺如甲胺,(C_1 - C_4 烷基)₂胺如二甲胺、N-乙基-N-甲基胺或二乙胺, C_1 - C_4 烷氧基- C_2 - C_4 烷基胺如2-甲氧基乙基胺,苯基- C_1 - C_4 烷基胺如苄胺以及氨基酸如甘氨酸或其酯形成的酰胺。

[0537] 具有氨基的本文公开的任一个式的化合物的合适可药用前药是例如其体内可裂解酰胺衍生物。来自氨基的合适可药用酰胺包括例如用 C_1 - C_{10} 烷酰基,如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代苯甲酰基和苯乙酰基形成的酰胺。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉基甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_1 - C_4 烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0538] 可部分通过在本文公开的任一个式的化合物给药后在人体或动物体内形成的一种或多种代谢物发挥本文公开的任一个式的化合物的体内效果。如上所述,也可通过前体化合物(前药)的代谢发挥本文公开的任一个式的化合物的体内效果。

[0539] 合适地,本公开不包括不具有本文规定的生物活性的任何独立化合物。

[0540] 合成方法

[0541] 在一些方面,本公开提供一种制备本公开的化合物的方法。

[0542] 在一些方面,本公开提供一种化合物的方法,其包括一个或多个如本文所述的步骤。

[0543] 在一些方面,本公开提供通过如本文所述的制备化合物的方法可获得或已获得或直接获得的化合物。

[0544] 在一些方面,本公开提供如本文所述的中间体,其适用于如本文所述的制备化合物的方法。

[0545] 本公开的化合物可通过本领域中已知的任何合适的技术制备。在所附实施例中进一步描述了用于制备这些化合物的特定方法。

[0546] 在本文所述的合成方法的描述中和在用于制备原材料的任何引用的合成方法中,要理解的是,所有提出的反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序可由本领域技术人员选择。

[0547] 有机合成领域的技术人员会理解,存在于该分子的各种部分上的官能团必须与所用试剂和反应条件相容。

[0548] 要认识到,在本文规定的方法中合成本公开的化合物的过程中,或在某些原材料的合成过程中,可能理想的是保护某些取代基以防止它们的不想要的反应。熟练的化学家会认识到何时需要这样的保护和如何将这样的保护基设置到位并稍后脱除。关于保护基的实例,参见关于该主题的许多一般文本之一,例如Theodora Green的‘Protective Groups in Organic Synthesis’(出版商:John Wiley&Sons)。可通过文献中描述的或熟练的化学家已知适用于除去所涉保护基的任何方便的方法除去保护基,选择这些方法以在该分子其它地方的基团受到最小干扰的情况下实现保护基的脱除。因此,如果反应物包括例如氨基、羧基或羟基之类的基团,可能希望在本文提到的一些反应中保护该基团。

[0549] 举例而言,用于氨基或烷基氨基的合适保护基是例如酰基,例如烷酰基,如乙酰基,烷氧基羰基,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基,芳基甲氧基羰基,例如苄氧基羰基,或芳酰基,例如苯甲酰基。用于上述保护基的脱保护条件必须随保护基的选择而变。因此,例如,可以通过例如用合适的碱,如碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂或氢氧化钠水解而除去酰基,如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基。或者,可以例如通过用合适的酸,如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理而除去酰基,如叔丁氧基羰基,并且可以例如通过在催化剂,如载钯炭上氢化或通过用路易斯酸,例如三(三氟乙酸)硼处理而除去芳基甲氧基羰基,如苄氧基羰基。用于伯氨基的合适的替代性保护基是例如邻苯二甲酰基,其可通过用烷基胺,例如二甲基氨基丙基胺,或用肼处理而除去。

[0550] 用于羟基的合适保护基是例如酰基,例如烷酰基,如乙酰基,芳酰基,例如苯甲酰基,或芳基甲基,例如苄基。用于上述保护基的脱保护条件必须随保护基的选择而变。因此,例如,可以例如通过用合适的碱,如碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠或氨水解而

除去酰基,如烷酰基或芳酰基。或者,可以例如通过在催化剂,如载钯炭上氢化而除去芳基甲基,如苄基。

[0551] 用于羧基的合适保护基是例如酯化基团,例如甲基或乙基,其可以例如通过用碱,如氢氧化钠水解除去,或例如叔丁基,其可以例如通过用酸,例如有机酸,如三氟乙酸处理除去,或例如苄基,其可以例如通过在催化剂,如载钯炭上氢化除去。

[0552] 一旦已通过本文规定的任何一种方法合成式(III)的化合物,该方法可随后进一步包含附加步骤:(i)除去存在的任何保护基;(ii)将式(IIII)的化合物转化成另一种式(III)的化合物;(iii)形成其可药用盐、水合物或溶剂合物;和/或(iv)形成其前药。

[0553] 所得式(III)的化合物可使用本领域中公知的技术分离和纯化。

[0554] 方便地,该化合物的反应在合适的溶剂存在下进行,该溶剂优选在各自的反应条件下为惰性。合适溶剂的实例包括但不限于烃,如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯化烃,如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷;醇,如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,如二乙基醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚(CPME)、甲基叔丁基醚(MTBE)或二氧杂环己烷;二醇醚,如乙二醇单甲基或单乙基醚或乙二醇二甲基醚(二甘醇二甲醚);酮,如丙酮、甲基异丁基酮(MIBK)或丁酮;酰胺,如乙酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮(NMP);腈,如乙腈;亚砷,如二甲亚砷(DMSO);硝基化合物,如硝基甲烷或硝基苯;酯,如乙酸乙酯或乙酸甲酯,或所述溶剂的混合物或与水的混合物。

[0555] 反应温度合适地在大约-100℃至300℃之间,取决于反应步骤和所用条件。

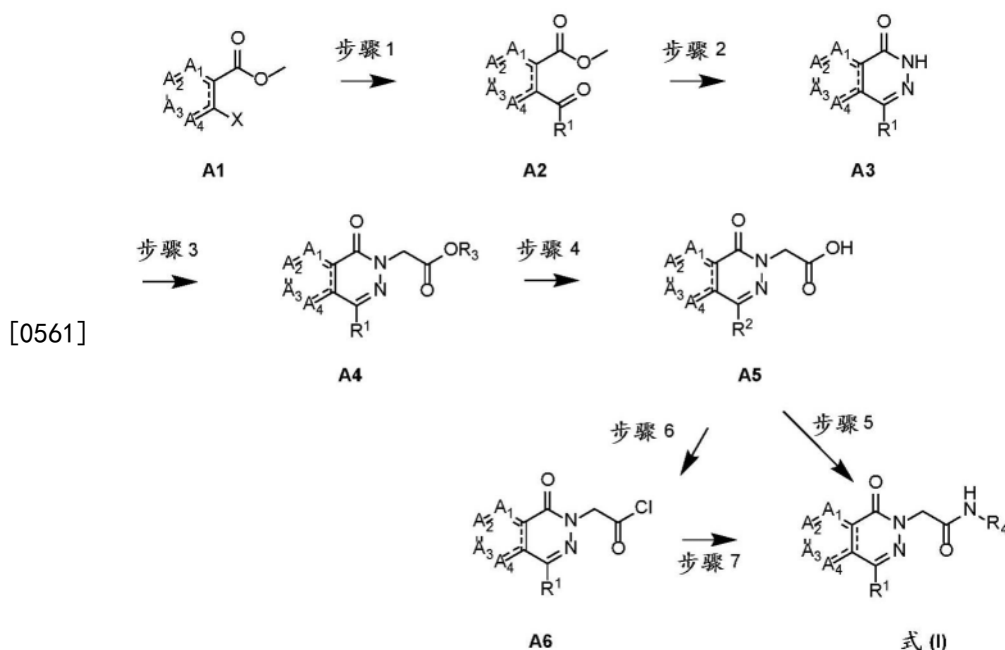
[0556] 反应时间通常在零点几分钟至几天的范围内,取决于各自化合物的反应性和各自的反应条件。合适的反应时间可通过本领域已知的方法容易地确定,例如反应监测。基于上文给出的反应温度,合适的反应时间通常在10分钟至48小时的范围内。

[0557] 此外,通过利用本文所述的程序,与本领域的普通技术相结合,可以容易地制备本公开的另外的化合物。本领域技术人员容易理解的是,以下制备程序的条件和过程的已知变化可用于制备这些化合物。

[0558] 如有机合成领域的技术人员理解,本公开的化合物可容易地通过各种合成路线获得,其中一些在所附实施例中举例说明。技术人员容易认识到在任何特定情况下应该使用哪类试剂和反应条件并且它们应该如何应用和适配-如果必要或有用-以获得本公开的化合物。此外,本公开的一些化合物可以容易地通过使本公开的其它化合物在合适条件下反应合成,例如通过应用标准合成方法,如还原、氧化、加成或取代反应以将本公开的化合物或其合适的前体分子中存在的一个特定官能团转化成另一个;这些方法是技术人员众所周知的。同样地,技术人员将使用-如果必要或有用-合成保护基(或保护性基团);合适的保护基以及它们的引入和脱除方法是化学合成领域的技术人员公知的,并且更详细描述于例如P.G.M.Wuts,T.W.Greene,“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”,第4版(2006)(John Wiley&Sons)。

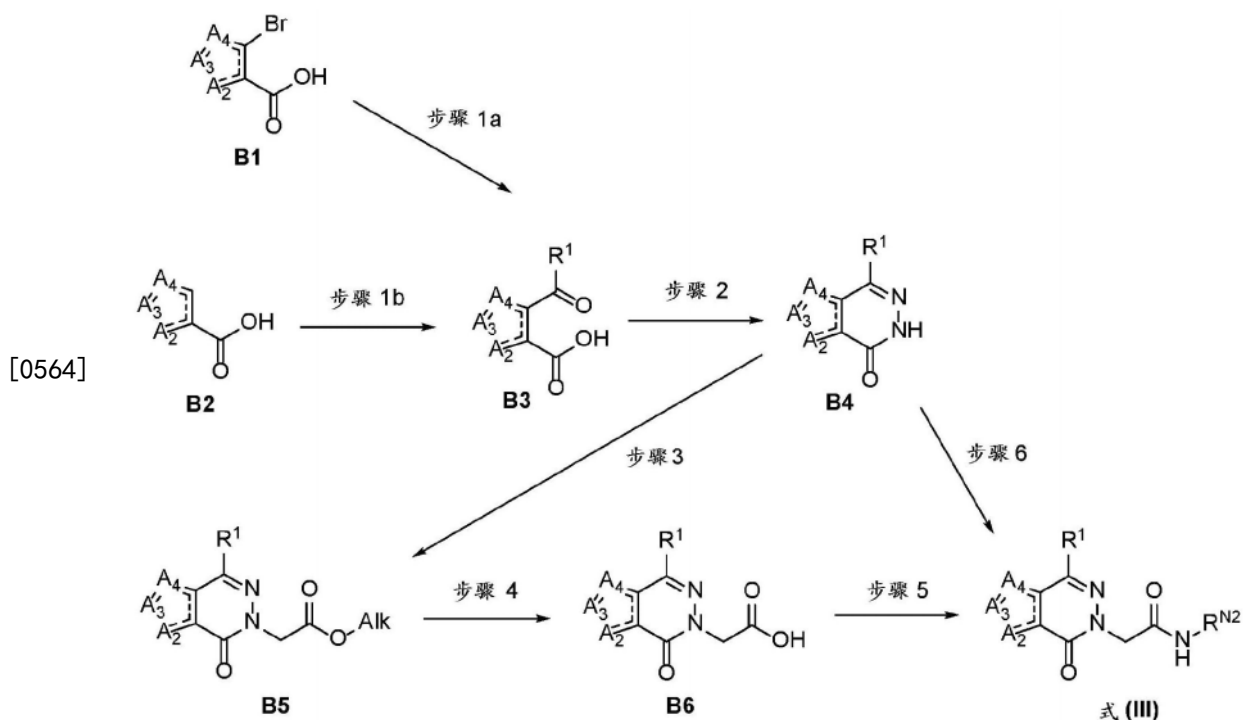
[0559] 用于制备式(I)-(III)的化合物的通用路线描述在图式1-2中。

[0560] 图式1



[0562] 图式1显示适当取代的(2-卤代苯基)羧酸酯A1与醛在钯催化下的偶联以形成二羰基物A2。步骤2是二羰基A2的环化以形成取代酞嗪-1(2H)-酮A3。用溴乙酸酯或氯乙酸酯实现烷基化以得到A4。水解提供酸A5,其可以在酰胺偶联条件下,使用偶联剂如六氟磷酸盐氮杂苯并三唑四甲基脒鎓(HATU)和适当的碱,用适当的胺直接处理,或者替代性地使用氯化剂如草酰氯、亚硫酰氯或POCl₃转化成酰基氯,然后用胺处理以形成式(III)的化合物。

[0563] 图式2



[0565] 式(III)的化合物可根据图式2制备。溴杂芳基B1可以用正丁基锂处理,然后用Weinreb酰胺处理,以得到B3。或者,可以由B2通过用有机金属碱(例如LDA)处理,然后用Weinreb酰胺处理来合成B3。B3可以在适当的溶剂(例如乙醇)中在升高的温度下用水合肼处理以得到B4。式(III)的化合物可以通过在碱存在下用适当的烷基化剂处理B4来合成。B4

也可以例如用溴乙酸乙酯进行烷基化,以得到B5(其中A1k代表烷基)。可以将B5水解以得到B6。式(III)的化合物可以由B6使用酰胺偶联条件合成。

[0566] 生物检定法

[0567] 通过上述方法设计、选择和/或优化的化合物,一旦制成,可使用本领域技术人员已知的各种检定法表征以测定该化合物是否具有生物活性。例如,该分子可通过常规检定法,包括但不限于下述那些检定法表征,以测定它们是否具有预测的活性、结合活性和/或结合特异性。

[0568] 此外,高通量筛选可用于加速使用这些检定法的分析。因此,有可能使用本领域已知的技术快速筛选本文所述的分子的活性。用于进行高通量筛选的一般方法描述在例如Devlin(1998)High Throughput Screening,Marcel Dekker;和美国专利号5,763,263中。高通量检定法可使用一种或多种不同的检定技术,包括但不限于下述那些。

[0569] 各种体外或体内生物检定法可能适用于检测本公开的化合物的效果。这些体外或体内生物检定法可包括但不限于酶活性检定、电泳迁移率变动检定、报告基因检定、体外细胞活力检定和本文所述的检定法。

[0570] 在一些实施方案中,该生物检定法是测试在外周血单个核细胞(PBMC)中对NLRP3活化后的IL-1 β 释放的抑制活性的生物检定法。

[0571] 在一些实施方案中,该生物检定法是PBMC IC₅₀测定分析法。在一些实施方案中,生物检定法是实施例36中描述的PBMC IC₅₀测定分析法。

[0572] 在一些实施方案中,可测试本公开的化合物对血细胞(例如外周血单个核细胞(PBMC))中的NLRP3活化后的IL-1 β 释放的抑制活性。

[0573] 在一些实施方案中,可以分离PBMC并接种到板孔中并温育一段时间(例如用脂多糖温育3小时)。在温育后,可以更换培养基并将化合物(例如本公开的化合物)添加到孔中,并且可以温育细胞。接下来,可以(例如用ATP或尼日利亚菌素)刺激细胞并收集细胞培养基以供进一步分析。

[0574] 在一些实施方案中,可以通过定量检测培养基中的IL-1 β (例如使用ELISA)来测定释放到培养基中的IL-1 β 。

[0575] 在一些实施方案中,可以(例如从血沉棕黄层中)分离PBMC。可以将分离的细胞接种到孔中并温育(例如用脂多糖温育3小时)。然后可以加入本公开的化合物并温育细胞。接下来,可以刺激细胞并收集来自孔的培养基以供进一步分析。

[0576] 在一些实施方案中,可以通过定量检测(例如使用HTRF®定量检测培养基中的IL-1 β)来测定释放到培养基中的IL-1 β 。

[0577] 药物组合物

[0578] 在一些方面,本公开提供包含本公开的化合物作为活性成分的药物组合物。

[0579] 在一些实施方案中,本公开提供包含本文所述的化合物和一种或多种可药用载体或赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,本公开提供包含至少一种选自表1的化合物的药物组合物。

[0580] 本文所用的术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分以及由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产物的产品。

[0581] 本公开的化合物可配制为以片剂、胶囊(各自包括缓释或定时释放制剂)、丸剂、粉

剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、混悬剂、糖浆剂和乳剂之类的形式口服给药。本公开的化合物也可配制成静脉(团注或输注)、腹膜内、局部、皮下、肌肉内或经皮(例如贴剂)给药,都使用制药领域的普通技术人员公知的形式。

[0582] 本公开的制剂可以是包含水性赋形剂的水溶液形式。水性赋形剂组分可包含水和至少一种可药用辅料。合适的可接受的辅料包括选自溶解度增强剂、螯合剂、防腐剂、张度剂、粘度/悬浮剂、缓冲剂和pH调节剂及其混合物的那些。

[0583] 可使用任何合适的溶解度增强剂。溶解度增强剂的实例包括环糊精,如选自羟丙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、随机甲基化- β -环糊精、乙基化- β -环糊精、三乙酰基- β -环糊精、全乙酰化- β -环糊精、羧甲基- β -环糊精、羟乙基- β -环糊精、2-羟基-3-(三甲基ammonio)丙基- β -环糊精、葡萄糖基- β -环糊精、硫酸化 β -环糊精(S- β -CD)、麦芽糖基- β -环糊精、 β -环糊精磺丁基醚、支化- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精、随机甲基化- γ -环糊精和三甲基- γ -环糊精及其混合物的那些。

[0584] 可使用任何合适的螯合剂。合适的螯合剂的实例包括选自乙二胺四乙酸及其金属盐、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠和乙二胺四乙酸四钠及其混合物的那些。

[0585] 可使用任何合适的防腐剂。防腐剂的实例包括选自季铵盐,如苯扎卤铵(优选苯扎氯铵)、葡萄糖酸氯己定、苄索氯铵、氯化十六烷基吡啶、苄基溴、硝酸苯汞、乙酸苯汞、新癸酸苯汞、硫柳汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、对羟基苯甲酸乙酯、丙基氨基丙基双胍和对羟基苯甲酸丁酯和山梨酸及其混合物的那些。

[0586] 水性赋形剂还可包括张度剂以调节张度(渗透压)。张度剂可选自二醇(如丙二醇、二乙二醇、三乙二醇)、丙三醇(glycerol)、右旋糖、甘油(glycerin)、甘露糖醇、氯化钾和氯化钠及其混合物。

[0587] 水性赋形剂还可含有粘度/悬浮剂。合适的粘度/悬浮剂包括选自纤维素衍生物,如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇(如聚乙二醇300、聚乙二醇400)、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和交联丙烯酸聚合物(卡波姆),如与聚烯基醚或二乙烯基二醇交联的丙烯酸聚合物(Carbopols-如Carbopol 934、Carbopol 934P、Carbopol 971、Carbopol 974和Carbopol 974P)及其混合物的那些。

[0588] 为了将制剂调节到可接受的pH(通常大约5.0至大约9.0,更优选大约5.5至大约8.5,特别是大约6.0至大约8.5、大约7.0至大约8.5、大约7.2至大约7.7、大约7.1至大约7.9或大约7.5至大约8.0的pH范围),该制剂可含有pH调节剂。pH调节剂通常是无机酸或金属氢氧化物碱,选自氢氧化钾、氢氧化钠和盐酸及其混合物,优选氢氧化钠和/或盐酸。添加这些酸性和/或碱性pH调节剂以将该制剂调节到目标可接受的pH范围。因此可能不必同时使用酸和碱-取决于制剂,酸或碱之一的加入可能足以使该混合物达到所需pH范围。

[0589] 水性赋形剂还可含有缓冲剂以稳定pH。当使用时,缓冲剂选自磷酸盐缓冲剂(如磷酸二氢钠和磷酸氢二钠)、硼酸盐缓冲剂(如硼酸或其盐,包括四硼酸二钠)、柠檬酸盐缓冲剂(如柠檬酸或其盐,包括柠檬酸钠)和 ϵ -氨基己酸及其混合物。

[0590] 该制剂可进一步包含润湿剂。合适种类的润湿剂包括选自聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆)、蓖麻油的聚乙氧基化醚、聚氧乙烯化山梨糖醇酐酯(聚山梨酯)、氧乙基化辛基酚的聚合物(Tyloxapol)、聚乙二醇40硬脂酸酯、脂肪酸二醇酯、脂肪酸甘油酯、蔗

糖脂肪酸酯和聚氧乙烯脂肪酸酯及其混合物的那些。

[0591] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用的可药用载体。它们可以封装在明胶胶囊中或压缩成片剂。为了口服治疗给药,活性化合物可以与赋形剂合并,并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。口服组合物也可以使用用作漱口水的流体载体制备,其中该化合物在流体载体中经口施用,并漱口和吐出或吞咽。可作为该组合物的一部分包括可药用粘合剂和/或辅助材料。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有任何以下成分或类似性质的化合物:粘合剂如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂如淀粉或乳糖、崩解剂如藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;或调味剂,如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙子香料。

[0592] 根据本公开的进一步方面,提供包含如上文定义的本公开的化合物或其可药用盐、水合物或溶剂合物以及可药用稀释剂或载体的药物组合物。

[0593] 本公开的组合物可为适合口服使用的形式(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散粉剂或颗粒剂、糖浆剂或酏剂)、适合局部使用的形式(例如作为乳膏剂、软膏剂、凝胶剂或水性或油性溶液剂或混悬剂)、适合通过吸入给药的形式(例如作为细碎粉末或液体气溶胶)、适合通过吹入给药的形式(例如作为细碎粉末)或适合肠胃外给药的形式(例如作为用于静脉、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液剂,或作为用于直肠给药的栓剂)。

[0594] 本公开的组合物可通过使用本领域中公知的常规药用赋形剂的常规程序获得。因此,旨在口服使用的组合物可含有例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0595] 用于治疗的本公开的化合物的有效量是足以治疗或预防本文中提到的炎症小体相关状况、减慢其进展和/或减少与该状况相关的症状的量。

[0596] 式(III)的化合物的用于治疗或预防用途的剂量大小当然根据众所周知的医学原理随该状况的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及给药途径而变化。

[0597] 使用方法

[0598] 在一些方面,本公开提供一种抑制炎症小体(例如NLRP3炎症小体)活性(例如体外或体内)的方法,其包括使细胞与有效量的本公开的化合物或其可药用盐接触。

[0599] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防本文公开的疾病或障碍的方法,其包括向所述受试者施用本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。

[0600] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防本文公开的疾病或障碍的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。

[0601] 在一些实施方案中,该疾病或障碍与牵涉的炎症小体活性有关。在一些实施方案中,该疾病或障碍是其中牵涉炎症小体活性的疾病或障碍。

[0602] 在一些实施方案中,该疾病或障碍是炎性障碍、自身炎症性障碍、自身免疫障碍、神经退行性疾病或癌症。

[0603] 在一些实施方案中,该疾病或障碍是炎性障碍、自身炎症性障碍和/或自身免疫障碍。

[0604] 在一些实施方案中,该疾病或障碍是细胞因子释放综合征(CRS)。

[0605] 在一些实施方案中,该疾病或障碍选自冷吡啉相关自身炎症综合征(cryopyrin-associated autoinflammatory syndrome) (CAPS;例如家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病(例如痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病(例如朊病毒病)中出现的神经炎症。

[0606] 在一些实施方案中,该疾病或障碍是神经退行性疾病。

[0607] 在一些实施方案中,该疾病或障碍是帕金森氏病或阿尔茨海默氏病。

[0608] 在一些实施方案中,该疾病或障碍是皮肤病。

[0609] 在一些实施方案中,该皮肤病是痤疮。

[0610] 在一些实施方案中,该疾病或障碍是癌症。

[0611] 在一些实施方案中,该癌症是转移癌、胃肠癌、皮肤癌、非小细胞肺癌、脑癌(例如胶质母细胞瘤)或结直肠腺癌。

[0612] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防自身炎症性障碍、自身免疫障碍、神经退行性疾病或癌症的方法,其包括向所述受试者施用本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。

[0613] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防自身炎症性障碍、自身免疫障碍、神经退行性疾病或癌症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。

[0614] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防炎症性障碍、自身炎症性障碍和/或自身免疫障碍的方法,所述障碍选自冷吡啉相关自身炎症综合征(CAPS;例如家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病(例如痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病(例如朊病毒病)中出现的神经炎症,其包含向所述受试者施用本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。

[0615] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防炎症性障碍、自身炎症性障碍和/或自身免疫障碍的方法,所述障碍选自冷吡啉相关自身炎症综合征(CAPS;例如家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病(例如痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病(例如朊病毒病)中出现的神经炎症,其包含向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。

[0616] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防细胞因子释放综合征(CRS)的方法,其包括向所述受试者施用本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。在一些实施方案中,CRS与COVID-19相关。在一些实施方案中,CRS与过继细胞疗法

相关。

[0617] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防细胞因子释放综合征(CRS)的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。在一些实施方案中,CRS与COVID-19相关。在一些实施方案中,CRS与过继细胞疗法相关。

[0618] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防神经退行性疾病(例如帕金森氏病或阿尔茨海默氏病)的方法,所述方法包含向所述受试者施用本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。

[0619] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防神经退行性疾病(例如帕金森氏病或阿尔茨海默氏病)的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。

[0620] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,所述方法包含向所述受试者施用本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。

[0621] 在一些方面,本公开提供一种在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其可药用盐或本公开的药物组合物。

[0622] 在一些方面,本公开提供用于抑制炎症小体(例如NLRP3炎症小体)活性(例如体外或体内)的本公开的化合物或其可药用盐。

[0623] 在一些方面,本公开提供用于治疗或预防本文公开的疾病或障碍的本公开的化合物或其可药用盐。

[0624] 在一些方面,本公开提供用于在有需要的受试者中治疗或预防炎症性障碍、自身炎症性障碍、自身免疫障碍、神经退行性疾病或癌症的本公开的化合物或其可药用盐。

[0625] 在一些方面,本公开提供用于在有需要的受试者中治疗或预防炎症性障碍、自身炎症性障碍和/或自身免疫障碍的本公开的化合物或其可药用盐,所述障碍选自冷吡啉相关自身炎症综合征(CAPS;例如家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症和在蛋白质错误折叠疾病(例如朊病毒病)中出现的神经炎症。

[0626] 在一些方面,本公开提供用于在有需要的受试者中治疗或预防CRS的本公开的化合物或其可药用盐。

[0627] 在一些方面,本公开提供用于在有需要的受试者中治疗或预防神经退行性疾病(例如帕金森氏病或阿尔茨海默氏病)的本公开的化合物或其可药用盐。

[0628] 在一些方面,本公开提供用于在有需要的受试者中治疗或预防癌症的本公开的化合物或其可药用盐。

[0629] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其可药用盐在用于抑制炎症小体(例如NLRP3炎症小体)活性(例如体外或体内)的药剂制造中的用途。

[0630] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其可药用盐在用于治疗或预防本文公

开的疾病或障碍的药剂制造中的用途。

[0631] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其可药用盐在用于治疗或预防有需要的受试者的炎性障碍、自身炎症性障碍、自身免疫障碍、神经退行性疾病或癌症的药剂制造中的用途。

[0632] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其可药用盐在用于治疗或预防有需要的受试者的炎性障碍、自身炎症性障碍和/或自身免疫障碍的药剂制造中的用途,所述障碍选自冷吡啉相关自身炎症综合征(CAPS;例如家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤障碍(例如痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病(例如朊病毒病)中出现的神经炎症。

[0633] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其可药用盐在用于治疗或预防有需要的受试者的CRS的药剂制造中的用途。

[0634] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其可药用盐在用于治疗或预防有需要的受试者的神经退行性疾病(例如帕金森氏病或阿尔茨海默氏病)的药剂制造中的用途。

[0635] 在一些方面,本公开提供本公开的化合物或其可药用盐在用于治疗或预防有需要的受试者的癌症的药剂制造中的用途。

[0636] 本公开提供充当炎症小体活性的抑制剂的化合物。本公开因此提供一种体外或体内抑制炎症小体活性的方法,所述方法包含使细胞与有效量的如本文定义的化合物或其可药用盐接触。

[0637] 可以通过行业认可的检定法/疾病模型根据如本领域中描述的和在当前一般知识中找到的阐述其的标准做法测定本公开的化合物的有效性。

[0638] 本公开还提供一种治疗需要这种治疗的患者的牵涉炎症小体活性的疾病或障碍的方法,所述方法包含向所述患者施用如本文定义的化合物或其可药用盐或药物组合物。

[0639] 本公开还提供一种治疗需要这种治疗的患者的牵涉炎症小体活性的疾病或障碍的方法,所述方法包含向所述患者施用治疗有效量的如本文定义的化合物或其可药用盐或药物组合物。

[0640] 一般而言,抑制IL-1家族的细胞因子的成熟的本公开的化合物在由属于细胞因子的IL-1家族的细胞因子活性形式的含量升高介导的或与其相关的所有治疗适应症中有效(Sims J.等人Nature Reviews Immunology 10,89-102(2010年2月))。

[0641] 下面给出示例性的疾病和相应的参考文献:炎性疾病、自身炎症性疾病和自身免疫疾病,如CAPS(Dinarello C.A.Immunity.2004Mar;20(3):243-4;Hoffman H.M.等人Reumatologia 2005;21(3))、痛风、类风湿性关节炎(Gabay C等人Arthritis Research&Therapy 2009,11:230;Schett G.等人Nat Rev Rheumatol.2016年1月;12(1):14-24.)、克罗恩病(Jung Mogg Kim Korean J Gastroenterol Vol.58No.6,300-310)、COPD(Mortaz E.等人Tanaffos.2011;10(2):9-14.)、纤维化(Gasse P.等人Am J Respir Crit Care Med.2009年5月15日;179(10):903-13)、肥胖症、2型糖尿病((Dinarello C.A.等人Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.2010年8月;17(4):314-21))、多发性硬化症(参见EAE-

model in Coll, R.C.等人Nat Med.2015年3月;21(3):248-55)和许多其它(Martinon F.等人Immunol.2009.27:229-65),如帕金森氏病或阿尔茨海默氏病(Michael T.等人Nature 493,674-678(2013年1月31日);Halle A.等人,Nat Immunol.2008年8月;9(8):857-65; Saresella M.等人Mol Neurodegener.2016年3月3日;11:23)和一些肿瘤障碍。

[0642] 合适地,根据本公开的化合物可用于治疗选自细胞因子释放综合征(CRS)、炎性疾病、自身炎症性疾病、自身免疫疾病、神经退行性疾病和癌症的疾病。所述炎性疾病、自身炎症性疾病和自身免疫疾病合适地选自冷吡啉相关自身炎症综合征(CAPS,例如家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、慢性肾病(CKD)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、COPD、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病(例如痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病,如朊病毒病中出现的神经炎症。所述神经退行性疾病包括但不限于帕金森氏病和阿尔茨海默氏病。

[0643] 相应地,本公开的化合物可用于治疗选自冷吡啉相关自身炎症综合征(CAPS,例如家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、慢性肾病(CKD)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、COPD、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病(例如痤疮)、在蛋白质错误折叠疾病,如朊病毒病中出现的神经炎症、神经退行性疾病(例如帕金森氏病、阿尔茨海默氏病)和肿瘤疾病的疾病。

[0644] 与感染相关的炎性疾病

[0645] 在一些实施方案中,该疾病或障碍是炎性疾病。

[0646] 在一些实施方案中,该炎性疾病与感染相关。

[0647] 在一些实施方案中,该炎性疾病与病毒感染相关。

[0648] 在一些实施方案中,该炎性疾病与RNA病毒感染相关。在一些实施方案中,RNA病毒是单链RNA病毒。单链RNA病毒包括第IV组(正链)和第V组(负链)单链RNA病毒。第IV组病毒包括冠状病毒。

[0649] 在一些实施方案中,该炎性疾病与冠状病毒感染相关。在一些实施方案中,冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV 2)、SARS冠状病毒(SARS CoV)或中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS)。

[0650] 在一些实施方案中,该炎性疾病与SARS-CoV 2感染相关。在一些实施方案中,SARS-CoV 2感染导致2019新型冠状病毒病(COVID-19)。

[0651] 在一些实施方案中,该炎性疾病是肺部炎性疾病。

[0652] 在一些实施方案中,该肺部炎性疾病与SARS-CoV 2感染相关。

[0653] 在一些实施方案中,该炎性疾病包含细胞因子释放综合征(CRS)。

[0654] 在一些实施方案中,该细胞因子释放综合征(CRS)与SARS-CoV2感染相关。

[0655] 细胞因子释放综合征和免疫疗法

[0656] 在一些实施方案中,该疾病或障碍是炎性疾病。

[0657] 在一些实施方案中,该炎性疾病与免疫疗法相关。

[0658] 在一些实施方案中,该免疫疗法引起细胞因子释放综合征(CRS)。

[0659] 免疫疗法如CAR-T的有效性受阻于此类疗法诱发细胞因子释放综合征的频率。不希望受制于理论,但认为由免疫疗法诱发的CRS的严重程度由IL-6、IL-1和NO的生成介导(Giavridis等人,Nature Medicine;doi.org/10.1038/s41591-018-0041-7)。替代性地或附加地,当过继细胞疗法靶向的细胞经历细胞焦亡(一种高度炎症形式的程序性细胞死亡)时,可能发生CRS。细胞焦亡导致释放刺激巨噬细胞产生促炎细胞因子的因子,以导致CRS(Liu等人,Science Immunology(2020)V:eeax7969)。

[0660] 在一些实施方案中,该免疫疗法包含抗体或过继细胞疗法。

[0661] 在一些实施方案中,该过继细胞疗法包含CAR-T或TCR-T细胞疗法。

[0662] 在一些实施方案中,该过继细胞疗法包含癌症疗法。例如,该癌症疗法可以用于治疗B细胞淋巴瘤或B细胞急性淋巴细胞白血病。例如,过继细胞可以表达靶向CD19+B细胞急性淋巴细胞白血病细胞的CAR。

[0663] 在一些实施方案中,该过继细胞疗法包含施用T细胞、B细胞或NK细胞。

[0664] 在一些实施方案中,该过继细胞疗法是自体的。

[0665] 在一些实施方案中,该过继疗法是同种异体的。

[0666] 癌症的治疗;与炎症小体相关

[0667] 早已观察到慢性炎症反应与各种类型的癌症有关。在恶性转化或癌症治疗过程中,炎症小体可能响应危险信号而被活化,并且这种活化在癌症中可能既有益又有害。

[0668] IL-1 β 表达在各种癌症(包括乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌和黑素瘤)中升高,并且产生IL-1 β 的肿瘤的患者通常具有更差的预后(Lewis,Anne M.等人,"Interleukin-1 and cancer progression:the emerging role of interleukin-1receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment."Journal of translational medicine 4.1(2006):48)。

[0669] 源自上皮细胞(癌(carcinoma))或腺体上皮(腺癌)的癌症是异质性的;由许多不同的细胞类型组成。这可以包括成纤维细胞、免疫细胞、脂肪细胞、内皮细胞和周细胞等,所有这些都可能分泌细胞因子/趋化因子(Grivennikov,Sergei I.,Florian R.Greten和Michael Karin."Immunity,inflammation,and cancer."Cell 140.6(2010):883-899)。这可以通过免疫细胞浸润导致癌症相关炎症。肿瘤中的白细胞的存在是已知的,但最近才变得明显的是,炎症微环境是所有肿瘤的基本组成部分。大多数肿瘤(>90%)是体细胞突变或环境因素而非胚系突变的结果,并且癌症的许多环境原因与慢性炎症有关(20%的癌症与慢性感染有关,30%与吸烟/吸入污染物有关,且35%与饮食因素有关(所有癌症的20%与肥胖有关)(Aggarwal,Bharat B.,R.V.Vijayalekshmi和Bokyung Sung."Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer:short-term friend, long-term foe."Clinical Cancer Research 15.2(2009):425-430)。

[0670] GI癌症

[0671] 胃肠(GI)道的癌症经常与慢性炎症有关。例如,幽门螺旋杆菌感染与胃癌有关(Amieva,Manuel和Richard M.Peek."Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer."Gastroenterology 150.1(2016):64-78)。结肠直肠癌与炎性肠病有关(Bernstein,Charles N.等人,"Cancer risk in patients with inflammatory bowel

disease."Cancer 91.4(2001):854-862)。胃部的慢性炎症导致IL-1和其它细胞因子的上调(Basso D.等人,(1996)Helicobacter pylori infection enhances mucosal interleukin-1beta,interleukin-6,and the soluble receptor of interleukin-2.Int J Clin Lab Res 26:207-210),且IL-1 β 基因的多态性可增加胃癌的风险(Wang P.等人,(2007)Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer:a meta-analysis.Int J Cancer 120:552-562)。

[0672] 在胃癌病例的19%中,半胱天冬酶-1表达降低,这与分期(stage)、淋巴结转移和存活率相关联(Jee等人,2005)。猪鼻支原体与胃癌的发展有关,其NLRP3炎症小体的活化可能与其促进胃癌转移有关(Xu等人,2013)。

[0673] 皮肤癌

[0674] 紫外线辐射是皮肤癌的最大环境风险,其通过造成DNA损伤、免疫抑制和炎症而促成皮肤癌。最恶性的皮肤癌,黑色素瘤,以炎性细胞因子的上调为特征,所有这些细胞因子都可通过IL-1 β 调节(Lázár-Molnár,Eszter等人"Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma."Cytokine 12.6(2000):547-554)。全身炎症在体内通过IL-1依赖性机制诱发黑色素瘤细胞转移和生长的增强。使用百里香酚抑制B16F10小鼠黑色素瘤模型中的转移据显示依赖于NLRP3炎症小体的抑制(Ahmad,Israr等人"Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome."Toxicology and applied pharmacology 270.1(2013):70-76)。

[0675] 胶质母细胞瘤

[0676] NLRP3有助于胶质瘤中的放疗耐药性。电离辐射可诱发NLRP3表达,而NLRP3抑制减少肿瘤生长并延长在放疗后的小鼠存活期。NLRP3炎症小体抑制因此可以对抵抗辐射的胶质瘤提供治疗策略(Li,Lianling和Yuguang Liu."Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression."American journal of cancer research 5.1(2015):442)。

[0677] 转移

[0678] 更广泛地,申请人认为NLRP3参与促进转移,因此NLRP3的调制应该有可能阻断转移。IL-1参与肿瘤发生、肿瘤侵袭、转移、肿瘤宿主相互作用(Apte,Ron N.等人"The involvement of IL-1 in tumorigenesis,tumour invasiveness,metastasis and tumour-host interactions."Cancer and Metastasis Reviews 25.3(2006):387-408)和血管发生(Voronov,Elena等人"IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis."Proceedings of the National Academy of Sciences 100.5(2003):2645-2650)。

[0679] 在来自几种类型的人类癌症的患者的转移瘤中经常表达IL-1基因。例如,IL-1mRNA在所有受试转移性人类肿瘤样本,具体包括非小细胞肺癌、结直肠癌和黑色素瘤样本的多于一半中高度表达(Elaraj,Dina M.等人"The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts."Clinical Cancer Research 12.4(2006):1088-1096),且IL-1RA在产生IL-1的肿瘤中抑制异种移植生长,但在体外没有抗增殖效果。

[0680] 此外,IL-1信号传导是用于预测乳腺癌患者发生骨转移的风险提高的生物标志

物。在小鼠模型中,IL-1 β 及其受体在转移至骨的乳腺癌细胞中与没有转移至骨的细胞相比上调。在小鼠模型中,IL-1受体拮抗剂阿那白滞素除了对肿瘤环境发挥重要作用以减少骨转换标志物IL-1 β 和TNF α 外还减少增殖和血管发生(Holen, Ingunn等人"IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis in vivo."Oncotarget(2016))。

[0681] IL-18诱发人白血病细胞系HL-60中的MMP-9的生成,因此促进细胞外基质的降解和癌细胞的迁移和侵袭(Zhang,Bin等人"IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression."Leukemia research 28.1(2004):91-95)。另外,IL-18可通过诱导肝窦内皮上的VCAM-1表达而支持肝中的肿瘤转移的发展(Carrascal,Maria Teresa等人"Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium."Cancer Research 63.2(2003):491-497)。

[0682] CD36

[0683] 脂肪酸清道夫受体CD36在引发pro-IL-1 β 的基因转录和诱导NLRP3炎症小体复合物的组装中起到双重作用。CD36和TLR4-TLR6异质二聚体识别oxLDL,这引发导致NLRP3和pro-IL-1 β 的转录上调的信号通路(信号1)。CD36也介导oxLDL内化到溶酶体隔室中,在此形成晶体,其诱发溶酶体破裂和NLRP3炎症小体的活化(信号2)(Kagan,J.和Horng T., "NLRP3 inflammasome activation: CD36 serves double duty."Nature immunology 14.8(2013): 772-774)。

[0684] 人口腔癌细胞的一个亚群表达高水平的脂肪酸清道夫受体CD36并且独特之处在于它们引发转移的能力。棕榈酸或高脂肪饮食促进CD36+细胞的转移潜能。在人口腔癌的原位小鼠模型中,中和抗-CD36抗体阻断转移。CD36+转移起始细胞的存在与许多类型的癌的不良预后相关联。有人提出膳食脂质可能促进转移(Pasqual,G,Avgustinova,A.,Mejta,S,Martin,M,Castellanos,A,Attolini,CS-O,Berenguer,A.,Prats,N,Toll,A,Hueto,JA,Bescos,C,Di Croce,L,and Benitah,SA.2017"Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36"Nature 541:41-45)。

[0685] 在肝细胞癌中,外源性棕榈酸活化上皮间质转化(EMT)样程序并诱发迁移,这通过CD36抑制剂,磺基-N-琥珀酰亚胺基油酸酯降低(Nath,Aritro等人"Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma."Scientific reports 5(2015))。体重指数与EMT的程度无关,突显了实际上重要的是CD36和游离脂肪酸。

[0686] 癌症干细胞(CSC)利用CD36促进它们的维持。氧化磷脂(CD36的配体)存在于胶质母细胞瘤中,并且CSC而非non-CSC的增殖随着暴露于氧化LDL而增加。CD36也与患者预后相关联。

[0687] 化疗耐药性

[0688] 除了直接细胞毒性效应外,化疗剂还利用宿主免疫系统以助于抗肿瘤活性。但是,吉西他滨和5-FU显示活化髓源性抑制细胞中的NLRP3,以致产生IL-1 β ,这削减了抗肿瘤效力。这些试剂在机理上使溶酶体失稳定以释放组织蛋白酶B,从而活化NLRP3。IL-1 β 推动由CD4+T细胞产生IL-17,进而减弱化疗的效力。当在NLRP3-/-或Caps1-/-小鼠或用IL-1RA

治疗的WT小鼠中建立肿瘤时,观察到吉西他滨和5-FU的较高抗肿瘤效果。髓源性抑制细胞NLRP3活化因此限制了吉西他滨和5-FU的抗肿瘤效力(Bruchard,Mélanie等人"Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumour growth."Nature medicine19.1(2013):57-64.)。本公开的化合物因此可用于化疗以治疗一系列癌症。

[0689] 本公开的化合物或其可药用盐可独自作为单一疗法施用,或可与一种或多种其它物质和/或疗法一起施用。这样的联合治疗可通过该治疗的各个组分的同时、相继或分开施用实现。

[0690] 例如,可以通过施用佐剂增强疗效(即佐剂本身可能只有极小治疗效益,但与另一治疗剂组合时,增强对个体的整体治疗效益)。或者,仅作为实例,可以通过与也具有治疗效益的另一治疗剂(也包括治疗方案)一起施用式(III)的化合物来增加个体获得的效益。

[0691] 在本公开的化合物与其它治疗剂联合给药的情况下,本公开的化合物不需要通过与其它治疗剂相同的途径给药,并且由于不同的物理和化学特性,可以通过不同途径给药。例如,本公开的化合物可以口服给药以生成并维持良好的血药浓度,而其它治疗剂可静脉给药。初次给药可根据本领域中已知的既定方案进行,然后基于观察到的效果,可以由有经验的临床医师修改剂量、给药模式和给药时间。

[0692] 其它治疗剂的特定选择取决于主治医师的诊断和他们对个体状况和适当治疗方案的判断。根据本公开的这一方面,提供一种用于治疗牵涉炎症小体活性的疾病的组合,其包含如上文定义的本公开的化合物或其可药用盐和另一合适的试剂。

[0693] 根据本公开的进一步方面,提供包含本公开的化合物或其可药用盐与合适的可药用稀释剂或载体的组合的药物组合物。

[0694] 除了其在治疗医学中的用途外,式(III)的化合物及其可药用盐也可用作作为对新治疗剂的探索的一部分的用于在实验动物,如犬、兔、猴、大鼠和小鼠中评估炎症小体抑制剂的效果的体外和体内试验系统的开发和标准化中的药理学工具。

[0695] 在本公开的任何上述药物组合物、过程、方法、用途、药剂和制造特征中,本文所述的本公开的大分子的任何替代性实施方案也适用。

[0696] 给药途径

[0697] 本公开的化合物或包含这些化合物的药物组合物可通过任何方便的给药途径给药于受试者,无论是全身/外周还是局部(即在所需作用位点)。

[0698] 给药途径包括但不限于口服(例如通过摄入);颊含;舌下;经皮(包括例如通过贴剂、膏药等);经粘膜(包括例如通过贴剂、膏药等);鼻内(例如通过鼻喷雾剂);眼睛(例如通过滴眼液);肺部(例如通过吸入或吹入疗法,例如经由气溶胶,例如经口或鼻);直肠(例如通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如通过阴道栓剂);肠胃外,例如通过注射,包括皮下、真皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、椎管内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过depot或reservoir的植入,例如皮下或肌肉内。

[0699] 定义

[0700] 除非另有说明,说明书和权利要求书中所用的下列术语具有下文给出的下列含义。

[0701] 不希望受此声明限制,要理解的是,尽管本文描述了变量的各种选项,但是本公开

旨在涵盖具有这些选项的组合的可操作实施方案。本公开可以被解释为排除由这些选项的某些组合引起的不可操作的实施方案。

[0702] 要理解的是,本公开的化合物可能以中性形式、阳离子形式(例如携带一个或多个正电荷)或阴离子形式(例如携带一个或多个负电荷)描述,所有这些都旨在包括在本公开的范围内。例如,当本公开的化合物以阴离子形式描述时,这样的描述也指该化合物的各种中性形式、阳离子形式和阴离子形式。作为另一个实例,当本公开的化合物以阴离子形式描述时,这样的描述也指该化合物的阴离子形式的各种盐(例如钠盐)。在一些实施方案中,本公开的化合物的胺是质子化的。

[0703] “治疗有效量”是指在为治疗疾病而给药于哺乳动物时足以实现对该疾病的这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将随化合物、疾病及其严重程度和要治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0704] 本文所用的“烷基”、“C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基”或“C₁-C₆烷基”旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆直链(线性)饱和脂族烷基和C₃、C₄、C₅或C₆支链饱和脂族烷基。例如,C₁-C₆烷基旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷基。烷基的实例包括具有1至6个碳原子的部分,例如但不限于甲基(即CH₃)、乙基(即CH₂CH₃)、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或正己基。在一些实施方案中,直链或支链烷基具有六个或更少的碳原子(例如,对直链而言C₁-C₆,对支链而言C₃-C₆),在另一实施方案中,直链或支链烷基具有四个或更少的碳原子。

[0705] 本文所用的术语“任选取代的烷基”是指未取代的烷基或具有替代烃主链的一个或多个碳上的一个或多个氢原子的指定取代基的烷基。这样的取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸酯基(phosphonato)、次膦酸酯基(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基(sulphydryl)、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亚磺酰基、磺酸酯基(sulphonato)、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。

[0706] 本文所用的术语“烯基”包括长度和可能的取代与上述烷基类似但含有至少一个双键的不饱和脂族基团。例如,术语“烯基”包括直链烯基(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)和支链烯基。在某些实施方案中,直链或支链烯基在其主链中具有六个或更少的碳原子(例如,对直链而言C₂-C₆,对支链而言C₃-C₆)。术语“C₂-C₆”包括含有2至6个碳原子的烯基。术语“C₃-C₆”包括含有3至6个碳原子的烯基。

[0707] 本文所用的术语“任选取代的烯基”是指未取代的烯基或具有替代一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子的指定取代基的烯基。这样的取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸酯基、次膦酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。

[0708] 本文所用的术语“炔基”包括长度和可能的取代与上述烷基类似但含有至少一个三键的不饱和脂族基团。例如，“炔基”包括直链炔基（例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基）和支链炔基。在某些实施方案中，直链或支链炔基在其主链中具有六个或更少的碳原子（例如，对直链而言 C_2-C_6 ，对支链而言 C_3-C_6 ）。术语“ C_2-C_6 ”包括含有2至6个碳原子的炔基。术语“ C_3-C_6 ”包括含有3至6个碳原子的炔基。本文所用的“ C_2-C_6 亚烯基连接基”或“ C_2-C_6 亚炔基连接基”旨在包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 链（直链或支链）二价不饱和脂族烃基。例如， C_2-C_6 亚烯基连接基旨在包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 亚烯基连接基。

[0709] 本文所用的术语“任选取代的炔基”是指未取代的炔基或具有替代一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子的指定取代基的炔基。这样的取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根、磷酸酯基、次磷酸酯基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨甲酰基和脲基）、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。

[0710] 其它任选取代的部分（如任选取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基）包括未取代的部分和具有一个或多个指定取代基的部分。例如，取代杂环烷基包括被一个或多个烷基取代的那些，如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0711] 本文所用的术语“环烷基”是指具有3至30个碳原子（例如， C_3-C_{12} 、 C_3-C_{10} 或 C_3-C_8 ）的饱和或部分不饱和的烃单环或多环（例如，稠环、桥环或螺环）体系。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,2,3,4-四氢化萘基和金刚烷基。在多环环烷基的情况下，环烷基中只有一个环需要是非芳族的。

[0712] 本文所用的术语“杂环烷基”是指具有一个或多个杂原子（如O、N、S、P或Se），例如除非另有说明，独立地选自氮、氧和硫的1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子，例如1、2、3、4、5或6个杂原子的饱和或部分不饱和的3-8元单环、6-12元双环（稠环、桥环或螺环）或11-14元三环环系（稠环、桥环或螺环）。杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、二氧杂环己烷基、四氢呋喃基、异吡啶基、吡啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、噻丁环基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉基、四氢硫代吡喃基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氮杂螺[4.5]癸烷基、3'H-螺[环己烷-1,1'-异苯并呋喃]-基、7'H-螺[环己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[环己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-甲基-2-

氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基等。在多环杂环烷基的情况下,杂环烷基中只有一个环需要是非芳族的。

[0713] 本文所用的术语“芳基”包括具有芳香性的基团,包括具有一个或多个芳环的“共轭”或多环体系,并且在环结构中不含任何杂原子。术语芳基包括一价物类和二价物类。芳基的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基等。方便地,芳基是苯基。

[0714] 本文所用的术语“杂芳基”旨在包括由碳原子和一个或多个杂原子,例如独立地选自氮、氧和硫的1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或例如1、2、3、4、5或6个杂原子组成的稳定5-、6-或7-元单环或7-、8-、9-、10-、11-或12-元双环芳族杂环的环。氮原子可以被取代或未取代(即N或NR,其中R是H或如定义的其它取代基)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即N $\rightarrow$ O和S(0)_p,其中p=1或2)。要指出,芳族杂环中的S和O原子的总数不大于1。杂芳基的实例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等。杂芳基还可以与非芳族的脂环族或杂环的环稠合或桥连以形成多环体系(例如4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑基)。

[0715] 此外,术语“芳基”和“杂芳基”包括多环芳基和杂芳基,例如三环、双环,例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、茶啉、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、脱氮嘌呤(deazapurine)、中氮茛。

[0716] 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环可在一个或多个环位置(例如成环的碳或杂原子,如N)处被如上所述的取代基取代,所述取代基例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、磷酸根、磷酸酯基、次磷酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。芳基和杂芳基也可以与非芳族的脂环族或杂环的环稠合或桥连以形成多环体系(例如四氢化萘、亚甲二氧基苯基,如苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)。

[0717] 本文所用的术语“取代”是指指定原子上的任何一个或多个氢原子被选自所示基团的基团替代,只要不超过指定原子的正常化合价,并且该取代产生稳定化合物。当取代基是氧基或酮基(即=O)时,则替代该原子上的2个氢原子。酮基取代基不存在于芳族部分上。本文所用的环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如C=C、C=N或N=N)。“稳定化合物”和“稳定结构”意在表示足够稳定以便能从反应混合物中分离至有用的纯度和配制成有效治疗剂的化合物。

[0718] 当连向取代基的键被显示为与连接环中的两个原子的键交叉时,这种取代基可键合到该环中的任何原子上。当列出取代基而没有指明这种取代基经由什么原子键合到给定式的化合物的其余部分上时,这种取代基可经由该式中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合是允许的,但前提是这种组合产生稳定化合物。

[0719] 当任何变量(例如R)在化合物的任何成分或式中出现多于一次时,其在每一处的定义独立于其在其它每一处的定义。因此,例如,如果一个基团显示为被0-2个R部分取代,

则该基团可任选被最多2个R部分取代,并且在每一处的R独立地选自R的定义。取代基和/或变量的组合也是允许的,但前提是这种组合产生稳定化合物。

[0720] 本文所用的术语“羟”或“羟基”包括具有-OH或-O⁻的基团。

[0721] 本文所用的术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0722] 术语“卤烷基”或“卤烷氧基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基或烷氧基。

[0723] 本文所用的术语“任选取代的卤烷基”是指未取代的卤烷基具有替代一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子的指定取代基。这样的取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根、磷酸酯基、次磷酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。

[0724] 本文所用的术语“烷氧基(alkoxy/alkoxyl)”包括共价连接到氧原子上的取代和未取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基团或烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。取代烷氧基团的实例包括卤代烷氧基团。烷氧基团可被如下基团取代:烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根、磷酸酯基、次磷酸酯基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。卤素取代的烷氧基团的实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基。

[0725] 除非另有说明,本文所用的表述“A、B或C的一种或多种”、“一种或多种A、B或C”、“A、B和C的一种或多种”、“一种或多种A、B和C”、“选自由A、B和C组成的组”、“选自A、B和C”等可互换使用并且都是指选自A、B和/或C,即一种或多种A、一种或多种B、一种或多种C或它们的任何组合。

[0726] 本文所用的“严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV 2)”是指引起2019新型冠状病毒病(COVID-19)的冠状病毒。截至2020年8月,全球已经报告了超过2500万病例,造成估计848,000例死亡。COVID-19的常见症状包括发热、咳嗽、疲劳、呼吸急促、嗅觉和味觉丧失。虽然许多人具有轻度症状,但一些人发展为急性呼吸窘迫综合征,这可能由细胞因子释放综合征(CRS)、多器官衰竭、感染性休克和血栓引起。从暴露于病毒到症状发作的时间通常为大约5天,但可以为2至14天。

[0727] 本文所用的“细胞因子释放综合征(CRS)”是指可由各种因素引发的全身性炎症反应,所述因素包括但不限于药物、感染如SARS-CoV2和免疫疗法如嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法。在CRS中,大量免疫细胞(例如T细胞)被激活并释放炎性细胞因子,进而激活另外的免疫细胞。症状包括发热、疲劳、食欲不振、肌肉和关节疼痛、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、呼吸功能不全、低血压、癫痫发作、头痛和意识错乱。CRS可以响应IL-6受体抑制和高剂量类固醇。

[0728] 本文所用的“过继细胞疗法”是指使用免疫细胞治疗疾病如癌症的一种治疗形式。从受试者或另一来源收集免疫细胞,例如T细胞,大量生长,并植入受试者中以帮助免疫系统对抗疾病。过继细胞疗法的类型包括嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法和T细胞受体T细胞(TCR-T)疗法。

[0729] 本文所用的术语“嵌合抗原受体(CAR)”可以指例如人工T细胞受体、嵌合T细胞受体或嵌合免疫受体,并且包括将人工特异性移植到特定免疫效应细胞上的工程化受体。CAR可用于将单克隆抗体的特异性传递到T细胞上,由此能够生成大量特异性T细胞,以例如用于过继细胞疗法。例如,CAR可以指导表达CAR的细胞对肿瘤相关抗原的特异性。在一些实施方案中,CAR包含细胞内活化结构域、跨膜结构域和含有抗原结合结构域的细胞外结构域,以及任选地,细胞外铰链(extracellular hinge)。抗原结合结构域可以是本领域已知的任何抗原结合结构域,包括衍生自抗体、Fab、F(ab')₂、纳米抗体、单域抗原结合结构域、scFv、VHH等的抗原结合结构域。在特定方面,CAR包含衍生自单克隆抗体的单链可变片段(scFv)与CD3跨膜结构域和胞内域(endodomain)融合的融合物。在某些情况下,CAR包含用于另外的共刺激信号转导的结构域,如CD3、FcR、CD27、CD28、CD137、DAP10和/或OX40。

[0730] “T细胞受体(TCR)”是在T细胞或T淋巴细胞的表面发现的蛋白质复合物,其负责将抗原片段识别为与主要组织相容性复合物(MHC)分子结合的肽。T细胞受体可以被工程化以表达对特定抗原具有特异性的抗原结合结构域,并用于本文所述的过继细胞疗法。

[0731] 要理解的是,本公开提供本文所述的任何式的化合物的合成方法。本公开还提供根据以下图式以及实施例中所示的那些合成本公开的各种公开化合物的详细方法。

[0732] 要理解的是,在说明书通篇,当组合物被描述为具有、包括或包含特定组分时,也设想了这些组合物基本由所列组分组成或由所列组分组成。类似地,在方法或工艺被描述为具有、包括或包含特定工艺步骤时,该方法也基本由所列工艺步骤组成或由所列工艺步骤组成。此外,

[0733] 应该理解的是,步骤的顺序或执行某些操作的顺序不重要,只要本发明保持可实行。此外,可同时进行两个或更多个步骤或操作。

[0734] 要理解的是,本公开的合成方法可容许多种多样的官能团,因此可使用各种取代原材料。该方法通常在整个方法结束时或接近结束时提供所需最终化合物,尽管在某些情况下可能最好将该化合物进一步转化成其可药用盐。

[0735] 要理解的是,本公开的化合物可以以各种方式使用市售原材料、文献中已知的化合物或由容易制备的中间体、通过使用本领域技术人员已知或技术人员根据本文的教导显而易见的标准合成方法和程序制备。用于制备有机分子和用于官能团转化和操控的标准合成方法和程序可获自相关科学文献或本领域中的标准教科书。尽管不限于任何一个或几个来源,但经典教科书如Smith, M.B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser 和 M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 和 L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) (它们经此引用并入本文)是本领域

技术人员已知的有用和公认的有机合成参考教科书。

[0736] 本领域普通技术人员将注意到,在本文所述的反应序列和合成方案的过程中,可以改变某些步骤的顺序,如引入和除去保护基。本领域普通技术人员将认识到,某些基团可能需要使用保护基保护以免受反应条件的影响。保护基也可用于区分分子中的类似官能团。保护基的名单以及如何引入和除去这些基团可见于Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley&Sons: New York, 1999。

[0737] 要理解的是,除非另有说明,对治疗方法的任何描述包括使用该化合物提供如本文所述的治疗或预防,以及使用该化合物制备用于治疗或预防此类状况的药剂。治疗包括人类或非人类动物,包括啮齿动物和其它疾病模型的治疗。

[0738] 本文所用的术语“受试者”包括人类或非人类动物,以及细胞系、细胞培养物、组织和器官。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。哺乳动物可以是例如人类或适当的非人哺乳动物,如灵长类、小鼠、大鼠、犬、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。受试者也可以是鸟或禽类。在一些实施方案中,受试者是人类。

[0739] 本文所用的术语“有需要的受试者”是指具有疾病或具有增加的发生该疾病的风险的受试者。有需要的受试者可以是先前已被诊断或确认为具有本文公开的疾病或障碍的受试者。有需要的受试者也可以是患有本文公开的疾病或障碍的受试者。或者,有需要的受试者可以是相对于一般人群具有增加的发生这样的疾病或障碍的风险的受试者(即相对于一般人群容易发生这样的障碍的受试者)。有需要的受试者可具有难治性或耐药性的本文公开的疾病或障碍(即不响应或尚未响应的治疗的本文公开的疾病或障碍)。该受试者可能在治疗开始时耐药或可能在治疗过程中变得耐药。在一些实施方案中,有需要的受试者接受了对本文公开的疾病或障碍的所有已知的有效疗法并且失败。在一些实施方案中,有需要的受试者接受了至少一种先前疗法。

[0740] 本文所用的术语“治疗(treating/treat)”描述为了对抗疾病、状况或障碍而对患者的管理和护理,并且包括施用本公开的化合物或其可药用盐、多晶型物或溶剂合物,以减轻疾病、状况或障碍的症状或并发症,或消除疾病、状况或障碍。术语“治疗”还可包括体外细胞或动物模型的治疗。

[0741] 要理解的是,本公开的化合物或其可药用盐、多晶型物或溶剂合物可以或可能也用于预防相关疾病、状况或障碍,或用于为这些目的确定合适的候选者。

[0742] 本文所用的术语“预防(preventing/prevent)”或“防止(protecting against)”描述了减少或消除这样的疾病、状况或障碍的症状或并发症的发作。

[0743] 要理解的是,关于本文中论述的已知技术或等效技术的详细描述,本领域技术人员可参考一般参考文本。这些文本包括Ausubel等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook等人, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (第3版), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan等人, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley&Sons, N.Y.; Enna等人, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley&Sons, N.Y.; Fingl等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第18版(1990)。在制作或使用本公开的一个方面时,当然也可以参考这些文本。

[0744] 要理解的是,本公开还提供包含本文所述的任何化合物与至少一种可药用赋形剂或载体的组合的药物组合物。

[0745] 本文所用的术语“药物组合物”是适合给药于受试者的形式的含有本公开的化合物的制剂。在一个实施方案中,药物组合物是散装形式或单位剂型。单位剂型是各种形式的任一种,包括例如胶囊、IV袋、片剂、气溶胶吸入器上的单泵或管瓶。单位剂量组合物中活性成分(例如所公开的化合物或其盐、水合物、溶剂合物或异构体的制剂)的量是有效量并根据所涉特定治疗而变。本领域技术人员会认识到,有时必须根据患者的年龄和状况对剂量做出常规变动。剂量还取决于给药途径。考虑了各种途径,包括口服、经肺、直肠、肠胃外、经皮、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、吸入、颊含、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于本公开的化合物的局部或经皮给药的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。在一个实施方案中,将活性化合物在无菌条件下与可药用载体,和与需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0746] 本文所用的术语“可药用”是指在合理医疗判断的范围内适合与人类和动物的组织接触使用而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的效益/风险比相称的那些化合物、阴离子、阳离子、材料、组合物、载体和/或剂型。

[0747] 本文所用的术语“可药用赋形剂”是指可用于制备通常安全、无毒并且在生物学和其它方面没有不合意的药物组合物的赋形剂,并且包括兽用用途以及人类制药用途可接受的赋形剂。如说明书和权利要求书中所用的“可药用赋形剂”包括一种和多于一种这样的赋形剂。

[0748] 要理解的是,本公开的药物组合物配制为与其预期给药途径相容。给药途径的实例包括肠胃外,例如静脉、真皮内、皮下、口服(例如摄入)、吸入、经皮(局部)和经粘膜给药。用于肠胃外、真皮内或皮下施加的溶液剂或混悬剂可包括以下组分:无菌稀释剂,如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂,如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调节张度的试剂,如氯化钠或右旋糖。可以用酸或碱,如盐酸或氢氧化钠调节pH。肠胃外制剂可封装在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量瓶中。

[0749] 要理解的是,本公开的化合物或药物组合物可以在目前用于化疗的许多众所周知的方法中施用于受试者。例如,可以将本公开的化合物注射到血流或体腔中,或口服或用贴剂经皮肤施加。所选剂量应足以构成有效治疗,但不会高到引起不可接受的副作用。应该优选在治疗过程中和在治疗后合理的时期内严密监测疾病状况(例如本文公开的疾病或障碍)的状态和患者的健康。

[0750] 本文所用的术语“治疗有效量”是指治疗、改善或预防认定的疾病或状况或表现出可检测到的治疗或抑制效果的药剂的量。可通过本领域中已知的任何测定方法检测效果。用于受试者的精确有效量取决于受试者的体重、体型和健康;该状况的性质和程度;以及选择施用的治疗剂或治疗剂的组合。可通过在临床医师的技术和判断内的常规实验确定用于给定情况的治疗有效量。

[0751] 要理解的是,对于任何化合物,可以最初在细胞培养测定法,例如肿瘤细胞的细胞培养测定法中,或在动物模型,通常大鼠、小鼠、兔、犬或猪中评估治疗有效量。动物模型也

可用于确定适当的浓度范围和给药途径。这些信息随后可用于确定在人类中有用的剂量和给药途径。可以通过在细胞培养物或实验动物中的标准制药程序测定治疗/预防效力和毒性,例如ED₅₀ (在群体数的50%中治疗有效的剂量)和LD₅₀ (对群体数的50%致死的剂量)。毒性与治疗效果之间的剂量比是治疗指数,其可以表示为比率LD₅₀/ED₅₀。表现出大治疗指数的药物组合物是优选的。剂量可在这一范围内变化,取决于所用剂型、患者的敏感性和给药途径。

[0752] 调节剂量和给药以提供足够水平的活性剂或保持所需效果。可计入考虑的因素包括疾病状态的严重程度、受试者的一般健康状况、受试者的年龄、体重和性别、饮食、给药时间和频率、药物组合、反应灵敏度和对治疗的耐受性/响应。长效药物组合物可以每3至4天、每周或每两周一次给药,取决于特定制剂的半衰期和清除率。

[0753] 含有本公开的活性化合物的药物组合物可以以通常已知的方式制造,例如借助常规混合、溶解、造粒、制糖锭、磨细、乳化、包囊、包埋(entrapping)或冻干法。药物组合物可使用一种或多种可药用载体(包含有助于将活性化合物加工成可药用制剂的赋形剂和/或辅助剂)以常规方式配制。当然,适当的制剂取决于所选给药途径。

[0754] 适合注射使用的药物组合物包括无菌水溶液(如果可溶于水)或分散体和用于即时制备无菌注射溶液或分散体的无菌粉剂。对于静脉给药,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,该组合物必须无菌并且应该是达到容易注射程度的流体。其必须在制造和储存条件下稳定并且必须防止受到微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如丙三醇、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适混合物的溶剂或分散介质。可以例如通过使用包衣剂如卵磷脂、在分散体的情况下通过保持所需粒度和通过使用表面活性剂来保持适当的流度。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、酚、抗坏血酸、硫柳汞等实现对微生物作用的防范。在许多情况下,优选在该组合物中包括等渗剂,例如糖、多元醇如甘露醇和山梨糖醇和氯化钠。可通过在该组合物中包括延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶实现可注射组合物的延长吸收。

[0755] 可通过将所需量的活性化合物按需要与上文列举的成分之一或组合一起并入适当溶剂中、接着过滤灭菌来制备无菌注射液。通常,通过将活性化合物并入含有基础分散介质和选自上文列举的那些的所需其它成分的无菌赋形剂中来制备分散体。在用于制备无菌注射液的无菌粉剂的情况下,制备方法是真空干燥和冻干,其由先前过滤灭菌的其溶液产生活性成分+任何附加所需成分的粉剂。

[0756] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用的可药用载体。它们可以封装在明胶胶囊中或压缩成片剂。为了口服治疗给药,活性化合物可以与赋形剂合并,并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。口服组合物也可以使用用作漱口水的流体载体制备,其中该化合物在流体载体中经口施用,并漱口和吐出或吞咽。可作为该组合物的一部分包括可药用粘合剂和/或辅助材料。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有以下成分或类似性质的化合物:粘合剂如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂如淀粉或乳糖、崩解剂如藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;或调味剂,如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙子香料。

[0757] 为了通过吸入给药,该化合物以气溶胶喷雾的形式从含有合适推进剂,例如气体

如二氧化碳的加压容器或分配器,或雾化器递送。

[0758] 全身给药也可通过经粘膜或经皮手段进行。对于经粘膜或经皮给药,在该制剂中使用适合于要穿透的屏障的渗透剂。这样的渗透剂是本领域一般已知的,并且包括例如,对于经粘膜给药,洗涤剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。可通过使用鼻喷雾剂或栓剂实现经粘膜给药。对于经皮给药,如本领域一般已知,将活性化合物配制成软膏剂、油膏剂、凝胶或乳膏剂。

[0759] 活性化合物可用防止该化合物从体内快速清除的可药用载体制备,如控释制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可以使用生物可降解的、生物相容的聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。此类制剂的制备方法是本领域技术人员显而易见的。这些材料也可购自Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals, Inc.。也可以使用脂质体悬浮液(包括具有针对病毒抗原的单克隆抗体的靶向受感染细胞的脂质体)作为可药用载体。这些可根据如例如美国专利号4,522,811中描述的本领域技术人员已知的方法制备。

[0760] 为了易于给药和剂量的均匀性,尤其有利的是以单位剂型配制口服或肠胃外组合物。本文所用的单位剂型是指适合作为单剂用于要治疗的受试者的物理离散单位;每个单位含有与所需药物载体结合的经计算产生所需治疗效果的预定量的活性化合物。本公开的单位剂型的规格取决于并直接依赖于活性化合物的独有特征和要实现的特定治疗效果。

[0761] 在治疗应用中,根据本公开使用的药物组合物的剂量随试剂、受试患者的年龄、体重和临床状况以及执行治疗的临床医师或执业医师的经验和判断等影响所选剂量的因素而变化。通常,剂量应该足以减慢,并优选消退本文公开的疾病或障碍的症状,也优选造成该疾病或障碍的完全消退。剂量可为大约0.01mg/kg/天至大约5000mg/kg/天。在优选方面中,剂量可为大约1mg/kg/天至大约1000mg/kg/天。在一个方面,剂量在大约0.1mg/天至大约50g/天;大约0.1mg/天至大约25g/天;大约0.1mg/天至大约10g/天;大约0.1mg至大约3g/天;或大约0.1mg至大约1g/天的范围内,在单次、分次或连续剂量中(可以根据以kg计的患者体重、以m²计的体表面积和以年计的年龄调节剂量)。药剂的有效量是提供如临床医师或其他合格观察者确认的客观可识别改善的量。生存和生长的改善表明消退(regression)。本文所用的术语“剂量有效方式”是指在受试者或细胞中产生所需生物效应的活性化合物的量。

[0762] 要理解的是,该药物组合物可以与给药说明书一起包括在容器、包装或分配器中。

[0763] 要理解的是,对于能够进一步形成盐的本公开的化合物,所有这些形式也被认为在所要求保护的公开的范围。

[0764] 本文所用的术语“可药用盐”是指本公开的化合物的衍生物,其中通过制造其酸式盐或碱式盐来改性母体化合物。可药用盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机或有机酸盐、酸性残基如羧酸的碱金属盐或有机盐等。可药用盐包括例如由无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,这样的常规无毒盐包括但不限于衍生自无机和有机酸的那些,所述酸选自2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、乙二磺酸、1,2-乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙醇酰对氨基苯磺酸(glycollylarsanilic)、己基间苯二酚酸(hexylresorcinic)、hydrabamic、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺

酸、乳酸、乳糖酸、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、napsylic、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、subacetic、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁酸、酒石酸、甲苯磺酸和常见的胺酸,例如甘氨酸、丙氨酸、苯基丙氨酸、精氨酸等。

[0765] 在一些实施方案中,可药用盐是钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、二乙胺盐、胆碱盐、葡甲胺盐、苄星 (benzathine) 盐、氨丁三醇盐、氨盐、精氨酸盐或赖氨酸盐。

[0766] 可药用盐的其它实例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸等。本公开还包含当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子,例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替代;或与有机碱,如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等配位时形成的盐。在盐形式下,要理解的是,该化合物与盐的阳离子或阴离子的比率可为1:1,或除1:1外的任何比率,例如3:1、2:1、1:2或1:3。

[0767] 要理解的是,对可药用盐的所有提及包括相同盐的如本文定义的溶剂加成形式(溶剂合物)或晶体形式(多晶型物)。

[0768] 该化合物或其可药用盐经口、经鼻、经皮、经肺、吸入、颊含、舌下、腹膜内、皮下、肌肉内、静脉、直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外给药。在一个实施方案中,该化合物口服给药。本领域技术人员将认识到某些给药途径的优点。

[0769] 根据各种因素选择使用该化合物的给药方案,所述因素包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医疗状况;要治疗的状况的严重程度;给药途径;患者的肾和肝功能;以及所用的特定化合物或其盐。普通技术的医师或兽医可以容易地确定和开出预防、对抗或阻止该状况的进展所需的药物的有效量。

[0770] 本公开的化合物的配制和给药技术可见于Remington:the Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1995)。在一个实施方案中,本文所述的化合物及其可药用盐与可药用载体或稀释剂组合用于药物制剂。合适的可药用载体包括惰性固体填料或稀释剂和无菌水溶液或有机溶液。该化合物以足以提供在本文所述的范围内的所需剂量的量存在于这样的药物组合物中。

[0771] 除非另有说明,本文使用的所有百分比和比率按重量计。本公开的其它特征和优点从不同实施例显而易见。所提供的实施例例示可用于实践本公开的不同组分和方法。实施例不限制所要求保护的公开。基于本公开,技术人员可以确定和使用可用于实践本公开的其它组分和方法。

[0772] 在本文所述的合成图式中,为简单起见,化合物可能以一种特定构型绘制。这样的特定构型不应被解释为将本公开限制于一种或另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体,也不排除异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体的混合物;但是,要理解的是,给定的异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体可能具有比另一异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体高的活性水平。

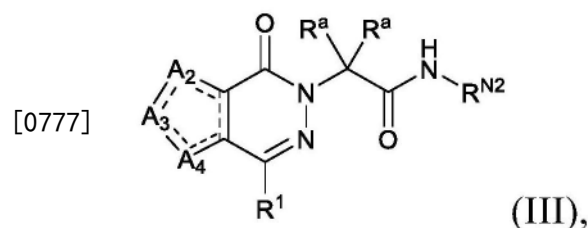
[0773] 本文引用的所有出版物和专利文献经此引用并入本文,就像各个这样的出版物或文献明确地逐一被指明经此引用并入本文。出版物和专利文献的引用不是意在承认其是相关现有技术,也不构成对其内容物或日期的任何承认。现在已经通过书面说明描述本发明,

本领域技术人员会认识到,本发明可以在各种实施方案中实施并且上述说明和以下实施例是用于例示而非限制之后的权利要求书。

[0774] 本文所用的短语“本公开的化合物”是指在本文中一般性地和具体地公开的那些化合物。

[0775] 示例性实施方案

[0776] 实施方案1.式(III)的化合物:



[0778] 或其前药、溶剂合物或可药用盐,其中:

[0779] 各 独立地为单键或双键,视化合价所允许;

[0780] A_2 是 CR^2 、N、 NR^{2a} 、O 或 S,视化合价所允许;

[0781] A_3 是 CR^2 、N、 NR^{2a} 、O 或 S,视化合价所允许;

[0782] A_4 是 CR^2 、N、 NR^{2a} 、O 或 S,视化合价所允许,

[0783] 其中 A_2 、 A_3 或 A_4 的至少一个是 N、 NR^{2a} 、O 或 S,其中当 A_2 是 S 时, A_4 是 CR^2 、 NR^{2a} 、O 或 S;

[0784] R^1 是 H、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$,其中所述 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 任选被一个或多个 R^{1S} 取代;

[0785] 各 R^{1S} 独立地为卤素、氰基、-OH 或 $C_1-C_6\text{烷基}$;

[0786] 各 R^2 独立地为 H、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-NO₂、-C(=O)NH₂、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、-O($C_1-C_6\text{烷基}$)、-NH($C_1-C_6\text{烷基}$)、-N($C_1-C_6\text{烷基}$)₂、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或 5-至10-元杂芳基,其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、-O($C_1-C_6\text{烷基}$)、-NH($C_1-C_6\text{烷基}$)、-N($C_1-C_6\text{烷基}$)₂、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或 5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{2S} 取代,

[0787] 或两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 或 3-至12-元杂环烷基,其中所述 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 或 3-至12-元杂环烷基任选被一个或多个 R^{2S} 取代;

[0788] 各 R^{2S} 独立地为卤素、-OH、-O($C_1-C_6\text{烷基}$)、-NH₂、-NH($C_1-C_6\text{烷基}$)、-N($C_1-C_6\text{烷基}$)₂ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$;

[0789] 各 R^{2a} 独立地为 H、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤烷基}$ 、-(CH₂)₀₋₃- $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 或 -(CH₂)₀₋₃-(3-至12-元杂环烷基);

[0790] 各 R^a 独立地为 H 或 $C_1-C_6\text{烷基}$;或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$;

[0791] R^{N2} 是 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、-O($C_1-C_6\text{烷基}$)、-O($C_2-C_6\text{烯基}$)、-O($C_2-C_6\text{炔基}$)、-NH($C_1-C_6\text{烷基}$)、-NH($C_2-C_6\text{烯基}$)、-NH($C_2-C_6\text{炔基}$)、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、5-至10-元杂芳基、-($C_1-C_6\text{烷基}$)-(3-至12-元杂环烷基)、-($C_1-C_6\text{烷基}$)-(5-至10-元杂芳基)或-($C_1-C_6\text{烷基}$)-(5-至10-元杂芳基);其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、-O($C_1-C_6\text{烷基}$)、-O($C_2-C_6\text{烯基}$)、-O($C_2-C_6\text{炔基}$)、-NH-

(C₁-C₆烷基)、-NH-(C₂-C₆烯基)、-NH-(C₂-C₆炔基)、C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(C₆-C₁₀芳基)或-(C₁-C₆烷基)-(5-至10-元杂芳基)任选被一个或多个R^{N2a}取代;

[0792] 各R^{N2a}独立地为氧基、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-C(=O)H、-C(=O)OH、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、-NHC(=O)O(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(C₆-C₁₀芳基)或-(C₁-C₆烷基)-(5-至10-元杂芳基);其中所述C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、-NHC(=O)O(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基、C₆-C₁₀芳基、5-至10-元杂芳基、-(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(3-至12-元杂环烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(C₆-C₁₀芳基)或-(C₁-C₆烷基)-(5-至10-元杂芳基)任选被一个或多个R^{N2ab}取代;和

[0793] 各R^{N2ab}独立地为氧基、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-C(=O)H、-C(=O)OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、-NHC(=O)O(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆烷基)或-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂。

[0794] 实施方案2.实施方案1的化合物,其中:

[0795] R¹是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选被一个或多个R^{1S}取代;

[0796] 各R^{1S}独立地为卤素;

[0797] 各R²独立地为H、卤素、氰基、-NH₂、C₁-C₆烷基、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基,其中所述C₁-C₆烷基和-NH(C₁-C₆烷基)任选被一个或多个R^{2S}取代,

[0798] 各R^{2S}独立地为卤素、-O(C₁-C₆烷基)或-NH₂;

[0799] 各R^{2a}独立地为C₁-C₆烷基或-(CH₂)₀₋₃-C₃-C₁₂环烷基;

[0800] R^{N2}是C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基,其中所述C₃-C₁₂环烷基、3-至12-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个R^{N2a}取代;和

[0801] 各R^{N2a}独立地为卤素、氰基、-OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₂环烷基、-C(=O)O(C₁-C₆烷基),其中所述C₁-C₆烷基任选被一个或多个R^{N2ab}取代;和

[0802] 各R^{N2ab}独立地为-C(=O)O(C₁-C₆烷基)。

[0803] 实施方案3.实施方案1或实施方案2的化合物,其中:

[0804] A₂是S, A₃是CR², 且A₄是CR²;或

[0805] A₂是CR², A₃是CR², 且A₄是S;或

[0806] A₂是N, A₃是NR^{2a}, 且A₄是CR²;或

[0807] A₂是O, A₃是CR², 且A₄是CR²;或

[0808] A₂是NR^{2a}, A₃是N, 且A₄是CR²;或

[0809] A₂是N, A₃是CR², 且A₄是NR^{2a};或

[0810] A_2 是 CR^2 , A_3 是N, 且 A_4 是 NR^{2a} ; 或

[0811] A_2 是 CR^2 , A_3 是 NR^{2a} , 且 A_4 是N; 或

[0812] A_2 是 CR^2 , A_3 是 CR^2 , 且 A_4 是O。

[0813] 实施方案4. 前述实施方案任一项的化合物, 其中 R^2 独立地为H、卤素、氰基、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_6 烷基- O (C_1 - C_6 烷基)、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 $-N$ (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、 C_3 - C_{12} 环烷基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基和 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基) 任选被一个或多个 R^{2S} 取代。

[0814] 实施方案5. 前述实施方案任一项的化合物, 其中 R^2 独立地为H、卤素 (如氯或溴)、氰基、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_6 烷基 (如甲基、乙基或丙基)、 $-O$ (C_1 - C_6 烷基) (如 $-O$ -甲基或 $-O$ -乙基)、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基) (如 $-NH$ -甲基、 $-NH$ - CD_3 、 $-NH$ -乙基或 $-NH$ -异丙基)、 $-N$ (C_1 - C_6 烷基) $_2$ (如 $-N$ (Me) (Et))、 C_3 - C_{12} 环烷基 (如环丙基), 其中所述 C_1 - C_6 烷基和 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基) 任选被一个或多个 R^{2S} 取代 (如 $-CH_2$ - CF_3 、 $-NHCH_2CHF_2$ 、 $-CH_2$ - O -甲基、 $-NHCH_2CH_2OMe$ 或 $-CH_2$ - NH_2)。

[0815] 实施方案6. 实施方案1至4任一项的化合物, 其中 R^2 独立地为H、氯、溴、氰基、 $-NH_2$ 、甲基、乙基、丙基、 $-O$ -甲基、 $-O$ -乙基、 $-NH$ -甲基、 $-NH$ - CD_3 、 $-NH$ -乙基、 $-NH$ -异丙基、 $-N$ (Me) (Et)、环丙基、 $-CH_2$ - CF_3 、 $-NHCH_2CHF_2$ 、 $-CH_2$ - O -甲基、 $-NHCH_2CH_2OMe$ 或 $-CH_2$ - NH_2 。

[0816] 实施方案7. 前述实施方案任一项的化合物, 其中各 R^{2a} 独立地为 C_1 - C_6 烷基或 $(CH_2)_{0-3}$ - C_3 - C_{12} 环烷基。

[0817] 实施方案8. 实施方案1至6任一项的化合物, 其中各 R^{2a} 独立地为 C_1 - C_6 烷基 (如甲基、乙基、异丙基) 或 $(CH_2)_{0-3}$ - C_3 - C_{12} 环烷基 (如环丙基或环丁基)。

[0818] 实施方案9. 实施方案1至6任一项的化合物, 其中各 R^{2a} 独立地为甲基、乙基、异丙基、环丙基或环丁基。

[0819] 实施方案10. 前述实施方案任一项的化合物, 其中 R^1 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_3 - C_7 环烷基, 其中 C_1 - C_6 烷基任选被一个或多个 R^{1S} 取代。

[0820] 实施方案11. 实施方案1至9任一项的化合物, 其中 R^1 是 C_1 - C_6 烷基 (如甲基、乙基或异丙基)、 C_2 - C_6 烯基 (如异丙烯基)、 C_3 - C_7 环烷基 (如环丙基), 或任选被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_6 烷基 (例如氟甲基)。

[0821] 实施方案12. 实施方案1至9任一项的化合物, 其中 R^1 是甲基、乙基、异丙基、异丙烯基、环丙基或氟甲基。

[0822] 实施方案13. 前述实施方案任一项的化合物, 其中两个 R^a 都是H, 或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基。

[0823] 实施方案14. 实施方案1至12任一项的化合物, 其中两个 R^a 都是H, 或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_7 环烷基。

[0824] 实施方案15. 实施方案1至12任一项的化合物, 其中两个 R^a 都是H, 或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基。

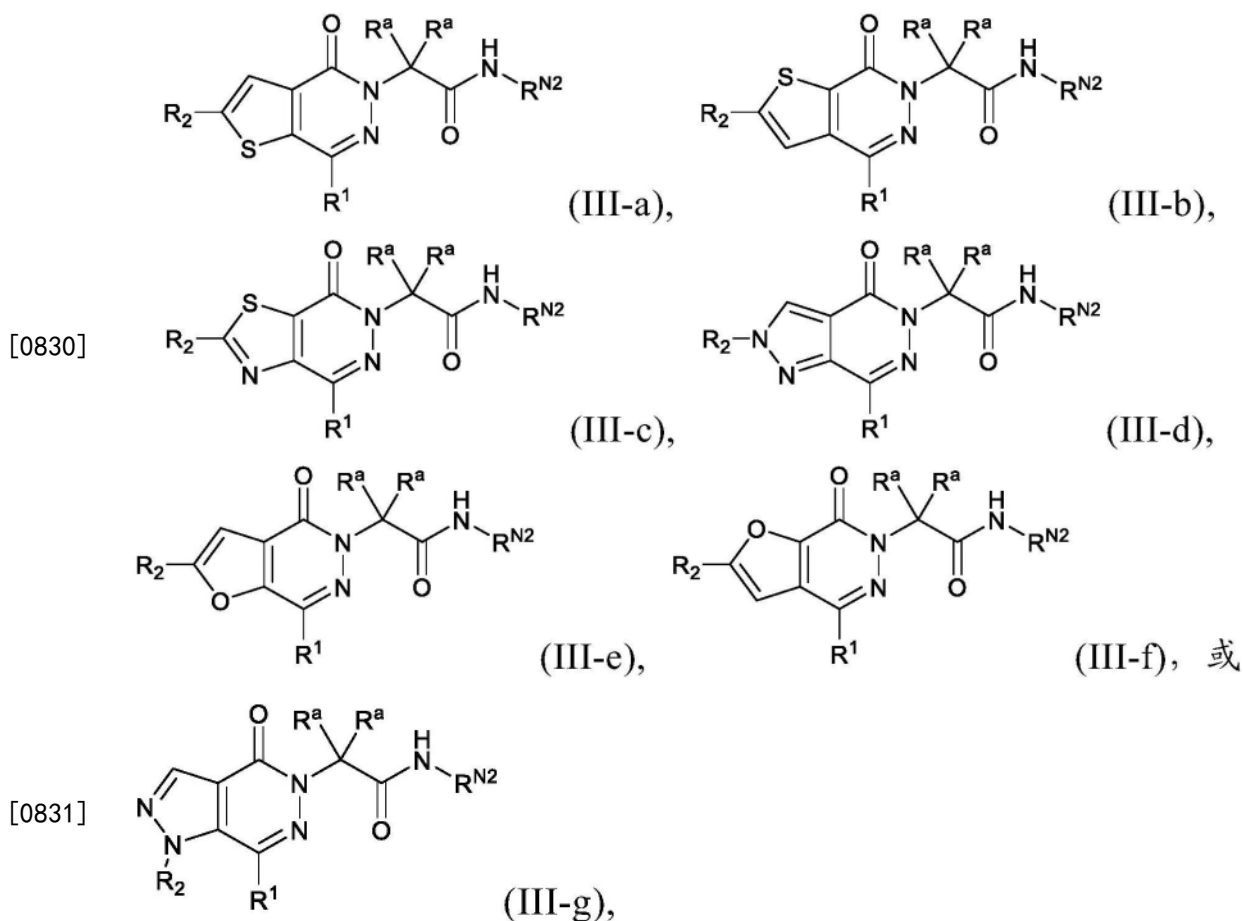
[0825] 实施方案16. 实施方案1至12任一项的化合物, 其中两个 R^a 都是H, 或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成环丙基。

[0826] 实施方案17. 前述实施方案任一项的化合物, 其中 R^{N2} 是 C_3 - C_{12} 环烷基 (如环丁基)、3-至12-元杂环烷基 (如哌啶基、八氢吡啶-8-基或氧杂螺[3.3]庚-6-基) 或5-至10-元杂芳基 (如噁唑基、嘧啶基或三唑基吡啶基), 其中所述 C_3 - C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{N2a} 取代。

[0827] 实施方案18. 实施方案1至16任一项的化合物, 其中 R^{N2} 是环丁基、哌啶基、八氢吡啶-8-基、氧杂螺[3.3]庚-6-基、噁唑基、嘧啶基或三唑基吡啶基, 各自任选被一个或多个 R^{N2a} 取代。

[0828] 实施方案19. 前述实施方案任一项的化合物, 其中 R^{N2a} 独立地为卤素(如F或Cl)、氰基、-OH、 C_1 - C_6 烷基(如甲基)、 C_3 - C_{12} 环烷基(如环丙基或环丁基)、-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基)(如-COO-乙基), 其中所述 C_1 - C_6 烷基(如甲基)任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代(如-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基), 特别是-C(=O)O(乙基))。

[0829] 实施方案20. 前述实施方案任一项的化合物, 其是式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d)、(III-e)、(III-f)或(III-g)的化合物:



[0832] 或其前药、溶剂合物或可药用盐。

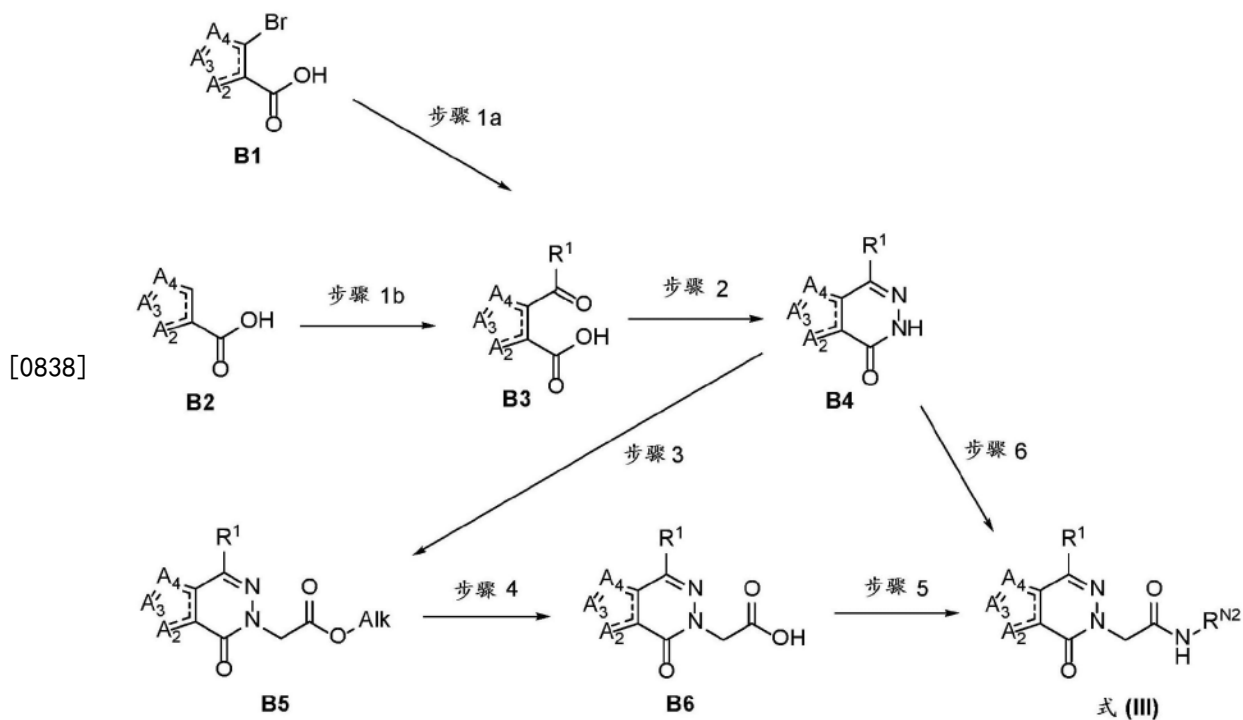
[0833] 实施方案21. 实施方案1至19任一项的化合物, 其是式(III-b)、式(III-d)或式(III-e)的化合物。

[0834] 实施方案22. 实施方案1至19任一项的化合物, 其是式(III-e)的化合物。

[0835] 实施方案23. 前述实施方案任一项的化合物, 其中所述化合物选自表1中描述的化合物及其前药和可药用盐。

[0836] 实施方案24. 一种化合物, 其是前述实施方案任一项的化合物的同位素衍生物。

[0837] 实施方案25. 一种制备前述实施方案任一项的式(III)的化合物的方法, 其包括:



[0839] 实施方案26.一种药物组合物,其包含实施方案1至24任一项的化合物和可药用稀释剂或载体。

[0840] 实施方案27.一种抑制炎症小体活性的方法,其包括使细胞与有效量的实施方案1至24任一项的化合物接触;任选地,所述炎症小体是NLRP3炎症小体,并且所述活性是在体外或在体内。

[0841] 实施方案28.一种在有需要的受试者中治疗或预防疾病或障碍的方法,其包括向所述受试者施用实施方案1至24任一项的化合物或实施方案26的药物组合物。

[0842] 实施方案29.实施方案1至24任一项的化合物或实施方案26的药物组合物,其用于抑制炎症小体活性;任选地,其中所述炎症小体是NLRP3炎症小体,并且所述活性是在体外或在体内。

[0843] 实施方案30.实施方案1至24任一项的化合物或实施方案26的药物组合物,其用于治疗或预防疾病或障碍。

[0844] 实施方案31.实施方案1至24任一项的化合物在用于抑制炎症小体活性的药剂制造中的用途;任选地,所述炎症小体是NLRP3炎症小体,并且所述活性是在体外或在体内。

[0845] 实施方案32.实施方案1至24任一项的化合物在用于治疗或预防疾病或障碍的药剂制造中的用途。

[0846] 实施方案33.实施方案27至32任一项的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍与牵涉的炎症小体活性有关联;任选地,所述疾病或障碍是牵涉炎症小体活性的疾病或障碍。

[0847] 实施方案34.实施方案27至32任一项的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍是炎性障碍、自身炎症性障碍、自身免疫障碍、神经退行性疾病或癌症。

[0848] 实施方案35.实施方案27至34任一项的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍是炎性障碍、自身炎症性障碍或自身免疫障碍;任选地,所述疾病或障

碍选自冷吡啉相关自身炎症综合征 (CAPS; 例如家族性寒冷型自身炎症综合征 (FCAS)、Muckle-Wells综合征 (MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节 (CINCA) 综合征/新生儿发病多系统炎性疾病 (NOMID))、家族性地中海热 (FMF)、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、慢性肾病 (CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病 (例如痤疮) 和在蛋白质错误折叠疾病 (例如朊病毒病) 中出现的神经炎症。

[0849] 实施方案36. 实施方案27至34任一项的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述疾病或障碍是神经退行性疾病; 任选地, 所述疾病或障碍是帕金森氏病或阿尔茨海默氏病。

[0850] 实施方案37. 实施方案27至34任一项的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述疾病或障碍是癌症; 任选地, 所述癌症是转移癌、脑癌、胃肠癌、皮肤癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌或结直肠腺癌。

[0851] 实施方案38. 实施方案27至34任一项的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述疾病或障碍是炎性疾病。

[0852] 实施方案39. 实施方案38的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述炎性疾病与感染相关。

[0853] 实施方案40. 实施方案39的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述感染是病毒感染。

[0854] 实施方案41. 实施方案40的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述病毒感染由单链RNA病毒引起。

[0855] 实施方案42. 实施方案41的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述单链RNA病毒是冠状病毒。

[0856] 实施方案43. 实施方案42的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV2)。

[0857] 实施方案44. 实施方案38的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述炎性疾病与由导致2019新型冠状病毒病 (COVID-19) 的SARS-CoV 2引起的感染相关。

[0858] 实施方案45. 实施方案38的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述炎性疾病包含细胞因子释放综合征 (CRS)。

[0859] 实施方案46. 实施方案45的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述CRS与COVID-19相关。

[0860] 实施方案47. 实施方案45的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述CRS与过继细胞疗法相关。

[0861] 实施方案48. 实施方案47的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述过继细胞疗法包含嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T) 疗法。

[0862] 实施例

[0863] 为了示例目的, 在实施例中合成和测试式 (III) 的化合物的盐。要理解的是, 可以使用实施例中描述的示例性程序类似地合成和测试式 (III) 的中性化合物。此外, 要理解的是, 式 (III) 的化合物的盐 (例如钠盐) 可以使用本领域中的常规技术 (例如pH调节和任选地, 萃取 (例如萃取到水相中)) 转化成相应的中性化合物。

[0864] 化合物的合成

[0865] 式(III)的化合物可以使用本文具体实施方式的方法制备。本领域技术人员能够设想使用各种起始材料和试剂制备所公开的式(III)的化合物并进行进一步修改的替代性合成路线。出于示例目的,在实施例合成和测试一些式(III)的化合物的盐。要理解的是,可以使用实施例中描述的示例性程序类似地合成和测试式(III)的中性化合物。此外,要理解的是,式(III)的化合物的盐(例如盐酸盐)可以使用本领域中的常规技术(例如pH调节和任选地,萃取(例如萃取到水相中))转化成相应的中性化合物。

[0866] 除非另有说明,¹H、¹³C和¹⁹F核磁共振(NMR)谱如指定在400MHz或300MHz下和在300.3K下记录;化学位移(δ)以相对于残留溶剂峰的百万分率(ppm)报告,并且在适用的情况下,多重性与相关耦合常数(J)一起报告。使用Bruker或Varian仪器用8、16、32或64次扫描记录波谱。

[0867] 使用Agilent 1200或Shimadzu LC-20AD&MS2020仪器用C-18柱,如Luna-C18 2.0x30mm或Xbridge Shield RPC18 2.1x50mm记录LC-MS色谱图和波谱。注射体积为0.7-8.0 μ L且流量通常为0.8或1.2mL/min。检测方法是二极管阵列(DAD)或蒸发光散射(ELSD)以及正离子电喷雾电离。MS范围是100-1000Da。溶剂是梯度的水和乙腈,都含有改性剂(通常0.01-0.04%),如三氟乙酸或碳酸铵。

[0868] 在由Acquity I-Class Sample Manager-FL、Acquity I-Class Binary Solvent Manager和Acquity UPLC Column Manager组成的Waters Acquity UPLC系统上进行UPLC-MS分析。使用Acquity UPLC PDA检测器(从210至400nm扫描)提供UV检测,同时使用Acquity QDa检测器(从100-1250Da质量扫描;正模式和负模式同时)实现质量检测,并且使用Acquity UPLC ELS检测器实现ELS检测。使用Waters Acquity UPLC BEH C18柱(2.1 $\times$ 50mm,1.7mm)分离分析物。

[0869] 通常通过溶解(存在或不存在超声处理)到1mL 50% (v/v) MeCN水溶液中来制备样品。所得溶液然后经0.2mm注射器式过滤器过滤,然后进行分析。所有溶剂,包括甲酸和36%氨溶液,都以HPLC级购买。溶剂是梯度的水和乙腈,都含有改性剂(通常0.01-0.04%),如甲酸或氨。

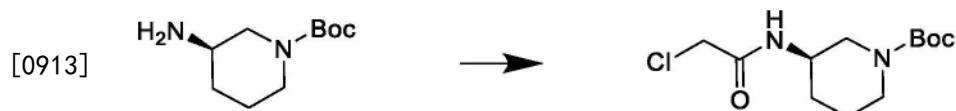
[0870] 缩写

[0871]	Ac	乙酸盐
[0872]	ACN, MeCN	乙腈
[0873]	AcOH	乙酸
[0874]	CAN	硝酸铯铵
[0875]	CDCl ₃	氯仿-d
[0876]	DCM	二氯甲烷
[0877]	DIPEA	N,N-二异丙基乙基胺
[0878]	DME	二甲基醚
[0879]	DMEDA	1,2-二甲基乙二胺
[0880]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0881]	DMSO-d ₆	二甲亚砜-d ₆
[0882]	dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0883]	dtbbpy	4,4'-二-叔丁基-2,2'-联吡啶
[0884]	eq.	当量
[0885]	ESI	电喷雾电离
[0886]	EtOAc	乙酸乙酯
[0887]	EtOH	乙醇
[0888]	FCC	快速柱色谱法
[0889]	h	小时
[0890]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐,六氟磷酸盐氮杂苯并三唑四甲基脒鎓
[0891]	HPLC	高效液相色谱法
[0892]	LCMS	液相色谱-质谱法
[0893]	LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
[0894]	MeOH-d4	氘代甲醇
[0895]	MeOH	甲醇
[0896]	min	分钟
[0897]	n-BuLi	正丁基锂
[0898]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0899]	NMR	核磁共振
[0900]	RM	反应混合物
[0901]	RP	反相
[0902]	rt	室温
[0903]	s-Phos	2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯
[0904]	TBHP	过氧化氢叔丁基
[0905]	TEA	三乙胺
[0906]	TFA	三氟乙酸
[0907]	THF	四氢呋喃
[0908]	TMS	三甲基甲硅烷基
[0909]	TTMSS	三-(三甲基甲硅烷基)硅烷
[0910]	Y	收率

[0911] 用于制备本公开的化合物的一般路线描述在图式1-3中。

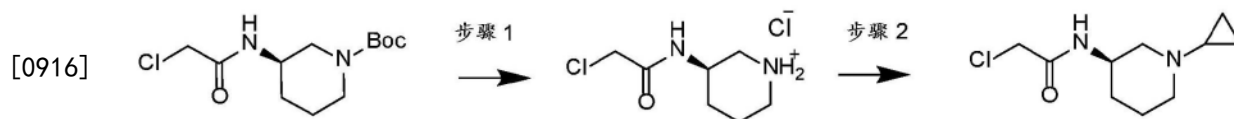
[0912] 中间体A1. (3R)-3-[(2-氯乙酰基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0914] 在25℃下向(3R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g, 49.9mmol)在THF(150mL)中的混合物中加入TEA(10.4mL, 74.9mmol)。将该溶液搅拌30分钟, 然后加入2-氯乙酰氯(3.97mL, 49.93mmol)。将反应混合物搅拌1小时, 用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3x150mL)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并将滤液在减压下浓缩以得到作为固体的标题化合物(Y=98%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.14(d, J=7Hz, 1H), 4.04(s, 2H), 3.85-3.50(m,

3H), 3.00-2.57 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.46-1.24 (m, 11H)。LCMS (ESI): m/z : $[M-55]^+ = 221.0$ 。

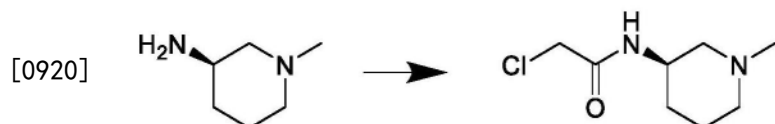
[0915] 中间体A2.2-氯-N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]乙酰胺



[0917] 步骤1. 2-氯-N-[(3R)-3-哌啶基]乙酰胺盐酸盐. (3R)-3-[(2-氯乙酰基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.5g, 5.42mmol) 在4N HCl/EtOAc (50mL) 中在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在真空中浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物 (定量), 其未经纯化使用。

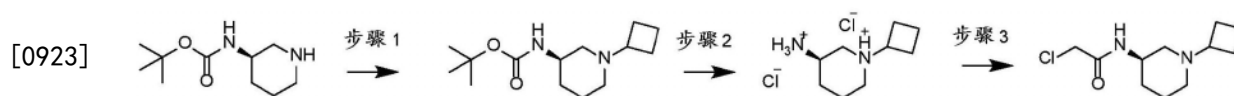
[0918] 步骤2. (3R)-3-[(2-氯乙酰基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯. 向2-氯-N-[(3R)-3-哌啶基]乙酰胺盐酸盐 (1.16g, 5.44mmol) 和 (1-乙氧基环丙氧基)-三甲基-硅烷 (6.02mL, 29.9mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物中加入AcOH (0.25mL, 4.35mmol) 和NaBH₃CN (1.37g, 21.8mmol)。将反应在45℃下搅拌8小时。该反应进行总共三次, 合并批料并在真空中浓缩。残余物用水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (3x10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物, 其不经纯化用于下一反应 (5.4g, 粗制)。

[0919] 中间体A3.2-氯-N-[(3R)-1-甲基-3-哌啶基]乙酰胺。



[0921] 在25℃下向 (3R)-1-甲基哌啶-3-胺 (1.0g, 8.76mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中逐滴加入TEA (1.83mL, 13.1mmol) 和2-氯乙酰氯 (836μL, 10.5mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时, 用水 (10mL) 稀释并用DCM (3x10mL) 萃取。合并有机层并在减压下浓缩。所得残留物通过prep-HPLC (柱: Phenomenex Luna C18, 80x40mm, 3μm; 流动相: [水 (0.04% HCl) - ACN]; B: 1-5%, 4min) 纯化。在减压下从馏分中除去ACN。水相用饱和Na₂CO₃水溶液碱化至pH 8, 并且该溶液用DCM (3x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到作为黄色油的标题化合物。Y=60%。

[0922] 中间体A4

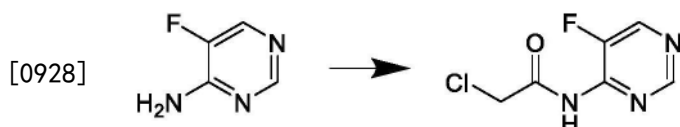


[0924] 步骤1. N-[(3R)-1-环丁基-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯. 在25℃下向N-[(3R)-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯 (100g, 499mmol) 和环丁酮 (48.5mL, 649mmol) 在DCE (500mL) 中的混合物中加入AcOH (71.4mL, 1.25mol)。在搅拌30分钟后, 加入NaBH(OAc)₃ (265g, 1.25mol) 并将混合物在25℃下搅拌1小时。加入饱和Na₂CO₃水溶液 (500mL) 并将所得混合物搅拌5分钟。该溶液用DCM (3x300mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (300mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=95%。

[0925] 步骤2. (3R)-1-环丁基哌啶-3-胺盐酸盐. N-[(3R)-1-环丁基-3-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯 (120g, 472mmol) 在4N HCl/EtOAc (1L) 中在25℃下搅拌30分钟。该反应在真空下浓缩以得到作为油的标题化合物。这未经进一步纯化使用。

[0926] 步骤3.2-氯-N-[(3R)-1-环丁基-3-哌啶基]乙酰胺.在25℃下向(3R)-1-环丁基哌啶-3-胺盐酸盐(90g,1.42mol)在THF(1L)中的混合物中加入TEA(197mL,1.42mol)和2-氯乙酰氯(37.5mL,472mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时,然后在真空中浓缩。将残留物倒入水(300mL)中,并且所得混合物用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。合并的有机相用盐水(300mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以得到作为固体的标题化合物。Y=66%。

[0927] 中间体B1.2-氯-N-(5-氟嘧啶-4-基)乙酰胺



[0929] 在25℃下在N₂下向5-氟嘧啶-4-胺(1.0g,8.84mmol)在CHCl₃(10mL)和Et₃N(1.84mL,13.2mmol)中的溶液中加入2-氯乙酰氯(773μL,9.72mmol)在CHCl₃(4mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌4小时。加入水(15mL)并且所得混合物用DCM(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC纯化(SiO₂,50% EtOAc/石油醚)得到作为黄色固体的标题化合物。Y=48%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.14(s,1H),8.90-8.80(m,2H),4.49(s,2H)。

[0930] 中间体B2.2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺



[0932] 向5-氟嘧啶-2-胺(2.0g,17.7mmol)在CHCl₃(20mL)中的溶液中加入TEA(3.69mL,26.5mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后加入2-氯乙酰氯(2.11mL,26.5mmol)在CHCl₃(8mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌4h,用水(20mL)稀释并用DCM(20mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。Prep TLC(SiO₂,100% EtOAc)产生作为白色固体的标题化合物。Y=54%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.09(s,1H),8.75(s,2H),4.45(s,2H)。

[0933] 中间体B3.氯-N-嘧啶-2-基-乙酰胺。



[0935] 在0℃下向嘧啶-2-胺(50g,526mmol)在DCM(500mL)中的溶液中加入TEA(110mL,789mmol)以及2-氯乙酰氯(62.7mL,789mmol)在DCM(50mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌2小时,然后用水(500mL)和DCM(500mL)稀释,过滤并将固体在真空下干燥以得到作为灰色固体的标题化合物。Y=61%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.91(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),7.21(t,J=5Hz,1H),4.52(s,2H)。

[0936] 中间体B4.2-氯-N-(5-氯嘧啶-2-基)乙酰胺。



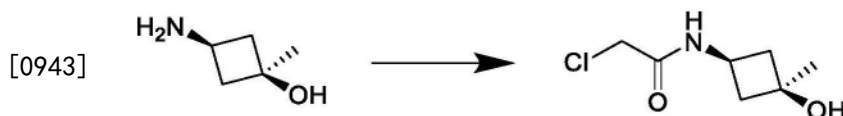
[0938] 在0℃下在N₂下向5-氯嘧啶-2-胺(10.0g, 77.2mmol)在CHCl₃(100mL)中的搅拌溶液中加入Et₃N(16.1mL, 115mmol), 然后在0℃下加入2-氯乙酰氯(116mmol, 9.2mL)在CHCl₃(20mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌12小时, 然后用H₂O(150mL)稀释, 并将所得混合物用DCM(3x150mL)萃取。合并的有机层用盐水(150mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物, Y=50%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.14(s, 1H), 8.78(s, 2H), 4.48(s, 2H)。

[0939] 中间体B5. 2-氯-N-(5-甲基嘧啶-2-基)乙酰胺。



[0941] 在0℃下在N₂下向5-甲基嘧啶-2-胺(0.30g, 2.75mmol)在CHCl₃(3mL)的溶液中加入Et₃N(572μL, 4.11mmol), 然后在0℃下用2-氯乙酰氯(328μL, 4.12mmol)在CHCl₃(1mL)中的溶液处理。将混合物在25℃下搅拌12小时, 然后用H₂O(5mL)稀释并用DCM(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物, Y=39%。

[0942] 中间体B6. 2-氯-N-((1s, 3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)乙酰胺。



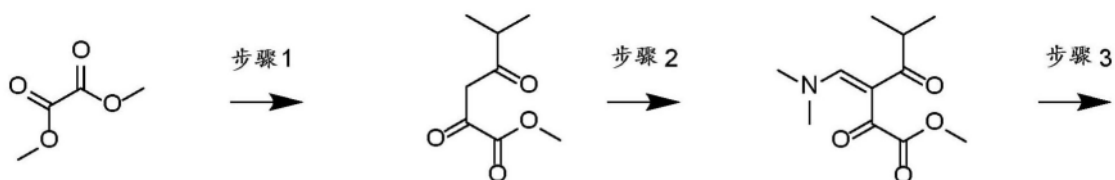
[0944] 在0℃下向顺式-3-氨基-1-甲基-环丁醇(1.4g, 13.8mmol)在CHCl₃(300mL)中的溶液中加入TEA(2.9mL, 20.8mmol), 并将上述混合物在0℃下搅拌20分钟, 然后在0℃下向所得混合物中加入2-氯乙酰氯(1.21mL, 15.2mmol)在CHCl₃(30mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩。粗材料通过prep-TLC(SiO₂, 100%乙酸乙酯)纯化以得到作为白色固体的标题化合物, Y=45%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.38(d, J=7Hz, 1H), 4.98(s, 1H), 3.98(s, 2H), 3.85-3.60(m, 1H), 2.32-2.13(m, 2H), 1.98-1.82(m, 2H), 1.21(s, 3H)。

[0945] 中间体B7. 2-氯-N-(噁唑-2-基)乙酰胺。



[0947] 在0℃下向噁唑-2-胺(9.5g, 113mmol)在DCM(100mL)中的混合物中加入TEA(226mmol, 31mL)和2-氯乙酰氯(9.89mL, 124mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(100mL)稀释并用DCM(100mL)萃取。将有机相过滤并将滤液在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法(SiO₂, 0至100%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物, Y=22%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.58(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.12(s, 1H), 4.35(s, 2H)。

[0948] 中间体C1. 4-异丙基-1-甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-酮



[0949]



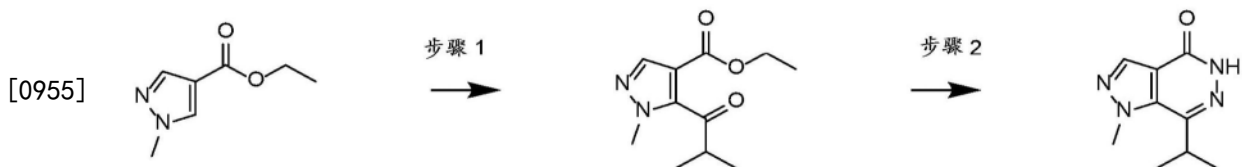
[0950] 步骤1. 5-甲基-2,4-二氧代-己酸甲酯. 向草酸二甲酯(5.0g, 42.3mmol)和3-甲基丁-2-酮(4.98mL, 46.6mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中逐滴加入 K^+tBu (5.70g, 50.8mmol)在THF(20mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌2小时。加入水(50mL)并将所得混合物用乙酸乙酯(3x35mL)萃取。合并的有机层用盐水(35mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=71\%$ 。

[0951] 步骤2. (3Z)-3-(二甲基氨基亚甲基)-5-甲基-2,4-二氧代-己酸甲酯. 将1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺(10.4g, 11.6mL, 87.1mmol)和5-甲基-2,4-二氧代-己酸甲酯(15g, 87.1mmol)的混合物在25℃下搅拌6小时。加入水(125mL)并将所得混合物用DCM(125mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色液体的标题化合物。 $Y=79\%$ 。

[0952] 步骤3. 2-甲基-4-(2-甲基丙酰基)吡唑-3-甲酸甲酯. 在25℃下向(3Z)-3-(二甲基氨基亚甲基)-5-甲基-2,4-二氧代-己酸甲酯(3.0g, 13.2mmol)在EtOH(80mL)中的溶液中加入乙酸(1.3mL, 22.7mmol)和甲基胍(40%在水中, 3.13mL)在EtOH(80mL)中的溶液。将该混合物加热至60℃并搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到残留物, 将其悬浮在水(50mL)中并用EtOAc(3x60mL)萃取。合并的有机层用盐水(60mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。通过FCC(SiO_2 , 石油醚:EtOAc, 25:1至20:1)纯化得到作为黄色固体的标题化合物。 $Y=22\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.03(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.23-3.16(m, 1H), 1.06(d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

[0953] 步骤4. 4-异丙基-1-甲基-6H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-酮. 在25℃下向2-甲基-4-(2-甲基丙酰基)吡唑-3-甲酸甲酯(300mg, 1.43mmol)在EtOH(3mL)中的溶液中加入水合肼(1.42mL, 28.5mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤, 滤饼在真空下干燥以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=80\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.60-12.10(br s, 1H), 8.23(s, 1H), 4.26(s, 3H), 3.25-3.13(m, 1H), 1.27(d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

[0954] 中间体C2.7-异丙基-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮。

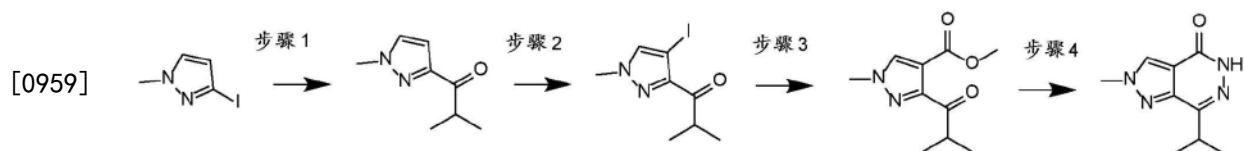


[0956] 步骤1. 1-甲基-5-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸乙酯. 在 N_2 气氛下在-78℃下向1-

甲基吡唑-4-甲酸乙酯(1.0g, 6.49mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入LDA的溶液(2M在THF中, 4.86mL, 9.72mmol)。在搅拌30分钟后,在-78℃下加入N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺(1.02g, 7.78mmol)在THF(10mL)中的溶液。所得混合物在N₂下在25℃下搅拌30分钟。加入饱和NH₄Cl水溶液(5mL)和水(10mL)并将所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 10-25% EtOAc/石油醚)纯化得到作为无色油的标题化合物。Y=25%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.90(s, 1H), 4.22(q, J=7Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.32-3.27(m, 1H), 1.25(t, J=7Hz, 3H), 1.09(d, J=7Hz, 6H)。

[0957] 步骤2.7-异丙基-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮。在25℃下向1-甲基-5-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸乙酯(150mg, 669μmol)在EtOH(1mL)中的溶液中加入水合肼(331μL, 6.69mmol)。将该混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下干燥以得到作为白色固体的标题化合物。Y=86%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.4-12.3(br. s, 1H), 8.17(s, 1H), 4.23(s, 3H), 3.60-3.53(m, 1H), 1.28(d, J=6Hz, 6H)。

[0958] 中间体C3.7-异丙基-2-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮。



[0960] 步骤1.2-甲基-1-(1-甲基吡唑-3-基)丙-1-酮。在0℃下向1M异丙基氯化镁(6.25mL, 6.25mmol)在THF(13mL)中的溶液中加入3-碘-1-甲基-吡唑(1.3g, 6.25mmol)在THF(5mL)中的溶液。在25℃下搅拌1小时后,加入N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺(574mg, 4.38mmol)在THF(3mL)中的溶液,并将反应混合物在25℃下搅拌12小时。加入饱和NH₄Cl水溶液(5mL)并将所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。通过制备TLC(SiO₂, 25% EtOAc/石油醚)纯化得到作为红色固体的标题化合物。Y=63%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.82(d, J=2Hz, 1H), 6.69(d, J=2Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.66-3.56(m, 1H), 1.09(d, J=7Hz, 6H)。

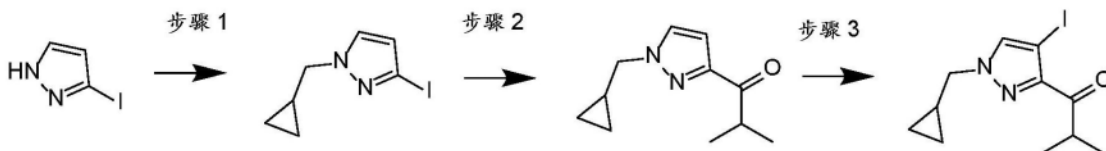
[0961] 步骤2.1-(4-碘-1-甲基-吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮。在25℃下向2-甲基-1-(1-甲基吡唑-3-基)丙-1-酮(550mg, 3.61mmol)在AcOH(5.7mL)中的溶液中加入N-碘代琥珀酰亚胺(1.22g, 5.42mmol)。将混合物在25℃下搅拌12小时,用水(6mL)稀释并用EtOAc(3x6mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x6mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC纯化(SiO₂, 10-25% EtOAc/石油醚)得到作为红色固体的标题化合物。Y=85%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.04(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.70-3.60(m, 1H), 1.07(d, J=7Hz, 6H)。

[0962] 步骤3.1-甲基-3-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸甲酯。在25℃下向1-(4-碘-1-甲基-吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮(0.40g, 1.44mmol)在MeOH(12.8mL)中的溶液中加入TEA(1.0mL, 7.19mmol)和PdCl₂(dppf)(105mg, 144μmol)。将悬浮液脱气并用CO(气体)吹扫三次。将混合物在CO(气体, 50Psi)下在70℃下搅拌12小时。将反应混合物经硅藻土垫过滤。滤液用水(5mL)稀释并用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 10-50% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色油的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.34(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.44-3.36

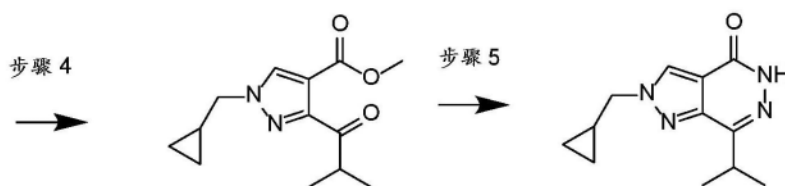
(m, 1H), 1.07 (d, J=7Hz, 6H)。

[0963] 步骤4.7-异丙基-2-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮.在25℃下向1-甲基-3-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸甲酯(150mg, 714 μ mol)在EtOH(1.5mL)中的溶液中加入水合肼(354 μ L, 7.14mmol)。所得混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=88%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.93 (br. s, 1H), 8.62 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 1.29 (d, J=7Hz, 6H)。

[0964] 中间体C4.2-(环丙基甲基)-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮。



[0965]



[0966] 步骤1.1-(环丙基甲基)-3-碘-吡唑.在25℃下向3-碘-1H-吡唑(4.0g, 20.6mmol)在DMF(40mL)中的溶液中加入溴甲基环丙烷(1.97mL, 20.6mmol)和K₂CO₃(8.55g, 61.9mmol)。将反应混合物搅拌12小时,用水(40mL)稀释并用EtOAc(3x40mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 10-20% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=92%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (d, J=2Hz, 1H), 6.44 (d, J=2Hz, 1H), 3.96 (d, J=7Hz, 2H), 1.23-1.19 (m, 1H), 0.50-0.47 (m, 2H), 0.35-0.33 (m, 2H)。

[0967] 步骤2.1-[1-(环丙基甲基)吡唑-3-基]-2-甲基-丙-1-酮.在0℃下向1M异丙基氯化镁氯化锂(8.06mL, 8.06mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入1-(环丙基甲基)-3-碘-吡唑(2.0g, 8.06mmol)在THF(8mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌1小时,然后在25℃下加入N-甲氧基-N-(2-二甲基)-丙酰胺(740mg, 5.64mmol)在THF(3mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌12小时。反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)淬灭,用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 10-25% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=65%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, J=2Hz, 1H), 6.71 (d, J=2Hz, 1H), 4.07 (d, J=7Hz, 2H), 3.65-3.58 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 1H), 1.10 (d, J=7Hz, 6H), 0.56-0.52 (m, 2H), 0.41-0.38 (m, 2H)。

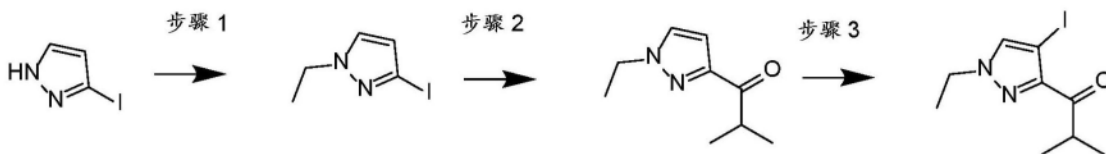
[0968] 步骤3.1-[1-(环丙基甲基)-4-碘-吡唑-3-基]-2-甲基-丙-1-酮.在25℃下向1-[1-(环丙基甲基)吡唑-3-基]-2-甲基-丙-1-酮(500mg, 2.60mmol)在AcOH(5mL)中的溶液中加入N-碘代琥珀酰亚胺(878mg, 3.90mmol)。将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物用水(6mL)稀释并用EtOAc(3x6mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x6mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 10-30% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色固体的标题化合物。Y=60%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 4.06 (d, J=7Hz, 2H), 3.68-3.61 (m,

1H), 1.30-1.24(m, 1H), 1.08(d, J=7Hz, 6H), 0.56-0.52(m, 2H), 0.41-0.38(m, 2H)。

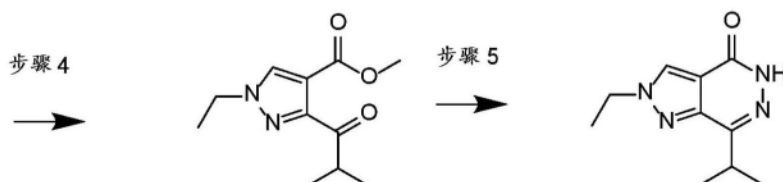
[0969] 步骤4.1-(环丙基甲基)-3-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸甲酯. 在25℃下向1-[1-(环丙基甲基)-4-碘-吡唑-3-基]-2-甲基-丙-1-酮(420mg, 1.32mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入TEA(919μL, 6.60mmol)和PdCl₂(dppf)(96mg, 132μmol)。将悬浮液脱气并用CO(气体)吹扫三次。将混合物在CO(气体, 50Psi)下在70℃下搅拌12小时。将反应混合物经硅藻土垫过滤。滤液用水(5mL)稀释并用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x5mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 10-50% EtOAc/石油醚)纯化得到作为红色油的标题化合物。Y=88%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.41(s, 1H), 4.05(d, J=7Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 3.45-3.37(m, 1H), 1.33-1.24(m, 1H), 1.08(d, J=7Hz, 6H), 0.56-0.56(m, 2H), 0.40-0.39(m, 2H)。

[0970] 步骤5.2-(环丙基甲基)-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮. 在25℃下向1-(环丙基甲基)-3-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸甲酯(290mg, 1.16mmol)在EtOH(1.5mL)中的溶液中加入水合肼(575μL, 11.6mmol)。所得混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并在真空中干燥以得到作为白色固体的标题化合物。Y=74%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.91(s, 1H), 8.70(s, 1H), 4.25(d, J=7Hz, 2H), 3.31-3.25(m, 1H), 1.41-1.34(m, 1H), 1.30(d, J=7Hz, 6H), 0.60-0.53(m, 2H), 0.48-0.41(m, 2H)。

[0971] 中间体C5.2-乙基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮



[0972]



[0973] 步骤1.1-乙基-3-碘-吡唑. 向3-碘-1H-吡唑(6.0g, 30.9mmol)在DMF(60mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(30.2g, 92.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌10分钟, 然后加入碘乙烷(4.95mL, 61.9mmol)。将反应混合物搅拌2小时, 用水(60mL)稀释并用EtOAc(3x60mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x60mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 10-20% EtOAc/石油醚)纯化得到作为无色油的标题化合物。Y=41%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.66(d, J=2Hz, 1H), 6.43(d, J=2Hz, 1H), 4.13(q, J=7Hz, 2H), 1.34(t, J=7Hz, 3H)。

[0974] 步骤2.1-(1-乙基吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮. 在0℃下向1M异丙基氯化镁氯化锂(8.33mL, 8.33mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入1-乙基-3-碘-吡唑(1.85g, 8.33mmol)在THF(7mL)中的溶液, 并将所得混合物在0℃下搅拌1小时。加入N-甲氧基-N-(2-二甲基)丙酰胺(765mg, 5.83mmol)在THF(10mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下在N₂下搅拌12小时, 然后用饱和NH₄Cl水溶液(5mL)和水(20mL)淬灭。将混合物用EtOAc(3x20mL)萃取, 合并的有机层用盐水(3x20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 10-16%

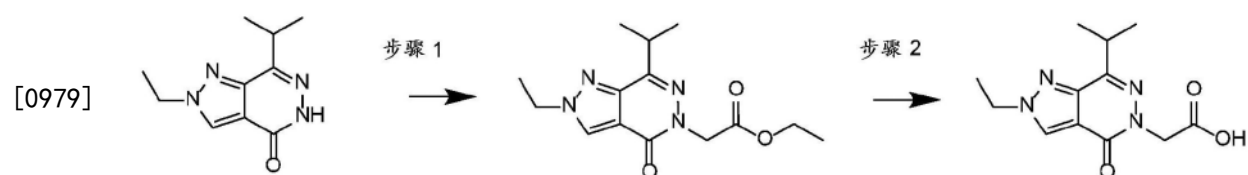
EtOAc/石油醚)纯化得到作为红色固体的标题化合物。 $Y=72\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 4.23 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 1.40 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

[0975] 步骤3.1-(1-乙基-4-碘-吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮.在25℃下向1-(1-乙基吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮(900mg, 5.41mmol)在AcOH(9mL)中的溶液中加入N-碘代琥珀酰亚胺(1.83g, 8.12mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌12小时,用水(10mL)稀释并用EtOAc (3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO_2 , 10-25% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色油的标题化合物。 $Y=89\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 4.22 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.68-3.61 (m, 1H), 1.40 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.07 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

[0976] 步骤4.1-乙基-3-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸甲酯.在25℃下向1-(1-乙基-4-碘-吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮(1.4g, 4.79mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中加入TEA (3.34mL, 24.0mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (351mg, 479 μmol)。将悬浮液脱气并用 CO (气体)吹扫3次。将混合物在 CO (气体, 50psi)下在70℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩。残留物经硅藻土垫过滤,用水(15mL)稀释并用EtOAc (3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x15mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO_2 , 10-50% EtOAc/石油醚)纯化得到作为红色油的标题化合物。 $Y=93\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 4.21 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 1.40 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

[0977] 步骤5.2-乙基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮.在25℃下向1-乙基-3-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸甲酯(1.0g, 4.46mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中加入水合肼(2.28g, 44.6mmol)。所得混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并将固体在减压下干燥以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=87\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 4.41 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 1.47 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.30 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

[0978] 中间体C6.2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酸。

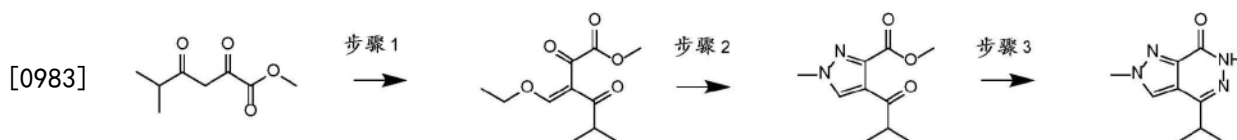


[0980] 步骤1.2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯.在25℃下向2-溴乙酸乙酯(121 μL , 1.09mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (302mg, 2.18mmol)和2-乙基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(150mg, 727 μmol)。将反应混合物在80℃下搅拌5小时,用水(3mL)稀释并用EtOAc (3x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x3mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO_2 , 10-100% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色油的标题化合物。 $Y=80\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.43 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.13 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.30-3.27 (m, 1H), 1.49 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.31 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.19 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[0981] 步骤2.2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酸.在25℃下

向2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯(170mg, 582 μ mol)在THF(2mL)和水(0.5mL)中的溶液中加入LiOH·H₂O(48.8mg, 1.16mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌3小时,用水(3mL)稀释并用EtOAc(3x3mL)萃取。逐滴加入2M HCl直至pH=4-5。所得混合物用EtOAc(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=78%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.96-12.89(m, 1H), 8.76(s, 1H), 4.68(s, 2H), 4.43(q, J=7Hz, 2H), 3.30-3.26(m, 1H), 1.48(t, J=7Hz, 3H), 1.31(d, J=7Hz, 6H)。

[0982] 中间体C7.4-异丙基-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-酮。

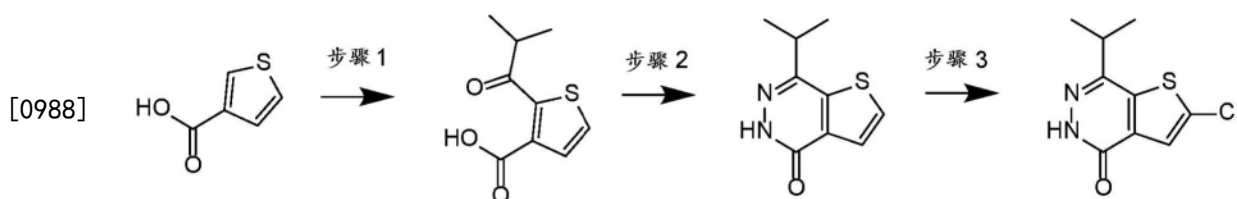


[0984] 步骤1.3-(乙氧基亚甲基)-5-甲基-2,4-二氧化己酸甲酯.在25℃下向5-甲基-2,4-二氧化己酸甲酯(2.0g, 11.6mmol)在Ac₂O(2.18mL, 23.2mmol)中的溶液中加入二乙氧基甲氧基乙烷(2.32mL, 13.9mmol)。将反应混合物在120℃下在N₂下搅拌4小时,然后在真空中浓缩以得到作为棕色油的标题化合物。Y=定量。

[0985] 步骤2.4-异丁酰基-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯.在0℃下向3-(乙氧基亚甲基)-5-甲基-2,4-二氧化己酸甲酯(2.6g, 11.4mmol)在THF(30mL)中的溶液中加入甲基胍(1.50mL, 40%在THF中, 11.4mmol)。将反应混合物在0℃下在N₂下搅拌4小时,然后在真空中浓缩。通过prep-HPLC(柱:Agela DuraShell C18, 250x70mm, 10 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:12-42%, 20min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=40%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.23-3.14(m, 1H), 1.05(d, J=7Hz, 6H)。

[0986] 步骤3.4-异丙基-2-甲基-6H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-酮.在25℃下向4-异丁酰基-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(300mg, 1.43mmol)在EtOH(3mL)中的溶液中加入水合肼(1.42mL, 28.5mmol)。将反应混合物在80℃下在N₂下搅拌4小时,然后在真空下浓缩以得到作为棕色油的标题化合物。Y=定量。

[0987] 中间体C8.2-氯-7-异丙基-5H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-4-酮。



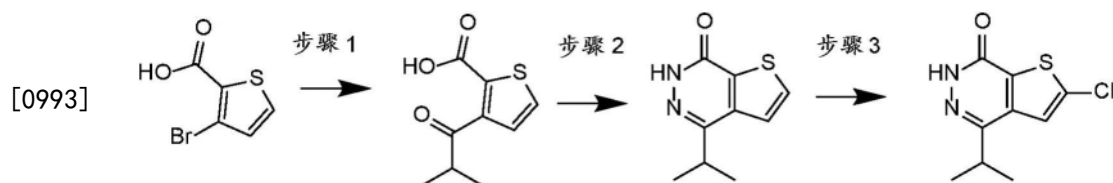
[0989] 步骤1.2-(2-甲基丙酰基)噻吩-3-甲酸.在0℃下在N₂下在搅拌下向噻吩-3-甲酸(1.0g, 7.80mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴加入2M LDA/THF(8.59mL, 17.18mmol)。将所得混合物搅拌15分钟。在0℃下逐滴加入N-甲氧基-N,2-二甲基丙酰胺(1.13g, 8.58mmol)在THF(5mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。该混合物用2M HCl调节至pH 4。所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩以得到作为红色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.14(br.s, 1H), 7.84(d, J=5Hz, 1H), 7.37(d, J=5Hz, 1H), 3.35-3.25(m, 1H), 1.10(d, J=7Hz,

6H)。

[0990] 步骤2.7-异丙基-5H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-4-酮.向2-(2-甲基丙酰基)噻吩-3-甲酸(650mg,3.28mmol)在EtOH(8mL)中的溶液中加入水合肼(1.63mL,32.8mmol)并将反应混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=71%。

[0991] 步骤3.2-氯-7-异丙基-5H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-4-酮.在25℃下向7-异丙基-5H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-4-酮(90mg,463μmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(124mg,927μmol)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。加入饱和Na₂S₂O₃水溶液(2mL)并将混合物在0℃下搅拌10分钟。将混合物用乙酸乙酯(3x2mL)萃取。合并的有机相用盐水(2mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过prep-TLC(SiO₂,100%乙酸乙酯)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=66%。

[0992] 中间体C9.2-氯-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮.

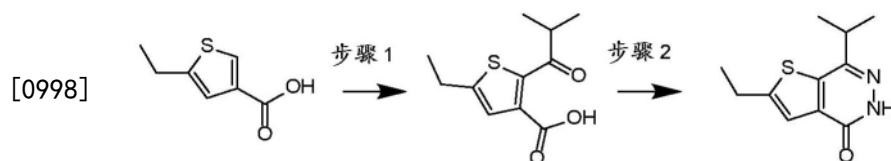


[0994] 步骤1.3-(2-甲基丙酰基)噻吩-2-甲酸.在-78℃下向3-溴噻吩-2-甲酸(1.6g,7.73mmol)在THF(16mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.5M,6.18mL,15.5mmol)并将所得混合物搅拌0.5小时。在N₂下在-78℃下加入N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺(1.22g,9.27mmol)并将反应混合物在25℃下搅拌1小时。通过加入在0℃下的饱和NH₄Cl水溶液(10mL)而将反应混合物淬灭,然后用1M HCl(8mL)稀释。将混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂,50-100% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色固体的标题化合物。Y=78%。

[0995] 步骤2.4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮.在25℃下向3-(2-甲基丙酰基)噻吩-2-甲酸(500mg,2.52mmol)在EtOH(6mL)中的溶液中加入水合肼(2.58g,50.4mmol)。将该溶液在80℃下搅拌12小时。将该反应过滤,滤饼在真空中干燥以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=80%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.69(s,1H),8.24(d,J=6Hz,1H),7.70(d,J=6Hz,1H),3.42-3.34(m,1H),1.27(d,J=7Hz,6H)。

[0996] 步骤3.2-氯-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮.在-78℃下向4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮(180mg,927μmol)在THF(3mL)中的溶液中加入LDA(2M在THF中,1.16mL,2.32mmol)。在30分钟后,在-25℃下加入六氯乙烷(105μL,927μmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。通过加入在0℃下的水(2mL)而将反应混合物淬灭,并用EtOAc(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x2mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(20-50%EtOAc/石油醚)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=71%。

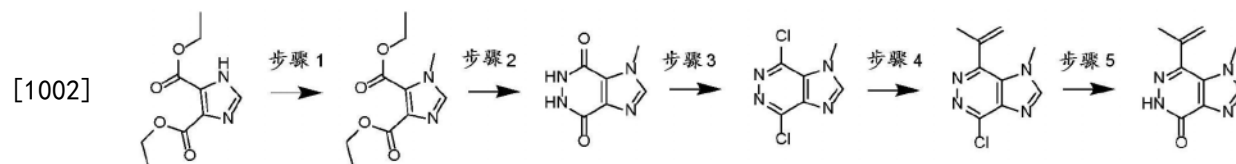
[0997] 中间体C10.2-乙基-7-异丙基-5H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-4-酮.



[0999] 步骤1.5-乙基-2-(2-甲基丙酰基)噻吩-3-甲酸.在-78℃下在N₂下向5-乙基噻吩-3-甲酸(500mg, 3.20mmol)在THF(6mL)中的溶液中加入LDA(2M在THF中, 3.20mL, 6.40mmol)并将混合物搅拌1小时。加入N-甲氧基-N,2-二甲基丙酰胺(420mg, 3.20mmol)。在搅拌2小时后,加入水(5mL)并将所得混合物用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩.FCC(SiO₂, 50% EtOAc/石油醚)得到作为白色固体的标题化合物。Y=73%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.23(br.s, 1H), 7.14(s, 1H), 3.30-3.23(m, 1H), 2.87-2.80(m, 2H), 1.27-1.23(m, 3H), 1.09(d, J=7Hz, 6H)。

[1000] 步骤2.2-乙基-7-异丙基-5H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-4-酮.在25℃下向5-乙基-2-(2-甲基丙酰基)噻吩-3-甲酸(230mg, 1.02mmol)在EtOH(2mL)中的溶液中加入水合肼(1.04g, 20.3mmol)并将混合物在80℃下搅拌2小时。该溶液在真空下浓缩。残留物用石油醚在25℃下滴定5分钟,然后通过过滤收集固体并在真空中干燥以得到作为白色固体的标题化合物。Y=31%。

[1001] 中间体C11.1-甲基-7-(丙-1-烯-2-基)-1H,4H,5H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮。



[1003] 步骤1.1-甲基咪唑-4,5-二甲酸二乙酯.在25℃下向1H-咪唑-4,5-二甲酸二乙酯(10g, 47.1mmol)在DMF(150mL)中的溶液中加入K₂CO₃(13.0g, 94.3mmol)和CH₃I(2.93mL, 47.1mmol)。将反应混合物搅拌2小时。加入水(50mL)并将所得混合物用EtOAc(3x50mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩以得到作为棕色油的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.89(s, 1H), 4.38-4.12(m, 4H), 3.77(s, 3H), 1.35-1.25(m, 6H)。

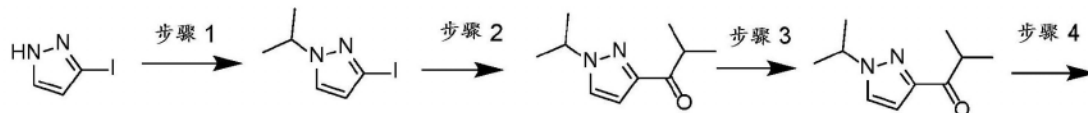
[1004] 步骤2.3-甲基-5,6-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4,7-二酮.在25℃下向1-甲基咪唑-4,5-二甲酸二乙酯(10g, 44.2mmol)在EtOH(250mL)中的溶液中加入水合肼(13.2mL, 265mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时,然后冷却,所得固体通过过滤分离以得到作为白色固体的标题化合物。

[1005] 步骤3.4,7-二氯-3-甲基-咪唑并[4,5-d]哒嗪.将3-甲基-5,6-二氢咪唑并[4,5-d]哒嗪-4,7-二酮(600mg, 3.61mmol)和POCl₃(10mL)的混合物在100℃下搅拌12小时。该溶液在真空下浓缩并与氯仿(3x20mL)共沸以得到作为黄色胶质的标题化合物。

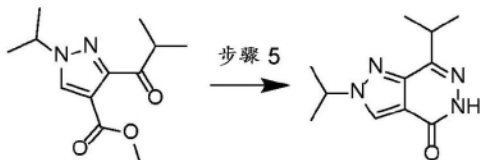
[1006] 步骤4.4-氯-7-异丙烯基-1-甲基-咪唑并[4,5-d]哒嗪.在25℃下向4,7-二氯-3-甲基-咪唑并[4,5-d]哒嗪(700mg, 3.45mmol)在水(3mL)和THF(15mL)中的溶液中加入2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(579mg, 3.45mmol)、Na₂CO₃(1.83g, 17.2mmol)和Pd(PPh₃)₄(398mg, 345μmol)。将反应混合物在90℃下在N₂下搅拌12小时,然后用水(10mL)稀释和用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过prep-HPLC(柱:Kromasil C18(250x50mm, 10μm);流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:1-20%, 10min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=9%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.71(s, 1H), 5.71(s, 1H), 5.29(s, 1H), 3.90(s, 3H), 2.28(s, 3H)。

[1007] 步骤5.1-甲基-7-(丙-1-烯-2-基)-1H,4H,5H-咪唑并[4,5-d]吡嗪-4-酮.在25℃下向4-氯-7-异丙基-1-甲基-咪唑并[4,5-d]吡嗪(65mg,312 μ mol)在AcOH(2mL)中的溶液中加入NaOAc(76.7mg,934 μ mol)。将反应混合物在50℃下搅拌12小时,然后在真空中浓缩以得到作为白色固体的标题化合物(Y=定量)。

[1008] 中间体C12.2,7-二异丙基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]吡嗪-4-酮



[1009]



[1010] 步骤1.3-碘-1-异丙基-吡唑.在0℃下向3-碘-1H-吡唑(5.0g,25.8mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入NaHMDS(1M在THF中,30.9mL,30.9mmol)。在搅拌30分钟后,加入2-碘丙烷(3.09mL,30.9mmol)并将所得混合物在25℃下搅拌12小时。反应混合物用饱和NH₄Cl(10mL)淬灭,用水(40mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过prep-HPLC(柱:Phenomenex C18,250x70mm,10 μ m;流动相:[水(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN];B:35-60%,20min)纯化得到作为无色油的标题化合物。Y=41%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.69(d,J=2Hz,1H),6.43(d,J=2Hz,1H),4.56-4.45(m,1H),1.38(d,J=7Hz,6H)。

[1011] 步骤2.1-(1-异丙基吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮.在0℃下向在THF(10mL)中的异丙基氯化镁氯化锂(1M在THF中,10.2mL,10.2mmol)中加入3-碘-1-异丙基-吡唑(2.4g,10.2mmol)在THF(10mL)中的溶液。在1小时后,在25℃下加入N-甲氧基-N-(2-二甲基)丙酰胺(934mg,7.12mmol)在THF(10mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌12小时,用饱和NH₄Cl(10mL)淬灭,用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过prep-TLC(SiO₂,25% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=60%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.90(d,J=2Hz,1H),6.69(d,J=2Hz,1H),4.66-4.55(m,1H),3.67-3.55(m,1H),1.45(d,J=7Hz,6H),1.09(d,J=7Hz,6H)。

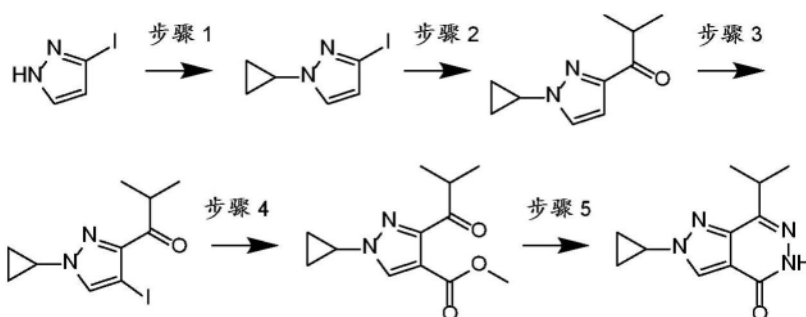
[1012] 步骤3.1-(4-碘-1-异丙基-吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮.在25℃下向1-(1-异丙基吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮(1.0g,5.55mmol)在AcOH(10mL)中的溶液中加入N-碘代琥珀酰亚胺(1.87g,8.32mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌12小时,用水(10mL)稀释并用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂,10-25% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=88%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.16(s,1H),4.66-4.54(m,1H),3.72-3.58(m,1H),1.44(d,J=7Hz,6H),1.08(d,J=7Hz,6H)。

[1013] 步骤4.1-异丙基-3-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸甲酯.在25℃下向1-(4-碘-1-异丙基-吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮(1.47g,4.80mmol)在MeOH(8mL)中的溶液中加入TEA

(2.43g, 24.0mmol, 3.34mL) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (351mg, 480 μmol)。将悬浮液脱气并用 CO 气体吹扫3次。将混合物在 CO (50Psi) 下在 70°C 下搅拌12小时。将反应混合物经硅藻土垫过滤。滤液用水 (15mL) 稀释并用 EtOAc (3x15mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3x15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过 FCC (SiO_2 , 10-50% EtOAc /石油醚) 纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=87%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (s, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 1.44 (d, J=7Hz, 6H), 1.08 (d, J=7Hz, 6H)。

[1014] 步骤5.2, 7-二异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮. 在 25°C 下向在 EtOH (10mL) 中的1-异丙基-3-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸甲酯 (1.0g, 4.20mmol) 中加入水合肼 (2.08mL, 42.0mmol)。将所得混合物在 80°C 下搅拌12小时。将反应混合物过滤, 滤饼在真空中干燥以得到作为白色固体的标题化合物。Y=65%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 4.89-4.73 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 1.52 (d, J=7Hz, 6H), 1.30 (d, J=7Hz, 6H)。

[1015] 中间体C13.2-环丙基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮



[1017] 步骤1.1-环丙基-3-碘-吡唑. 向3-碘-1H-吡唑 (5.0g, 25.8mmol) 和环丙基硼酸 (4.43g, 51.6mmol) 在 DCE (50mL) 中的溶液中加入 Na_2CO_3 (5.46g, 51.6mmol)、2-(2-吡啶基)吡啶 (4.03g, 25.8mmol) 和二乙酸铜(II) (4.68g, 25.8mmol)。将反应混合物在 70°C 下搅拌8小时。将反应冷却至 25°C 并加入 AcOH (5mL)。所得混合物在真空中浓缩。残留物用水 (50mL) 稀释并用 EtOAc (3x50mL) 萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过 FCC (SiO_2 , 15% EtOAc /石油醚) 纯化得到作为无色油的标题化合物。Y=83%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.68 (d, J=2Hz, 1H), 6.42 (d, J=2Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 2H)。

[1018] 步骤2.1-(1-环丙基吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮. 在 0°C 下向异丙基氯化镁氯化锂 (1M, 21.4mL, 21.4mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液中加入1-环丙基-3-碘-吡唑 (5.0g, 21.4mmol)。在1小时后, 加入在 THF (50mL) 中的N-甲氧基-N-(2-二甲基)-丙酰胺 (2.80g, 21.4mmol) 并将反应混合物在 25°C 下搅拌12小时。反应混合物用饱和 NH_4Cl (30mL) 淬灭, 用水 (20mL) 稀释并用 EtOAc (3x30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3x30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过 FCC (SiO_2 , 25% EtOAc /石油醚) 纯化得到作为无色液体的标题化合物。Y=91%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, J=2Hz, 1H), 6.74 (d, J=2Hz, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 8H), 1.10-1.04 (m, 2H)。

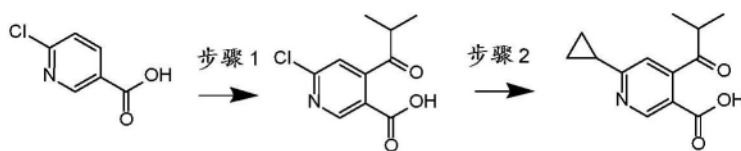
[1019] 步骤3.1-(1-环丙基-4-碘-吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮. 向在 AcOH (35mL) 中的1-(1-环丙基吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮 (3.4g, 19.1mmol) 中加入N-碘代琥珀酰亚胺 (6.44g, 28.6mmol)。将反应混合物在 25°C 下搅拌8小时, 用水 (30mL) 稀释并用 EtOAc (3x20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过

FCC(SiO_2 , 25% EtOAc/石油醚)纯化得到作为棕色油的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 3.77-3.65 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 8H), 1.13-1.08 (m, 2H)。

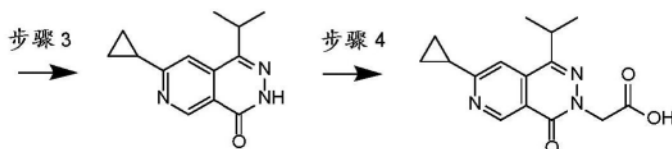
[1020] 步骤4.1-环丙基-3-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸甲酯.在25℃下向1-(1-环丙基-4-碘-吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮(2.0g, 6.58mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中加入TEA(4.58mL, 32.9mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (481mg, 658 μmol)。将反应混合物在CO(气体, 50psi)下在70℃下搅拌12小时。将该反应过滤并将滤液在真空中浓缩。通过FCC(SiO_2 , 20% EtOAc/石油醚)纯化得到作为棕色固体的标题化合物。 $Y=84\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.23 (s, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58-3.45 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 2H), 1.15 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.12-1.06 (m, 2H)。

[1021] 步骤5.2-环丙基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮.在25℃下向在EtOH(4mL)中的1-环丙基-3-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸甲酯(800mg, 3.39mmol)中加入水合肼(1.68mL, 33.9mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下干燥以得到作为绿色固体的标题化合物。 $Y=81\%$ 收率。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 8H), 1.14-1.07 (m, 2H)。

[1022] 中间体C14.2-(7-环丙基-1-异丙基-4-氧代-吡啶并[3,4-d]哒嗪-3-基)乙酸。



[1023]



[1024] 步骤1.6-氯-4-(2-甲基丙酰基)吡啶-3-甲酸.在-78℃下向n-BuLi(2.5M, 50.8mL, 127mmol)在THF(130mL)中的溶液中加入2,2,6,6-四甲基哌啶(16.2mL, 95.2mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。在-78℃下逐滴加入6-氯吡啶-3-甲酸(5g, 31.7mmol)在THF(10mL)中的溶液。在加入后,将混合物在这一温度下搅拌1.5小时。加入N-甲氧基-N-(2-二甲基)丙酰胺(16.7g, 127mmol)并将混合物在-78℃下搅拌3.5小时。通过加入在0℃下的水(100mL)而将反应混合物淬灭,并用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。FCC(SiO_2 , 25-100% EtOAc/石油醚)得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=14\%$ 。

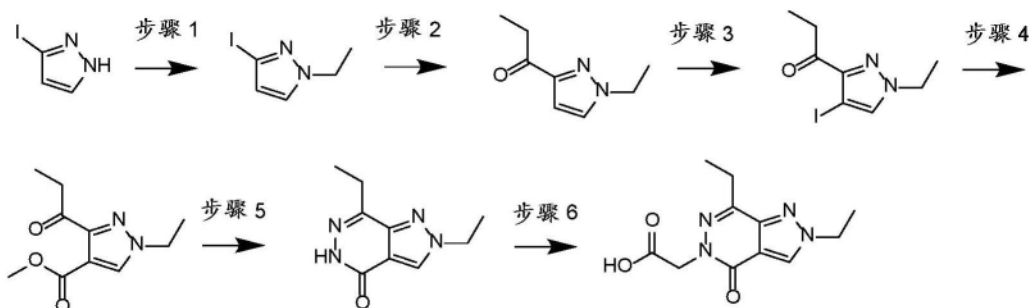
[1025] 步骤2.6-环丙基-4-(2-甲基丙酰基)吡啶-3-甲酸.将6-氯-4-(2-甲基丙酰基)吡啶-3-甲酸(1.0g, 4.39mmol)、环丙基硼酸(1.13g, 13.2mmol)、 K_3PO_4 (1.96g, 9.22mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (161mg, 220 μmol)在二氧杂环己烷(25mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩,然后用水(30mL)稀释并用DCM(3x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO_2 , 25-100% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色油的标题化合物。 $Y=98\%$ 。

[1026] 步骤3.7-环丙基-1-异丙基-3H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮.在25℃下向在EtOH

(3mL) 中的6-环丙基-4-(2-甲基丙酰基)吡啶-3-甲酸(0.43g, 1.84mmol) 中加入水合肼(1.83mL, 36.9mmol)。将混合物在80℃下搅拌12小时。将反应冷却至25℃, 过滤并干燥以得到作为白色固体的标题化合物。Y=47%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.26 (d, J=7Hz, 6H), 1.12-1.08 (m, 4H)。

[1027] 步骤4.2-(7-环丙基-1-异丙基-4-氧代-吡啶并[3,4-d]哒嗪-3-基)乙酸。向2-溴乙酸(80.1μL, 155mg)在THF(1mL)中的溶液中加入LiO^tBu(267μL, 2.97mmol)和7-环丙基-1-异丙基-3H-吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-酮(0.17g, 741μmol)。将反应混合物在80℃下搅拌3小时, 冷却并加入2M HCl直至pH=4。所得混合物用水(2mL)稀释并用EtOAc(3x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x3mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=94%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.00 (br. s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.63-3.51 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.25 (d, J=7Hz, 6H), 1.12-1.07 (m, 4H)。

[1028] 中间体C15.2-(2,7-二乙基-4-氧代-吡啶并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酸。



[1030] 步骤1.1-乙基-3-碘-吡啶。向3-碘-1H-吡啶(19g, 98.0mmol)在DMF(100mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(95.7g, 294mmol)。在25℃下搅拌30分钟后, 加入碘乙烷(15.7mL, 196mmol)并将反应混合物搅拌2小时。反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x100mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 10-20% EtOAc/石油醚)纯化得到作为浅黄色油的标题化合物。Y=52%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.66 (d, J=2Hz, 1H), 6.43 (d, J=2Hz, 1H), 4.13 (q, J=7Hz, 2H), 1.34 (t, J=7Hz, 3H)。

[1031] 步骤2.1-(1-乙基吡啶-3-基)-2-甲基-丙-1-酮。在0℃下向异丙基氯化镁氯化锂(1M, 13.5mL, 13.5mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入1-乙基-3-碘-吡啶(3.0g, 13.5mmol)在THF(7mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌1小时, 然后加入N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺(1.24g, 9.46mmol)在THF(10mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下在N₂下搅拌12小时, 用饱和NH₄Cl(10mL)淬灭, 用水(30mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 10-20% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=58%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.87 (d, J=2Hz, 1H), 6.69 (d, J=2Hz, 1H), 4.22 (q, J=7Hz, 2H), 3.68-3.56 (m, 1H), 1.40 (t, J=7Hz, 3H), 1.09 (d, J=7Hz, 6H)。

[1032] 步骤3.1-(1-乙基-4-碘-吡啶-3-基)-2-甲基-丙-1-酮。在25℃下向1-(1-乙基吡啶-3-基)-2-甲基-丙-1-酮(1.3g, 7.82mmol)在AcOH(15mL)中的溶液中加入NIS(2.64g, 11.7mmol)。将反应混合物搅拌12小时, 用水(15mL)稀释并用EtOAc(3x15mL)萃取。合并的有

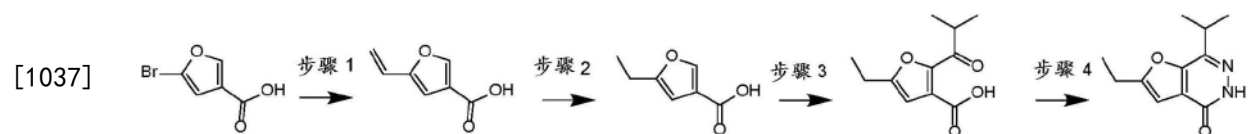
机层用盐水 (3x15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC (SiO_2 , 10-25% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为黄色固体的标题化合物。 $Y=92\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 4.22 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.70-3.57 (m, 1H), 1.40 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

[1033] 步骤4.1-乙基-3-丙酰基-吡唑-4-甲酸甲酯。在25℃下向1-(1-乙基-4-碘-吡唑-3-基)丙-1-酮 (1.0g, 3.60mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中加入TEA (2.50mL, 18.0mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (263mg, 360 μmol)。将反应混合物在C0 (气体, 50psi) 下在70℃下搅拌12小时, 然后在减压下浓缩。残留物经硅藻土垫过滤, 然后将滤液用水 (15mL) 稀释并用EtOAc (3x15mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3x15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC (SiO_2 , 10-50% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为黄色油的标题化合物。 $Y=93\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (s, 1H), 4.21 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.92 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.05 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[1034] 步骤5.2, 7-二乙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮。在25℃下向1-乙基-3-丙酰基-吡唑-4-甲酸甲酯 (0.70g, 3.33mmol) 在EtOH (7mL) 中的溶液中加入水合肼 (1.65mL, 33.3mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12小时, 过滤并在减压下干燥以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=78\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 4.41 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.81 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.47 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.26 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[1035] 步骤6.2-(2,7-二乙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酸。在25℃下向2,7-二乙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮 (175mg, 910 μmol) 在THF (3mL) 中的溶液中加入叔丁醇锂 (328 μL , 3.64mmol) 和2-溴乙酸 (98.3 μL , 1.37mmol)。将反应混合物在80℃下在 N_2 下搅拌3小时, 然后用水 (1mL) 稀释并用EtOAc (3x1mL) 洗涤。逐滴加入2M HCl直至pH=4-5, 并且水相用EtOAc (3x1mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3x1mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=79\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.84 (br. s, 1H), 8.81 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.43 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.84 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.48 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.27 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[1036] 中间体C16.2-乙基-7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮。



[1038] 步骤1.5-乙基呋喃-3-甲酸。在25℃下向5-溴呋喃-3-甲酸 (500mg, 2.62mmol) 在二氧杂环己烷 (10mL) 和水 (2mL) 中的溶液中加入 Na_2CO_3 (555mg, 5.24mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (383mg, 524 μmol) 和4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (666 μL , 3.93mmol)。将混合物在80℃下搅拌3小时。通过加入1M HCl将pH调节至~3。加入水 (3mL) 并且该溶液用乙酸乙酯 (3x3mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=83\%$ 收率。

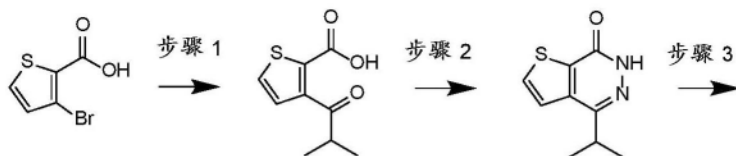
[1039] 步骤2.5-乙基呋喃-3-甲酸。在25℃下在 N_2 下向5-乙基呋喃-3-甲酸 (270mg, 1.95mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液中加入Pd/C (200mg, 10%在碳上, 50%在水中)。将反应混合物在 H_2 (15psi) 下搅拌1小时。将该反应过滤并且滤液用饱和 NaHCO_3 (2mL) 调节至pH=8。将混合物用乙酸乙酯 (2mL) 洗涤。水相用1M HCl调节至pH=2并用乙酸乙酯 (3x1mL) 萃取。有机

层用盐水(1x1mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为棕色固体的标题化合物。 $Y=91\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.55(br. s, 1H), 8.11(s, 1H), 6.33(s, 1H), 2.62(q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.17(t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

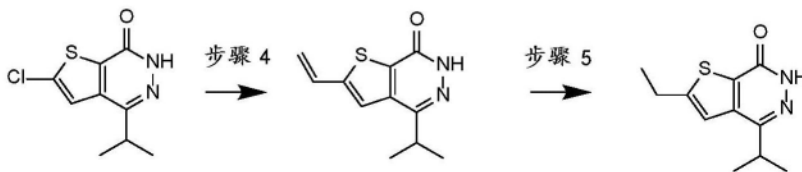
[1040] 步骤3.5-乙基-2-(2-甲基丙酰基)呋喃-3-甲酸.在 -70°C 下在 N_2 下向5-乙基呋喃-3-甲酸(50mg, 357 μmol)在THF(1mL)中的溶液中加入LDA(2M在THF中, 535 μL , 1.07mmol)。将混合物在 -70°C 下搅拌30分钟,然后加入N-甲氧基-N-(2-二甲基)丙酰胺(93.6mg, 714 μmol)。将反应混合物在 -70°C 下搅拌1小时,用在 0°C 下的饱和 NH_4Cl (3mL)淬灭并用1M HCl调节至 $\text{pH}=3$ 。所得混合物用水(1mL)稀释并用乙酸乙酯(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过prep-TLC(SiO_2 , 1:1石油醚:乙酸乙酯)纯化得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=20\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 6.64(s, 1H), 3.53-3.48(m, 1H), 2.73(d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.23-1.19(m, 3H), 1.11(d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

[1041] 步骤4.2-乙基-7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮.在 25°C 下向5-乙基-2-(2-甲基丙酰基)呋喃-3-甲酸(110mg, 523 μmol)在EtOH(3mL)中的溶液中加入水合肼(519 μL , 10.5mmol)。将混合物在 70°C 下搅拌2小时,然后在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=93\%$ 。

[1042] 中间体C17.2-乙基-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮。



[1043]



[1044] 步骤1.3-(2-甲基丙酰基)噻吩-2-甲酸.在 -78°C 下向3-溴噻吩-2-甲酸(2.0g, 9.66mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.5M, 7.73mL, 19.3mmol)。在30分钟后,加入在THF(3mL)中的N-甲氧基-N-(2-二甲基)丙酰胺(1.52g, 11.6mmol)并将反应混合物在 25°C 下搅拌1小时。加入2M HCl(10mL)以将反应混合物调节至 pH 4-5。所得混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO_2 , 10-25% EtOAc/石油醚)纯化得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=52\%$ 。

[1045] 步骤2.4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮.在 25°C 下向3-(2-甲基丙酰基)噻吩-2-甲酸(0.50g, 2.52mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中加入水合肼(2.50mL, 50.4mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌2小时,在真空中浓缩,然后过滤并干燥以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=71\%$ 。

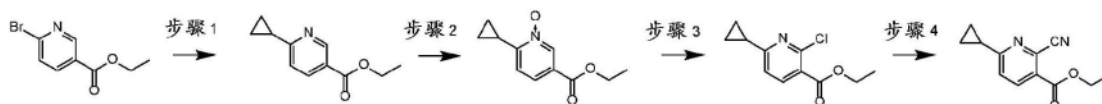
[1046] 步骤3.2-氯-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮.在 -78°C 下向在THF(4mL)中的4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(350mg, 1.80mmol)中加入在THF(2.25mL, 4.50mmol)中的2M LDA。在搅拌30分钟后,在 -25°C 下加入1,1,1,2,2,2-六氯乙烷(204 μL , 1.80mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌2小时,用在 0°C 下的水(3mL)淬灭,并将所得混合物

在减压下浓缩。残留物用水 (3mL) 稀释并用 EtOAc (3x2mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x2mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过 FCC (SiO_2 , 20% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=39%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 1.24 (d, J=7Hz, 6H)。

[1047] 步骤4.4-异丙基-2-乙烯基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮。在25℃下向2-氯-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮 (200mg, 875 μ mol) 在 THF (4mL) 和水 (0.8mL) 中的溶液中加入4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (445 μ L, 2.62mmol)、 Na_2CO_3 (463mg, 4.37mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (101mg, 87.5 μ mol)。将反应混合物在80℃下搅拌12小时, 用水 (5mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x5mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过 FCC (SiO_2 , 25% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=57%。

[1048] 步骤5.2-乙基-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮。向4-异丙基-2-乙烯基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮 (70mg, 318 μ mol) 在 EtOH (2mL) 中的溶液中加入 Pd/C (70mg, 10% Pd在碳上, 50%在水中) 并将混合物在 H_2 (15psi) 下在25℃下搅拌1小时。将该溶液过滤并将滤液在真空中浓缩以得到作为黄色油的标题化合物。Y=定量。

[1049] 中间体C18.2-(2-环丙基-8-异丙基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]吡嗪-6-基)乙酸。



[1050]



[1051] 步骤1.6-环丙基吡啶-3-甲酸乙酯。将6-溴吡啶-3-甲酸乙酯 (13.4g, 58.1mmol)、环丙基硼酸 (12.5g, 145mmol)、 K_3PO_4 (25.9g, 122mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.13g, 2.91mmol) 在二氧杂环己烷 (150mL) 中的混合物在100℃下 N_2 下搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩, 用水 (100mL) 稀释并用 DCM (3x100mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤并在减压下浓缩。通过 FCC (SiO_2 , 0-30% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=45%。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.91 (dd, J=1, 2Hz, 1H), 8.16 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1, 8Hz, 1H), 4.37 (q, J=7Hz, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.38 (t, J=7Hz, 3H), 1.13-1.03 (m, 4H)。

[1052] 步骤2.6-环丙基-1-oxido-吡啶-1-鎓-3-甲酸乙酯。在25℃下向6-环丙基吡啶-3-甲酸乙酯 (5.0g, 26.1mmol) 在 DCM (50mL) 中的溶液中加入 m-CPBA (10.6g, 52.3mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时并用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50mL) 淬灭。加入水 (50mL) 并将该溶液用 DCM (3x100mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过 FCC (SiO_2 , 10-100% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=92%。

[1053] 步骤3.2-氯-6-环丙基-吡啶-3-甲酸乙酯。将在 POCl_3 (50mL, 538mmol) 中的6-环丙基-1-oxido-吡啶-1-鎓-3-甲酸乙酯 (4.8g, 23.2mmol) 在100℃下搅拌12小时。将混合物冷却至25℃, 然后倒入水 (200mL) 中。所得混合物用 EtOAc (3x200mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过 FCC (SiO_2 , 10-30% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=93%。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.04 (d, J=

8Hz, 1H), 7.27 (d, J=8Hz, 1H), 4.38-4.33 (q, J=7Hz, 2H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.37 (t, J=7Hz, 3H), 1.10-1.03 (m, 4H)。

[1054] 步骤4.2-氰基-6-环丙基-吡啶-3-甲酸乙酯. 在25℃下向2-氯-6-环丙基-吡啶-3-甲酸乙酯 (2.0g, 8.86mmol) 在DMA (16mL) 中的溶液中加入Zn (CN)₂ (1.13mL, 17.72mmol)、锌 (69.5mg, 1.06mmol)、Pd₂(dba)₃ (81.2mg, 88.6μmol) 和DPPF (98.3mg, 177μmol)。将反应混合物在120℃下在N₂下搅拌2小时, 用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (3x30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC (SiO₂, 10-25% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=94%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.28 (d, J=8Hz, 1H), 7.74 (d, J=8Hz, 1H), 4.37 (q, J=7Hz, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.34 (t, J=7Hz, 3H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H)。

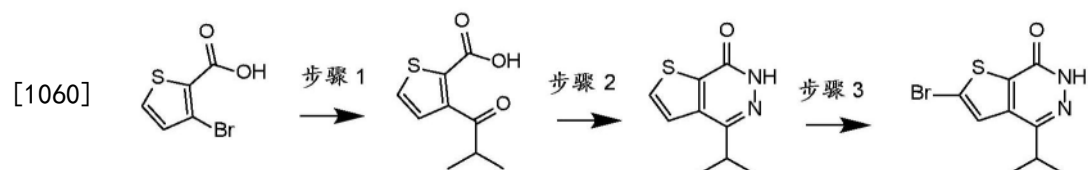
[1055] 步骤5.2-氰基-6-环丙基-吡啶-3-甲酸. 在25℃下向2-氰基-6-环丙基-吡啶-3-甲酸乙酯 (1.8g, 8.32mmol) 在水 (3mL) 和THF (15mL) 中的溶液中加入LiOH·H₂O (699mg, 16.7mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时, 在减压下浓缩, 用水 (10mL) 稀释并冻干以得到作为白色固体的标题化合物的Li盐。Y=定量。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=189.1。

[1056] 步骤6.6-环丙基-2-(2-甲基丙酰基)吡啶-3-甲酸. 在0℃下向在THF (8mL) 中的2-氰基-6-环丙基-吡啶-3-甲酸 (0.80g, 4.10mmol) 中加入异丙基氯化镁 (2M in THF, 2.05mL, 4.1mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌5小时, 用在0℃下的水 (5mL) 淬灭并用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC (SiO₂, 5-50% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=52%。

[1057] 步骤7.2-环丙基-8-异丙基-6H-吡啶并[2,3-d]噻嗪-5-酮. 在25℃下向在EtOH (5mL) 中的6-环丙基-2-(2-甲基丙酰基)吡啶-3-甲酸 (0.50g, 2.14mmol) 中加入水合肼 (2.13mL, 42.9mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12小时, 逐渐冷却至25℃, 过滤并干燥以得到作为白色固体的标题化合物。Y=37%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.56 (s, 1H), 8.40 (d, J=8Hz, 1H), 7.76 (d, J=8Hz, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 1H), 1.25 (d, J=7Hz, 6H), 1.22-1.00 (m, 4H)。

[1058] 步骤8.2-(2-环丙基-8-异丙基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]噻嗪-6-基)乙酸. 在25℃下向在THF (1.7mL) 中的2-环丙基-8-异丙基-6H-吡啶并[2,3-d]噻嗪-5-酮 (0.17g, 741μmol) 中加入叔丁醇锂 (267μL, 2.97mmol) 和2-溴乙酸 (80.1μL, 1.11mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌3小时, 冷却并用2M HCl水溶液将pH调节至pH 4。该溶液用水 (3mL) 稀释并用EtOAc (3x3mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x3mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=94%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.54 (br. s, 1H), 8.41 (d, J=8Hz, 1H), 7.78 (d, J=8Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.72 (q, J=7Hz, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.24 (d, J=7Hz, 6H), 1.17-1.10 (m, 4H)。

[1059] 中间体C19.2-溴-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]噻嗪-7-酮。



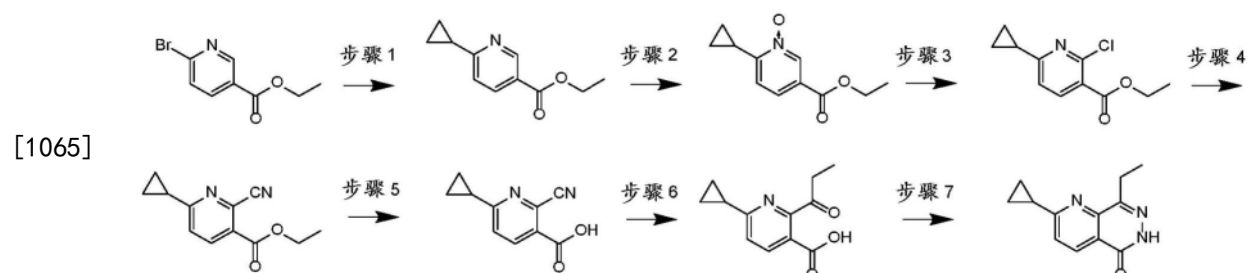
[1061] 步骤1.3-(2-甲基丙酰基)噻吩-2-甲酸. 在-78℃下向在THF (30mL) 中的3-溴噻吩-

2-甲酸(3.0g, 14.5mmol)中加入n-BuLi(2.5M在THF中, 11.6mL)。在搅拌30分钟后, 在-78℃下在N₂下加入N-甲氧基-N-(2-二甲基)丙酰胺(2.28g, 17.4mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时, 然后用在0℃下的饱和NH₄Cl(20mL)淬灭。加入水(20mL)并将该溶液用EtOAc(3x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 50-100% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色固体的标题化合物。Y=97%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.44(br. s, 1H), 7.98(d, J=5Hz, 1H), 7.18(d, J=5Hz, 1H), 3.15-3.10(m, 1H), 1.06(d, J=7Hz, 6H)。

[1062] 步骤2.4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮。在25℃下向3-(2-甲基丙酰基)噻吩-2-甲酸(2.8g, 14.1mmol)在EtOH(30mL)中的溶液中加入水合肼(14.0mL, 282mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12小时, 然后冷却并过滤以得到作为白色固体的标题化合物。Y=55%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.67(br., 1H), 8.24(d, J=5Hz, 1H), 7.70(d, J=5Hz, 1H), 3.40-3.34(m, 1H), 1.27(d, J=7Hz, 6H)。

[1063] 步骤3.2-溴-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮。在-78℃下向4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮(1.3g, 6.69mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入LDA(2M在THF中, 8.37mL, 16.7mmol)。在搅拌30分钟后, 在-78℃下加入1,2-二溴-1,1,2,2-四氯-乙烷(965μL, 8.03mmol)。将反应混合物在25℃下在N₂下搅拌2小时。通过加入在0℃下的水(15mL)而将反应混合物淬灭并用EtOAc(3x25mL)萃取。合并的有机层用盐水(8mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 30-100% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色固体的标题化合物。Y=82%。

[1064] 中间体C20.2-环丙基-8-乙基-6H-吡啶并[2,3-d]吡嗪-5-酮。



[1066] 步骤1.6-环丙基吡啶-3-甲酸乙酯。将6-溴吡啶-3-甲酸乙酯(13.4g, 58.1mmol)、环丙基硼酸(12.5g, 145mmol)、K₃PO₄(25.9g, 122mmol)和PdCl₂(dppf)(2.13g, 2.91mmol)在二氧杂环己烷(150mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩, 用水(100mL)稀释, 并将所得混合物用DCM(3x100mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤并在减压下浓缩。通过FCC(SiO₂, 0-30% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=45%。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ8.91(dd, J=1, 2Hz, 1H), 8.16(dd, J=2, 8Hz, 1H), 7.32(dd, J=1, 8Hz, 1H), 4.37(q, J=7Hz, 2H), 2.20-2.11(m, 1H), 1.38(t, J=7Hz, 3H), 1.13-1.03(m, 4H)。

[1067] 步骤2.6-环丙基-1-oxido吡啶鎓-3-甲酸乙酯。在25℃下向6-环丙基吡啶-3-甲酸乙酯(5g, 26.15mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入m-CPBA(10.62g, 52.29mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。通过在25℃下加入饱和Na₂S₂O₃(50mL)而淬灭反应混合物。所得混合物用H₂O(50mL)稀释并用DCM(100mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL x 2)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。FCC(SiO₂, 10-100%EtOAc/石油醚)得到作为白色固体的

标题化合物。Y=92%。

[1068] 步骤3.2-氯-6-环丙基-吡啶-3-甲酸乙酯.将在 POCl_3 (50mL, 538mmol) 中的6-环丙基-1-oxido-吡啶鎓-3-甲酸乙酯 (4.8g, 23.2mmol) 在 100°C 下搅拌12小时。将混合物冷却至 25°C , 然后倒入水 (200mL) 中。所得混合物用EtOAc (3x200mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC (SiO_2 , 10-30% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=93%。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.04 (d, J=8Hz, 1H), 7.27 (d, J=8Hz, 1H), 4.38-4.33 (q, J=7Hz, 2H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.37 (t, J=7Hz, 3H), 1.10-1.03 (m, 4H)。

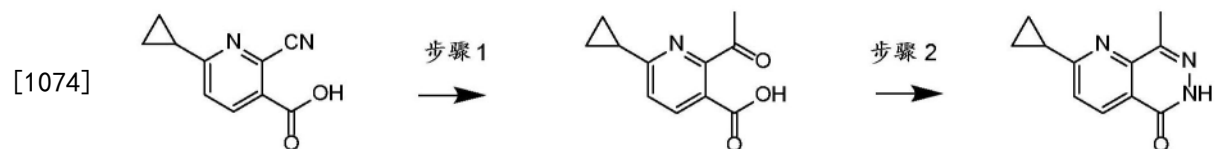
[1069] 步骤4.2-氰基-6-环丙基-吡啶-3-甲酸乙酯.向2-氯-6-环丙基吡啶-3-甲酸乙酯 (2.0g, 8.86mmol) 在DMA (16mL) 中的溶液中加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.13mL, 17.7mmol)、Zn (69.5mg, 1.06mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (81.2mg, 88.6 μmol) 和DPPF (98.3mg, 177 μmol)。将混合物在 120°C 下在 N_2 下搅拌2小时。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (3x30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC (SiO_2 , 10-25% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为黄色油的标题化合物。Y=94%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (d, J=8Hz, 1H), 7.74 (d, J=8Hz, 1H), 4.37 (q, J=7Hz, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.34 (t, J=7Hz, 3H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H)。

[1070] 步骤5.2-氰基-6-环丙基吡啶-3-甲酸.在 25°C 下向2-氰基-6-环丙基吡啶-3-甲酸乙酯 (1.8g, 8.32mmol) 在水 (3mL) 和THF (15mL) 中的溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (699mg, 16.7mmol) 并搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去THF, 用 H_2O (10mL) 稀释并将所得混合物冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=100%, Li盐。LCMS (ESI): m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=189.1$ 。

[1071] 步骤6.6-环丙基-2-丙酰基吡啶-3-甲酸.在 0°C 下向2-氰基-6-环丙基吡啶-3-甲酸 (0.5g, 2.56mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中加入乙基溴化镁 (3M在二乙醚中, 1.28mL, 3.84mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌5小时, 用在 0°C 下的水 (5mL) 淬灭并用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC (SiO_2 , 5-50% EtOAc/石油醚) 纯化得到作为无色油的标题化合物。Y=39%。

[1072] 步骤7.2-环丙基-8-乙基-6H-吡啶并[2,3-d]哒嗪-5-酮.在 25°C 下向6-环丙基-2-丙酰基吡啶-3-甲酸 (0.21g, 958 μmol) 在EtOH (2mL) 中的溶液中加入水合肼 (950 μL , 19.2mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌12小时。将该反应过滤并将滤饼干燥以得到作为白色固体的标题化合物。Y=73%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, J=8Hz, 1H), 7.74 (d, J=8Hz, 1H), 2.94 (q, J=8Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.22 (t, J=8Hz, 3H), 1.17-1.09 (m, 4H)。

[1073] 中间体C21.2-环丙基-8-甲基-6H-吡啶并[2,3-d]哒嗪-5-酮。

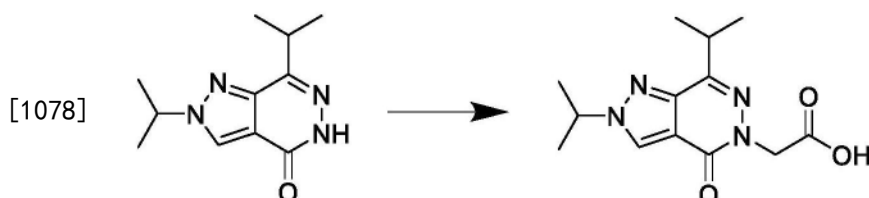


[1075] 步骤1.2-乙酰基-6-环丙基吡啶-3-甲酸.在 0°C 下向2-氰基-6-环丙基吡啶-3-甲酸 (0.5g, 2.56mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中加入乙基溴化镁 (3M在二乙醚中, 1.28mL, 3.84mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌5小时, 用在 0°C 下的水 (5mL) 淬灭, 并用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过FCC

(SiO₂, 5-50% EtOAc/石油醚)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=32%。

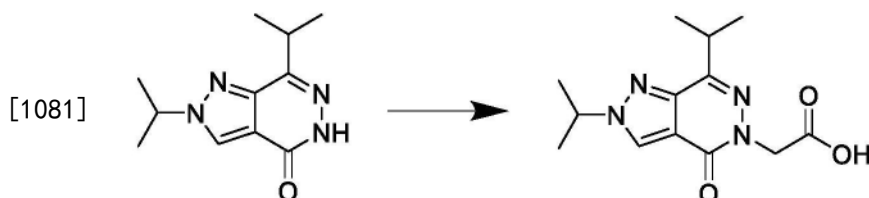
[1076] 步骤2.2-环丙基-8-甲基-6H-吡啶并[2,3-d]哒嗪-5-酮.在25℃下向2-乙酰基-6-环丙基吡啶-3-甲酸(0.15g, 731μmol)在EtOH(1.5mL)中的溶液中加入水合肼(725μL, 14.6mmol)。将混合物在80℃下搅拌12小时。将该反应过滤并将滤饼干燥以得到作为白色固体的标题化合物。Y=82%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.38(d, J=8Hz, 1H), 7.73(d, J=8Hz, 1H), 2.46(s, 3H), 2.38-2.33(m, 1H), 1.17-1.12(m, 4H)。

[1077] 中间体C21.2-(2,7-二异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酸



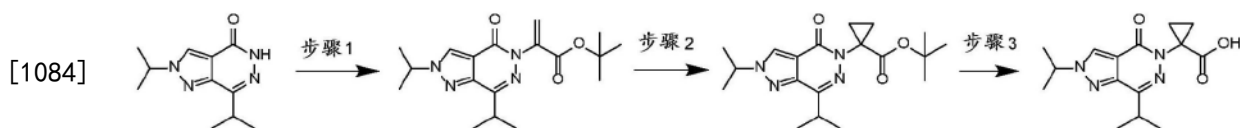
[1079] 在25℃下向2-溴乙酸(39.2μL, 545μmol)在THF(2mL)中的溶液中加入2,7-二异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(中间体C12, 100mg, 454μmol)和LiO^tBu(164μL, 1.82mmol)。将反应混合物在80℃下在N₂下搅拌3小时,用水(2mL)稀释并用EtOAc(3x2mL)萃取。缓慢滴加2M HCl直至pH=4~5。所得混合物用EtOAc(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x2mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=63%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.85(br. s, 1H), 8.80(s, 1H), 4.87-4.76(m, 1H), 4.69(s, 2H), 3.35-3.20(m, 1H), 1.53(d, J=7Hz, 6H), 1.32(d, J=7Hz, 6H)。

[1080] 中间体C22.2-(2,7-二异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酸。



[1082] 在25℃下向2-溴乙酸(39.2μL, 545μmol)在THF(2mL)中的溶液中加入2,7-二异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(中间体C12, 100mg, 454μmol)和LiO^tBu(145mg, 1.82mmol)。将反应混合物在80℃下在N₂下搅拌3小时,然后用水(2mL)稀释并用EtOAc(3x2mL)萃取。使用2M HCl(aq)将该混合物酸化至pH=4~5。所得混合物用EtOAc(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x2mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=63%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.85(br. s, 1H), 8.80(s, 1H), 4.87-4.76(m, 1H), 4.69(s, 2H), 3.35-3.20(m, 1H), 1.53(d, J=7Hz, 6H), 1.32(d, J=7Hz, 6H)。

[1083] 中间体C23.2,7-二异丙基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮。



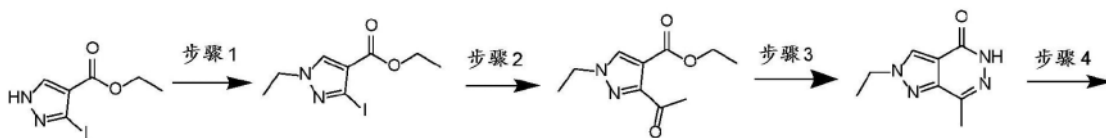
[1085] 步骤1.2-(2,7-二异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)丙烯

酸叔丁酯.在0℃下向2,7-二异丙基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(中间体C22, 410mg, 1.86mmol)在DCM(8mL)中的搅拌溶液中加入PPh₃(488mg, 1.86mmol),然后加入丙-2-炔酸叔丁酯(282μL, 2.05mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌7小时。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并用DCM(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以得到作为白色固体的标题化合物,Y=85%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.85(s,1H),6.12(s,1H),5.89(s,1H),4.88-4.77(m,1H),3.32-3.26(m,1H),1.53(d,J=7Hz,6H),1.42(s,9H),1.33(d,J=7Hz,6H)。

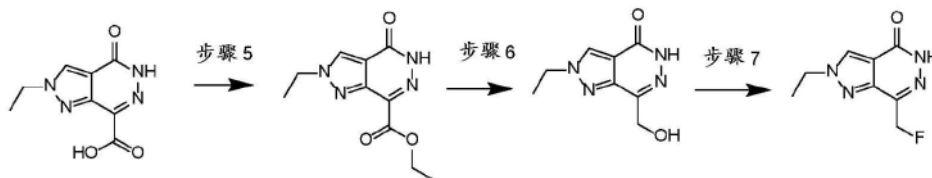
[1086] 步骤2.1-(2,7-二异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)环丙烷-1-甲酸叔丁酯.在25℃下向碘代三甲基氧化硫(699mg, 3.18mmol)在DMSO(6mL)中的搅拌溶液中加入NaH(127mg, 3.18mmol, 60%在矿物油中),并将该混合物在25℃下搅拌40分钟。向该混合物中加入2-(2,7-二异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)丙-2-烯酸叔丁酯(550mg, 1.59mmol)在DMSO(5mL)中的溶液并将混合物在25℃下搅拌3小时。通过加入在0℃下的H₂O(5mL)而将反应混合物淬灭。将混合物用EtOAc(3x8mL)萃取,合并的有机层用盐水(2x8mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化以得到作为白色固体的标题化合物,Y=49%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.75(s,1H),4.85-4.74(m,1H),3.25-3.27(m,1H),1.66-1.61(m,2H),1.52(d,J=7Hz,6H),1.41-1.37(m,2H),1.33-1.28(m,15H)。

[1087] 步骤3.1-(2,7-二异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)环丙烷-1-甲酸.将1-(2,7-二异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)环丙烷甲酸叔丁酯(280mg, 776μmol)和HCl/EtOAc溶液(3mL, 4M)的混合物在20℃搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤饼在减压下干燥以得到作为白色固体的标题化合物,Y=63%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.42(br.s,1H),8.76(s,1H),4.84-4.75(m,1H),3.27-3.23(m,1H),1.66-1.65(m,2H),1.52(d,J=7Hz,6H),1.44-1.38(m,2H),1.31(d,J=7Hz,6H)。

[1088] 中间体C24.2-(2-乙基-7-(氟甲基)-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1089]



[1090] 步骤1.1-乙基-3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯.在25℃下向3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(5.5g, 20.7mmol)在DMF(80mL)中的搅拌溶液中加入EtI(1.82mL, 22.7mmol)和Cs₂CO₃(13.5g, 41.4mmol)并将混合物搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(60mL)稀释并用乙酸乙酯(3x60mL)萃取。合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=10:1至3:1)纯化以得到作为无色油的标题

化合物, Y=61%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.30 (s, 1H), 4.25-4.13 (m, 4H), 1.36 (t, J=7Hz, 3H), 1.27 (t, J=7Hz, 3H)。

[1091] 步骤2.3-乙酰基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯. 在25℃下向1-乙基-3-碘-吡唑-4-甲酸乙酯 (3.70g, 12.6mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液中加入三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡烷 (6.37mL, 18.9mmol) 和Pd (PPh₃)₂Cl₂ (883mg, 1.26mmol), 将混合物在100℃下在N₂下搅拌10小时。将反应混合物在真空下浓缩并向粗制混合物中加入THF (20mL) 和2N HCl (aq) (20mL), 所得混合物在25℃下搅拌2小时。该混合物用饱和KF水溶液 (20mL) 稀释并用EtOAc (3x30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。粗材料通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=10:1至2:1) 纯化以得到作为无色油的标题化合物, Y=60%。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ8.18 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.50 (t, J=7Hz, 3H), 1.32 (t, J=7Hz, 3H)。

[1092] 步骤3.2-乙基-7-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮. 在25℃下向3-乙酰基-1-乙基-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.4g, 6.66mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液中加入N₂H₄·H₂O (8.26mL, 166mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤饼干燥以得到作为白色固体的标题化合物, Y=定量。材料以粗制形式用于步骤4。

[1093] 步骤4.2-乙基-4-氧代-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-甲酸. 在25℃下向2-乙基-7-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮 (150mg, 842μmol) 在H₂O (2mL) 中的溶液中加入KMnO₄ (399mg, 2.53mmol) 和K₂CO₃ (70mg, 505μmol), 然后将混合物在80℃下搅拌12小时。该反应使用概述的确切条件再并行进行两次。通过加入饱和Na₂SO₃ (aq) 溶液 (5mL) 而将反应混合物淬灭, 然后通过加入2M HCl而将所得混合物调节至pH=5, 过滤并将滤液用EtOAc (3x5mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。残留物通过prep-HPLC (柱: Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10μm; 流动相: [(A) 水 (NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 1-20%, 8min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=38%。

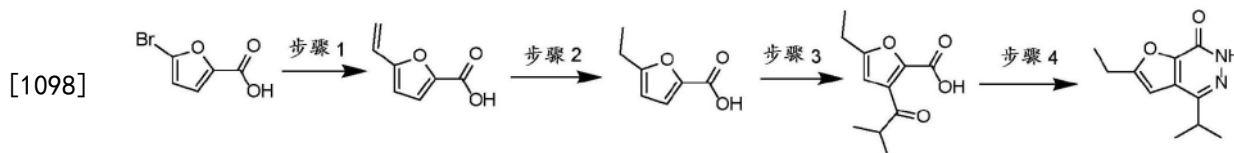
[1094] 步骤5.2-乙基-4-氧代-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-甲酸乙酯. 在25℃下向2-乙基-4-氧代-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-甲酸 (200mg, 961μmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液中加入SOCl₂ (697μL, 9.61mmol), 将混合物在50℃下搅拌2小时。通过加入饱和NaHCO₃水溶液而将反应混合物调节至pH 7~8, 并将混合物用EtOAc (3x3mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (1mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物, Y=66%。

[1095] 步骤6.2-乙基-7-(羟甲基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮. 在25℃下向2-乙基-4-氧代-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-甲酸乙酯 (150mg, 635μmol) 在EtOH (4mL) 和THF (1mL) 中的溶液中加入LiCl (108mg, 2.54mmol), 并将混合物搅拌30分钟。在0℃下向该混合物中加入NaBH₄ (96mg, 2.54mmol), 然后让该混合物升温至25℃并搅拌12小时。通过加入在0℃下的H₂O (2mL) 而将反应混合物淬灭并用EtOAc (3x2mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC (柱: Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10μm; 流动相: [(A) 水 (NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 1-15%, 10min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=36%。

[1096] 步骤7.2-乙基-7-(氟甲基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮. 在0℃下向2-乙基-7-(羟甲基)-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮 (65mg, 335μmol) 在DCM (1mL) 中的溶液中

加入BAST (1.00mmol, 220 μ L), 将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。通过加入在0 $^{\circ}$ C下的H₂O (1mL) 而将反应混合物淬灭, 并将所得混合物用DCM (3x1mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (1mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。残留物通过prep-HPLC (柱: Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m; 流动相: [(A) 水 (NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 1-35%, 10min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=38%。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.51 (q, J=7Hz, 2H), 1.59 (t, J=7Hz, 3H)。

[1097] 中间体C25.2-乙基-4-异丙基呋喃并[2,3-d]哒嗪-7(6H)-酮。



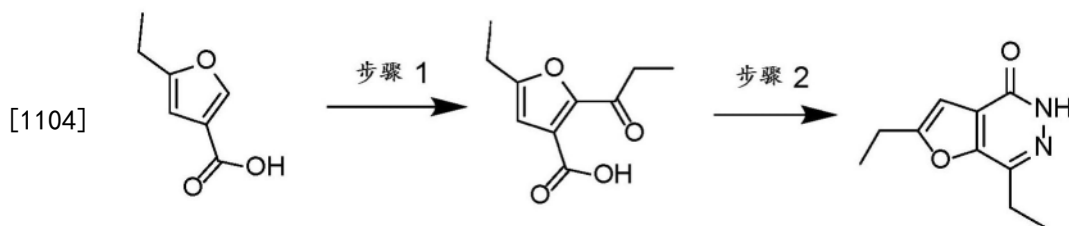
[1099] 步骤1.5-乙烯基呋喃-2-甲酸. 在25 $^{\circ}$ C下在N₂下向5-溴呋喃-2-甲酸 (4g, 20.94mmol) 在二氧杂环己烷 (100mL) 和H₂O (20mL) 中的溶液中加入4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (5.33mL, 31.4mmol)、Na₂CO₃ (4.44g, 41.9mmol) 和Pd (dppf) Cl₂ (3.07g, 4.19mmol) 并将混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌18小时。让该混合物冷却至室温, 用H₂O (40mL) 稀释并用EtOAc (3x40mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并将滤液在减压下浓缩以得到作为棕色油的标题化合物, Y=99%。

[1100] 步骤2.5-乙基呋喃-2-甲酸. 在N₂下向5-乙烯基呋喃-2-甲酸 (2.85g, 20.6mmol) 在MeOH (40mL) 中的溶液中加入钨碳 (900mg, 10%wt, 50%在H₂O中)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂回填三次。将混合物在H₂ (15psi) 下在25 $^{\circ}$ C下搅拌1.5小时。将反应混合物经硅藻土过滤, 将滤液在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物, Y=45%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 7.11 (d, J=3Hz, 1H), 6.29 (d, J=3Hz, 1H), 2.65 (q, J=8Hz, 2H), 1.18 (t, J=8Hz, 3H)。

[1101] 步骤3.5-乙基-3-异丁酰基呋喃-2-甲酸. 在-78 $^{\circ}$ C下在N₂下向5-乙基呋喃-2-甲酸 (300mg, 2.14mmol) 在THF (6mL) 中的溶液中加入n-BuLi (2.5M in THF, 1.71mL, 4.28mmol), 然后在-78 $^{\circ}$ C下向上述混合物中加入N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺 (842mg, 6.42mmol), 并将混合物在-78 $^{\circ}$ C下搅拌3.5小时。用在0 $^{\circ}$ C下的饱和NH₄Cl水溶液 (2mL) 将反应混合物淬灭, 然后通过加入1M HCl (aq) 而将所得混合物调节至pH=2并用EtOAc (3x5mL) 萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=0:1) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物, Y=78%。

[1102] 步骤4.2-乙基-4-异丙基呋喃并[2,3-d]哒嗪-7(6H)-酮. 在N₂下在25 $^{\circ}$ C下向5-乙基-3-(2-甲基丙酰基)呋喃-2-甲酸 (300mg, 1.43mmol) 在EtOH (3mL) 中的溶液中加入N₂H₄·H₂O (1.49mL, 30.0mmol), 然后将混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌20小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去EtOH (15mL), 收集所提供的沉淀物并在真空下干燥以得到作为白色固体的标题化合物, Y=34%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.84 (s, 1H), 6.68 (br.s, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 9H)。

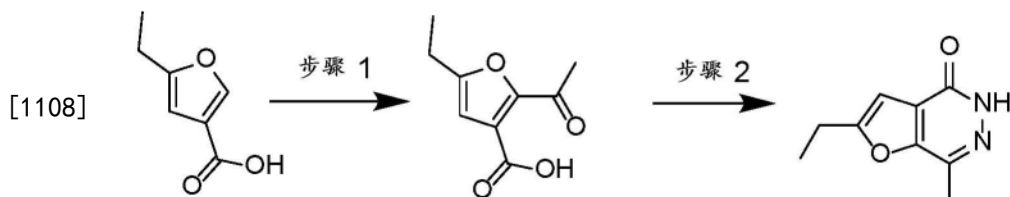
[1103] 中间体C26.2,7-二乙基呋喃并[2,3-d]哒嗪-4(5H)-酮。



[1105] 步骤1. 5-乙基-2-丙酰基呋喃-3-甲酸. 在 -78°C 下在 N_2 下向5-乙基呋喃-3-甲酸(100mg, 714 μmol) 在THF (3mL) 中的溶液中逐滴加入LDA (2M在THF中, 1.25mL, 2.5mmol) 并搅拌0.5小时。然后在 -78°C 下加入N-甲氧基-N-甲基-丙酰胺(251mg, 2.14mmol) 并将反应混合物在 -78°C 下搅拌5.5小时。让反应混合物升温至 0°C 并通过加入 H_2O (2mL) 淬灭。将反应混合物用EtOAc (3x2mL) 萃取, 合并的有机层用盐水 (2mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-TLC (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物, $Y=71\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.53 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.98 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.72 (q, $J=8\text{Hz}$, 2H), 1.22 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H), 1.07 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[1106] 步骤2. 2,7-二乙基呋喃并[2,3-d]哒嗪-4(5H)-酮. 在 25°C 下向5-乙基-2-丙酰基呋喃-3-甲酸(120mg, 611 μmol) 在EtOH (1mL) 中的溶液中加入 $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (12.8mmol, 637 μL), 然后将混合物在 80°C 下在 N_2 下搅拌21小时。将混合物过滤, 并将滤饼在真空下干燥以得到作为白色固体的标题化合物, $Y=99\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.56 (br. s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.87-2.77 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 6H)。

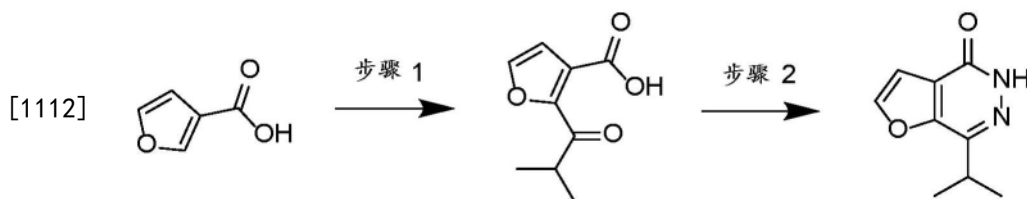
[1107] 中间体C27. 2-乙基-7-甲基呋喃并[2,3-d]哒嗪-4(5H)-酮。



[1109] 步骤1. 2-乙酰基-5-乙基呋喃-3-甲酸. 在 -78°C 下在 N_2 下向5-乙基呋喃-3-甲酸(100mg, 714 μmol) 在THF (1mL) 中的溶液中加入LDA (2M在THF中, 1.07mL, 2.14mmol)。将混合物搅拌0.5小时, 然后在 -78°C 下加入N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(152 μL , 1.43mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌1小时。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (2mL) 而将该反应淬灭, 所得混合物通过1M HCl 水溶液 (3mL) 调节至 $\text{pH}=3$ 并用乙酸乙酯 (3x2mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色胶质的标题化合物, $Y=77\%$ 。

[1110] 步骤2. 2-乙基-7-甲基呋喃并[2,3-d]哒嗪-4(5H)-酮. 在 25°C 下向2-乙酰基-5-乙基呋喃-3-甲酸(100mg, 549 μmol) 在EtOH (2mL) 中的溶液中加入 $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.0mmol, 544 μL), 然后将混合物在 N_2 气氛下在 70°C 下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物, $Y=80\text{mg}$, 按原样使用。

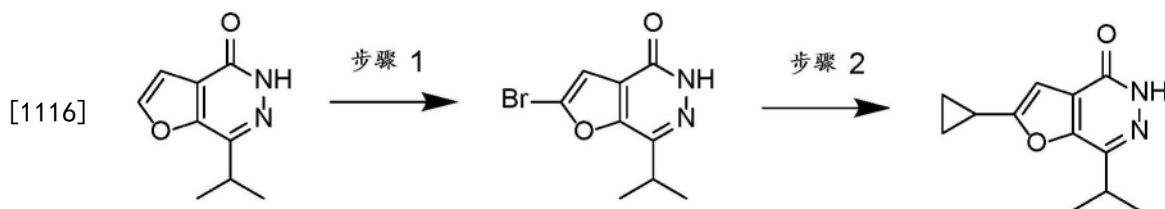
[1111] 中间体C28. 7-异丙基呋喃并[2,3-d]哒嗪-4(5H)-酮



[1113] 步骤1. 2-异丁酰基呋喃-3-甲酸. 在 -78°C 下在 N_2 下向呋喃-3-甲酸(3.0g, 26.8mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入LDA(2M在THF中, 26.8mL, 53.6mmol)并将该溶液搅拌0.5小时。在 -78°C 下向该混合物中加入N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺(5.27g, 40.2mmol)并将该混合物在 -78°C 下搅拌2小时。该混合物通过饱和 NH_4Cl 水溶液(30mL)淬灭,并将所得混合物用EtOAc(5x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。粗产物通过柱色谱法(SiO_2 , 乙酸乙酯)纯化以得到作为白色固体的标题化合物, $\text{Y}=92\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79(d, $\text{J}=8\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $\text{J}=8\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.49(m, 1H), 1.65-0.96(m, 6H)。

[1114] 步骤2. 7-异丙基呋喃并[2,3-d]哒嗪-4(5H)-酮. 在 25°C 下向2-(2-甲基丙酰基)呋喃-3-甲酸(2.0g, 11.0mmol)在n-BuOH(30mL)中的溶液中加入 $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10.9mL, 222mmol)和TsOH(3.78g, 22.0mmol),将混合物在回流下搅拌12小时。将反应混合物用 H_2O (20mL)稀释并将所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物。

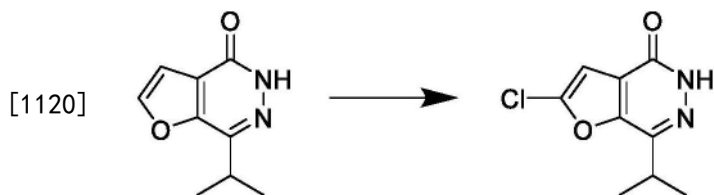
[1115] 中间体C29. 2-环丙基-7-异丙基呋喃并[2,3-d]哒嗪-4(5H)-酮



[1117] 步骤1. 2-溴-7-异丙基呋喃并[2,3-d]哒嗪-4(5H)-酮. 在 -78°C 下在 N_2 下向7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(中间体C28, 800mg, 4.49mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.5M在THF中, 3.59mL, 8.98mmol)并将混合物在 -78°C 下搅拌0.5小时。然后在 -78°C 下加入1,2-二溴-1,1,2,2-四氯-乙烷(647 μL , 5.39mmol)并将混合物在 25°C 下搅拌2小时。将反应混合物用 H_2O (10mL)稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=10:1至1:1)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物, $\text{Y}=24\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.32(s, 1H), 3.27-3.18(m, 1H), 1.27(d, $\text{J}=7\text{Hz}$, 6H)。

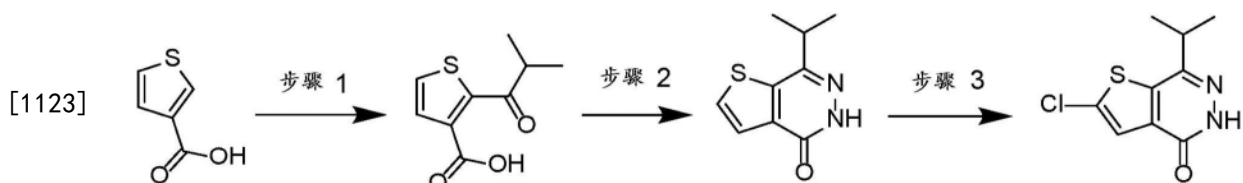
[1118] 步骤2. 2-环丙基-7-异丙基呋喃并[2,3-d]哒嗪-4(5H)-酮. 在 25°C 下在 N_2 下向2-溴-7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(280mg, 1.09mmol)在甲苯(5mL)和 H_2O (0.5mL)中的溶液中加入环丙基硼酸(140mg, 1.63mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12mg, 55 μmol)、三环己基膦(31mg, 109 μmol)和 K_3PO_4 (809mg, 3.81mmol)并将混合物在 80°C 下搅拌4小时。将混合物冷却至 25°C ,用 H_2O (5mL)稀释并用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=10:1至2:1)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物, $\text{Y}=21\%$ 。

[1119] 中间体C30. 2-氯-7-异丙基呋喃并[2,3-d]哒嗪-4(5H)-酮



[1121] 在25℃下向7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]噻嗪-4-酮(中间体C28, 200mg, 1.12mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入NCS(300mg, 2.25mmol),将该溶液在N₂下搅拌2小时。通过加入在0℃下的饱和Na₂S₂O₃(aq)(3mL)而将反应混合物淬灭,然后用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物,Y=15%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.80(s,1H),7.24(s,1H),3.30-3.20(m,1H),1.28(d,J=7Hz,6H)。

[1122] 中间体C31.2-氯-7-异丙基噻吩并[2,3-d]噻嗪-4(5H)-酮

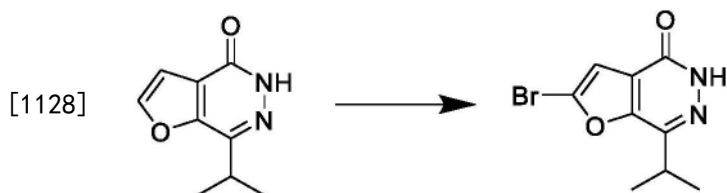


[1124] 步骤1.2-异丁酰基噻吩-3-甲酸.在0℃在N₂下向噻吩-3-甲酸(1.0g,7.80mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴加入LDA(2M,8.59mL,17.2mmol),在加入后将混合物在0℃下搅拌15分钟。在0℃将N-甲氧基-N,2-二甲基丙酰胺(1.13g,8.58mmol)在THF(5mL)中的溶液逐滴添加到该混合物中,然后让反应混合物升温至25℃,然后搅拌另外2小时。通过加入2N HCl(aq)溶液将反应混合物调节至pH=4,所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以得到作为固体的标题化合物,其按原样使用。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.14(br.,1H),7.84(d,J=5Hz,1H),7.37(d,J=5Hz,1H),3.35-3.25(m,1H),1.10(d,J=7Hz,6H)。

[1125] 步骤2.7-异丙基噻吩并[2,3-d]噻嗪-4(5H)-酮.向2-(2-甲基丙酰基)噻吩-3-甲酸(650mg,3.28mmol)在EtOH(8mL)中的溶液中加入水合肼(32.8mmol,1.63mL)并将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物,Y=71%。

[1126] 步骤3.2-氯-7-异丙基噻吩并[2,3-d]噻嗪-4(5H)-酮.在25℃下向7-异丙基-5H-噻吩并[2,3-d]噻嗪-4-酮(90mg,463μmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入NCS(124mg,927μmol)并将混合物搅拌1小时。加入饱和Na₂S₂O₃(aq)溶液(2mL),并将所得混合物在0℃下搅拌10分钟,然后用乙酸乙酯(3x2mL)萃取。合并的有机相用盐水(2mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩。粗材料通过prep-TLC(SiO₂,乙酸乙酯)纯化以得到作为白色固体的标题化合物,Y=66%。

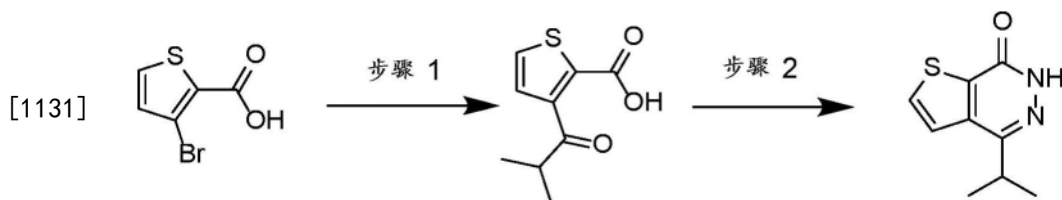
[1127] 中间体C32.2-溴-7-异丙基呋喃并[2,3-d]噻嗪-4(5H)-酮



[1129] 在25℃下在N₂下向7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]噻嗪-4-酮(中间体C28,120mg,673μmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入NBS(240mg,1.35mmol)并将混合物搅拌3小时。通过加入饱和Na₂S₂O₃(aq)溶液(2mL)而将反应混合物淬灭并用乙酸乙酯(3x0.5mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x0.5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。残留物通过prep-TLC

(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物, Y=35%。¹H NMR (DMSO-d₆) δ12.77 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 1.28 (d, J=7Hz, 6H)。

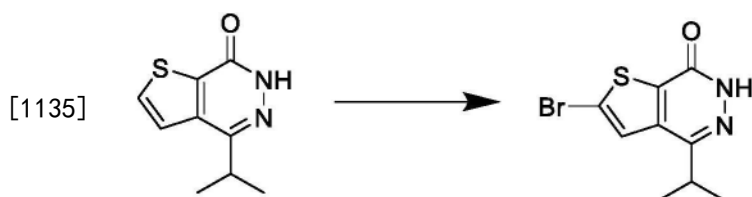
[1130] 中间体C33.4-异丙基噻吩并[2,3-d]哒嗪-7(6H)-酮



[1132] 步骤1.3-异丁酰基噻吩-2-甲酸. 在-78℃下在N₂下向3-溴噻吩-2-甲酸(2.0g, 9.66mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中加入n-BuLi(2.5M, 7.73mL, 19.3mmol)并将混合物在-78℃下搅拌30分钟。在-78℃下加入N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺(1.52g, 11.6mmol)在THF(3mL)中的溶液并让混合物升温至25℃, 然后搅拌1小时。通过加入2M HCl(10mL)将混合物调节至pH=4-5, 所得混合物用H₂O(5mL)稀释并用乙酸乙酯萃取(3x20mL)。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=10:1至3:1)以得到作为白色固体的标题化合物, Y=52%。

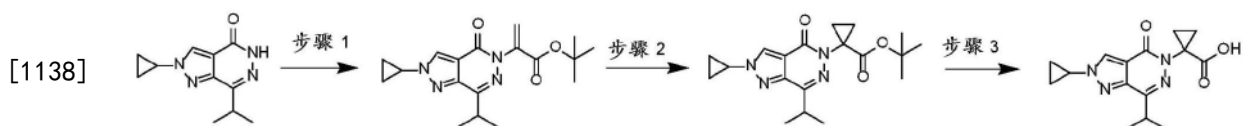
[1133] 步骤2.4-异丙基噻吩并[2,3-d]哒嗪-7(6H)-酮. 在25℃下向3-(2-甲基丙酰基)噻吩-2-甲酸(0.50g, 2.52mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中加入N₂H₄·H₂O(50.4mmol, 2.50mL), 将混合物在80℃下搅拌2小时。该溶液在真空中部分浓缩, 然后过滤并将滤饼干燥以得到作为白色固体的标题化合物。Y=71%。

[1134] 中间体C34.2-溴-4-异丙基噻吩并[2,3-d]哒嗪-7(6H)-酮



[1136] 在-78℃下在氮气下向4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(中间体C33, 1.3g, 6.69mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中加入LDA(2M在THF中, 8.37mL, 16.7mmol)并将混合物搅拌0.5小时。在-78℃下向反应混合物中加入1,2-二溴-1,1,2,2-四氯-乙烷(965μL, 8.03mmol)并让反应升温至25℃, 然后搅拌另外2小时。通过加入在0℃下的H₂O(15mL)而将反应混合物淬灭, 然后用EtOAc(3x25mL)萃取。合并的有机层用盐水(8mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=2:1至0:1)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物, Y=82%。

[1137] 中间体C35.1-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)环丙烷-1-甲酸。



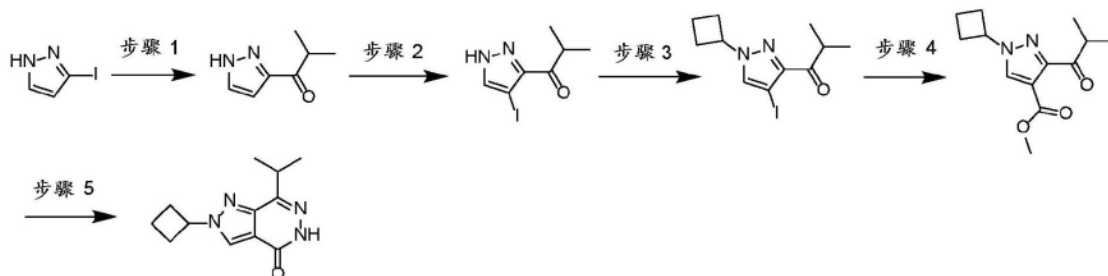
[1139] 步骤1.2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)丙烯酸叔丁酯. 在0℃下向2-环丙基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(中间体C13, 1.1g, 5.04mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入PPh₃(661mg, 2.52mmol)并将混合物搅拌30分

钟。然后加入丙-2-炔酸叔丁酯(954mg, 7.56mmol, 1.04mL)并将混合物在25℃下搅拌2小时。通过加入H₂O(15mL)而将反应混合物淬灭并用EtOAc(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。残留物通过prep-TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以得到作为白色固体的标题化合物,Y=69%。

[1140] 步骤2.1-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)环丙烷-1-甲酸叔丁酯.在25℃下向碘代三甲基氧化硫(639mg, 2.90mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中加入NaH(116mg, 2.90mmol, 60%在矿物油中)并将混合物搅拌30分钟。在25℃下向该混合物中加入2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)丙-2-烯酸叔丁酯(500mg, 1.45mmol)在DMSO(5mL)中的溶液并将混合物搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(5mL)稀释并用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150x30mm, 5μm;流动相:[(A)水(TFA)-(B)ACN];B:55-85%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物,Y=38%。

[1141] 步骤3.1-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)环丙烷-1-甲酸.将1-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)环丙烷甲酸叔丁酯(200mg, 558μmol)和4M HCl/EtOAc(2.79mL)的混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物,Y=89%。

[1142] 中间体C36.2-环丁基-7-异丙基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮



[1144] 步骤1.2-甲基-1-(1H-吡唑-3-基)丙-1-酮.在0℃下在N₂下向i-PrMgCl·LiCl络合物的THF溶液(1.3M, 59.5mL, 77.4mmol)和THF(100mL)的混合物中加入N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺(5.07g, 38.7mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后用3-碘-1H-吡唑(5.0g, 25.8mmol)处理。让混合物升温至25℃,然后搅拌另外3小时。通过在25℃下加入饱和NH₄Cl(aq)(100mL)而将反应混合物淬灭,并用乙酸乙酯萃取(3x50mL)。合并的有机层用盐水(3x50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色油的标题化合物。

[1145] 步骤2.1-(4-碘-1H-吡唑-3-基)-2-甲基丙-1-酮.在25℃下在N₂下向2-甲基-1-(1H-吡唑-3-基)丙-1-酮(5.0g, 36.2mmol)在AcOH(60mL)中的溶液中加入NIS(12.2g, 54.3mmol)。将混合物搅拌8小时,然后用H₂O(60mL)稀释并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=10:1至1:1)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物,Y=62%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.78(s, 1H), 8.09(s, 1H), 3.72-3.60(m, 1H), 1.08(d, J=7Hz, 6H)。

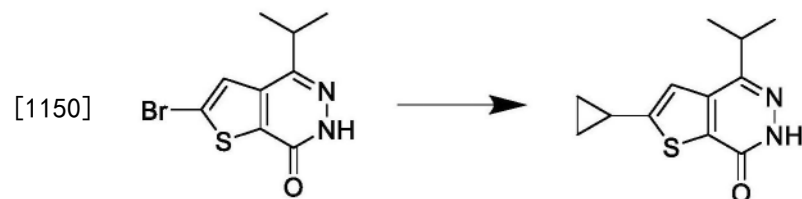
[1146] 步骤3.1-(1-环丁基-4-碘-1H-吡唑-3-基)-2-甲基丙-1-酮.在25℃下向1-(4-碘-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮(5.9g, 22.3mmol)和K₂CO₃(4.63g, 33.5mmol)在DMF(60mL)中的混合物中加入溴环丁烷(33.5mmol, 3.16mL)。将混合物在65℃下搅拌16小时,然后将反

应混合物用H₂O (50mL) 稀释并用EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3x50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯=10:1至1:1) 以得到作为白色固体的标题化合物, Y=51%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 5.20-4.70 (m, 1H), 3.95-3.50 (m, 1H), 2.47-2.31 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.08 (d, J=7Hz, 6H)。

[1147] 步骤4.1-环丁基-3-异丁酰基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯. 在25℃下向1-(1-环丁基-4-碘-吡唑-3-基)-2-甲基-丙-1-酮 (1.0g, 3.14mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中加入TEA (1.31mL, 9.43mmol) 和Pd (dppf) Cl₂ (230mg, 314μmol)。将混合物真空吹扫并用C0回填三次, 然后在70℃下在C0下搅拌12小时。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。向粗材料中加入H₂O (10mL) 并将混合物用乙酸乙酯 (3x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为固体的标题化合物, 其按原样使用。

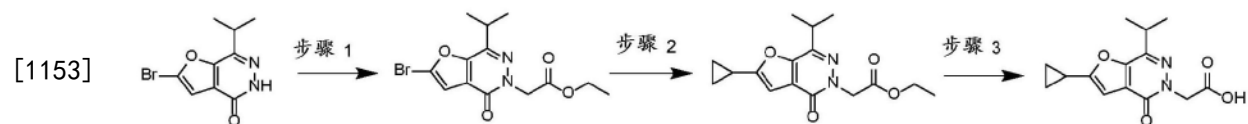
[1148] 步骤5.2-环丁基-7-异丙基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]噻嗪-4-酮. 在25℃下在N₂下向1-环丁基-3-(2-甲基丙酰基)吡唑-4-甲酸甲酯 (1.6g, 6.39mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液中加入N₂H₄·H₂O (6.34mL, 128mmol)。将混合物在80℃下搅拌3小时, 然后将反应混合物冷却至25℃并用1M HCl (aq) (25mL) 稀释。将所得混合物过滤并将滤饼在减压下干燥以得到作为固体的标题化合物, Y=40%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.54-7.39 (m, 1H), 5.20-4.80 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.25 (d, J=7Hz, 6H)。

[1149] 中间体C37.2-环丙基-4-异丙基噻吩并[2,3-d]噻嗪-7(6H)-酮



[1151] 在25℃下在N₂下向2-溴-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]噻嗪-7-酮 (中间体C34, 600mg, 2.20mmol) 在甲苯 (6mL) 和H₂O (0.3mL) 中的溶液中加入环丙基硼酸 (245mg, 2.86mmol)、三环己基膦 (62mg, 220μmol, 10mol%)、K₃PO₄ (1.63g, 7.69mmol) 和Pd (OAc)₂ (25mg, 110μmol)。将混合物在110℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O (10mL) 稀释, 然后用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物, Y=39%。

[1152] 中间体C38.2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代呋喃并[2,3-d]噻嗪-5(4H)-基)乙酸



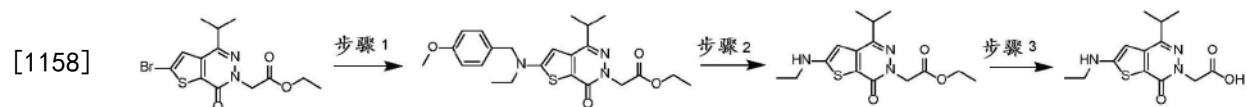
[1154] 步骤1.2-(2-溴-7-异丙基-4-氧代呋喃并[2,3-d]噻嗪-5(4H)-基)乙酸乙酯. 在25℃下向2-溴-7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]噻嗪-4-酮 (中间体C32, 700mg, 2.72mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入K₂CO₃ (1.13g, 8.17mmol) 和2-溴乙酸乙酯 (361μL, 3.27mmol), 然后将混合物在80℃下搅拌3小时。将反应混合物用H₂O (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x10mL) 萃取。

合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色油的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.39 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.15 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.30-3.21 (m, 1H), 1.29 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.20 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[1155] 步骤2.2- (2-环丙基-7-异丙基-4-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基) 乙酸乙酯. 在 25°C 下向2- (2-溴-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基) 乙酸乙酯 (1.0g, 2.91mmol) 在甲苯(20mL)和 H_2O (2mL) 中的溶液中加入环丙基硼酸 (375mg, 4.37mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (33mg, 146 μmol)、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ (83mg, 291 μmol) 和 K_3PO_4 (2.16g, 10.2mmol), 然后将混合物在 80°C 下搅拌2小时。将反应混合物冷却至 25°C , 用 H_2O (20mL) 稀释并用乙酸乙酯萃取 (3x20mL)。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=10:1至1:1) 以得到作为黄色胶质的标题化合物, $Y=68\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.80 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.14 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.29 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.19 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.11-1.04 (m, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H)。

[1156] 步骤3.2- (2-环丙基-7-异丙基-4-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基) 乙酸. 在 25°C 下向2- (2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基) 乙酸乙酯 (150mg, 493 μmol) 在THF (2mL) 和 H_2O (0.4mL) 中的溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (62mg, 1.48mmol) 并将混合物搅拌2小时。用2M HCl (aq) 将反应混合物调节至 $\text{pH}\sim 4$ 并用乙酸乙酯 (3x3mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物, $Y=40\%$ 。

[1157] 中间体C39.2- (2- (乙基氨基) -4-异丙基-7-氧代噻吩并[2,3-d]哒嗪-6(7H)-基) 乙酸。



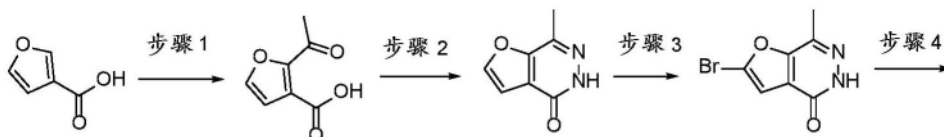
[1159] 步骤1.2- (2- (乙基 (4-甲氧基苄基) 氨基) -4-异丙基-7-氧代噻吩并[2,3-d]哒嗪-6(7H)-基) 乙酸乙酯. 在 25°C 下向2- (2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基) 乙酸乙酯 (中间体D4, 400mg, 1.11mmol) 在二氧杂环己烷 (4mL) 中的溶液中加入BINAP (69mg, 111 μmol)、 $\text{N}-[(4\text{-甲氧基苄基})\text{甲基}]\text{乙胺}$ (552mg, 3.34mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (25.0mg, 111 μmol) 和 Cs_2CO_3 (544mg, 1.67mmol), 然后将混合物在 105°C 下搅拌4小时。将反应混合物过滤, 滤液 H_2O (4mL) 稀释并用EtOAc萃取 (3x4mL)。合并的有机层用盐水 (4mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物, $Y=81\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.26 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 1H), 1.25-1.11 (m, 12H)。

[1160] 步骤2.2- (2- (乙基氨基) -4-异丙基-7-氧代噻吩并[2,3-d]哒嗪-6(7H)-基) 乙酸乙酯. 将2- [2- [乙基- [(4-甲氧基苄基) 甲基] 氨基] -4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基] 乙酸乙酯 (200mg, 451 μmol) 和TFA (2mL) 的混合物在 70°C 下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物, $Y=86\%$ 。

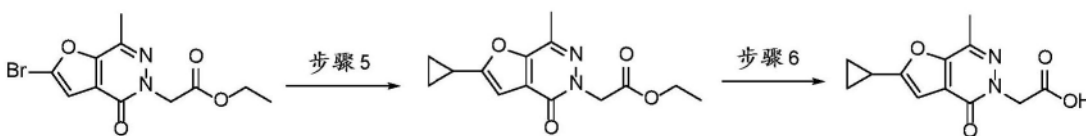
[1161] 步骤3.2- (2- (乙基氨基) -4-异丙基-7-氧代噻吩并[2,3-d]哒嗪-6(7H)-基) 乙酸。

在25℃下向2-[2-(乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯(250mg, 773 μ mol)在THF(1mL)和H₂O(1mL)中的混合物中加入LiOH·H₂O(65mg, 1.55mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(3mL)稀释并用EtOAc(3x3mL)萃取。然后通过水溶液2N HCl将水相调节至pH=4~5并将所得混合物用EtOAc(3x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物,Y=88%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.65(br., 1H), 7.65(s, 1H), 6.09(s, 1H), 4.70(s, 2H), 3.35-3.02(m, 3H), 1.24-1.17(m, 9H)。

[1162] 中间体D1.2-{2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]吡嗪-5-基}乙酸



[1163]



[1164] 步骤1.2-乙酰基呋喃-3-甲酸.在-78℃下在N₂下向呋喃-3-甲酸(25g, 223mmol, 1eq)在THF(200mL)中的溶液中加入LDA(2M在THF中, 223mL)。将混合物在-78℃下在N₂下搅拌0.5小时。向所得溶液中加入N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺(35.57mL, 335mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌3小时。通过饱和NH₄Cl水溶液(200mL)将反应混合物淬灭并使用2M HCl调节至pH~5。将混合物用EtOAc(5x200mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x200mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(10-50% EtOAc/石油醚)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物.Y=23%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.47(s, 1H), 8.03(d, J=2Hz, 1H), 6.95(d, J=2Hz, 1H), 2.55(s, 3H)。

[1165] 步骤2.7-甲基-5H-呋喃并[2,3-d]吡嗪-4-酮.在25℃下向2-乙酰基呋喃-3-甲酸(8.0g, 51.9mmol)在n-BuOH(100mL)中的溶液中加入NH₂NH₂·H₂O(50.5mL, 1.04mol)和TsOH(17.9g, 104mmol)。将混合物在140℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温,收集沉淀固体并干燥以得到作为白色固体的标题化合物.Y=58%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.63(br.s, 1H), 8.20(d, J=2Hz, 1H), 7.11(d, J=2Hz, 1H), 2.44(s, 3H)。

[1166] 步骤3.2-溴-7-甲基-5H-呋喃并[2,3-d]吡嗪-4-酮.在-78℃下在N₂下向7-甲基-5H-呋喃并[2,3-d]吡嗪-4-酮(4.3g, 28.6mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.5M在正己烷中, 22.9mL, 45.8mmol)。将混合物在-78℃下在N₂下搅拌0.5小时。向该溶液中加入1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(3.44mL, 28.6mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌2小时。通过加入在0℃下的H₂O(30mL)而将反应混合物淬灭,并将所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(100%乙酸乙酯)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物.Y=12%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.74(s, 1H), 7.32(s, 1H), 2.42(s, 3H)。

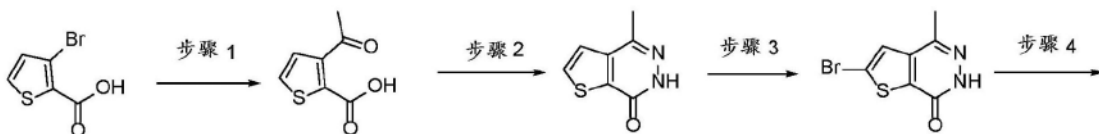
[1167] 步骤4.2-(2-溴-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]吡嗪-5-基)乙酸乙酯.在25℃下向2-溴-7-甲基-5H-呋喃并[2,3-d]吡嗪-4-酮(800mg, 3.49mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入K₂CO₃(1.45g, 10.5mmol)和2-溴乙酸乙酯(444 μ L, 4.02mmol)。将混合物在80℃下搅拌12

小时。将反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释,并将所得混合物用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物。 $Y = \text{定量}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.15 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H)。

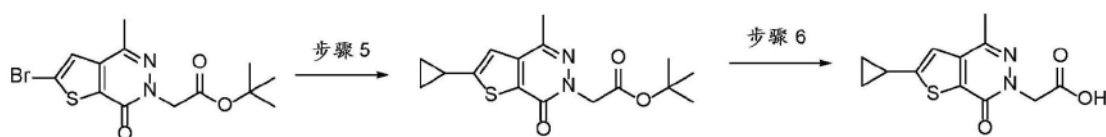
[1168] 步骤5.2- (2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基) 乙酸乙酯。在 25°C 下在 N_2 下向2- (2-溴-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基) 乙酸乙酯 (1.1g, 3.49mmol) 在甲苯 (20mL) 和 H_2O (2mL) 中的溶液中加入环丙基硼酸 (450mg, 5.24mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (39mg, 175 μmol , 0.05eq)、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ (98mg, 349 μmol) 和 K_3PO_4 (2.59g, 12.2mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌12小时。将反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法 (10-50% EtOAc /石油醚) 纯化作为黄色油的标题化合物。 $Y = 45\%$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.80 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.19 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 2H)。

[1169] 步骤6.2- (2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基) 乙酸。在 25°C 下向2- (2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基) 乙酸乙酯 (430mg, 1.56mmol) 在THF (10mL) 和 H_2O (2.5mL) 中的溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (196mg, 4.67mmol)。将反应混合物在 25°C 下搅拌2小时。使用2M HCl 将pH调节至 ~ 5 ,并且该混合物用乙酸乙酯 (3x5mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物。 $Y = \text{定量}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.97 (br. s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 2H)。

[1170] 中间体D2.2- {2-环丙基-4-甲基-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基} 乙酸



[1171]



[1172] 步骤1.3-乙酰基噻吩-2-甲酸。在 -78°C 下在氮气下向3-溴噻吩-2-甲酸 (20g, 96.6mmol) 在THF (200mL) 中的溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (2.5M在己烷中, 116mL, 290mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌30分钟。向所得溶液中加入 N -甲氧基- N -甲基-乙酰胺 (12.32mL, 116mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌2小时。通过在 0°C 下的饱和 NH_4Cl 水溶液 (100mL) 将反应混合物淬灭,然后用1M HCl 将所得混合物调节至 $\text{pH} \sim 2$ 并用 EtOAc (3x100mL) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物。 $Y = 52\%$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.17 (br. s, 1H), 7.94-7.79 (m, 1H), 7.79-7.68 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

[1173] 步骤2.4-甲基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮。在 25°C 下向3-乙酰基噻吩-2-甲酸 (16.5g, 97.0mmol) 在 EtOH (165mL) 中的溶液中加入 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (96.2mL, 1.94mol)。将反应混

合物在回流下搅拌12小时。将反应混合物过滤并将固体在减压下干燥以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=56\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (br. s, 1H), 8.23 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 2.50 (s, 3H)。

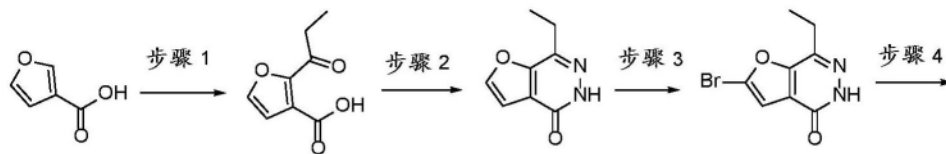
[1174] 步骤3.2-溴-4-甲基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮. 在 -78°C 下向4-甲基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(3.8g, 22.9mmol)在THF (55mL)中的溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (2.5M在己烷中, 18.3mL, 36.6mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌1小时, 然后用1,2-二溴-1,1,2,2-四氟乙烷(17.8g, 68.6mmol)处理。将所得溶液在 -78°C 下在 N_2 下搅拌另外2小时。通过加入在 0°C 下的饱和 NH_4Cl 水溶液(20mL)而将反应混合物淬灭, 然后将所得混合物用 H_2O (20mL)稀释并用 EtOAc (3x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-TLC (SiO_2 , 1:1石油醚/乙酸乙酯)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=32\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.45 (s, 3H)。

[1175] 步骤4.2-(2-溴-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸叔丁酯. 在 25°C 下向2-溴-4-甲基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(650mg, 2.65mmol)和 Cs_2CO_3 (2.59g, 7.96mmol)在DMF (6.5mL)中的混合物中加入2-溴乙酸叔丁酯(588 μL , 3.98mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌12小时。将反应混合物用 H_2O (7mL)稀释并将所得混合物(3x7mL)用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水(7mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(25% EtOAc /石油醚)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=63\%$ 。

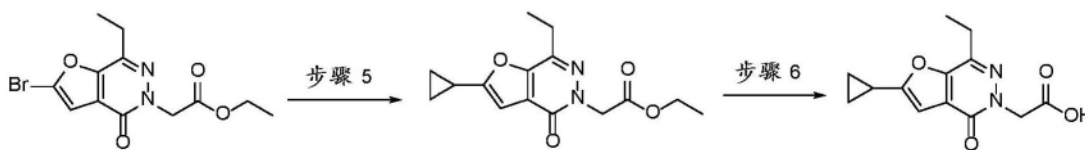
[1176] 步骤5.2-(2-环丙基-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸叔丁酯. 在 25°C 下向2-(2-溴-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸叔丁酯(470mg, 1.31mmol)在甲苯(5mL)和 H_2O (0.25mL)中的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (14.7mg, 65.4 μmol)、 K_3PO_4 (972mg, 4.58mmol)、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ (42.4 μL , 131 μmol)和环丙基硼酸(112mg, 1.31mmol)。将混合物在回流下搅拌2小时。将反应混合物用 H_2O (5mL)稀释并将所得混合物用 EtOAc (3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(50% EtOAc /石油醚)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=72\%$ 。

[1177] 步骤6.2-(2-环丙基-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸. 在 0°C 下向2-(2-环丙基-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸叔丁酯(260mg, 811 μmol)在DCM(2.6mL)中的溶液中加入TFA(541 μL , 7.30mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=98\%$ 。

[1178] 中间体D3.2-{2-环丙基-7-乙基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}乙酸



[1179]



[1180] 步骤1.2-丙酰基呋喃-3-甲酸.在-78℃下向呋喃-3-甲酸(5.0g,44.6mmol)在THF(50mL)中的溶液中逐滴加入LDA(2M在THF中,44.6mL,89.2mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌0.5小时,然后用N-甲氧基-N-甲基-丙酰胺(7.84g,66.9mmol)处理。将混合物在-78℃下在N₂下搅拌1小时。用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)将反应混合物淬灭,并且用2M HCl水溶液将所得混合物调节至pH~5。将混合物用EtOAc(5x70mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x70mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(10-50% EtOAc/石油醚)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=41%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.45(s,1H),8.01(d,J=2Hz,1H),6.94(d,J=2Hz,1H),3.00(q,J=8Hz,2H),1.06(t,J=8Hz,3H)。

[1181] 步骤2.7-乙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮.在25℃下向2-丙酰基呋喃-3-甲酸(3.0g,17.8mmol)在n-BuOH(30mL)中的溶液中加入TsOH(6.14g,35.7mmol)和N₂H₄·H₂O(17.70mL,357mmol)。将混合物在回流下在N₂下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温并过滤,滤饼在减压下干燥以得到作为白色固体的标题化合物。Y=55%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.65(s,1H),8.20(d,J=2Hz,1H),7.12(d,J=2Hz,1H),2.85(q,J=8Hz,2H),1.26(t,J=8Hz,3H)。

[1182] 步骤3.2-溴-7-乙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮.在-78℃下向1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(1.46mL,12.2mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.5M在正己烷中,6.1mL,15.3mmol),并将该溶液在-78℃下搅拌0.5小时。在-78℃下向所得溶液中加入7-乙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(1.0g,6.09mmol),然后将该溶液在25℃下在N₂下搅拌1小时。通过加入饱和NH₄Cl水溶液(10mL)而将该混合物淬灭并将所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Phenomenex Luna 80x30mm 3μm;流动相:[水(HCl)-ACN];B:20-40%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=14%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.76(s,1H),7.31(s,1H),2.81(q,J=8Hz,2H),1.24(t,J=8Hz,3H)。

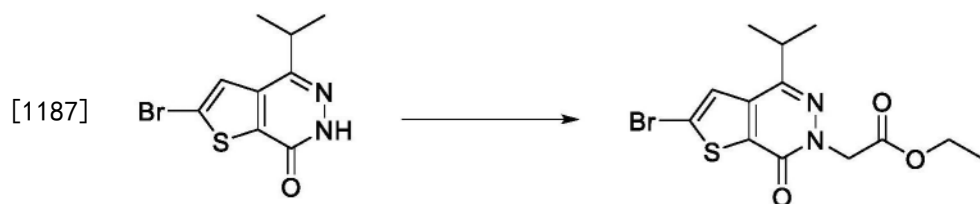
[1183] 步骤4.2-(2-溴-7-乙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯.在25℃下向2-溴-7-乙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(200mg,0.82mmol)在DMF(1.6mL)中的溶液中加入2-溴乙酸乙酯(100μL,0.91mmol)和Cs₂CO₃(804mg,2.47mmol)。将混合物在80℃下在N₂下搅拌1小时。将混合物用H₂O(2mL)稀释并将所得混合物用EtOAc(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x6mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=81%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.39(s,1H),4.89(s,2H),4.16-4.13(m,2H),2.83(q,J=8Hz,2H),1.24-1.20(m,6H)。

[1184] 步骤5.2-(2-环丙基-7-乙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯.在25℃下向环丙基硼酸(69mg,0.80mmol)在甲苯(4mL)和H₂O(0.4mL)中的溶液中加入2-(2-溴-7-乙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯(0.22g,0.67mmol)、K₃PO₄(497mg,2.34mmol)、P(Cy)₃(21.7μL,67μmol)和Pd(OAc)₂(7.5mg,33.4μmol)。将混合物在80℃下在N₂下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(4mL)稀释并将所得混合物用EtOAc萃取(3x4mL)。合并的有机层用盐水(4mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-TLC(SiO₂,1:5EtOAc/石油醚)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=41%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ6.80(s,1H),4.91-4.82(m,2H),4.14(q,J=8Hz,2H),2.89-2.75(m,

2H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 6H), 1.10-1.04 (m, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H)。

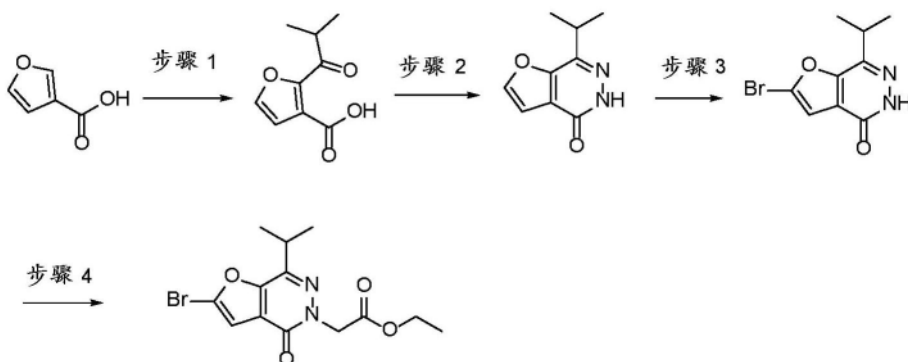
[1185] 步骤6.2- (2-环丙基-7-乙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基) 乙酸. 在25℃下向2- (2-环丙基-7-乙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基) 乙酸乙酯(80mg, 0.28mmol) 在THF (0.8mL) 和H₂O (0.2mL) 中的溶液中加入LiOH·H₂O (34.7mg, 0.83mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用H₂O (1mL) 稀释并将所得混合物用EtOAc (3x1mL) 萃取。用2M HCl 将水层调节至pH ~ 5, 并将所得混合物用EtOAc (3x3mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=61%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.98 (br. s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.82 (q, J=8Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.24 (t, J=8Hz, 3H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.98-0.92 (m, 2H)。

[1186] 中间体D4.2- (2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基) 乙酸乙酯



[1188] 在25℃下向2-溴-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(中间体C19, 1.0g, 3.66mmol) 和Cs₂CO₃ (3.58g, 11.0mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物中加入2-溴乙酸乙酯(526μL, 4.76mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。让反应混合物冷却至室温, 用H₂O (10mL) 稀释并用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法 (25% EtOAc/石油醚) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=76%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.00 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 1.23 (d, J=7Hz, 6H), 1.25-1.15 (m, 3H)。

[1189] 中间体D5.2- [2-溴-4-氧代-7- (丙-2-基) -4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基] 乙酸乙酯



[1191] 步骤1.2- (2-甲基丙酰基) 呋喃-3-甲酸. 在-78℃下向呋喃-3-甲酸 (3.0g, 26.8mmol) 在THF (50mL) 中的溶液中加入LDA (2M在THF中, 26.8mL, 53.6mmol), 并将该溶液在-78℃下搅拌0.5小时。该反应混合物在-78℃下用N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺 (5.27g, 40.2mmol) 处理, 并将该混合物在-78℃下搅拌2小时。用饱和NH₄Cl水溶液 (30mL) 淬灭该混合物, 并将所得混合物用EtOAc (5x30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3x30mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法 (100% EtOAc) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=92%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.79 (d, J=8Hz,

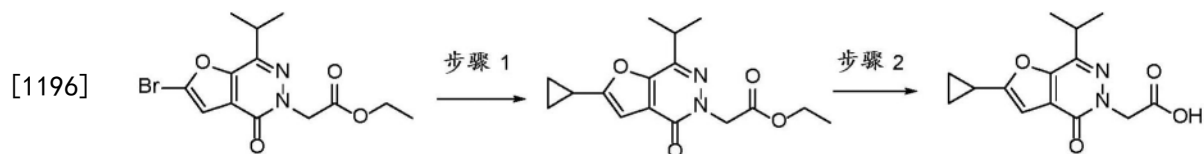
1H), 7.51 (d, J=8Hz, 1H), 3.65-3.49 (m, 1H), 1.65-0.96 (m, 6H)。

[1192] 步骤2.7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮. 在25℃下向2-(2-甲基丙酰基)呋喃-3-甲酸(2.0g, 11.0mmol)在n-BuOH(30mL)中的溶液中加入NH₂NH₂·H₂O(10.9mL, 220mmol)和TsOH(3.78g, 22.0mmol)。将反应混合物在回流下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物(2.0g), 其按原样使用。

[1193] 步骤3.2-溴-7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮. 在-78℃下向7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(800mg, 4.49mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.5M在THF中, 3.59mL, 7.18mmol)。将该溶液在-78℃下搅拌0.5小时, 然后用1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(647μL, 5.39mmol)处理。将该溶液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至0℃并通过加入H₂O(10mL)淬灭。所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(10-50% EtOAc/petrol)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=24%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.32(s, 1H), 3.27-3.18(m, 1H), 1.27(d, J=7Hz, 6H)。

[1194] 步骤4.2-[2-溴-4-氧代-7-(丙-2-基)-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]乙酸乙酯. 在25℃下向2-溴-7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(700mg, 2.72mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(1.13g, 8.17mmol)和2-溴乙酸乙酯(361μL, 3.27mmol)。将混合物在80℃下搅拌3小时。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色油的标题化合物(1.0g), 其按原样使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.39(s, 1H), 4.89(s, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 3.30-3.21(m, 1H), 1.29(d, J=7Hz, 6H), 1.20(t, J=7Hz, 3H)。

[1195] 中间体D6.2-[2-环丙基-4-氧代-7-(丙-2-基)-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]乙酸

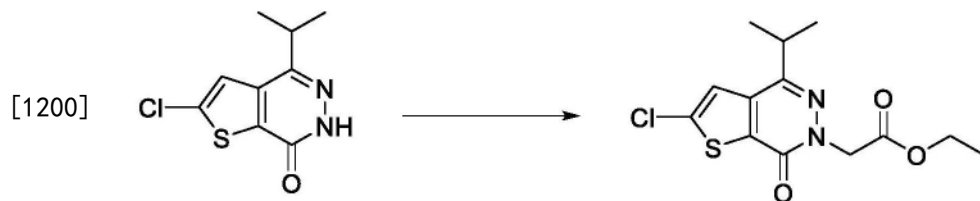


[1197] 步骤1.2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯. 在25℃下向2-(2-溴-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯(中间体D5, 1.0g, 2.91mmol)在甲苯(20mL)和H₂O(2mL)中的溶液中加入环丙基硼酸(375mg, 4.37mmol)、Pd(OAc)₂(33mg, 0.15mmol)、P(Cy)₃(94μL, 0.29mmol)和K₃PO₄(2.16g, 10.2mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释, 并将所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(10-50% EtOAc/petrol)纯化以得到作为黄色胶质的标题化合物。Y=68%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ6.80(s, 1H), 4.86(s, 2H), 4.14(q, J=7Hz, 2H), 3.27-3.15(m, 1H), 2.26-2.14(m, 1H), 1.29(d, J=7Hz, 6H), 1.19(t, J=7Hz, 3H), 1.11-1.04(m, 2H), 1.00-0.93(m, 2H)。

[1198] 步骤2.2-[2-环丙基-4-氧代-7-(丙-2-基)-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]乙酸. 在25℃下向2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯

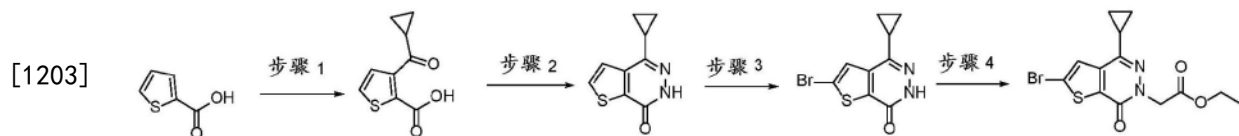
(150mg, 0.49mmol) 在 THF (2mL) 和 H₂O (0.4mL) 中的溶液中加入 LiOH·H₂O (62mg, 1.48mmol), 并将该溶液在 25℃ 下搅拌 2 小时。用 2M HCl 将反应混合物调节至 pH ~ 4, 并将所得混合物用乙酸乙酯 (3x3mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=40%。

[1199] 中间体 D7.2- (2-氯-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基) 乙酸乙酯



[1201] 使用中间体 C9 和溴乙酸乙酯以类似于中间体 D4 的方式制备, 以得到作为白色固体的标题化合物。Y=81%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.16 (q, J=7Hz, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 1.24 (d, J=7Hz, 6H), 1.20 (t, J=7Hz, 3H)。

[1202] 中间体 D8.2- {2-溴-4-环丙基-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基} 乙酸乙酯



[1204] 步骤 1. 3-(环丙烷羰基)噻吩-2-甲酸. 在 -78℃ 下在 N₂ 下向噻吩-2-甲酸 (30g, 234mmol) 在 THF (300mL) 中的溶液中逐滴加入 n-BuLi (2.5M 在己烷中, 187mL, 468mmol)。将混合物在 -78℃ 下搅拌 1 小时, 然后用 N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺 (39.3g, 304mmol) 逐滴处理。将反应混合物在 -78℃ 下搅拌 2 小时。通过在 25℃ 下加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (300mL) 而将反应混合物淬灭。所得混合物用二氯甲烷 (3x300mL) 萃取。水相用 2M HCl 酸化至 pH ~ 3 并用 H₂O (300mL) 稀释。将这种混合物用二氯甲烷 (3x300mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (300mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=37%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (br. s, 1H), 7.87 (d, J=5Hz, 1H), 7.25 (d, J=5Hz, 1H), 2.5 - 2.40 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 4H)。

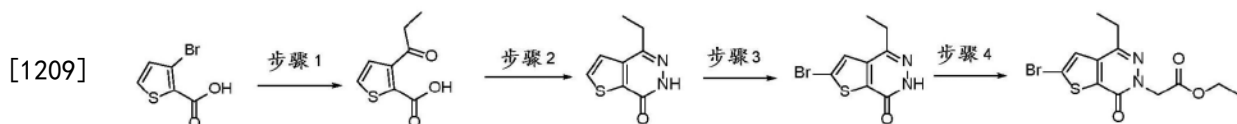
[1205] 步骤 2. 4-环丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮. 向 3-(环丙烷羰基)噻吩-2-甲酸 (13g, 66.3mmol) 在 EtOH (130mL) 中的溶液中加入 NH₂NH₂·H₂O (65.7mL, 1.33mol)。将混合物在回流下在 N₂ 下搅拌 2 小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去 EtOH。残留物用 H₂O (130mL) 稀释, 并将所得混合物用乙酸乙酯 (3x130mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (130mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=79%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=5Hz, 1H), 7.82 (d, J=5Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 1.01-0.90 (m, 4H)。

[1206] 步骤 3. 2-溴-4-环丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮. 在 -78℃ 下向 4-环丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮 (5.0g, 26.0mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液中加入 LDA (2M 在 THF 中, 32.5mL, 65mmol)。将反应混合物在 -78℃ 下在氮气下搅拌 0.5 小时, 然后用 1,2-二溴-1,1,2,2-四氯-乙烷 (3.75mL, 31.2mmol) 处理。将该溶液在 25℃ 下在 N₂ 下搅拌 2 小时。通过加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (50mL) 而将反应混合物淬灭。将反应混合物用 H₂O (50mL) 稀释, 并将所得混合

物用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC (柱: Agela DuraShell C18 250x70mm x 10 μm ; 流动相: [水 (NH_4HCO_3) - ACN]; B: 27-50%, 20min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=30%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.86-12.57 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.01-0.85 (m, 4H)。

[1207] 步骤4.2- {2-溴-4-环丙基-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基} 乙酸乙酯。在25°C下在 N_2 下向2-溴-4-环丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮 (650mg, 2.40mmol) 在DMF (6.5mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (2.34g, 7.19mmol) 和2-溴乙酸乙酯 (345 μL , 3.12mmol)。将混合物在80°C下在 N_2 下搅拌2小时。将反应混合物用 H_2O (6.5mL) 稀释, 并将所得混合物用乙酸乙酯 (3x6.5mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (6.5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法 (50% EtOAc/petrol) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=91%。

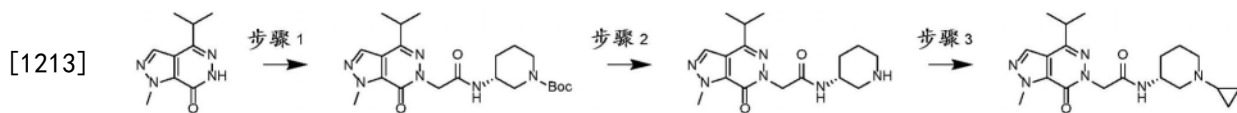
[1208] 中间体D9.2- {2-溴-4-乙基-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基} 乙酸乙酯



[1210] 步骤1.3-丙酰基噻吩-2-甲酸。在-78°C下向3-溴噻吩-2-甲酸 (50g, 241mmol) 在THF (500mL) 中的溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (2.5M在己烷中, 241mL, 241mmol)。将混合物在-78°C下搅拌30分钟, 然后用N-甲氧基-N-甲基-丙酰胺 (34.0g, 290mmol) 处理。将混合物在-78°C下搅拌6小时。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (500mL) 而将反应混合物淬灭, 并将所得混合物用乙酸乙酯 (3x500mL) 萃取。水相用2M HCl调节至pH~2, 并将所得混合物用EtOAc (3x500mL) 萃取。有机层用盐水 (500mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法 (0-50% EtOAc/petrol) 纯化以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=67%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.52 (br. s, 1H), 7.88 (d, J=5Hz, 1H), 7.22 (d, J=5Hz, 1H), 2.83 (q, J=8Hz, 2H), 1.05 (t, J=8Hz, 3H)。

[1211] 步骤2、3和4类似于中间体D8以得到作为白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.15 (q, J=8Hz, 2H), 2.88 (q, J=8Hz, 2H), 1.23-1.18 (m, 6H)。

[1212] 化合物1.N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]-2-(4-异丙基-1-甲基-7-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-6-基) 乙酰胺



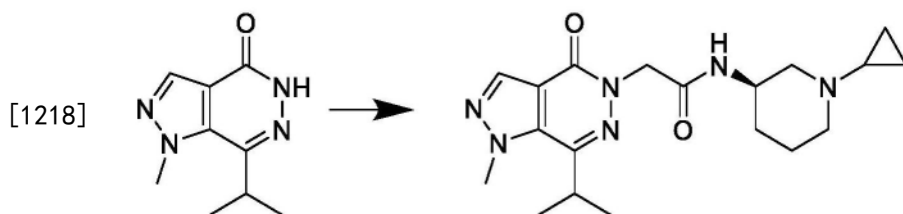
[1214] 步骤1. (3R)-3-[[2-(4-异丙基-1-甲基-7-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-6-基) 乙酰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。在25°C下向4-异丙基-1-甲基-6H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-酮 (中间体C1, 210mg, 1.09mmol) 在DMF (2.1mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.07g, 3.28mmol) 和(3R)-3-[(2-氯乙酰基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体B1, 453mg, 1.64mmol)。将混合物在80°C下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩, 用水 (10mL) 稀释并用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。通

过FCC(SiO_2 , 2-5% EtOAc/石油醚)纯化得到作为黄色固体的标题化合物。 $Y=85\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.76-4.59 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 3H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.01-2.70 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 11H), 1.27 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

[1215] 步骤2.2-(4-异丙基-1-甲基-7-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-6-基)-N-[(3R)-3-哌啶基]乙酰胺盐酸盐.将(3R)-3-[[2-(4-异丙基-1-甲基-7-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-6-基)乙酰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg, 925 μmol) 在4M HCl/EtOAc(4mL) 中的溶液在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物(定量), 其未经纯化使用。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.36-9.05 (m, 2H), 8.43 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 3H), 2.91-2.66 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.28 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

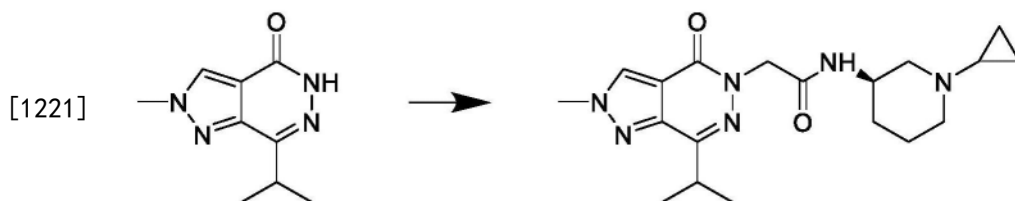
[1216] 步骤3.N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]-2-(4-异丙基-1-甲基-7-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-6-基)乙酰胺.在25℃下在 N_2 下向2-(4-异丙基-1-甲基-7-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-6-基)-N-[(3R)-3-哌啶基]乙酰胺盐酸盐(150mg, 370 μmol) 在MeOH(1.5mL) 中的溶液中加入(1-乙氧基环丙氧基)-三甲基-硅烷(409 μL , 2.04mmol)、 NaBH_3CN (93.0mg, 1.48mmol) 和AcOH(16.9 μL , 296 μmol)。将混合物在45℃下搅拌12小时。通过过滤收集产物并在真空中干燥。该固体用水(3mL) 研制并在真空中干燥以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=33\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.74-3.52 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 3H), 1.46-1.32 (m, 1H), 1.28 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.25-1.10 (m, 1H), 0.39-0.37 (m, 2H), 0.27-0.17 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=373.2$ 。

[1217] 化合物2.N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]-2-(7-异丙基-1-甲基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酰胺



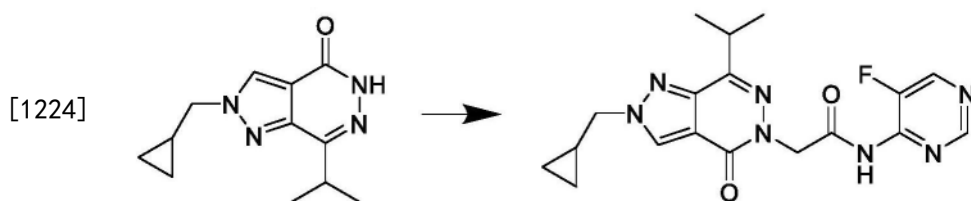
[1219] 在25℃下向7-异丙基-1-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(中间体C2, 100mg, 0.52mmol) 和 Cs_2CO_3 (339mg, 1.04mmol) 在DMF(1mL) 中的混合物中加入2-氯-N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]乙酰胺(中间体A2, 16.9 μL , 1.04mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌12小时, 用水(1mL) 稀释并用EtOAc(3x1mL) 萃取。合并的有机层用盐水(3x1mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过Prep HPLC(柱: Phenomenex Gemini NX-C18(75x30mm, 3 μm); 流动相: [水(10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B: 13-43%, 10min) 纯化得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=41\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 2.83 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.18 (t, $J=10\text{Hz}$, 1H), 2.04 (t, $J=10\text{Hz}$, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6\text{Hz}$, 6H), 1.22-1.09 (m, 1H), 0.40-0.35 (m, 2H), 0.26-0.18 (m, 2H)。LC-MS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=373.3$ 。

[1220] 化合物3.N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]-2-(7-异丙基-2-甲基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酰胺



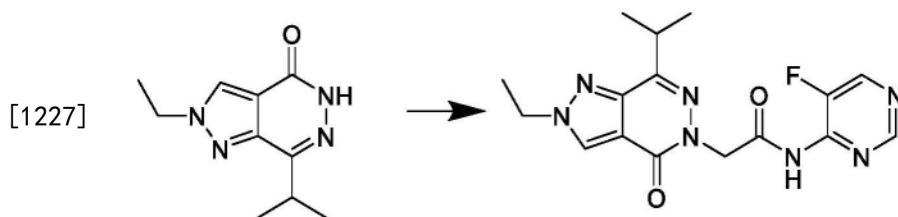
[1222] 在25℃下向7-异丙基-2-甲基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(中间体C3, 100mg, 0.52mmol)和Cs₂CO₃ (339mg, 1.04mmol)在DMF(1mL)中的混合物中加入2-氯-N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]乙酰胺(中间体A2, 169mg 0.78mmol)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(1mL)稀释并用EtOAc(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过Prep HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18, 100x30mm, 10μm; 流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B:23-53%, 10min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=14%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.75-3.50 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.31 (d, J=7Hz, 6H), 1.25-1.16 (m, 1H), 0.50-0.35 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 2H)。LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺=373.3。

[1223] 化合物4.2-[2-(环丙基甲基)-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基]-N-(5-氟嘧啶-4-基)乙酰胺



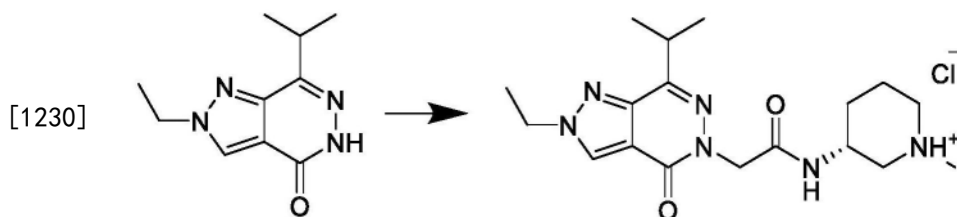
[1225] 在0℃下向2-(环丙基甲基)-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(中间体C4, 30mg, 129μmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M在THF中, 258μL, 0.258mmol),并将混合物在0℃下搅拌30分钟。在0℃下加入2-氯-N-(5-氟嘧啶-4-基)乙酰胺(中间体B1, 36.7mg, 194μmol)在DMF(0.5mL)中的溶液并将所得混合物在30℃下搅拌12小时。通过饱和NH₄Cl水溶液(1mL)将反应混合物淬灭,过滤并将滤液在减压下浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18, 100x30mm, 10μm; 流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B:15-40%, 8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=47%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.06 (s, 1H), 8.82-8.79 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.27 (d, J=7Hz, 2H), 3.38-3.28 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 1H), 1.33 (d, J=7Hz, 6H), 0.61-0.54 (m, 2H), 0.49-0.43 (m, 2H)。LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺=386.2。

[1226] 化合物5.2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(5-氟嘧啶-4-基)乙酰胺



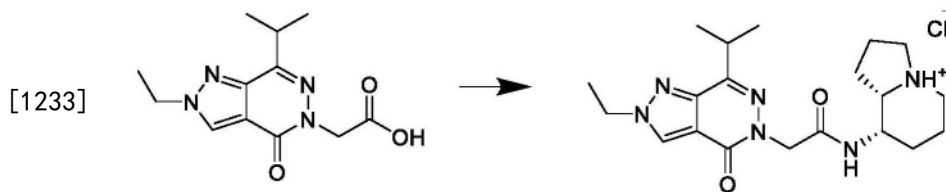
[1228] 在0℃下向2-乙基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]噻嗪-4-酮(中间体C5, 200mg, 0.97mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M在THF中, 1.94mL, 1.94mmol), 并将混合物在0℃下搅拌30分钟。在0℃下向该混合物中加入2-氯-N-(5-氟嘧啶-4-基)乙酰胺(中间体B1, 276mg, 1.45mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液, 并将所得混合物在30℃下搅拌3小时。用饱和NH₄Cl(1mL)将反应混合物淬灭, 过滤并将滤液在减压下浓缩。通过prep-HPLC(柱: Phenomenex Luna 80x30mm, 3μm; 流动相:[水(0.04% HCl)-ACN]; B: 5-30%, 8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=30%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.09(s, 1H), 8.81(d, J=2Hz, 1H), 8.80(d, J=2Hz, 1H), 8.77(s, 1H), 5.03(s, 2H), 4.43(q, J=7Hz, 2H), 3.33-3.24(m, 1H), 1.49(t, J=7Hz, 3H), 1.32(d, J=7Hz, 6H)。LC-MS(ESI): m/z: [M+H]⁺=360.1。

[1229] 化合物6.2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]噻嗪-5-基)-N-[(3R)-1-甲基-3-哌啶基]乙酰胺。



[1231] 将2-氯-N-[(3R)-1-甲基-3-哌啶基]乙酰胺(中间体A3, 97.1mg, 509μmol)、Cs₂CO₃(442mg, 1.36mmol)和2-乙基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]噻嗪-4-酮(中间体C5, 70mg, 339μmol)在DMF(1mL)中的混合物在60℃下搅拌8小时。将反应混合物用水(1mL)稀释并用EtOAc(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x1mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过prep-HPLC(柱: Phenomenex Luna C18, 75x30mm, 3μm; 流动相:[水(0.04% HCl)-ACN]; B: 1-25%, 8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=25%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.57-10.36(m, 1H), 8.70(s, 1H), 8.68-8.26(m, 1H), 4.69-4.56(m, 2H), 4.47-4.38(m, 2H), 4.05-3.96(m, 1H), 3.40-3.08(m, 3H), 2.90-2.70(m, 4H), 2.70-2.58(m, 1H), 1.92-1.61(m, 3H), 1.48(t, J=7Hz, 3H), 1.44-1.34(m, 1H), 1.31(d, J=7Hz, 6H)。LC-MS(ESI): m/z: [M+H]⁺=361.2。

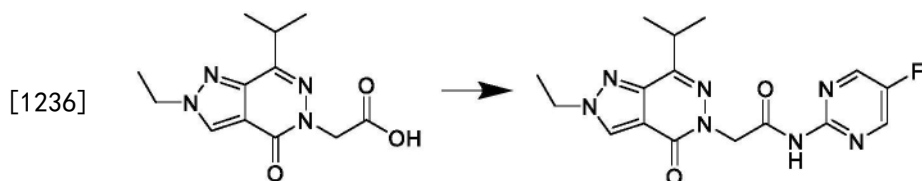
[1232] 化合物7.N-[顺式-1,2,3,5,6,7,8,8a-八氢吲哚啉-8-基]-2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]噻嗪-5-基)乙酰胺盐酸盐。



[1234] 在0℃下向2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]噻嗪-5-基)乙酸(中间体C6, 60mg, 227μmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入HATU(86.3mg, 227μmol)。将混合物在0℃下

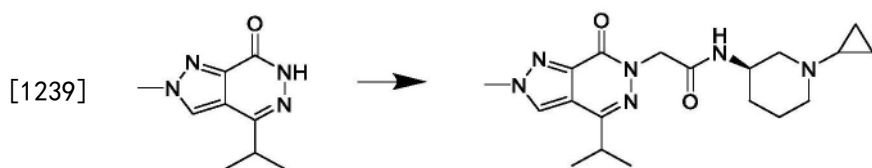
搅拌10分钟。在0℃下加入顺式-1,2,3,5,6,7,8,8a-八氢吡啶-8-胺盐酸盐(40.1mg, 227 μ mol)和DIPEA(119 μ L, 681 μ mol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(1mL)稀释并用EtOAc(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过Prep-HPLC(柱:Phenomenex Luna C18, 80x30mm, 3 μ m; 流动相:[水(HCl)-ACN]; B:1-30%, 8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=31%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.50-10.39(m, 1H), 8.74(s, 1H), 8.28-8.16(m, 1H), 4.64-4.60(m, 2H), 4.45-4.39(m, 2H), 3.86-3.79(m, 1H), 3.56-3.33(m, 2H), 3.31-3.21(m, 1H), 3.14-2.90(m, 2H), 2.89-2.73(m, 1H), 2.17-2.07(m, 1H), 1.94-1.81(m, 4H), 1.80-1.58(m, 2H), 1.51-1.40(m, 4H), 1.30(d, J=7Hz, 6H)。LC-MS(ESI): m/z: [M+H]⁺=387.2。

[1235] 化合物8.2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺。



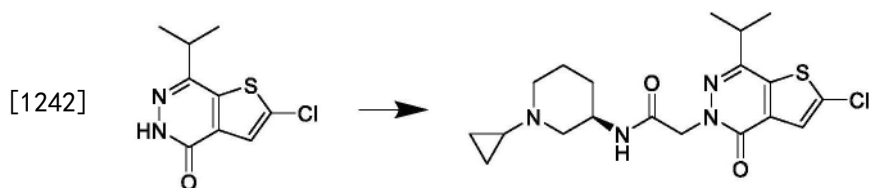
[1237] 在25℃下向5-氟嘧啶-2-胺(中间体B2, 257mg, 2.27mmol)在ACN(5mL)中的溶液中加入2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酸(中间体C6, 400mg, 1.51mmol)、COMU(843mg, 1.97mmol)和N-甲基吗啉(166 μ L, 1.51mmol)。将混合物在50℃下搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18, 250x50mm, 10 μ m; 流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B:10-50%, 10min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=50%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.03(s, 1H), 8.81-8.73(m, 3H), 5.01(s, 2H), 4.43(q, J=8Hz, 2H), 3.30-3.25(m, 1H), 1.49(t, J=8Hz, 3H), 1.32(d, J=7Hz, 6H)。LC-MS(ESI): m/z: [M+H]⁺=360.2。

[1238] 化合物9.N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]-2-(4-异丙基-2-甲基-7-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-6-基)乙酰胺



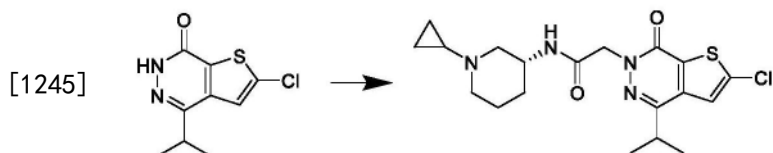
[1240] 在25℃下向4-异丙基-2-甲基-6H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-7-酮(中间体C7, 150mg, 780 μ mol)在DMF(3mL)中的溶液中加入2-氯-N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]乙酰胺(中间体A2, 338mg, 1.56mmol)和Cs₂CO₃(509mg, 1.56mmol)。将反应混合物在50℃下在N₂下搅拌17小时,然后过滤并将滤液浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18, 150x40mm, 10 μ m; 流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B:15-45%, 8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=18%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.67(s, 1H), 7.79(d, J=8Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 4.14(s, 3H), 3.71-3.57(m, 1H), 3.09-3.02(m, 1H), 2.82(d, J=9Hz, 1H), 2.72-2.61(m, 1H), 2.18(t, J=9Hz, 1H), 2.04(t, J=9Hz, 1H), 1.70-1.61(m, 1H), 1.61-1.54(m, 2H), 1.44-1.31(m, 1H), 1.30-1.20(m, 7H), 0.41-0.34(m, 2H), 0.26-0.16(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=373.1。

[1241] 化合物10.2-(2-氯-7-异丙基-4-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-5-基)-N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]乙酰胺



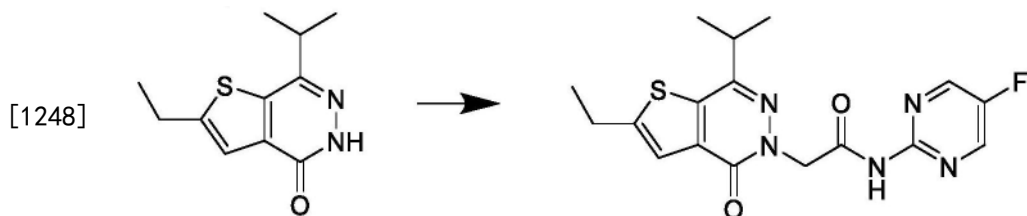
[1243] 向2-氯-7-异丙基-5H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-4-酮(中间体C8,70mg,306 μ mol)在DMF(2mL)中的溶液中加入2-氯-N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]乙酰胺(中间体A2,133mg,612 μ mol)和Cs₂CO₃(299mg,918 μ mol)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18,100x30mm,10 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:40-60%,8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=48%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.91(d,J=8Hz,1H),7.74(s,1H),4.69(s,2H),3.55-3.71(m,1H),3.09-3.01(m,1H),2.86-2.83(m,1H),2.63-2.75(m,1H),2.18(t,J=10Hz,1H),2.04(t,J=10Hz,1H),1.53-1.74(m,3H),1.45-1.20(m,8H),0.32-0.47(m,2H),0.15-0.29(m,2H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=409.2。

[1244] 化合物11.2-(2-氯-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)-N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]乙酰胺



[1246] 在25℃下向2-氯-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(中间体C8,50mg,219 μ mol)在DMF(1mL)中的溶液中加入2-氯-N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]乙酰胺(中间体A2,71.1mg,328 μ mol)和Cs₂CO₃(107mg,328 μ mol)。将反应混合物在50℃下搅拌10小时。将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x25mm,5 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:25-65%,10min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=51%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.98-7.89(m,2H),4.70(s,2H),3.68-3.57(m,1H),3.32-3.27(m,1H),2.84(d,J=8Hz,1H),2.73-2.67(m,1H),2.18(t,J=10Hz,1H),2.08-1.99(m,1H),1.74-1.54(m,3H),1.45-1.33(m,1H),1.30-1.15(m,7H),0.43-0.33(m,2H),0.29-0.17(m,2H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=409.2。

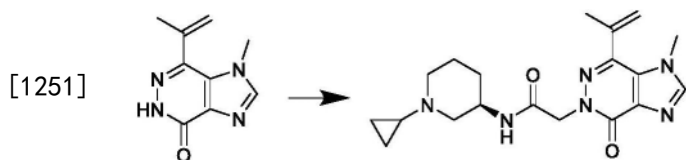
[1247] 化合物12.2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-5-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺



[1249] 在25℃下向2-乙基-7-异丙基-5H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-4-酮(中间体C10,50mg,225 μ mol)在DMF(2mL)中的溶液中加入2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺(中间体B2,85.3mg,450 μ mol)和Cs₂CO₃(220mg,675 μ mol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时,然后在真空中浓

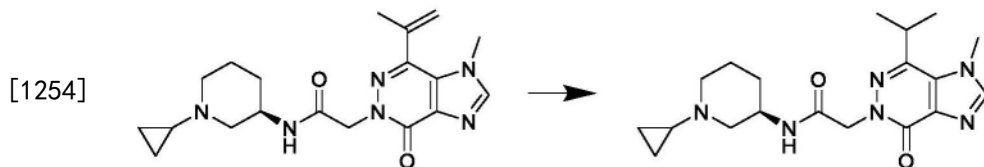
缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm,10 μ m;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:30-60%,10min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=59%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.10(s,1H),8.77(s,2H),7.42(s,1H),5.10(s,2H),3.15-3.03(m,1H),2.99(q,J=7Hz,2H),1.35-1.28(m,9H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=376.2。

[1250] 化合物13.N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]-2-(7-异丙烯基-1-甲基-4-氧代-咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基)乙酰胺



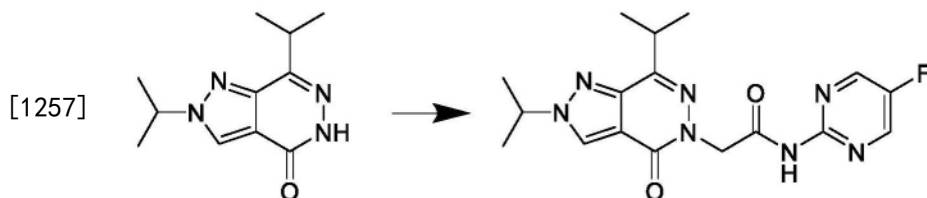
[1252] 在0℃下向4-异丙烯基-3-甲基-6H-咪唑并[4,5-d]哒嗪-7-酮(中间体C11,60mg,315 μ mol)在THF(2mL)中的溶液中加入NaH(60%在矿物油中,25.2mg,631 μ mol)和2-氯-N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]乙酰胺(中间体A2,137mg,631 μ mol)。将反应混合物在55℃下搅拌2小时。逐滴加入水(1mL),将所得混合物搅拌5分钟并用乙酸乙酯(3x2mL)萃取。合并的有机相用盐水(2mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x25mm,5 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:5-45%,10min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=53%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.30(s,1H),7.88(d,J=8Hz,1H),5.57(s,1H),5.24(s,1H),4.71(s,2H),3.82(s,3H),3.69-3.56(m,1H),2.84(d,J=8Hz,1H),2.74-2.64(m,1H),2.25-2.15(m,1H),2.12(s,3H),2.08-1.99(m,1H),1.74-1.53(m,3H),1.47-1.13(m,2H),0.45-0.30(m,2H),0.29-0.19(m,2H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=371.3。

[1253] 化合物14.N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]-2-(7-异丙基-1-甲基-4-氧代-咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基)乙酰胺



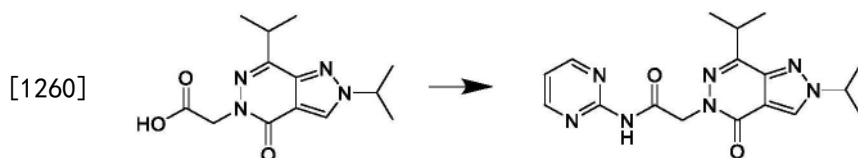
[1255] 在25℃下在N₂下向N-[(3R)-1-环丙基-3-哌啶基]-2-(7-异丙烯基-1-甲基-4-氧代-咪唑并[4,5-d]哒嗪-5-基)乙酰胺(化合物13,40mg,108 μ mol)在MeOH(1mL)中的溶液中加入10%钯碳(50%在水中,40mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫数次。将混合物在H₂(15psi)下在25℃下搅拌30分钟。将反应混合物过滤并将滤液浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x25mm,5 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:20-50%,10min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=40%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.23(s,1H),7.80(d,J=8Hz,1H),4.67(s,2H),4.02(s,3H),3.68-3.58(m,1H),3.55-3.45(m,1H),2.83(d,J=9Hz,1H),2.72-2.63(m,1H),2.25-1.99(m,2H),1.71-1.52(m,3H),1.46-1.32(m,1H),1.30-1.16(m,7H),0.42-0.34(m,2H),0.26-0.18(m,2H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=373.3。

[1256] 化合物15.2-(2,7-二异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺



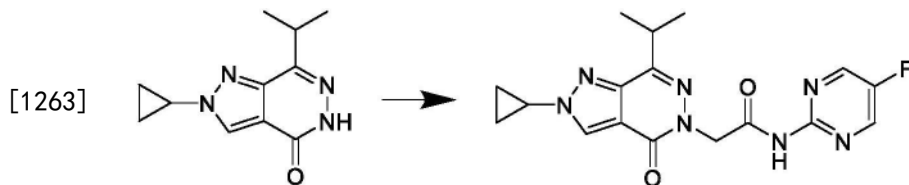
[1258] 在0℃下向2,7-二异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(100mg, 454 μ mol)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M在THF中, 0.91mL, 0.91mmol)。在30分钟后, 加入2-氯-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺(中间体B2, 129mg, 681 μ mol)在DMF(0.5mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌8小时。用NH₄Cl水溶液(1mL)将反应混合物淬灭, 过滤并将滤液在减压下浓缩。通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge BEH C18 100x25mm, 5 μ m; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 20-50%, 10min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=24%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.03(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.77(s, 2H), 5.02(s, 2H), 4.88-4.74(m, 1H), 3.31-3.26(m, 1H), 1.54(d, J=7Hz, 6H), 1.32(d, J=7Hz, 6H)。LC-MS(ESI): m/z: [M+H]⁺=374.0。

[1259] 化合物16.2-(2,7-二异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-嘧啶-2-基-乙酰胺



[1261] 在25℃下向嘧啶-2-胺(25.6mg, 269 μ mol)在ACN(1mL)中的溶液中加入2-(2,7-二异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酸(中间体C12, 50mg, 180 μ mol)、COMU(115mg, 269 μ mol)和N-甲基吗啉(20 μ L, 180 μ mol)。将所得混合物在N₂下在50℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩。通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 20-50%, 8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=25%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.87(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.67(d, J=5Hz, 2H), 7.20(t, J=5Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 4.86-4.77(m, 1H), 3.40-3.28(m, 1H), 1.54(d, J=7Hz, 6H), 1.32(d, J=7Hz, 6H)。LC-MS(ESI): m/z: [M+H]⁺=356.2。

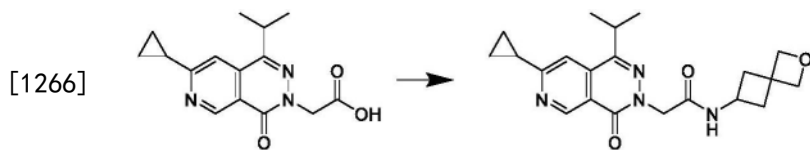
[1262] 化合物17.2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺



[1264] 在25℃下向2-环丙基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(中间体C13, 0.15g, 687 μ mol)在DMF(3mL)中的混合物中加入LiHMDS(1M在THF中, 1.37mL, 1.37mmol)和2-氯-N-(5-氟吡啶-2-基)乙酰胺(中间体B2, 130mg, 687 μ mol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 20-50%, 8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=10%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.02(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.76(s, 2H), 5.01(s, 2H), 4.15-4.05(m, 1H), 3.30-

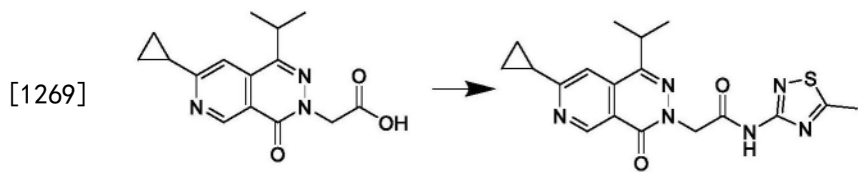
3.23 (m, 1H), 1.30 (d, J=7Hz, 6H), 1.28-1.25 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=372.0。

[1265] 化合物18.2-(7-环丙基-1-异丙基-4-氧代-吡啶并[3,4-d]哒嗪-3-基)-N-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)乙酰胺



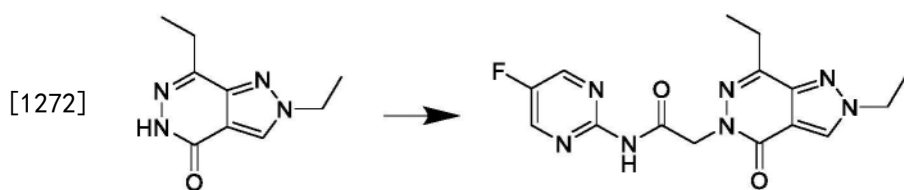
[1267] 在0℃下向2-(7-环丙基-1-异丙基-4-氧代-吡啶并[3,4-d]哒嗪-3-基)乙酸(中间体C14, 53mg, 184μmol)在DMF(1mL)中的溶液中缓慢加入HATU(105mg, 277μmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。在0℃下加入2-氧杂螺[3.3]庚-6-胺盐酸盐(41.4mg, 277μmol)和DIPEA(112μL, 646μmol)。将所得混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(2mL)稀释并用DCM萃取(3x2mL)。合并的有机层用盐水(2x2mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18, 100x30mm, 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:20-50%, 8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=71%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.29 (s, 1H), 8.24 (d, J=7Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 3H), 1.24 (d, J=7Hz, 6H), 1.13-1.07 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=383.2。

[1268] 化合物19.2-(7-环丙基-1-异丙基-4-氧代-吡啶并[3,4-d]哒嗪-3-基)-N-(5-甲基-1,2,4-噻二唑-3-基)乙酰胺



[1270] 在25℃下向2-(7-环丙基-1-异丙基-4-氧代-吡啶并[3,4-d]哒嗪-3-基)乙酸(中间体C14, 50mg, 174μmol)在ACN(0.5mL)中的溶液中加入COMU(112mg, 261μmol)、5-甲基-1,2,4-噻二唑-3-胺(39.6mg, 344μmol)和N-甲基吗啉(19.1μL, 174μmol)。将所得混合物在50℃下搅拌12小时,然后在真空中浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18, 100x30mm, 10μm;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:25-50%, 8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=60%收率。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.51 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.61-3.57 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.45-2.40 (m, 1H), 1.27 (d, J=7Hz, 6H), 1.16-1.08 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=385.2。

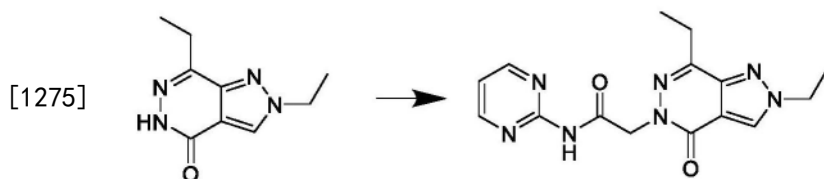
[1271] 化合物20.2-(2,7-二乙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺



[1273] 在0℃下向2,7-二乙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(关于合成参见中间体C15)

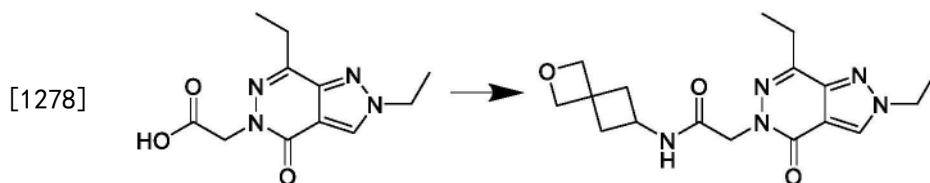
(70mg, 364 μ mol) 在 DMF (1mL) 中的溶液中加入 LiHMDS (1M 在 THF 中, 728 μ L)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟。在 0℃ 下加入 2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基) 乙酰胺 (中间体 B2, 104mg, 546 μ mol) 在 DMF (0.2mL) 中的溶液。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 8 小时。用 NH₄Cl 水溶液 (1mL) 将反应混合物淬灭, 过滤并将滤液在减压下浓缩。通过 prep-HPLC (柱: Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 10-40%, 8min) 纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=32%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.77 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 4.43 (q, J=7Hz, 2H), 2.84 (q, J=7Hz, 2H), 1.49 (t, J=7Hz, 3H), 1.27 (t, J=7Hz, 3H)。LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺=346.2。

[1274] 化合物 21.2- (2,7-二乙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-嘧啶-2-基-乙酰胺



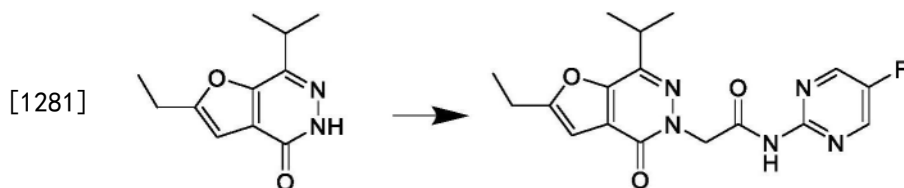
[1276] 在 0℃ 下向 2,7-二乙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮 (关于合成参见中间体 C15) (100mg, 0.52mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液中加入 LiHMDS (1M 在 THF 中, 1.04mL, 1.04mmol)。在搅拌 20 分钟后, 逐滴加入 2-氯-N-嘧啶-2-基-乙酰胺 (中间体 B3, 134mg, 780 μ mol) 在 DMF (0.5mL) 中的溶液。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 5 小时。用在 0℃ 下的水 (3mL) 将反应混合物淬灭。将混合物用 EtOAc (3x2mL) 萃取, 合并的有机层用盐水 (2mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过 prep-HPLC (柱: Waters Xbridge BEH C18, 100x30mm, 10 μ m; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 5-35%, 8min) 纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=28%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (d, J=5Hz, 2H), 7.20 (t, J=5Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.43 (q, J=7Hz, 2H), 2.84 (q, J=7Hz, 2H), 1.49 (t, J=7Hz, 3H), 1.27 (t, J=7Hz, 3H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=328.2。

[1277] 化合物 22.2- (2,7-二乙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基) 乙酰胺



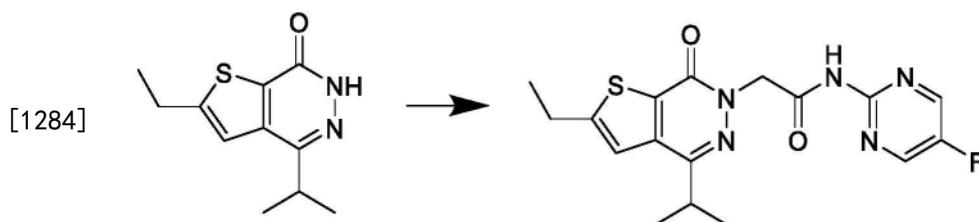
[1279] 在 0℃ 下向 2- (2,7-二乙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基) 乙酸 (中间体 C15, 50mg, 200 μ mol) 在 DMF (0.5mL) 中的溶液中加入 HATU (98.8mg, 260 μ mol)。在搅拌 15 分钟后, 加入 DIPEA (139 μ L, 799 μ mol) 和 2-氧杂螺[3.3]庚-6-胺盐酸盐 (44.8mg, 300 μ mol)。将反应混合物在 25℃ 下在 N₂ 下搅拌 1 小时。将反应混合物在减压下浓缩。通过 prep-HPLC (柱: Waters Xbridge BEH C18, 100x30mm, 10 μ m; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B: 5-35%, 8min) 纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=39%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.17 (d, J=8Hz, 1H), 4.68-4.51 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 1H), 2.82 (q, J=7Hz, 2H), 2.51-2.18 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.48 (t, J=7Hz, 3H), 1.25 (t, J=7Hz, 3H)。LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺=346.2。

[1280] 化合物23.2-(2-乙基-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺



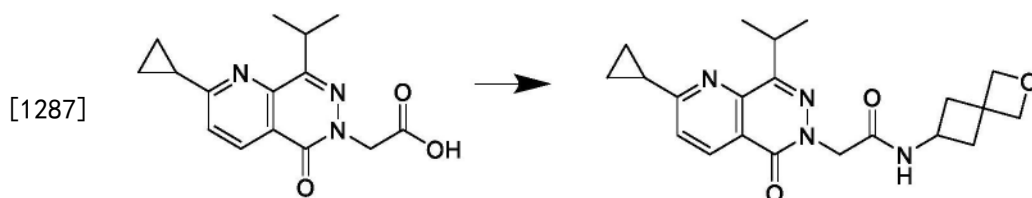
[1282] 在25℃下向2-乙基-7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(中间体C16, 50mg, 242μmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(158mg, 485μmol)和2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺(中间体B2, 91.9mg, 485μmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10μm; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 30-60%, 10min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=17%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.07(br.s, 1H), 8.76(s, 2H), 6.81(s, 1H), 5.10(s, 2H), 3.27-3.18(m, 1H), 2.85(q, J=7Hz, 2H), 1.36-1.20(m, 9H)。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=360.0。

[1283] 化合物24.2-(2-乙基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺



[1285] 在25℃下向2-乙基-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(中间体C17, 100mg, 450μmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(440mg, 1.35mmol)和2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺(中间体B2, 128mg, 675μmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将该混合物用水(3mL)稀释并用乙酸乙酯(3x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10μm; 流动相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B: 30-60%, 10min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=13%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.11(s, 1H), 8.77(s, 2H), 7.47(s, 1H), 5.11(s, 2H), 3.32-3.28(m, 1H), 3.01(q, J=7Hz, 2H), 1.33(t, J=7Hz, 3H), 1.26(d, J=7Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=376.1。

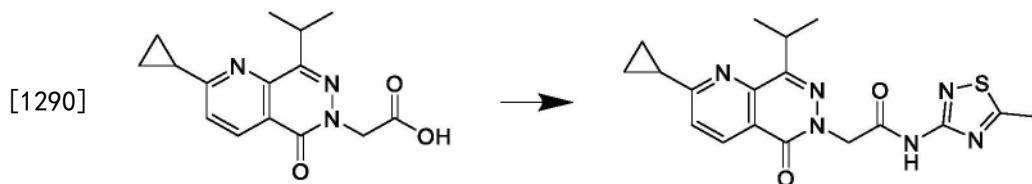
[1286] 化合物25.2-(2-环丙基-8-异丙基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]哒嗪-6-基)-N-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)乙酰胺



[1288] 在0℃下向2-(2-环丙基-8-异丙基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸(中间体C18, 50mg, 174μmol, Li盐)在DMF(1mL)中的溶液中加入HATU(99mg, 261μmol)。在搅拌30分钟后,在0℃下加入2-氧杂螺[3.3]庚-6-胺盐酸盐(39.1mg, 261μmol)和DIPEA(106μL, 609μmol)。

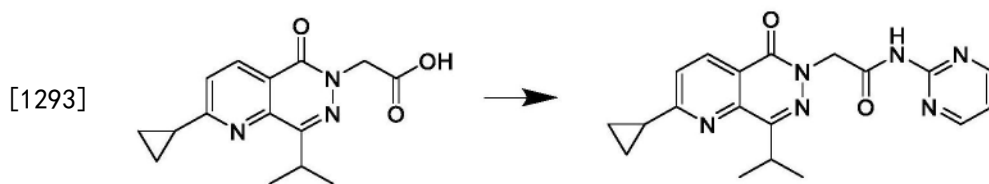
mol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时,用水(3mL)稀释并用DCM(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18,100x30mm,10 μm ;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B:30-55%,8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=45%。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.42(d,J=8Hz,1H),8.23(d,J=7Hz,1H),7.79(d,J=8Hz,1H),4.62(s,2H),4.57(s,2H),4.46(s,2H),4.07-3.96(m,1H),3.76-3.69(m,1H),2.60-2.52(m,2H),2.43-2.35(m,1H),2.14-2.02(m,2H),1.25(d,J=7Hz,6H),1.21-1.09(m,4H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H] $^+$ =383.2。

[1289] 化合物26.2-(2-环丙基-8-异丙基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]噻嗪-6-基)-N-(5-甲基-1,2,4-噻二唑-3-基)乙酰胺



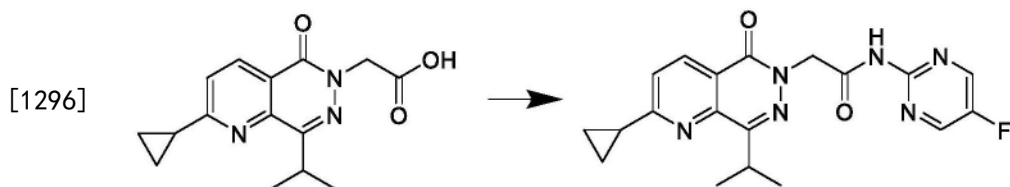
[1291] 在25℃下向2-(2-环丙基-8-异丙基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]噻嗪-6-基)乙酸(中间体C18,50mg,174 μmol ,Li盐)在ACN(0.5mL)中的溶液中加入COMU(112mg,261 μmol)、5-甲基-1,2,4-噻二唑-3-胺(39.5mg,343 μmol)和N-甲基吗啉(19.1 μL ,174 μmol)。所得混合物在50℃下搅拌12小时,然后在真空中浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18,100x30mm,10 μm ;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B:30-60%,8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=39%。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.47(s,1H),8.41(d,J=8Hz,1H),7.78(d,J=8Hz,1H),5.00(s,2H),3.78-3.69(m,1H),2.74(s,3H),2.41-2.34(m,1H),1.25(d,J=7Hz,6H),1.19-1.09(m,4H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H] $^+$ =385.2。

[1292] 化合物27.2-(2-环丙基-8-异丙基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]噻嗪-6-基)-N-嘧啶-2-基-乙酰胺



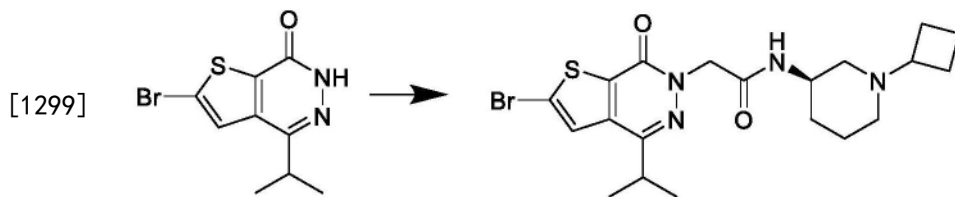
[1294] 在25℃下向2-(2-环丙基-8-异丙基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]噻嗪-6-基)乙酸(中间体C18,50mg,174 μmol ,Li盐)在ACN(0.5mL)中的溶液中加入嘧啶-2-胺(24.8mg,261 μmol)、COMU(112mg,261 μmol)和N-甲基吗啉(19.1 μL ,174 μmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(1mL)稀释并用EtOAc(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过prep-HPLC(柱:Phenomenex Luna 80x30mm,3 μm ;流动相:[水(HCl)-ACN];B:15-65%,8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=24%。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.95(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),8.44(d,J=8Hz,1H),7.81(d,J=8Hz,1H),7.21(t,J=5Hz,1H),5.15(s,2H),3.77-3.73(m,1H),2.41-2.39(m,1H),1.27(d,J=7Hz,6H),1.20-1.12(m,4H)。LCMS(ESI):m/z[M+H] $^+$ =365.2。

[1295] 化合物28.2-(2-环丙基-8-异丙基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]噻嗪-6-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺



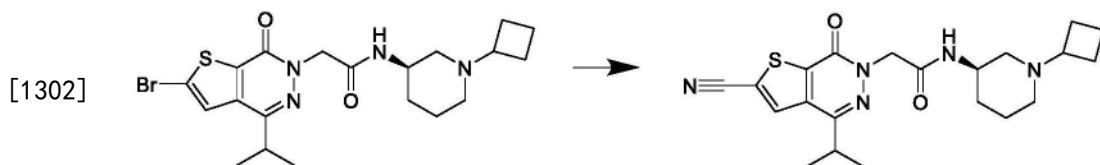
[1297] 使用5-氟-2-氨基嘧啶和与化合物27中相同的程序,作为白色固体获得标题化合物。 $Y=24\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.44 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.27 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.20-1.10 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+=383.2$; $RT=2.994\text{min}$ 。

[1298] 化合物29.2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋嗪-6-基)-N-[(3R)-1-环丁基-3-哌啶基]乙酰胺



[1300] 在25℃下向2-溴-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]呋嗪-7-酮(中间体C19, 380mg, 1.39mmol)在THF (6mL)中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (453mg, 1.39mmol)和2-氯-N-[(3R)-1-环丁基-3-哌啶基]乙酰胺(中间体A4, 481mg, 2.09mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌3小时,然后在减压下浓缩。残留物用水(5mL)稀释并用EtOAc (3x8mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。通过prep-HPLC(柱:Diacel Chiralpak AD (250mm x30mm, 10 μm);流动相:[0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ in MeOH];B:45%, 10min)纯化得到作为外消旋物的标题化合物。通过SFC的手性分离(条件: $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)得到作为黄色固体的100% ee的标题化合物。 $Y=51\%$ 收率。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.82-1.53 (m, 8H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.24 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+=467.1$ 。

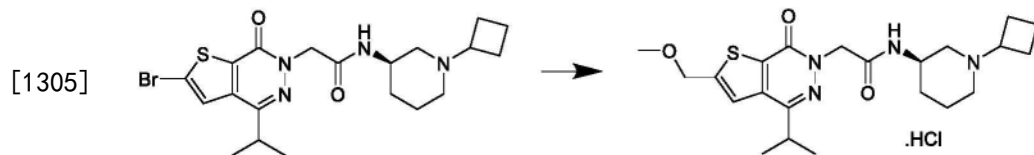
[1301] 化合物30.2-(2-氰基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋嗪-6-基)-N-[(3R)-1-环丁基-3-哌啶基]乙酰胺



[1303] 在25℃下向2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋嗪-6-基)-N-[(3R)-1-环丁基-3-哌啶基]乙酰胺(化合物29, 200mg, 428 μmol)在DMF (2mL)中的溶液中加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (60 μL , 941 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39mg, 43 μmol)和DPPF (47mg, 86 μmol)。将混合物在微波反应器中在120℃下在 N_2 下加热1小时。将反应混合物用水(2mL)稀释并用EtOAc (3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x1mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18, 100x30mm, 10 μm ;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B:35-55%, 8min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=10\%$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s,

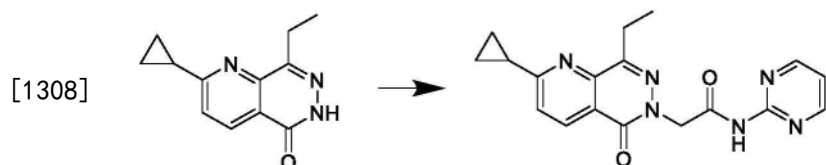
1H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.75-3.61 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.83-1.51 (m, 9H), 1.48-1.35 (m, 1H), 1.26 (d, J=7Hz, 7H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=414.1。

[1304] 化合物31.N-[(3R)-1-环丁基-3-哌啶基]-2-[4-异丙基-2-(甲氧基甲基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酰胺盐酸盐



[1306] 在25℃下向2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)-N-[(3R)-1-环丁基-3-哌啶基]乙酰胺(化合物29, 20mg, 42.8μmol)在DMA(0.6mL)中的溶液中加入三氟(甲氧基甲基)硼酸钾(potassium trifluoro(methoxymethyl) boranuide) (13.0mg, 85.6μmol)、二氯镍1,2-二甲氧基乙烷(94μg, 4.28μmol)、4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶(1.2mg, 4.3μmol)、Na₂CO₃(13.6mg, 128μmol)和双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]铯2-(2-吡啶基)吡啶六氟磷酸盐(2.2mg, 2.1μmol)。将混合物在26W CFL灯下和在N₂气氛下在25℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(3x8mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过prep-TLC(SiO₂, EtOAc:MeOH=3:1)纯化得到作为游离碱的标题化合物。这用1M HCl(2mL)处理并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=6%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.89-9.77 (br. s, 1H), 8.40 (d, J=8Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.94-3.65 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 4H), 2.05-1.78 (m, 3H), 1.77-1.52 (m, 4H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.25 (d, J=7Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=433.2。

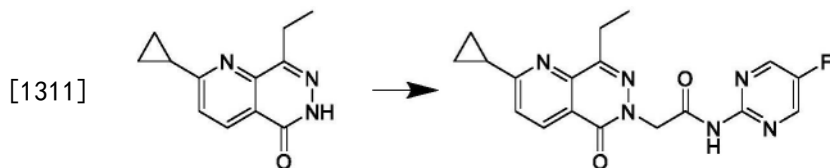
[1307] 化合物32.2-(2-环丙基-8-乙基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]吡嗪-6-基)-N-嘧啶-2-基-乙酰胺



[1309] 在0℃下向2-环丙基-8-乙基-6H-吡啶并[2,3-d]吡嗪-5-酮(中间体C20, 50mg, 232μmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入NaH(60%在矿物油中, 32.5mg, 813μmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后在0℃下加入在DMF(0.5mL)中的2-氯-N-嘧啶-2-基-乙酰胺(中间体B3, 79.7mg, 465μmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时,用在0℃下的水(1mL)淬灭并用EtOAc(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x2mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18, 100x30mm, 10μm;流动相:水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B:25-55%, 10min)纯化得到作为白色固体的标题化合物。Y=22%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.95 (s, 1H), 8.67 (d, J=5Hz, 2H), 8.43 (d, J=8Hz, 1H), 7.80 (d, J=8Hz, 1H), 7.20 (t, J=5Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.98 (q, J=7Hz, 2H), 2.41-2.37 (m, 1H), 1.24 (t, J=7Hz, 3H), 1.19-1.13 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=351.2。

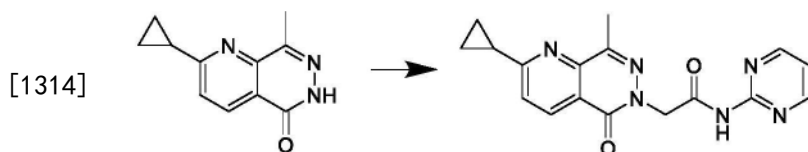
[1310] 化合物33.2-(2-环丙基-8-乙基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]吡嗪-6-基)-N-(5-氟嘧

啉-2-基) 乙酰胺



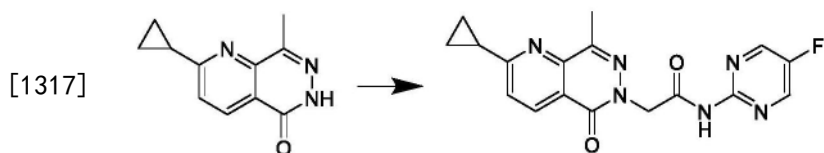
[1312] 使用2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基) 乙酰胺 (中间体B2) 和与化合物32中相同的程序, 作为白色固体获得标题化合物。Y=27%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.11 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.43 (d, J=8Hz, 1H), 7.80 (d, J=8Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.98 (q, J=7Hz, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.24 (t, J=7Hz, 3H), 1.20-1.10 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=369.1。

[1313] 化合物34.2-(2-环丙基-8-甲基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]哒嗪-6-基)-N-嘧啶-2-基-乙酰胺



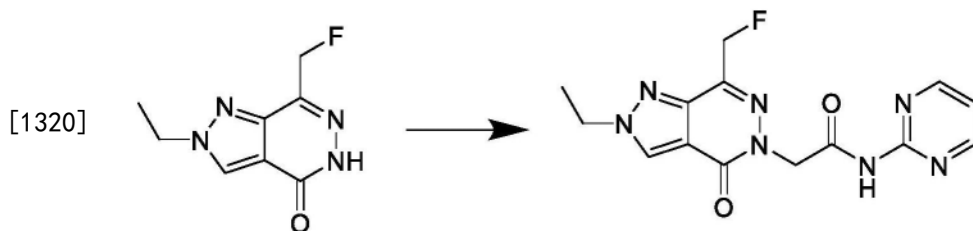
[1315] 使用2-环丙基-8-甲基-6H-吡啶并[2,3-d]哒嗪-5-酮 (中间体C21) 和2-氯-N-嘧啶-2-基-乙酰胺 (中间体B3) 和与化合物32中相同的程序, 作为白色固体获得标题化合物。Y=19%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.96 (s, 1H), 8.68 (d, J=5Hz, 2H), 8.43 (d, J=8Hz, 1H), 7.79 (d, J=8Hz, 1H), 7.21 (t, J=5Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39-2.36 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 4H)。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ8.63 (d, J=5Hz, 2H), 8.47 (d, J=8Hz, 1H), 7.72 (d, J=8Hz, 1H), 7.17 (t, J=5Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.29-1.16 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=337.1。

[1316] 化合物35.2-(2-环丙基-8-甲基-5-氧代-吡啶并[2,3-d]哒嗪-6-基)-N-(5-氟嘧啶-2基) 乙酰胺



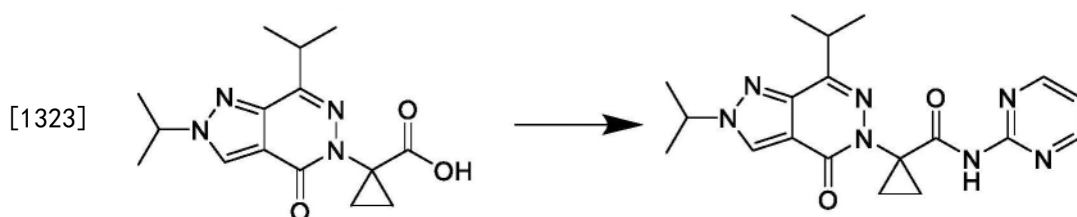
[1318] 使用2-环丙基-8-甲基-6H-吡啶并[2,3-d]哒嗪-5-酮 (中间体C21) 和2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基) 乙酰胺 (中间体B3) 和与化合物32中相同的程序, 作为白色固体获得标题化合物。Y=37%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.43 (d, J=8Hz, 1H), 7.79 (d, J=8Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.41-2.37 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 4H)。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ8.59 (s, 2H), 8.47 (d, J=8Hz, 1H), 7.72 (d, J=8Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=355.2。

[1319] 化合物40.2-(2-乙基-7-(氟甲基)-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(嘧啶-2-基) 乙酰胺



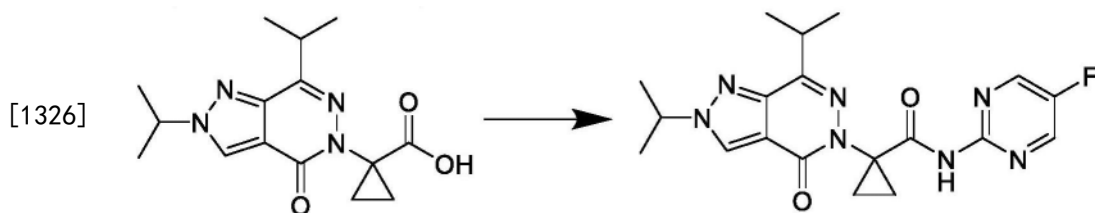
[1321] 在0℃下向2-乙基-7-(氟甲基)-5H-吡唑并[3,4-d]噻嗪-4-酮(25mg, 127 μ mol)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入NaH(15mg, 382 μ mol, 60%在矿物油中)并将混合物搅拌30分钟,然后在0℃下加入2-氯-N-(吡啶-2-基)乙酰胺(中间体B3, 33mg, 191 μ mol)在DMF(0.5mL)中的溶液。然后将反应混合物在25℃下搅拌1小时。通过加入在0℃下的H₂O(0.5mL)而将反应混合物淬灭,然后用EtOAc(3x0.5mL)萃取。合并的有机层用盐水(0.5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃)-(B)ACN];B:1-35%, 10min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=19%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.94(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.68(d, J=5Hz, 2H), 7.21(t, J=5Hz, 1H), 5.60(s, 1H), 5.48(s, 1H), 5.16(s, 2H), 4.47(q, J=7Hz, 2H), 1.51(t, J=7Hz, 3H)。LCMS(ESI): m/z [M+H]⁺=332.2。

[1322] 化合物50.1-(2,7-二异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]噻嗪-5-基)-N-(吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺



[1324] 在25℃下向吡啶-2-胺(38mg, 394 μ mol)在ACN(1mL)中的搅拌溶液中加入1-(2,7-二异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]噻嗪-5-基)环丙烷甲酸(中间体C23, 80mg, 263 μ mol)、NMM(29 μ L, 263 μ mol)和COMU(146mg, 342 μ mol)。然后将混合物在80℃下搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃)-(B)ACN];B:25-50%, 10min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=35%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.04(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.65(d, J=5Hz, 2H), 7.21(t, J=5Hz, 1H), 4.86-4.77(m, 1H), 3.28-3.26(m, 1H), 1.78-1.70(m, 2H), 1.52(d, J=7Hz, 6H), 1.40-1.37(m, 2H), 1.35(d, J=7Hz, 6H)。LC-MS(ESI): m/z [M+H]⁺=382.2。

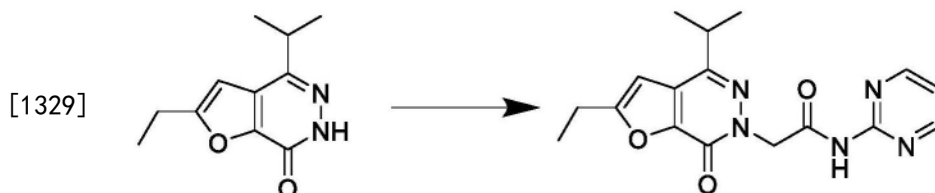
[1325] 化合物51.1-(2,7-二异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]噻嗪-5-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺



[1327] 在25℃下向1-(2,7-二异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]噻嗪-5-基)环丙烷甲酸(30mg, 99 μ mol)在ACN(0.5mL)中的溶液中加入5-氟吡啶-2-胺(17mg, 148 μ mol)、COMU(55mg,

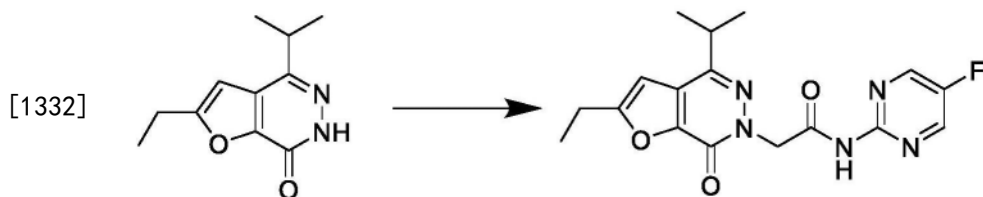
128mmol) 和NMM (99 μ mol, 11 μ L)。将混合物在80℃下搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm, 10 μ m; 流动相: [(A) 水(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 25-60%, 8min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=63%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.78-8.73 (m, 3H), 4.87-4.76 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.52 (d, J=7Hz, 6H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.34 (d, J=7Hz, 6H)。LC-MS (ESI): m/z [M+H]⁺ 400.2。

[1328] 化合物52.2- (2-乙基-4-异丙基-7-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-6(7H)-基)-N-(嘧啶-2-基) 乙酰胺



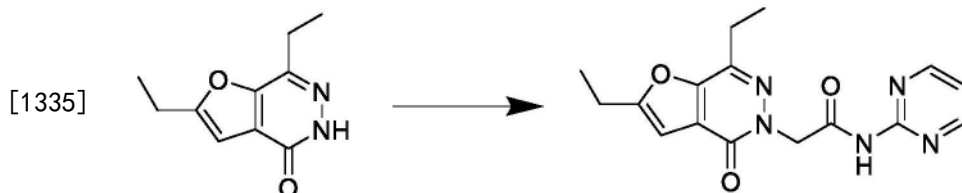
[1330] 在0℃下向2-乙基-4-异丙基-6H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-酮(中间体C25, 70mg, 339 μ mol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入NaH (54mg, 1.36mmol, 60%在矿物油中), 并将混合物在0℃下搅拌0.5小时, 然后在0℃下逐滴加入2-氯-N-嘧啶-2-基-乙酰胺 (87mg, 509 μ mol) 在DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在25℃下在N₂下搅拌5.5小时。通过加入饱和NH₄Cl水溶液 (5mL) 将该混合物淬灭, 并将所得混合物用EtOAc (3x5mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并将滤液在减压下浓缩。残留物通过prep-HPLC(柱:Phenomenex C18 75x30mm, 3 μ m; 流动相: [(A) 水(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 20-30%, 8min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=17%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.68 (d, J=5Hz, 2H), 7.20 (t, J=5Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.86 (q, J=8Hz, 2H), 1.36-1.20 (m, 9H)。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ 342.2。

[1331] 化合物53.2- (2-乙基-4-异丙基-7-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-6(7H)-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基) 乙酰胺。



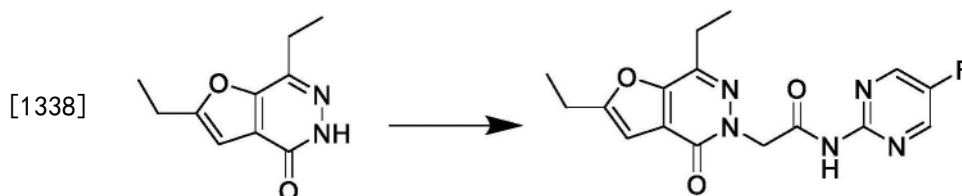
[1333] 使用2-乙基-4-异丙基-6H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-酮(中间体C25, 60mg, 291 μ mol) 和2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基) 乙酰胺(中间体B2, 83mg, 436 μ mol) 以与化合物52相同的方式进行反应。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m; 流动相: [(A) 水(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 25-55%, 10min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=19%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.86 (q, J=8Hz, 2H), 1.32-1.23 (m, 9H)。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ 360.2。

[1334] 化合物54.2- (2,7-二乙基-4-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基)-N-(嘧啶-2-基) 乙酰胺。



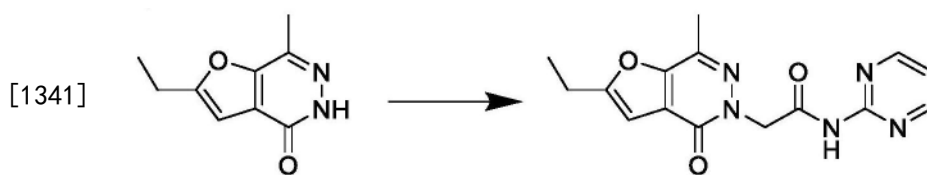
[1336] 使用2,7-二乙基呋喃并[2,3-d]哒嗪-4(5H)-酮(中间体C26,60mg,312 μ mol)和2-氯-N-嘧啶-2-基-乙酰胺(中间体B3,80mg,468 μ mol)以与化合物52相同的方式进行反应。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm,10 μ m;流动相:[(A)水(NH_4HCO_3)-(B)ACN]B:20-50%,10min)纯化并冻干成作为白色固体的标题化合物,Y=35%。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.93(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),7.20(t,J=5Hz,1H),6.82(s,1H),5.17(s,2H),2.90-2.80(m,4H),1.30-1.20(m,6H)。LCMS(ESI):m/z[M+H] $^+$ =328.2。

[1337] 化合物55.2-(2,7-二乙基-4-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺。



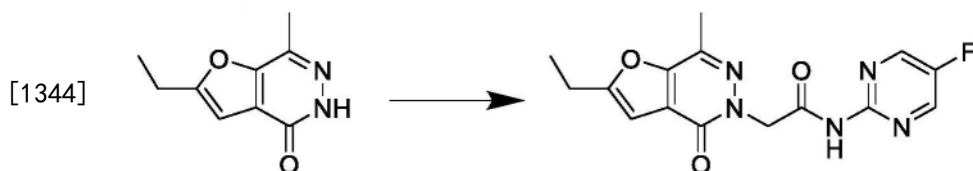
[1339] 使用2,7-二乙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(中间体C26,60mg,312 μ mol)和2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺(中间体B2,89mg,468 μ mol)以与化合物52相同的方式进行反应和后处理。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm,10 μ m;流动相:[(A)水(NH_4HCO_3)-(B)ACN]B:25-55%,10min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物,Y=45%。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.08(s,1H),8.77(s,2H),6.82(s,1H),5.11(s,2H),2.89-2.81(m,4H),1.35-1.20(m,6H)。LCMS(ESI):m/z[M+H] $^+$ =346.2。

[1340] 化合物56.2-(2-乙基-7-甲基-4-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基)-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



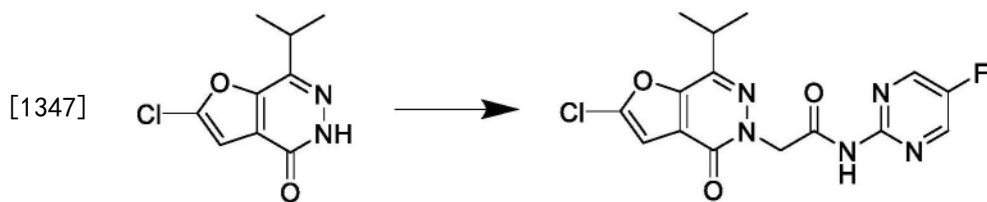
[1342] 使用2-乙基-7-甲基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(中间体C27,30mg,168 μ mol)和2-氯-N-嘧啶-2-基-乙酰胺(中间体B3,58mg,337 μ mol)以与化合物52相同的方式进行反应和后处理。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm,10 μ m;流动相:[(A)水(NH_4HCO_3)-(B)ACN]B:15-45%,10min)纯化并冻干成作为白色固体的标题化合物,Y=19%。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.92(s,1H),8.68(d,J=5Hz,2H),7.20(t,J=5Hz,1H),6.83(s,1H),5.16(s,2H),2.89(q,J=8Hz,2H),2.45(s,3H),1.28(t,J=8Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H] $^+$ =314.1。

[1343] 化合物57.2-(2-乙基-7-甲基-4-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺。



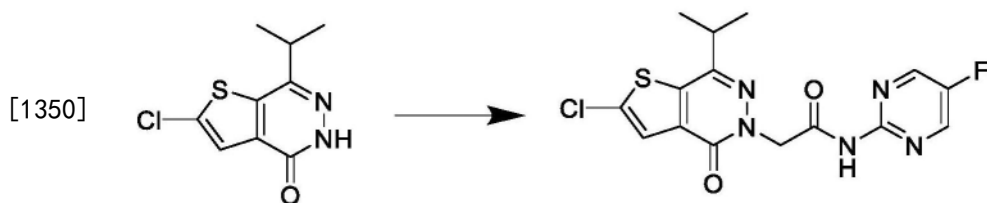
[1345] 使用2-乙基-7-甲基-5H-呋喃并[2,3-d]噻嗪-4-酮(中间体C27, 10mg, 56 μ mol)和2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺(21mg, 112 μ mol)以与化合物52相同的方式进行反应和后处理。将残留物与来自相同规模反应的另一批残留物合并,合并的残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m; 流动相:[(A) 水(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 20-50%, 10min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=26%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.84 (q, J=8Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.28 (t, J=8Hz, 3H)。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺=332.1。

[1346] 化合物58.2-(2-氯-7-异丙基-4-氧代呋喃并[2,3-d]噻嗪-5(4H)-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1348] 在25℃下向2-氯-7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]噻嗪-4-酮(中间体C30, 50mg, 235 μ mol)在DMF(1mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(213mg, 653 μ mol)并将混合物在25℃下搅拌1小时。然后在25℃下加入2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺(中间体B2, 103mg, 544 μ mol)并将混合物在N₂下搅拌2小时。反应混合物在25℃下用H₂O(0.5mL)稀释。反应混合物直接通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm, 10 μ m; 流动相:[(A) 水(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 25-55%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=16%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 1.29 (d, J=7Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺=366.1。

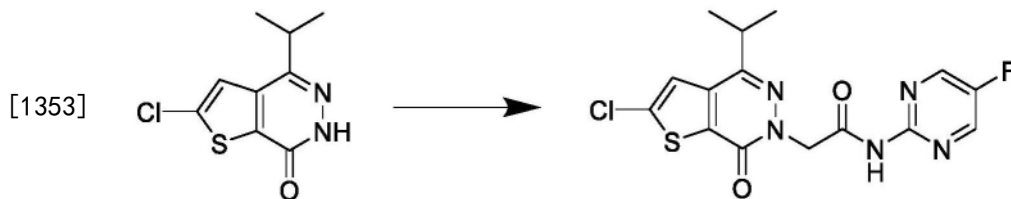
[1349] 化合物59.2-(2-氯-7-异丙基-4-氧代噻吩并[2,3-d]噻嗪-5(4H)-基)-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1351] 使用2-氯-7-异丙基-5H-噻吩并[2,3-d]噻嗪-4-酮(中间体C31, 45mg, 197 μ mol)和2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺(中间体B2, 75mg, 394 μ mol)以与化合物52相同的方式进行反应。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm, 10 μ m; 流动相:[(A) 水(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 28-58%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=23%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 1.29 (d, J=7Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺=382.1。

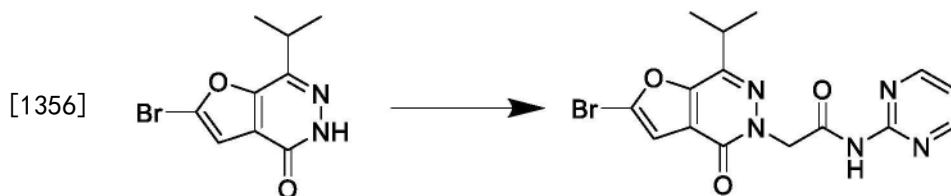
[1352] 化合物60.2-(2-氯-4-异丙基-7-氧代噻吩并[2,3-d]噻嗪-6(7H)-基)-N-(5-氟嘧

啉-2-基)乙酰胺。



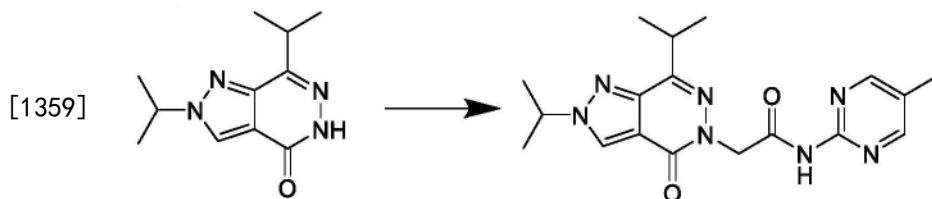
[1354] 使用2-氯-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(中间体C9,70mg,306 μ mol)和2-氯-N-(5-氟嘧啶-2-基)乙酰胺(中间体B2,87mg,459 μ mol)以与化合物52相同的方式进行反应。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm,10 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃)-(B)ACN];B:30-60%,10min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物,Y=33%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.13(s,1H),8.77(s,2H),7.91(s,1H),5.13(s,2H),3.32-3.25(m,1H),1.25(d,J=7Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]=382.1。

[1355] 化合物62.2-(2-溴-7-异丙基-4-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基)-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1357] 使用2-溴-7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(中间体C32,50mg,194 μ mol)和2-氯-N-嘧啶-2-基-乙酰胺(中间体B3,67mg,389 μ mol)以与化合物52相同的方式进行反应。通过加入H₂O(0.5mL)将反应混合物淬灭,并且所得混合物直接通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm,10 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃)-(B)ACN];B:25-55%,10min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物,Y=13%。¹H NMR(DMSO-d₆,) δ 10.95(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),7.39(s,1H),7.21(t,J=5Hz,1H),5.18(s,2H),3.22-3.27(m,1H),1.30(d,J=7Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=392.1。

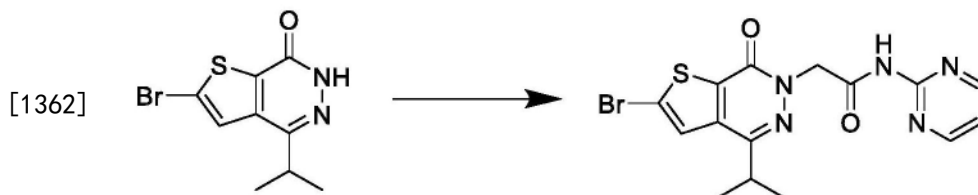
[1358] 化合物63.2-(2,7-二异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(5-甲基嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1360] 在0℃下向2,7-二异丙基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(中间体C12,70mg,318 μ mol)在DMF(0.5mL)中的搅拌溶液中加入LiHMDS的溶液(1M在THF中,794 μ L,794 μ mol),并将所得混合物在0℃下搅拌30分钟。然后在0℃下向上述混合物中加入2-氯-N-(5-甲基嘧啶-2-基)乙酰胺(中间体B5,88mg,477 μ mol)在DMF(0.5mL)中的溶液,将所得混合物在25℃下搅拌2小时。通过加入饱和NH₄Cl水溶液(2mL)而将反应混合物淬灭,并用EtOAc(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm,10 μ m;流动相:[(A)水

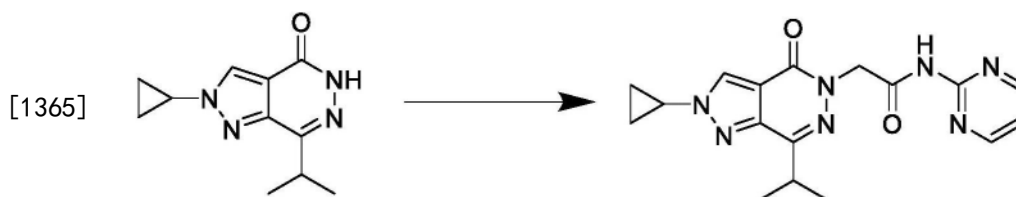
(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 20-50%, 8min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=15%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.87-4.78 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.54 (d, J=7Hz, 6H), 1.32 (d, J=7Hz, 6H)。LC-MS (ESI): m/z [M+H] $^+$ =370.2。

[1361] 化合物64.2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代噻吩并[2,3-d]哒嗪-6(7H)-基)-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



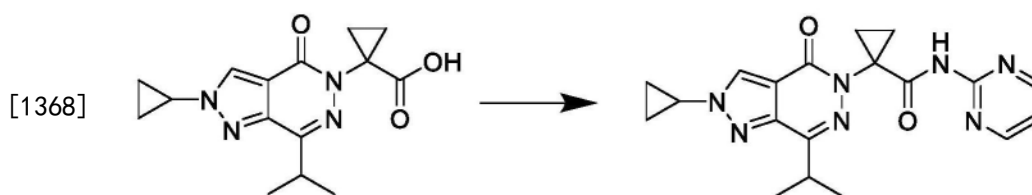
[1363] 使用2-溴-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(中间体C34, 140mg, 513 μmol)和2-氯-N-嘧啶-2-基-乙酰胺(中间体B3, 264mg, 1.54mmol)以与化合物52相同的方式进行反应。粗产物通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm, 10 μm ; 流动相: [(A) 水(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 15-45%, 8min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=24%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 (s, 1H), 8.68 (d, J=5Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.21 (t, J=5Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 1.25 (d, J=7Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z [M+H] $^+$ =408.0。

[1364] 化合物65.2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1366] 在0℃下使用2-环丙基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(中间体C13, 100mg, 458 μmol)和2-氯-N-嘧啶-2-基-乙酰胺(中间体B3, 157mg, 916 μmol)以与化合物52相同的方式进行反应。粗产物通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm, 10 μm ; 流动相: [(A) 水(NH_4HCO_3) - (B) ACN]; B: 15-45%, 8min) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物, Y=19%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.91-10.61 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.67 (d, J=5Hz, 2H), 7.20 (t, J=5Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 1.30 (d, J=7Hz, 6H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.17-1.06 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z [M+H] $^+$ =354.0。

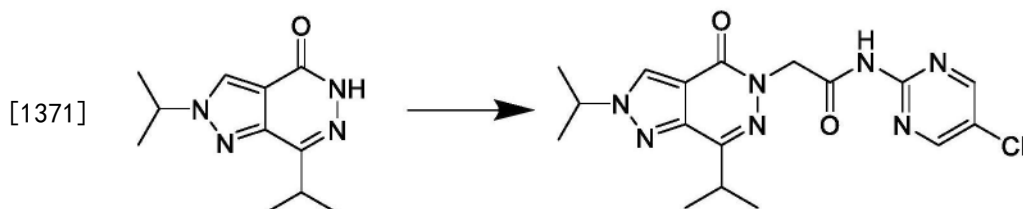
[1367] 化合物66.1-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。



[1369] 使用1-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)环丙烷甲酸(中间体C35, 100mg, 331 μmol)和嘧啶-2-胺(47mg, 496 μmol)以与化合物50相同的方式进行反

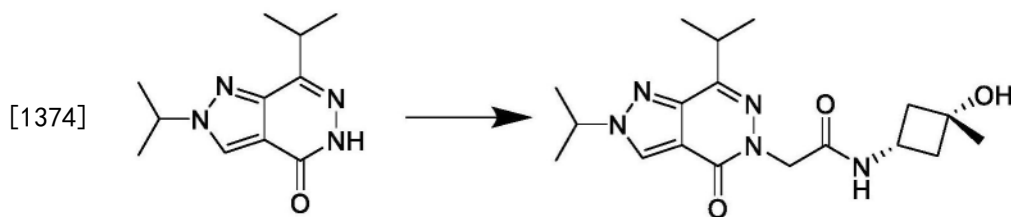
应。粗材料通过prep-HPLC (柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm,10 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃)-(B)ACN];B:15-45%,8mins)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物,Y=19%。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ 10.00(s,1H),8.72(s,1H),8.65(d,J=5Hz,2H),7.21(t,J=5Hz,1H),4.20-4.02(m,1H),3.35-3.15(m,1H),1.86-1.68(m,2H),1.41-1.31(m,8H),1.26-1.21(m,2H),1.17-1.08(m,2H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=380.2。

[1370] 化合物67.N-(5-氯嘧啶-2-基)-2-(2,7-二异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)乙酰胺。



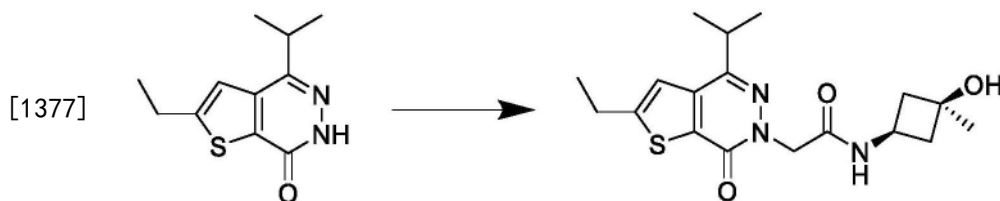
[1372] 在0℃下向2,7-二异丙基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(中间体C22,100mg,454 μ mol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中加入NaH(54mg,1.36mmol,60%在矿物油中)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后加入2-氯-N-(5-氯嘧啶-2-基)乙酰胺(中间体B4,187mg,908 μ mol)。让混合物升温至25℃,然后搅拌另外2小时。通过加入在0℃下的饱和NH₄Cl(aq)溶液(2mL)而将反应混合物淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x2mL)萃取,合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC (柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm,10 μ m;流动相:[(A)NH₄HCO₃(aq)溶液-(B)ACN];B:30-60%,10min)纯化并冻干成作为白色固体的标题化合物,Y=25%。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ 11.09(s,1H),8.81(s,1H),8.78(s,2H),5.04(s,2H),4.88-4.77(m,1H),3.31-3.25(m,1H),1.54(d,J=7Hz,6H),1.32(d,J=7Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=390.1。

[1373] 化合物68.2-(2,7-二异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)乙酰胺。



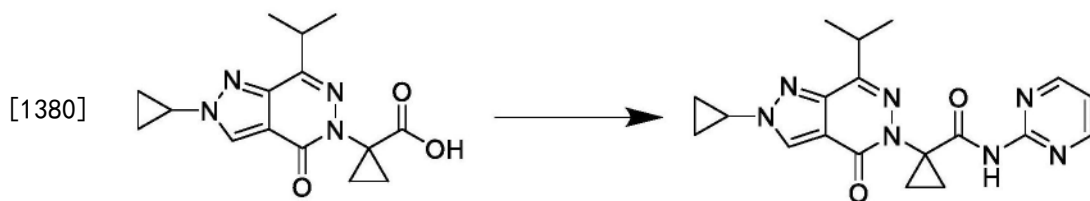
[1375] 在25℃下向2,7-二异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-4-酮(80mg,363 μ mol)在DMF(0.8mL)中的混合物中加入顺式-2-氯-N-(3-羟基-3-甲基-环丁基)乙酰胺(中间体B6,97mg,545 μ mol)和Cs₂CO₃(355mg,1.09mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(2mL)稀释并用EtOAc(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC (柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm,10 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃)-(B)ACN];B:25-55%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物,Y=51%。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ 8.77(s,1H),8.16(d,J=7Hz,1H),4.95(s,1H),4.85-4.75(m,1H),4.56(s,2H),3.83-3.71(m,1H),3.30-3.22(m,1H),2.25-2.15(m,2H),2.01-1.86(m,2H),1.53(d,J=7Hz,6H),1.31(d,J=7Hz,6H),1.21(s,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=362.1。

[1376] 化合物69.2-(2-乙基-4-异丙基-7-氧代噻吩并[2,3-d]哒嗪-6(7H)-基)-N-((顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)乙酰胺.



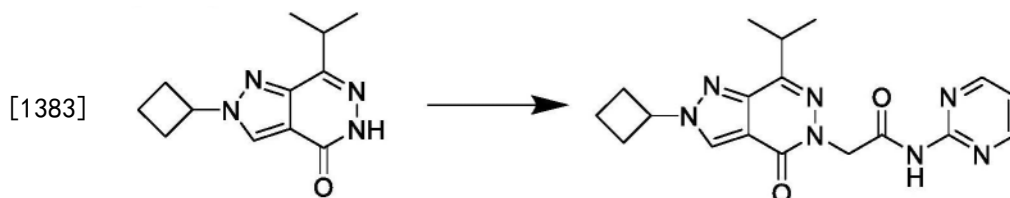
[1378] 在25℃下向2-乙基-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(中间体C17,100mg,450 μ mol)在DMF(1mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(440mg,1.35mmol)和顺式-2-氯-N-(3-羟基-3-甲基-环丁基)乙酰胺(中间体B6,160mg,900 μ mol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(2mL)稀释,并将所得混合物用EtOAc(2x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC(柱:Phenomenex C18 80x40mm,3 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃)-(B)ACN];B:10-40%,8min)纯化以得到作为白色固体的标题化合物,Y=32%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.26(d,J=7Hz,1H),7.44(s,1H),4.97(s,1H),4.66(s,2H),3.80-3.70(m,1H),3.31-3.25(m,1H),3.00(q,J=8Hz,2H),2.25-2.19(m,2H),1.97-1.90(m,2H),1.33(t,J=8Hz,3H),1.26-1.20(m,9H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=364.2。

[1379] 化合物70.1-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。



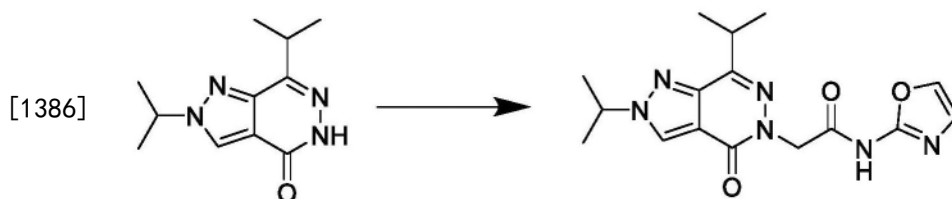
[1381] 在25℃下向1-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)环丙烷甲酸(中间体C35,100mg,331 μ mol)在ACN(1mL)中的溶液中加入嘧啶-2-胺(47mg,496 μ mol)、COMU(212mg,496 μ mol)和NMM(36 μ L,332 μ mol)。将混合物在80℃下在N₂下搅拌2小时。通过加入H₂O(1mL)而将反应混合物稀释,并将所得混合物用EtOAc(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm,10 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃)-(B)ACN];B:15-45%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物,Y=9%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.00(s,1H),8.72(s,1H),8.65(d,J=5Hz,2H),7.21(t,J=5Hz,1H),4.20-4.02(m,1H),3.35-3.15(m,1H),1.86-1.68(m,2H),1.41-1.31(m,8H),1.26-1.21(m,2H),1.17-1.08(m,2H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=380.2。

[1382] 化合物71.2-(2-环丁基-7-异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]哒嗪-5-基)-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



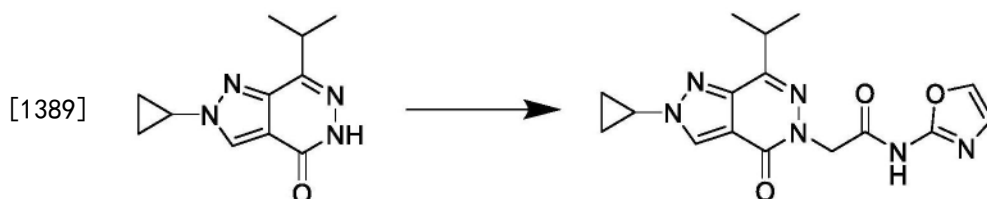
[1384] 在0℃下向2-环丁基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]噻嗪-4-酮(中间体C36, 80mg, 344μmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M在THF中, 689μL, 689μmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后加入2-氯-N-咪唑-2-基-乙酰胺(中间体B3, 89mg, 517μmol)在DMF(1mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌8小时, 然后通过加入饱和NH₄Cl(aq)(2mL)淬灭并用EtOAc(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC(柱: Phenomenex C18 75x30mm, 3μm; 流动相: [(A) 水(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 25-35%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=26%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.87(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.67(d, J=5Hz, 2H), 7.20(t, J=5Hz, 1H), 5.30-5.00(m, 1H), 5.07(s, 2H), 3.31-3.26(m, 1H), 2.68-2.53(m, 4H), 1.92-1.84(m, 2H), 1.32(d, J=7.0Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z [M+H]⁺=368.0。

[1385] 化合物72.2-(2,7-二异丙基-4-氧代-吡唑并[3,4-d]噻嗪-5-基)-N-噁唑-2-基-乙酰胺。



[1387] 在25℃下向2,7-二异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]噻嗪-4-酮(中间体C12, 50mg, 227μmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入t-BuOLi(55mg, 681μmol)和2-氯-N-噁唑-2-基-乙酰胺(中间体B7, 55mg, 340μmol), 将混合物搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(1mL)稀释并用EtOAc(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x1mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。粗材料通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10μm; 流动相: [(A) 水(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B: 20-50%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=74%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.41(s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.87(d, J=1Hz, 1H), 7.11(d, J=1Hz, 1H), 4.90(s, 2H), 4.86-4.77(m, 1H), 3.31-3.27(m, 1H), 1.54(d, J=7Hz, 6H), 1.32(d, J=7Hz, 6H)。LCMS(ESI): m/z [M+H]⁺=345.2。

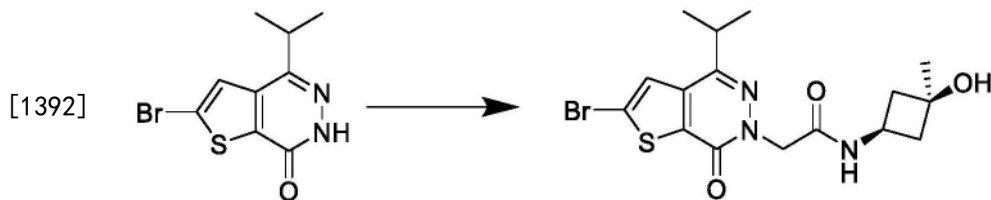
[1388] 化合物73.2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-2,4-二氢-5H-吡唑并[3,4-d]噻嗪-5-基)-N-(噁唑-2-基)乙酰胺。



[1390] 使用2-环丙基-7-异丙基-5H-吡唑并[3,4-d]噻嗪-4-酮(中间体C13, 60mg, 275μmol)和氯-N-噁唑-2-基-乙酰胺(66mg, 412μmol)以与化合物72相同的方式进行反应。粗材

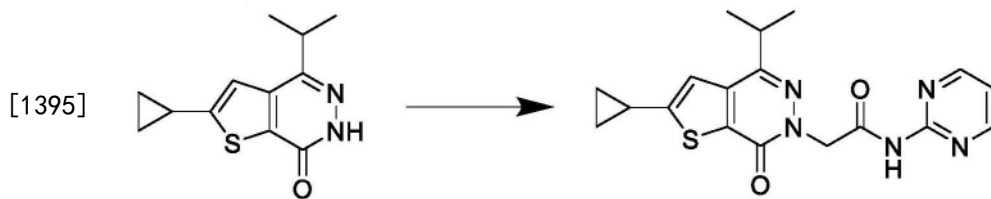
料通过prep-HPLC (柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm,10 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃)-(B)ACN];B:15-45%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物,Y=27%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.50(s,1H),8.84(s,1H),7.88(s,1H),7.11(s,1H),7.10(s,2H),4.20-4.10(m,1H),3.30-3.20(m,1H),1.30(d,J=7Hz,6H),1.24-1.29(m,2H),1.09-1.16(m,2H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=343.2。

[1391] 化合物74.2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代噻吩并[2,3-d]吡嗪-6(7H)-基)-N-(cis-3-羟基-3-甲基环丁基)乙酰胺。



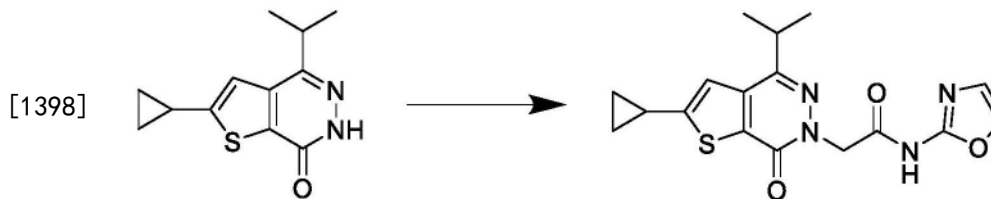
[1393] 使用2-溴-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮(中间体C34,100mg,366 μ mol)和顺式-2-氯-N-(3-羟基-3-甲基-环丁基)乙酰胺(中间体B6,130mg,732 μ mol)以与化合物68相同的方式进行反应。粗材料通过prep-HPLC(柱:Phenomenex C18 75x30mm,3 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃)-(B)ACN];B:25-35%,12min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物,Y=35%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.29(d,J=7Hz,1H),7.97(s,1H),4.97(s,1H),4.66(s,2H),3.79-3.70(m,1H),3.36-3.32(m,1H),2.24-2.20(m,2H),1.96-1.90(m,2H),1.23(d,J=7Hz,6H),1.21(s,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=414.1。

[1394] 化合物75.2-(2-环丙基-4-异丙基-7-氧代噻吩并[2,3-d]吡嗪-6(7H)-基)-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



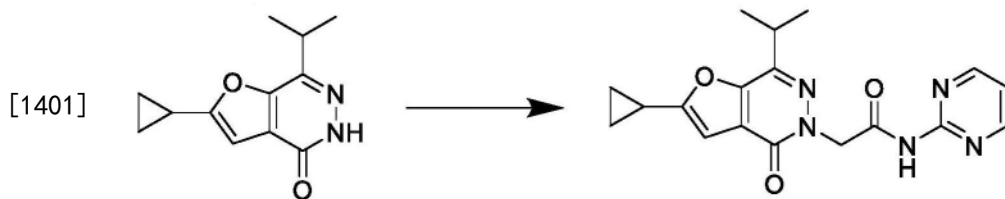
[1396] 使用2-环丙基-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮(中间体C37,80mg,341 μ mol)2-氯-N-嘧啶-2-基-乙酰胺(中间体B3,88mg,512 μ mol)以与化合物52相同的方式进行反应。粗材料通过prep-HPLC(柱:Phenomenex C18 75x30mm,3 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃)-(B)ACN];B:30-45%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物,Y=9%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.93(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),7.41(s,1H),7.20(t,J=5Hz,1H),5.16(s,2H),3.50-3.30(m,1H),2.44-2.30(m,1H),1.25(d,J=7Hz,6H),1.21-1.16(m,2H),0.95-0.88(m,2H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=370.1。

[1397] 化合物76.2-(2-环丙基-4-异丙基-7-氧代噻吩并[2,3-d]吡嗪-6(7H)-基)-N-(噁唑-2-基)乙酰胺。



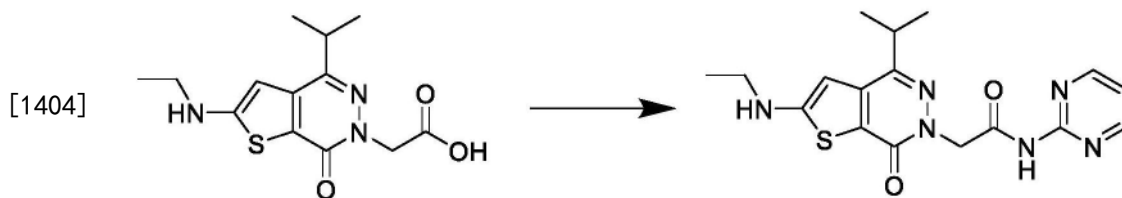
[1399] 在25℃下使用2-环丙基-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(中间体C37, 100mg, 427 μ mol)和2-氯-N-噁唑-2-基-乙酰胺(中间体B7, 137mg, 854 μ mol)以与化合物72相同的方式进行反应。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm, 10 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃) - (B)ACN];B:25-45%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=12%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98(br., 1H), 7.85(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.10(s, 1H), 5.00(s, 2H), 3.30-3.25(m, 1H), 2.45-2.25(m, 1H), 1.25(d, J=7Hz, 6H), 1.15-1.21(m, 2H), 0.86-0.96(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z [M+H]⁺=359.1。

[1400] 化合物77.2-(2-环丙基-4-异丙基-7-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-6(7H)-基)-N-(噁唑-2-基)乙酰胺。



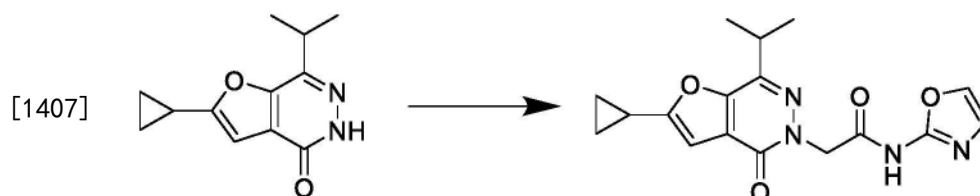
[1402] 以与反应72相同的方式进行反应, 使用在DMF(2mL)中的2-环丙基-7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(中间体C29, 50mg, 229 μ mol), 向其中加入2-氯-N-噁唑-2-基-乙酰胺(中间体B3, 79mg, 458 μ mol)。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃) - (B)ACN];B:25-50%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=21%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.91(s, 1H), 8.67(d, J=5Hz, 2H), 7.20(t, J=5Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 5.15(s, 2H), 3.27-3.16(m, 1H), 2.24-2.14(m, 1H), 1.29(d, J=7Hz, 6H), 1.12-1.04(m, 2H), 0.99-0.93(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z [M+H]⁺=354.1。

[1403] 化合物78.2-(2-(乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代噻吩并[2,3-d]哒嗪-6(7H)-基)-N-(噁唑-2-基)乙酰胺。



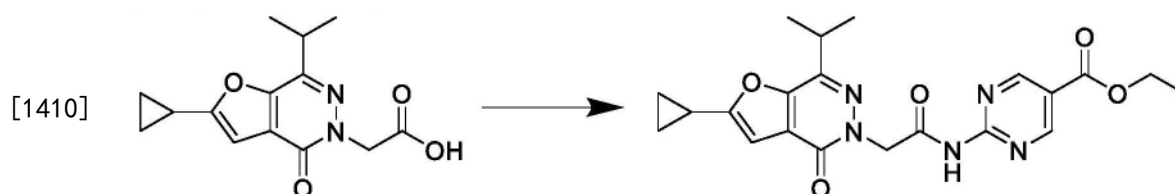
[1405] 在25℃下在N₂下向2-[2-(乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸(中间体C39 100mg, 339 μ mol)在ACN(1mL)的溶液中加入COMU(218mg, 508 μ mol)、NMM(339 μ mol, 37 μ L)和噁唑-2-胺(48mg, 508 μ mol)。将反应混合物在50℃下搅拌12小时, 然后其用H₂O(1mL)稀释并用EtOAc(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC(柱:Phenomenex C18 75x30mm, 3 μ m;流动相:[(A)水(NH₄HCO₃) - (B)ACN];B:25-45%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=17%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.86(br., 1H), 8.67(d, J=5Hz, 2H), 7.56(t, J=5Hz, 1H), 7.20(t, J=5Hz, 1H), 6.10(s, 1H), 5.08(s, 2H), 3.22-3.12(m, 3H), 1.25-1.15(m, 9H)。LCMS(ESI): m/z [M+H]⁺=373.2。

[1406] 化合物79.2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基)-N-(噁唑-2-基)乙酰胺。



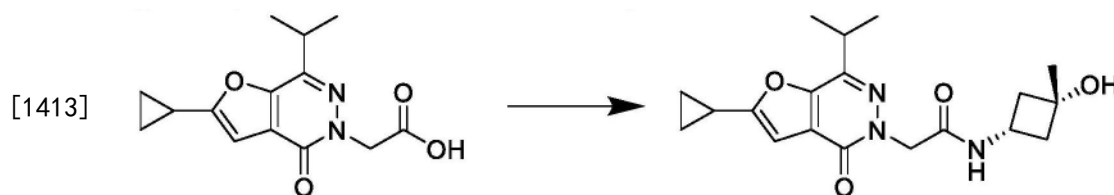
[1408] 使用2-环丙基-7-异丙基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(中间体C29, 50mg, 229 μ mol)、2-氯-N-噁唑-2-基-乙酰胺(中间体B7, 74mg, 458 μ mol)以与化合物72相同的方式进行反应。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m; 流动相:[(A) 水(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B:20-50%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=23%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.29 (d, J=7Hz, 6H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺=343.1。

[1409] 化合物80.2-(2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基)乙酰氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯。



[1411] 使用2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸(55mg, 199 μ mol)和2-氨基嘧啶-5-甲酸乙酯(50mg, 299 μ mol)以与化合物78相同的方式进行反应。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100x30mm, 10 μ m; 流动相:[(A) 水(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B:35-65%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=11%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (br., 1H), 9.09 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.35 (q, J=7Hz, 2H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.33 (t, J=7Hz, 3H), 1.29 (d, J=7Hz, 6H), 1.12-1.03 (m, 2H), 1.00-0.92 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺=425.8。

[1412] 化合物81.2-(2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代呋喃并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)乙酰胺。



[1414] 在0℃下向2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸(中间体C38, 40mg, 145 μ mol)在DMF(1mL)中的溶液中加入HATU(83mg, 217 μ mol), 并将该溶液在0℃下搅拌0.5小时。让混合物升温至25℃, 然后加入3-氨基-1-甲基-环丁醇盐酸盐(22mg, 160 μ mol)和DIPEA(76 μ L, 434 μ mol)并搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩。粗材料通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18150x40mm, 10 μ m; 流动相:[(A) 水(NH₄HCO₃) - (B) ACN]; B:20-50%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物, Y=86%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J=7Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.27 (d, J=7Hz, 6H), 1.20

(s, 3H), 1.11-1.04(m, 2H), 0.97-0.91(m, 2H)。LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 360.2$ 。

[1415] 化合物82.2- {2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



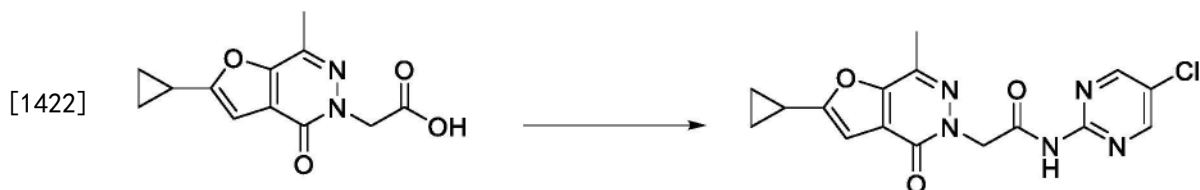
[1417] 在25℃下在N₂下向2-(2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸(中间体D1, 200mg, 0.81mmol)在ACN (5mL)中的溶液中加入嘧啶-2-胺(115mg, 1.21mmol)、COMU (518mg, 1.21mmol)和NMM (89μL, 0.81mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌12小时。该溶液在真空下浓缩。残留物通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 20-50%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=42%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.67 (d, J=5Hz, 2H), 7.20 (t, J=5Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H)。

[1418] 化合物83.2- {2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}-N-(5-甲基嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1420] 以与化合物82类似的方式使用中间体D1和5-甲基嘧啶-2-胺制备以得到作为白色固体的标题化合物。Y=14%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (br. s, 0.5H), 8.52 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.17 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 2H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.50 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.18 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 2H), 0.96-0.92 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 340.1$ 。

[1421] 化合物84.N-(5-氯嘧啶-2-基)-2-{2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}乙酰胺。



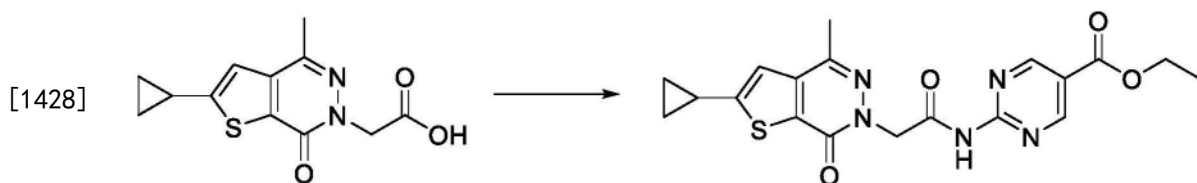
[1423] 以与化合物82类似的方式使用中间体D1和5-氯嘧啶-2-胺制备以得到作为白色固体的标题化合物。Y=12%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.76 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.97-0.93 (m, 2H)。LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+ = 360.1$ 。

[1424] 化合物85.2- {2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}-N-[顺式-3-羟基-3-甲基环丁基]乙酰胺.



[1426] 以与化合物82类似的方式使用中间体D1和顺式-3-氨基-1-甲基环丁醇制备以得到作为白色固体的标题化合物。Y=56%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.22 (d, J=7Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.80-3.65 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26-2.13 (m, 3H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.09-1.01 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ6.76 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.80-3.65 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25-2.13 (m, 3H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.11-1.00 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 2H)。LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺=332.2。

[1427] 化合物86.2- (2- {2-环丙基-4-甲基-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基} 乙酰胺基) 嘧啶-5-甲酸乙酯。



[1429] 在25℃下向2- (2-环丙基-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基) 乙酸 (中间体D2, 100mg, 378μmol) 在ACN (1mL) 中的溶液中加入2-氨基嘧啶-5-甲酸乙酯 (94.9mg, 568μmol)、COMU (243mg, 568μmol) 和NMM (41.6μL, 378μmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O (1mL) 稀释并用EtOAc (3x1mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (1mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC (柱: Phenomenex C18 75x30mm x3μm; 流动相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 15-35%, 8min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=3.2%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.42 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.35 (q, J=7Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.45 (t, J=7Hz, 3H), 1.21-1.16 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 2H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ9.06 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.41-4.27 (m, 2H), 2.46-2.31 (m, 4H), 1.41-1.27 (m, 3H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺=414.1。

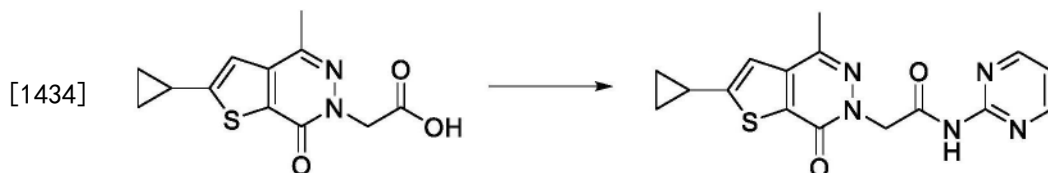
[1430] 化合物87.2- {2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}-N-(1,3-噁唑-2-基) 乙酰胺。



[1432] 以与化合物82类似的方式使用中间体D1和2-氨基噁唑制备以得到作为白色固体的标题化合物。Y=26%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.54 (br. s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.11 (s,

1H), 6.80 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.11-1.02 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 2H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ7.80 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 2H)。LC-MS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=315.1。

[1433] 化合物88.2- {2-环丙基-4-甲基-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基}-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



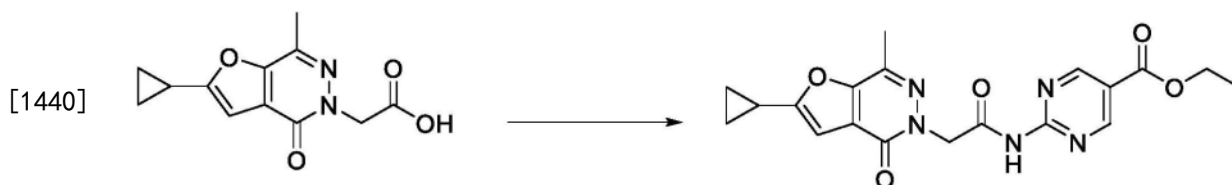
[1435] 以与化合物86类似的方式使用中间体D2和2-氨基嘧啶制备以得到作为白色固体的标题化合物。Y=9.6%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.94 (s, 1H), 8.67 (d, J=5Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (t, J=5Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ8.62 (d, J=5Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (t, J=5Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 2H)。LCMS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=342.1。

[1436] 化合物89.2- {2-环丙基-7-乙基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1438] 以与化合物82类似的方式使用中间体D3和嘧啶-2-胺氨基嘧啶制备以得到作为白色固体的标题化合物。Y=52%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.95 (br. s, 1H), 8.67 (d, J=5Hz, 2H), 7.20 (t, J=5Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.82 (q, J=8Hz, 2H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.25 (t, J=8Hz, 3H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 2H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ8.65 (d, J=5Hz, 2H), 7.19 (t, J=5Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.81 (q, J=8Hz, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.23 (t, J=8Hz, 3H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H)。LC-MS (ESI) :m/z: [M+H]⁺=340.1。

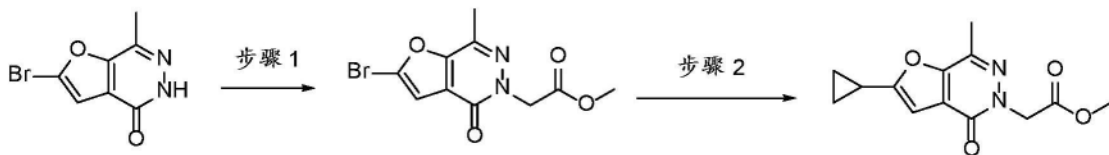
[1439] 化合物90.2- (2- {2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基} 乙酰胺氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯。



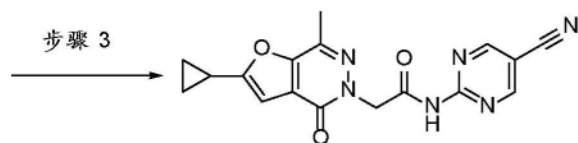
[1441] 以与化合物82类似的方式使用中间体D1和2-氨基嘧啶-5-甲酸乙酯制备以得到作为白色固体的标题化合物。Y=10%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.38 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.35 (q, J=7Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.33 (t, J=

7Hz, 3H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ9.06 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.31 (q, J=7Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.30 (t, J=7Hz, 3H), 1.09-1.02 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=398.2。

[1442] 化合物91.N-(5-氰基嘧啶-2-基)-2-{2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}乙酰胺。



[1443]

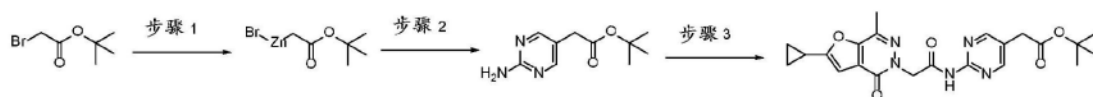


[1444] 步骤1.2-(2-溴-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸甲酯.在25℃下向2-溴-7-甲基-5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-酮(关于合成参见中间体D1)(170mg,0.74mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(726mg,2.23mmol)和2-溴乙酸甲酯(77.1μL,0.82mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物用H₂O(2mL)稀释并用乙酸乙酯(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色油的标题化合物。Y=98%。

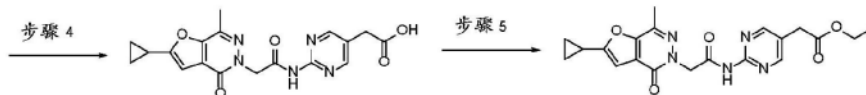
[1445] 步骤2.2-(2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸甲酯.在25℃下在N₂下向2-(2-溴-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸甲酯(220mg,0.73mmol)在甲苯(5mL)和H₂O(0.5mL)中的溶液中加入环丙基硼酸(94mg,1.10mmol)、Pd(OAc)₂(8.2mg,37μmol)、三环己基膦(20.5mg,73μmol)和K₃PO₄(543mg,2.56mmol)。将所得混合物在80℃下在N₂下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(10-50% EtOAc/石油醚)纯化以得到作为黄色油的标题化合物。Y=52%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ6.80(s,1H),4.88(s,2H),3.67(s,3H),2.43(s,3H),2.23-2.14(m,1H),1.10-1.03(m,2H),0.99-0.93(m,2H)。

[1446] 步骤3.N-(5-氰基嘧啶-2-基)-2-{2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}乙酰胺.在0℃下向2-氨基嘧啶-5-甲腈(115mg,0.95mmol)在甲苯(2mL)中的溶液中加入Al(CH₃)₃(2M在甲苯中,0.95mL)。将混合物搅拌1小时,然后该混合物在0℃下用2-(2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸甲酯(100mg,0.38mmol)处理。将所得混合物在25℃下搅拌12小时。通过饱和NH₄Cl水溶液(2mL)淬灭该混合物,并用EtOAc(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:20-45%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=27%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.09(s,2H),6.80(s,1H),5.16(s,2H),2.43(s,3H),2.23-2.13(m,1H),1.09-1.04(m,2H),0.98-0.94(m,2H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=351.0。

[1447] 化合物92.2-[2-(2-{2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}乙酰氨基)嘧啶-5-基]乙酸乙酯.



[1448]



[1449] 步骤1. 溴-(2-叔丁氧基-2-氧代-乙基) 锌. 在20℃下在N₂下向Zn (53g, 0.81mmol) 在THF (1050mL) 中的悬浮液中加入TMSCl (6.83mL, 53.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。在25℃下在N₂下向该混合物中加入2-溴乙酸叔丁酯 (53.0mL, 359mmol)。将该混合物在60℃下在N₂下搅拌2小时以得到作为在THF中的0.34M溶液的标题化合物。Y=定量。

[1450] 步骤2. 2-(2-氨基嘧啶-5-基) 乙酸叔丁酯. 在25℃下在N₂下向5-溴嘧啶-2-胺 (6.0g, 34.5mmol) 在THF (180mL) 中的溶液中加入Pd₂(dba)₃ (1.58g, 1.72mmol) 和Xphos (1.64g, 3.45mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时, 然后在25℃下在N₂下用溴-(2-叔丁氧基-2-氧代-乙基) 锌 (0.34M在THF中, 609mL) 处理。将混合物在80℃下在N₂下搅拌1小时。通过加入在0℃下的饱和NH₄Cl水溶液 (80mL) 而将反应混合物淬灭, 并用EtOAc (3x30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC (柱: Welch Xtimate C18 250x100mm x 10μm; 流动相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 15-45%, 18min) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=35%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)。

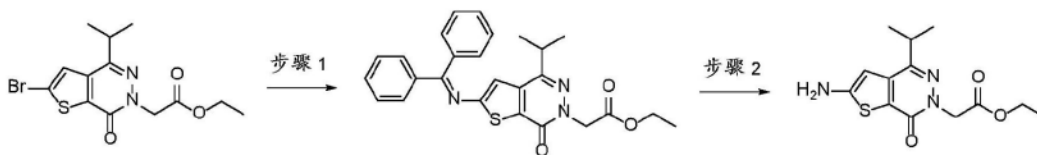
[1451] 步骤3. 2-[2-[[2-(2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酰基]氨基]嘧啶-5-基]乙酸叔丁酯. 在25℃下向2-[2-[[2-(2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酰基]氨基]嘧啶-5-基]乙酸 (130mg, 0.52mmol) 在ACN (4mL) 中的溶液中加入2-(2-氨基嘧啶-5-基) 乙酸叔丁酯 (164mg, 0.79mmol)、COMU (336mg, 0.79mmol) 和NMM (58μL, 0.52mmol)。将所得混合物在50℃下在N₂下搅拌12小时。该溶液在真空下浓缩。残留物通过柱色谱法 (10-30% EtOAc/石油醚) 纯化以得到作为黄色油的标题化合物。Y=87%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H)。

[1452] 步骤4. 2-[2-[[2-(2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酰基]氨基]嘧啶-5-基]乙酸. 向2-[2-[[2-(2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酰基]氨基]嘧啶-5-基]乙酸叔丁酯 (180mg, 0.41mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中加入TFA (2mL) 并将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=99%。

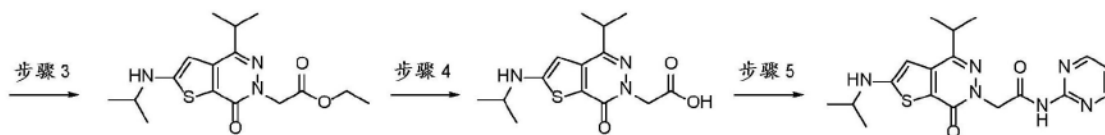
[1453] 步骤5. 2-[2-(2-{2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}乙酰氨基)嘧啶-5-基]乙酸乙酯. 在0℃下向2-[2-[[2-(2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酰基]氨基]嘧啶-5-基]乙酸 (155mg, 0.40mmol) 在EtOH (3mL) 中的溶液中加入SOCl₂ (59μL, 0.81mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时, 然后在真空下浓缩。残留物通过prep-HPLC (柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm; 流动相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B: 25-55%, 8min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=

26%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (br. s, 0.4H), 8.58 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.11 (q, J=7Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.20 (t, J=7Hz, 3H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.55 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.09 (q, J=7Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.18 (t, J=7Hz, 3H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.97-0.91 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=412.0。

[1454] 化合物93.2-[7-氧代-4-(丙-2-基)-2-[(丙-2-基)氨基]-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1455]



[1456] 步骤1.2-[2-(二苯亚甲基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯。在25℃下向2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)乙酸乙酯(中间体D4, 0.70g, 1.95mmol)在二氧杂环己烷(7mL)中的溶液中加入Pd(OAc)₂(44mg, 0.19mmol)、二苯甲酮亚胺(diphenylmethanimine)(392μL, 2.34mmol)、(5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-咕吨-4-基)-二苯基-磷烷(113mg, 0.20mmol)和Cs₂CO₃(1.27g, 3.90mmol)。将混合物在105℃下在N₂下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并用DCM(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(10-25% EtOAc/petrol)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=89%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.70 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.12 (q, J=7Hz, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 9H)。

[1457] 步骤2.2-{2-[(二苯基亚甲基)氨基]-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基}乙酸乙酯。在25℃下向2-[2-(二苯亚甲基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯(0.20g, 0.39mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入羟胺盐酸盐(93mg, 1.34mmol)和乙酸钠(97mg, 1.18mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩。残留物用H₂O(1mL)稀释并用DCM(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];梯度:20-50% over 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=25%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.67 (d, J=5Hz, 2H), 7.20 (t, J=5Hz, 1H), 6.99 (d, J=5Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.21 (d, J=7Hz, 6H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.64 (d, J=5Hz, 2H), 7.18 (t, J=5Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.20-2.95 (m, 1H), 1.20 (d, J=7Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=345.2。

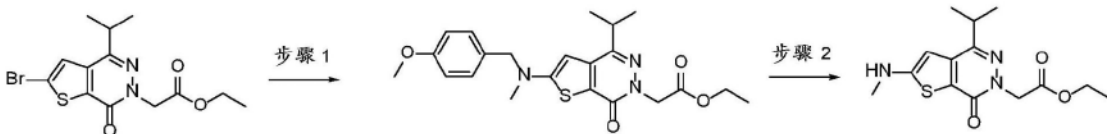
[1458] 步骤3.2-[4-异丙基-2-(异丙基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙

酯.在25℃下在N₂下向2-(2-氨基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)乙酸乙酯(300mg,1.02mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入2-甲氧基丙烯(439mg,6.09mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(646mg,3.05mmol)和AcOH(290μL,5.08mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用H₂O(5mL)稀释,并将所得混合物用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(25-50% EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=76%。

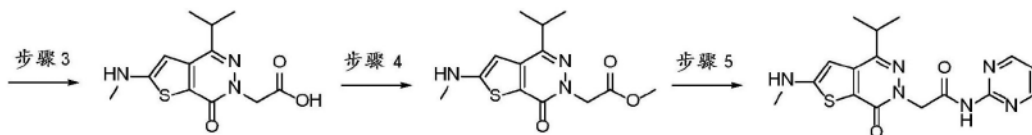
[1459] 步骤4.2-[4-异丙基-2-(异丙基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯.在25℃下在N₂下向2-[4-异丙基-2-(异丙基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯(260mg,0.77mmol)在THF(2mL)和H₂O(2mL)中的溶液中加入LiOH·H₂O(65mg,1.54mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。用2M HCl将该混合物调节至pH 4,并将所得混合物用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=84%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.79(br.s,1H),7.50(d,J=8Hz,1H),6.08(s,1H),4.70(s,2H),3.65-3.55(m,1H),3.20-3.07(m,1H),1.21(t,J=7Hz,12H)。

[1460] 步骤5.2-[7-氧代-4-(丙-2-基)-2-[(丙-2-基)氨基]-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺.在25℃下向2-[4-异丙基-2-(异丙基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸(150mg,0.48mmol)在ACN(2mL)中的溶液中加入嘧啶-2-胺(138mg,1.45mmol)、NMM(53μL 0.48mmol)和COMU(415mg,0.97mmol)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将混合物用H₂O(2mL)稀释并用乙酸乙酯(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:25-55%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=24%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.86(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),7.50(d,J=8Hz,1H),7.20(t,J=5Hz,1H),6.10(s,1H),5.07(s,2H),3.62-3.56(m,1H),3.19-3.10(m,1H),1.21(t,J=6Hz,12H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ8.66(d,J=5Hz,2H),7.19(t,J=5Hz,1H),6.09(s,1H),5.06(s,2H),3.62-3.55(m,1H),3.18-3.09(m,1H),1.20(t,J=7Hz,12H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=387.2。

[1461] 化合物94.2-[2-(甲基氨基)-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1462]



[1463] 步骤1.2-[4-异丙基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-氨基]-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯.在25℃下向2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)乙酸乙酯(中间体D4,500mg,1.39mmol)在二氧杂环己烷(5mL)中的溶液中加入BINAP

(87mg, 139 μ mol)、1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-甲胺(631mg, 4.18mmol)、Cs₂CO₃(680mg, 2.09mmol)和Pd(OAc)₂(31mg, 139 μ mol)。将混合物在105℃下搅拌4小时。将混合物用H₂O(6mL)稀释,并将所得混合物用乙酸乙酯(3x6mL)萃取。合并的有机层用盐水(6mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10 μ m;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:15-45%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=87%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.32-7.16(m, 2H), 7.02-6.85(m, 2H), 6.31(s, 1H), 4.80(s, 2H), 4.59(s, 2H), 4.13(d, J=7Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 3.22-3.16(m, 1H), 3.10(s, 3H), 1.29-1.13(m, 9H)。

[1464] 步骤2.2-[4-异丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸乙酯。将2-[4-异丙基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-氨基]-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸乙酯(300mg, 0.70mmol)和TFA(3mL)的混合物在70℃下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(3mL)稀释并用EtOAc(3x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(10% EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=97%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.59(d, J=5Hz, 1H), 6.09(s, 1H), 4.79(s, 2H), 4.14(q, J=7Hz, 2H), 3.20-3.10(m, 1H), 2.86(d, J=5Hz, 3H), 1.22(d, J=7Hz, 6H), 1.20-1.15(m, 3H)。

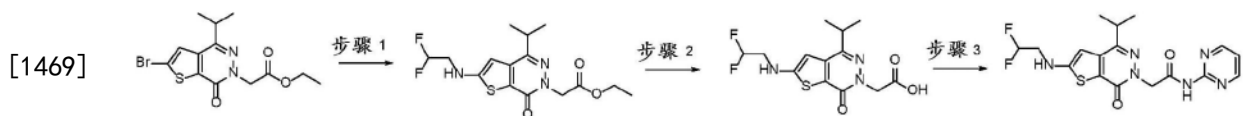
[1465] 步骤3.2-[4-异丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸。在25℃下向2-[4-异丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸乙酯(200mg, 0.65mmol)在THF(1mL)和H₂O(1mL)中的溶液中加入LiOH·H₂O(54mg, 1.29mmol)。将混合物在25℃下搅拌4小时。将反应混合物用H₂O(3mL)稀释并用EtOAc(3x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(10%EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=93%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.87(s, 1H), 7.70-7.31(m, 1H), 6.08(s, 1H), 4.70(s, 2H), 3.15(q, J=7Hz, 1H), 2.85(d, J=5Hz, 3H), 1.23(d, J=7Hz, 6H)。

[1466] 步骤4.2-[4-异丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸甲酯。在25℃下向2-[4-异丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸(140mg, 0.50mmol)在MeOH(1.5mL)中的溶液中加入TMSCl(6.3 μ L, 50 μ mol)。将混合物在50℃下搅拌4小时。将反应混合物用H₂O(2mL)稀释并用EtOAc(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=95%。

[1467] 步骤5.2-[2-(甲基氨基)-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。在25℃下向2-[4-异丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸甲酯(140mg, 0.47mmol)在THF(1.5mL)中的溶液中加入嘧啶-2-胺(68mg, 0.71mmol)。将混合物冷却至0℃并用LiHMDS(1M在THF中, 1.04mL, 1.04mmol)处理。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(2mL)稀释并用EtOAc(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10 μ m;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:15-40%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=29%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.87(s, 1H), 8.67(d, J=5Hz, 2H), 7.56(q, J=5Hz, 1H), 7.20(t, J=

5Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.86 (d, J=5Hz, 3H), 1.23 (d, J=7Hz, 6H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ8.64 (d, J=5Hz, 2H), 7.18 (t, J=5Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.20 (d, J=7Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=359.2。

[1468] 化合物95.2- {2-[(2,2-二氟乙基)氨基]-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基}-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



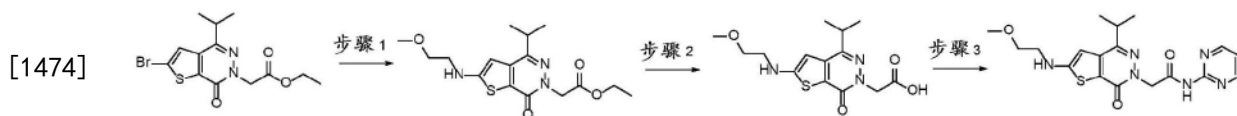
[1470] 步骤1.2-[2-(2,2-二氟乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯. 在25℃下在N₂下向2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)乙酸乙酯(中间体D4, 300mg, 0.84mmol)在二氧杂环己烷(3mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(816mg, 2.51mmol)、Pd(OAc)₂(18.8mg, 84μmol)和(5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-咕吨-4-基)-二苯基-磷烷(48mg, 84μmol)。将反应混合物用2,2-二氟乙胺(66μL, 2.51mmol)处理,并将该溶液在105℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩。残留物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x2mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-TLC(SiO₂, 1:1EtOAc/石油醚)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=43%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.88 (t, J=7Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.36-6.07 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, H), 3.18-3.16 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 6H), 1.22-1.18 (m, 3H)。

[1471] 步骤2.2-[2-(2,2-二氟乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸. 在0℃下在N₂下向2-[2-(2,2-二氟乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯(120mg, 0.33mmol)在THF(2mL)和H₂O(2mL)中的溶液中加入LiOH·H₂O(42mg, 1.00mmol)。将该溶液在0℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩。所得残留物用H₂O(3mL)稀释并用乙酸乙酯(3x1mL)洗涤。水相用2M HCl调节至pH~5并用乙酸乙酯(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.86 (t, J=7Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.38-6.06 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 1H), 1.22 (d, J=7Hz, 6H)。

[1472] 步骤3.2-{2-[(2,2-二氟乙基)氨基]-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基}-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺. 在25℃下向2-[2-(2,2-二氟乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸(75mg, 226μmol)和嘧啶-2-胺(65mg, 0.68mmol)在ACN(1mL)中的溶液中加入COMU(145mg, 0.34mmol)和NMM(25μL, 226μmol)。将反应混合物在50℃下在N₂下搅拌24小时。反应混合物直接通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:20-50%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=40%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.88 (s, 1H), 8.67 (d, J=5Hz, 2H), 7.85 (t, J=6Hz, 1H), 7.20 (t, J=5Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.39-6.07 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 1H), 1.23 (d, J=7Hz, 6H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ8.64 (d, J=5Hz, 2H), 7.19 (t, J=5Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.32-6.03 (m, 1H), 5.06 (s,

2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 1.22-1.20 (d, J=7Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺=409.2。

[1473] 化合物96.2- {2-[(2-甲氧基乙基)氨基]-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基}-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。

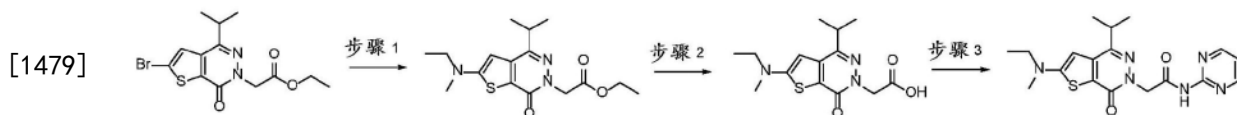


[1475] 步骤1.2-[4-异丙基-2-(2-甲氧基乙基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯.在25℃下向2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)乙酸乙酯(中间体D4,700mg,1.95mmol)在二氧杂环己烷(7mL)中的溶液中加入BINAP(121mg,195μmol)、2-甲氧基乙胺(508μL,5.85mmol)、Cs₂CO₃(952mg,2.92mmol)和Pd(OAc)₂(44mg,195μmol)。将混合物在105℃下搅拌12小时。将混合物用H₂O(10mL)稀释,并将所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(25% EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=20%。

[1476] 步骤2.2-[4-异丙基-2-(2-甲氧基乙基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸.在25℃下在N₂下向2-[4-异丙基-2-(2-甲氧基乙基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯(130mg,0.37mmol)在THF(1mL)和H₂O(1mL)中的溶液中加入LiOH·H₂O(31mg,0.74mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。该混合物用2M HCl水溶液调节至pH~4,并将所得混合物用EtOAc(3x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=84%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.84(br.s,1H),7.68(t,J=6Hz,1H),6.16(s,1H),4.70(s,2H),3.53(t,J=5Hz,2H),3.35(d,J=5Hz,2H),3.29(s,3H),3.19-3.09(m,1H),1.22(d,J=7Hz,6H)。

[1477] 步骤3.2-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基}-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺.在25℃下向2-[4-异丙基-2-(2-甲氧基乙基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸(100mg,0.31mmol)在ACN(1mL)中的溶液中加入嘧啶-2-胺(88mg,0.92mmol)、NMM(34μL,0.31mmol)和COMU(263mg,0.61mmol)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将混合物用H₂O(3mL)稀释并用乙酸乙酯(3x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:20-50%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=31%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.85(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),7.66(t,J=6Hz,1H),7.20(t,J=5Hz,1H),6.16(s,1H),5.08(s,2H),3.56-3.52(m,2H),3.36-3.33(m,2H),3.29(s,3H),3.20-3.10(m,1H),1.22(d,J=7Hz,6H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ 8.66(d,J=5Hz,2H),7.19(t,J=5Hz,1H),6.17(s,1H),5.07(s,2H),3.55-3.50(m,2H),3.36-3.33(m,2H),3.29(s,3H),3.19-3.08(m,1H),1.22(d,J=7Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=403.2。

[1478] 化合物97.2-{2-[乙基(甲基)氨基]-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基}-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。

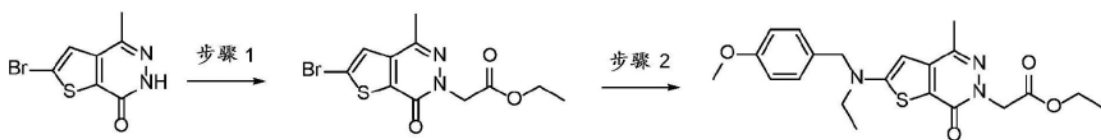


[1480] 步骤1.2-[2-[乙基(甲基)氨基]-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸乙酯.在25℃下在N₂下向2-(2-氯-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸乙酯(0.70g,2.22mmol)在二氧杂环己烷(7mL)中的溶液中加入BINAP(138mg,222μmol)、N-甲基乙胺(573μL 6.67mmol)、Cs₂CO₃(2.17g,6.67mmol)和Pd(OAc)₂(50mg,222μmol)。将混合物在105℃下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(2mL)稀释,并将所得混合物用EtOAc(5x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-TLC(SiO₂,25% EtOAc/petrol)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=53%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ6.20(s,1H),4.80(s,2H),4.14(q,J=7Hz,2H),3.47(q,J=7Hz,2H),3.25-3.17(m,1H),3.04(s,3H),1.24-1.14(m,12H)。

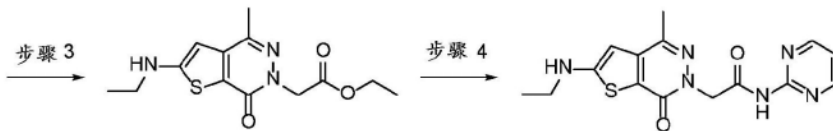
[1481] 步骤2.2-[2-[乙基(甲基)氨基]-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸.在25℃下向2-[2-[乙基(甲基)氨基]-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸乙酯(300mg,0.89mmol)在THF(3mL)和H₂O(1mL)中的溶液中加入LiOH·H₂O(75mg,1.78mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。用2M HCl将反应混合物调节至pH~4,并将所得混合物用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=91%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ6.19(s,1H),4.71(s,2H),3.47(q,J=7Hz,2H),3.25-3.15(m,1H),3.04(s,3H),1.23(d,J=7Hz,6H),1.16(t,J=7Hz,3H)。

[1482] 步骤3.2-{2-[乙基(甲基)氨基]-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基}-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺.在25℃下向2-[2-[乙基(甲基)氨基]-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸(0.10g,323μmol)在ACN(1mL)中的溶液中加入COMU(208mg,0.48mmol)、嘧啶-2-胺(92mg,0.97mmol)和NMM(36μL 0.32mmol)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去ACN(1mL)。残留物用H₂O(2mL)稀释,并将所得混合物用DCM(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:25-55%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=27%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.87(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),7.20(t,J=5Hz,1H),6.20(s,1H),5.09(s,2H),3.47(q,J=7Hz,2H),3.25-3.15(m,1H),3.04(s,3H),1.23(d,J=7Hz,6H),1.16(t,J=7Hz,3H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ10.86(s,0.1H),8.66(d,J=5Hz,2H),7.19(t,J=5Hz,1H),6.18(s,1H),5.08(s,2H),3.47(q,J=7Hz,2H),3.25-3.15(m,1H),3.03(s,3H),1.23(d,J=7Hz,6H),1.16(t,J=7Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=387.2。

[1483] 化合物98.2-[2-(乙基氨基)-4-甲基-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1484]



[1485] 步骤1. 2-(2-溴-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)乙酸乙酯. 在25℃下在N₂下向2-溴-4-甲基-6H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-7-酮(关于合成参见中间体D2) (400mg, 1.63mmol) 在DMF (4mL) 中的溶液中加入2-溴乙酸乙酯 (271μL, 2.45mmol) 和K₂CO₃ (451mg, 3.26mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O (8mL) 稀释并用EtOAc (3x6mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法 (25-50% EtOAc/petrol) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=93%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.90 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.22-1.19 (m, 3H)。

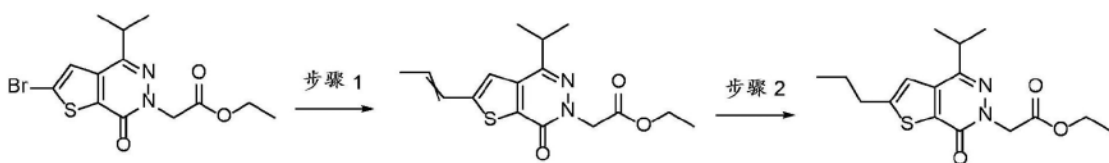
[1486] 步骤2. 2-[2-[乙基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯. 在25℃下在N₂下向2-(2-溴-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)乙酸乙酯 (190mg, 0.57mmol) 在二氧杂环己烷 (2mL) 中的溶液中加入BINAP (36mg, 57μmol)、N-[(4-甲氧基苯基)甲基]乙胺 (284mg, 1.72mmol)、Pd(OAc)₂ (13mg, 57μmol) 和Cs₂CO₃ (280mg, 0.86mmol)。将混合物在105℃下搅拌4小时。将反应混合物用H₂O (2mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x2mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x2mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法 (17-25% EtOAc/petrol) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=42%。

[1487] 步骤3. 2-[2-(乙基氨基)-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯. 将2-[2-[乙基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸乙酯 (500mg, 1.20mmol) 和TFA (5mL) 的混合物在70℃下在N₂下搅拌1小时。将残留物在减压下浓缩, 并且所得残留物通过柱色谱法 (25-50% EtOAc/petrol) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=42%。

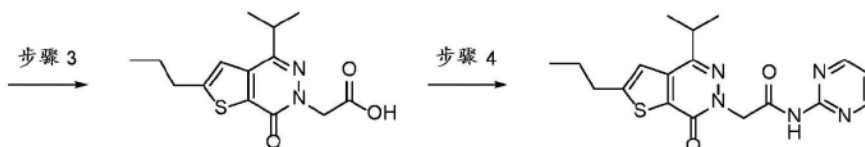
[1488] 步骤4. 2-[2-(乙基氨基)-4-甲基-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸嘧啶-2-基酯. 在25℃下在N₂下向2-[2-(乙基氨基)-4-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]乙酸 (110mg, 0.41mmol) 在ACN (1.5mL) 中的溶液中加入COMU (264mg, 0.62mmol)、嘧啶-2-胺 (78mg, 0.82mmol) 和NMM (45μL, 0.41mmol)。将混合物在50℃下搅拌4小时。将混合物用H₂O (2mL) 稀释, 并将所得混合物用乙酸乙酯 (3x2mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x2mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC (柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm; 流动相: [水 (NH₄HCO₃)-ACN]; B: 10-40%, 8min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=28%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.87 (s, 1H), 8.67 (d, J=5Hz, 2H), 7.59 (t, J=5Hz, 1H), 7.20 (t, J=5Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.21 (t, J=7Hz, 3H)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ

8.65 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.26-3.08 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。LC-MS (ESI): m/z : $[M+H]^+=345.2$ 。

[1489] 化合物99.2-[7-氧代-4-(丙-2-基)-2-丙基-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1490]



[1491] 步骤1.2-[7-氧代-2-(丙-1-烯-1-基)-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸乙酯.在25℃下在 N_2 下向2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸乙酯(中间体D4,400mg,1.11mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-丙-1-烯基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(281mg,1.67mmol)在二氧杂环己烷(3mL)和 H_2O (1mL)中的混合物中加入 Na_2CO_3 (236mg,2.23mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (163mg,0.22mmol)。将混合物在80℃下搅拌8小时。将反应混合物用 H_2O (3mL)稀释,并将所得混合物用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。合并的有机相用盐水(2x5mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩。残留物通过柱色谱法(20% EtOAc/petrol)纯化以得到作为黄色油的标题化合物。 $Y=98\%$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.55 (s,1H),6.85-6.75 (m,1H),6.53-6.42 (m,1H),4.89 (s,2H),4.20-4.11 (m,2H),3.32-3.26 (m,1H),1.90 (d, $J=7\text{Hz}$,3H),1.26 (d, $J=7\text{Hz}$,6H),1.23-1.18 (m,3H)。

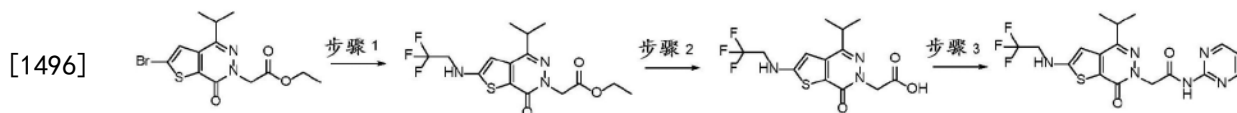
[1492] 步骤2.2-(4-异丙基-7-氧代-2-丙基-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸乙酯.在 N_2 下向2-[7-氧代-2-(丙-1-烯-1-基)-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸乙酯(0.35g,1.09mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中加入10% Pd/C(50wt%在水中,50mg)。将悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫数次。将该混合物在 H_2 (15psi)下在25℃下搅拌2小时。将该反应过滤,并将滤液在真空下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物。 $Y=91\%$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.46 (s,1H),4.89 (s,2H),4.15 (q, $J=7\text{Hz}$,2H),3.48-3.40 (m,1H),2.96 (t, $J=7\text{Hz}$,2H),1.73 (t, $J=7\text{Hz}$,2H),1.26 (d, $J=7\text{Hz}$,6H),1.20 (t, $J=7\text{Hz}$,3H),0.96 (t, $J=7\text{Hz}$,3H)。

[1493] 步骤3.2-(4-异丙基-7-氧代-2-丙基-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸.向2-(4-异丙基-7-氧代-2-丙基-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸乙酯(320mg,0.99mmol)在THF(4mL)和 H_2O (1mL)中的混合物中加入LiOH. H_2O (83mg,1.98mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。用2M HCl将该反应调节至pH~4,并将所得混合物用乙酸乙酯(3x3mL)萃取。合并的有机相用盐水(2x3mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物。 $Y=89\%$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 13.00 (br.s,1H),7.46 (s,1H),4.80 (s,2H),3.35-3.28 (m,1H),2.96 (t, $J=7\text{Hz}$,2H),1.73 (t, $J=7\text{Hz}$,2H),1.26 (d, $J=7\text{Hz}$,6H),0.96 (t, $J=7\text{Hz}$,3H)。

[1494] 步骤4.2-[7-氧代-4-(丙-2-基)-2-丙基-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-

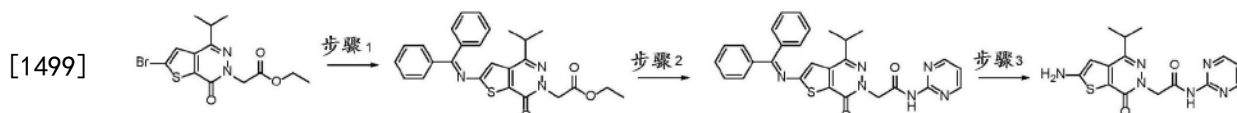
(嘧啶-2-基)乙酰胺.在25℃下向2-(4-异丙基-7-氧代-2-丙基-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基)乙酸(100mg,0.34mmol)和嘧啶-2-胺(39mg,0.41mmol)在ACN(2mL)中的混合物中加入COMU(218mg,0.51mmol)和NMM(56μL,0.51mmol)。将混合物在50℃下搅拌8小时。该反应在真空下浓缩。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:30-60%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=17%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.94(s,1H),8.68(d,J=5Hz,2H),7.47(s,1H),7.21(t,J=5Hz,1H),5.17(s,2H),3.35-3.25(m,1H),2.97(t,J=7Hz,2H),1.79-1.70(m,2H),1.26(d,J=7Hz,6H),0.95(t,J=7Hz,3H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ8.66(d,J=5Hz,2H),7.44(s,1H),7.20(t,J=5Hz,1H),5.15(s,2H),3.35-3.30(m,1H),2.96(t,J=7Hz,2H),1.79-1.70(m,2H),1.25(d,J=7Hz,6H),0.95(t,J=7Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=372.2。

[1495] 化合物100.2-[7-氧代-4-(丙-2-基)-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-6H,7H-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1497] 以类似于化合物95的方式制备。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.88(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),8.05(t,J=7Hz,1H),7.20(t,J=5Hz,1H),6.52(s,1H),5.09(s,2H),4.22-4.14(m,2H),3.19-3.12(m,1H),1.23(d,J=7Hz,6H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ8.65(d,J=5Hz,2H),7.19(t,J=5Hz,1H),6.50(s,1H),5.07(s,2H),4.18-4.11(m,2H),3.20-3.09(m,1H),1.22(d,J=7Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=427.1。

[1498] 化合物101.2-[2-氨基-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



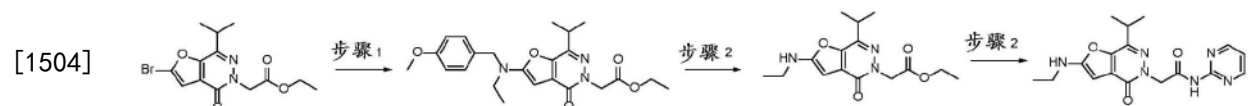
[1500] 步骤1.2-[2-(二苯亚甲基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸乙酯.在25℃下向2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基)乙酸乙酯(中间体D4,0.70g,1.95mmol)在二氧杂环己烷(7mL)中的溶液中加入Pd(OAc)₂(44mg,0.19mmol)、二苯甲酮亚胺(392μL,2.34mmol)、(5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-咕吨-4-基)-二苯基-磷烷(113mg,0.19mmol)和Cs₂CO₃(1.27g,3.90mmol)。将混合物在105℃下在N₂下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并用DCM(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(10-25% EtOAc/petrol)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=89%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.80-7.70(m,2H),7.65-7.55(m,4H),7.54-7.50(m,2H),7.45-7.32(m,3H),4.82(s,2H),4.12(q,J=7Hz,2H),3.30-3.22(m,1H),1.25-1.15(m,9H)。

[1501] 步骤2.2-[2-(二苯亚甲基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]-N-嘧啶-2-基-乙酰胺.在0℃下向2-[2-(二苯亚甲基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸乙酯(0.50g,1.09mmol)和嘧啶-2-胺(207mg,2.18mmol)在THF(5mL)中的

溶液中加入LiHMDS(1M在THF中,2.39mL,2.39mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。通过加入在0℃下的H₂O(5mL)而将反应混合物淬灭,然后将所得混合物用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。粗产物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:45-75%,8min)纯化并冻干以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=15%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.92(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),7.81-7.73(m,2H),7.64-7.57(m,4H),7.55-7.50(m,2H),7.43-7.36(m,3H),7.20(t,J=5Hz,1H),5.11(s,2H),3.35-3.25(m,1H),1.22(d,J=7Hz,6H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ8.63(d,J=5Hz,2H),7.77-7.67(m,2H),7.62-7.55(m,4H),7.53-7.47(m,2H),7.37-7.30(m,3H),7.18(t,J=5Hz,1H),5.06(s,2H),3.32-3.12(m,1H),1.19(d,J=7Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=509.2。

[1502] 步骤3.2-[2-氨基-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。在25℃下向2-[2-(二苯亚甲基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]-N-嘧啶-2-基-乙酰胺(0.20g,0.39mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入羟胺盐酸盐(93mg,1.34mmol)和乙酸钠(97mg,1.18mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去MeOH(2mL)。将残留物用H₂O(1mL)稀释,并将所得混合物用DCM(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];梯度:经8min 20-50% B)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=25%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.87(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),7.20(t,J=5Hz,1H),6.99(d,J=5Hz,1H),6.10(s,1H),5.07(s,2H),3.15-3.05(m,1H),1.21(d,J=7Hz,6H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ8.64(d,J=5Hz,2H),7.18(t,J=5Hz,1H),6.14(s,1H),5.04(s,2H),3.20-2.95(m,1H),1.20(d,J=7Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=345.2。

[1503] 化合物102.2-[2-(乙基氨基)-4-氧代-7-(丙-2-基)-4H,5H-呋喃并[2,3-d]吡嗪-5-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



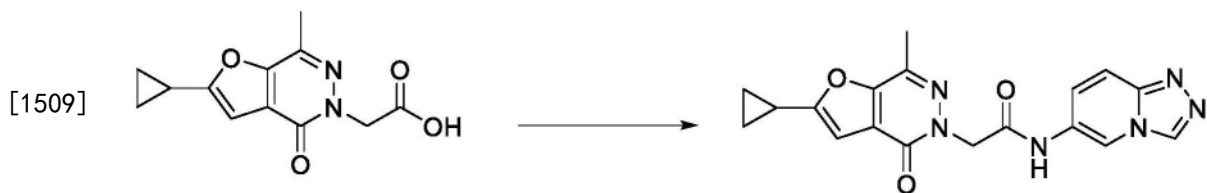
[1505] 步骤1.2-[2-[乙基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]吡嗪-5-基]乙酸乙酯。在25℃下向2-(2-溴-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]吡嗪-5-基)乙酸乙酯(中间体D5,670mg,1.95mmol)在二氧杂环己烷(10mL)中的溶液中加入N-[(4-甲氧基苯基)甲基]乙胺(0.97g,5.86mmol)、BINAP(122mg,0.20mmol)、Pd(OAc)₂(44mg,0.20mmol)和Cs₂CO₃(0.95g,2.93mmol)。将混合物在105℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释并用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(50%EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=36%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.26(d,J=9Hz,2H)6.91(d,J=9Hz,2H)5.64(s,1H)4.80(s,2H)4.52(s,2H)4.13(q,J=7Hz,2H)3.73(s,3H)3.43(q,J=7Hz,2H)3.20-3.05(m,1H)1.26(d,J=7Hz,6H)1.19(t,J=7Hz,3H)1.14(t,J=7Hz,3H)。

[1506] 步骤2.2-[2-(乙基氨基)-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]吡嗪-5-基]乙酸乙

酯.在25℃下向2-[2-[乙基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]乙酸乙酯(500mg,1.17mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(87μL,1.17mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-TLC(SiO₂,1:1EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=28%。

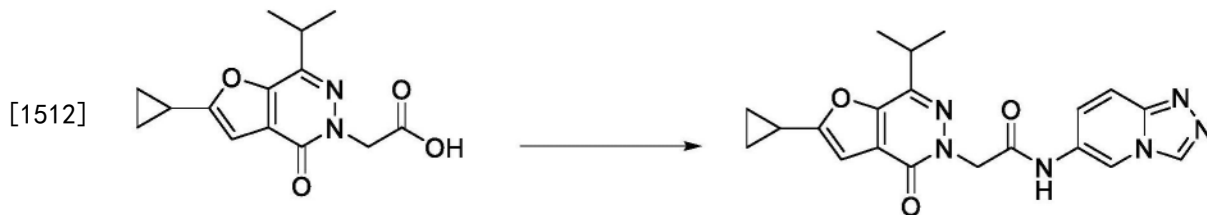
[1507] 步骤3.2-[2-(乙基氨基)-4-氧代-7-(丙-2-基)-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺.在0℃下向2-[2-(乙基氨基)-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]乙酸乙酯(80mg,0.26mmol)和嘧啶-2-胺(37mg,0.39mmol)在THF(1mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M在THF中,0.57mL,0.57mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(2mL)稀释并将所得混合物用EtOAc(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:20-50%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=31%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.86(s,1H)8.67(d,J=5Hz,2H)7.43(t,J=6Hz,1H)7.20(t,J=5Hz,1H)5.45(s,1H)5.09(s,2H)3.20-3.09(m,3H)1.28(d,J=7Hz,6H)1.18(t,J=7Hz,3H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O)δ8.65(d,J=5Hz,2H)7.19(t,J=5Hz,1H)5.45(s,1H)5.07(s,2H)3.22-3.07(m,3H)1.27(d,J=7Hz,6H)1.16(t,J=7Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=357.2。

[1508] 化合物103.2-{2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}-N-{[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}乙酰胺。



[1510] 以与化合物82类似的方式使用中间体D1和[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺制备以得到作为白色固体的标题化合物。Y=41%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.70(s,1H),9.38(d,J=2Hz,1H),8.43(s,1H),7.86(d,J=10Hz,1H),7.68-7.56(m,1H),6.81(s,1H),4.99(s,2H),2.45(s,3H),2.23-2.14(m,1H),1.11-1.04(m,2H),1.00-0.94(m,2H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O)δ9.38-9.32(m,1H),8.42(s,1H),7.83(d,J=10Hz,1H),7.64-7.58(m,1H),6.75(s,1H),4.97(s,2H),2.43(s,3H),2.22-2.13(m,1H),1.10-1.03(m,2H),0.97-0.90(m,2H)。LC-MS(ESI):m/z:[M+H]⁺=365.0。

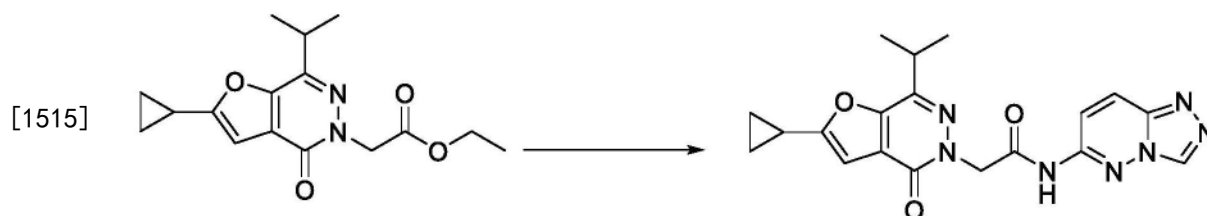
[1511] 化合物104.2-[2-环丙基-4-氧代-7-(丙-2-基)-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]-N-{[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}乙酰胺。



[1513] 在25℃下向2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸(中间体D6,100mg,0.36mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入HATU(275mg,0.72mmol)。将混合物在

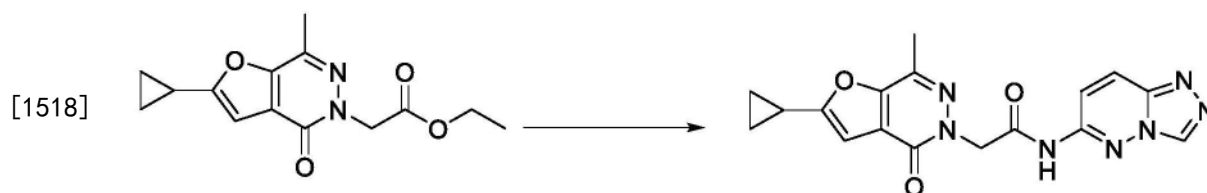
25℃下搅拌10分钟,然后在25℃下用[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-胺(97mg,0.72mmol)和DIPEA(126μL,0.72mmol)处理。将所得混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(1mL)稀释并将所得混合物用乙酸乙酯(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:35-65%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=85%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.69(s,1H),9.38(d,J=2Hz,1H),8.43(s,1H),7.86(d,J=10Hz,1H),7.62(dd,J=10,2Hz,1H),6.80(s,1H),4.98(s,2H),3.27-3.19(m,1H),2.26-2.16(m,1H),1.31(d,J=7Hz,6H),1.11-1.06(m,2H),0.99-0.94(m,2H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ9.32(d,J=2Hz,1H),8.40(s,1H),7.81(d,J=10Hz,1H),7.62(dd,J=10,2Hz,1H),6.80(s,1H),4.96(s,2H),3.26-3.14(m,1H),2.25-2.09(m,1H),1.26(d,J=7Hz,6H),1.10-1.06(m,2H),0.95-0.90(m,2H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=393.2。

[1514] 化合物105.2-[2-环丙基-4-氧代-7-(丙-2-基)-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]-N-{[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基}乙酰胺。



[1516] 在0℃下在N₂下向2-(2-环丙基-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯(关于合成参见中间体D6)(85mg,0.28mmol)和[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-胺(38mg,0.28mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M在THF中,0.61mL,0.61mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至0℃并通过加入H₂O(1mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:30-60%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=18%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.40(s,1H),9.51(s,1H),8.33(d,J=10Hz,1H),7.90(d,J=10Hz,1H),6.80(s,1H),5.03(s,2H),3.27-3.20(m,1H),2.26-2.13(m,1H),1.30(d,J=7Hz,6H),1.11-1.06(m,2H),0.99-0.94(m,2H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ9.47(s,1H),8.30(d,J=10Hz,1H),7.89(d,J=10Hz,1H),6.77(s,1H),5.02(s,2H),3.27-3.20(m,1H),2.26-2.14(m,1H),1.29(d,J=7Hz,6H),1.11-1.06(m,2H),0.98-0.91(m,2H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=394.0。

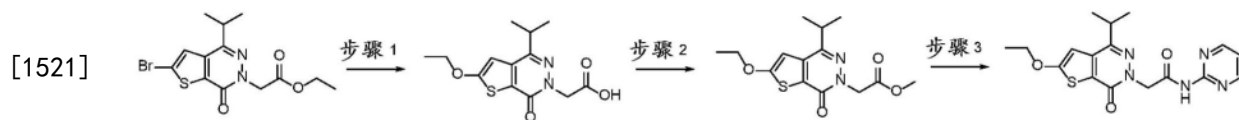
[1517] 化合物106.2-{2-环丙基-7-甲基-4-氧代-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基}-N-{[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基}乙酰胺。



[1519] 在0℃下向2-(2-环丙基-7-甲基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯(关

于合成参见中间体D1) (60mg, 0.22mmol) 和[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-6-胺(44mg, 0.33mmol)在THF(0.6mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M在THF中, 0.48mL, 0.48mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液(1mL)而将反应混合物淬灭并用乙酸乙酯(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10 μm ; 流动相: [水(NH_4HCO_3)-ACN]; B: 15-45%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=37%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.41 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.32 (d, J=10Hz, 1H), 7.91 (d, J=10Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 9.49 (s, 1H), 8.32 (d, J=10Hz, 1H), 7.90 (d, J=10Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 2H)。LC-MS (ESI): m/z: [M+H] $^+$ =366.0。

[1520] 化合物107.2-[2-乙氧基-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



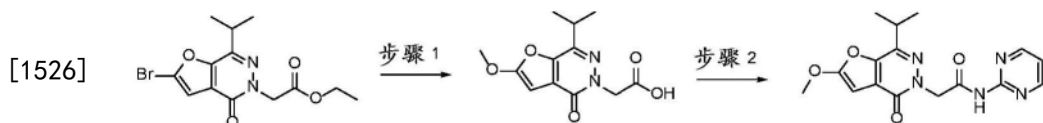
[1522] 步骤1.2-(2-乙氧基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸。在25℃下向2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸乙酯(中间体D4, 1.0g, 2.78mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中加入乙醇钠(379mg, 5.57mmol)和CuO(111mg, 1.39mmol)。将混合物在80℃下搅拌12小时。用 H_2O (10mL)将反应混合物淬灭, 并用DCM(3x10mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩。残留物通过柱色谱法(33% EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=81%。

[1523] 步骤2.2-(2-乙氧基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸甲酯。在25℃下向2-(2-乙氧基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸(670mg, 2.26mmol)在MeOH(7mL)中的溶液中加入TMSCl(29 μL , 0.23mmol)。将混合物在50℃下搅拌4小时。将反应混合物用 H_2O (8mL)稀释并用EtOAc(3x8mL)萃取。合并的有机层用盐水(8mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(33% EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=14%。

[1524] 步骤3.2-[2-乙氧基-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。在0℃下向2-(2-乙氧基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸甲酯(100mg, 0.32mmol)和嘧啶-2-胺(46mg, 0.48mmol)在THF(1mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M在THF中, 0.71mL, 0.71mmol)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用 H_2O (1mL)稀释并用EtOAc(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge Prep OBD C18150x40mm x 10 μm ; 流动相: [水(NH_4HCO_3)-ACN]; B: 30-60%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=18%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.93 (s, 1H), 8.68 (d, J=5Hz, 2H), 7.21 (t, J=5Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 1.42 (t, J=7Hz, 3H), 1.25 (d, J=7Hz, 6H)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.64 (d,

$J=5\text{Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.32 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 1.38 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.21 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+=374.2$ 。

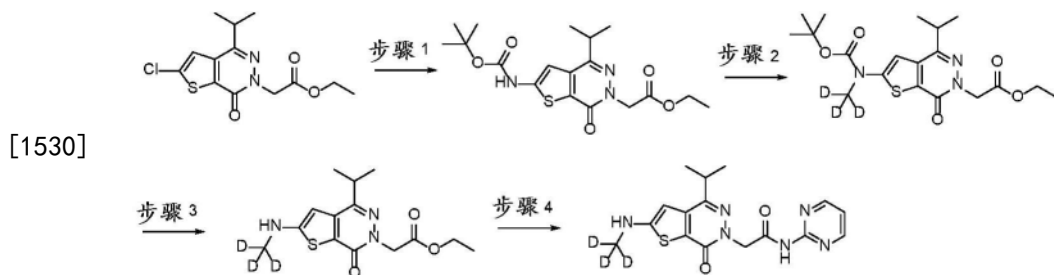
[1525] 化合物108.2-[2-甲氧基-4-氧代-7-(丙-2-基)-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1527] 步骤1.2-(7-异丙基-2-甲氧基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸。在25℃下向2-(2-溴-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯(500mg, 1.46mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入30%甲醇钠/MeOH(10.2mmol)和CuBr(63mg, 0.44mmol)。将混合物在回流下搅拌7小时。将反应混合物过滤,并用2M HCl将滤液调节至pH~3。将其在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Phenomenex Luna 80x30mm x 3 μm ;流动相:[水(HCl)-ACN];B:20-50%, 8min)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=35%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (br. s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 1H), 1.28-1.26 (m, 6H)。

[1528] 步骤2.2-[2-甲氧基-4-氧代-7-(丙-2-基)-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。在25℃下向2-(7-异丙基-2-甲氧基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸(80mg, 0.30mmol)在ACN(0.8mL)中的溶液中加入NMM(33 μL , 0.30mmol)、COMU(167mg, 0.39mmol)和嘧啶-2-胺(43mg, 0.45mmol)。将混合物在80℃下搅拌12小时。该反应混合物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10 μm ;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:20-50%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=14%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.67 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H), 7.20 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 1.28-1.27 (m, $J=7\text{Hz}$, 6H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.65 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.20-3.09 (m, 1H), 1.27-1.25 (m, 6H)。LCMS (ESI): m/z : $[M+H]^+=344.1$ 。

[1529] 化合物109.2-{2-三氘代甲基氨基-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基}-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1531] 步骤1.2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸乙酯。在25℃下向2-(2-氯-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸乙酯(中间体D7, 2.0g, 6.35mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(4.14g, 12.7mmol)、氨基甲酸叔丁酯(893mg, 7.62mmol)、Pd₂(dba)₃(58mg, 64 μmol)和(5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-咕吨-4-基)-二苯基-磷烷(110mg, 0.19mmol)。将混合物在105℃下搅拌3小时。将反应混合物

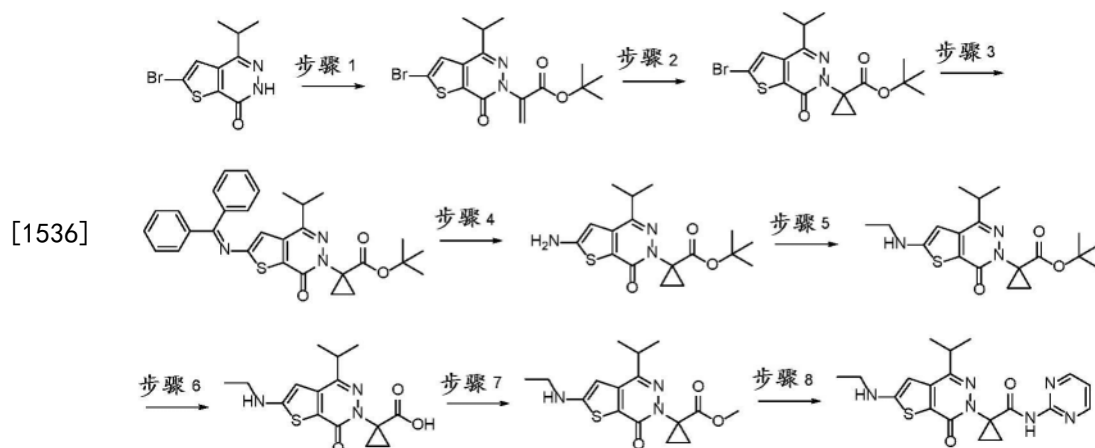
用H₂O (20mL) 稀释并用EtOAc (3x20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法纯化 (10-33% EtOAc/petrol) 以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=44%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.26-1.19 (m, 9H)。

[1532] 步骤2.2-[2-[叔丁氧基羰基(三氘代甲基)氨基]-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸乙酯。在25℃下向2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸乙酯 (500mg, 1.26mmol) 在DMF (40mL) 和THF (10mL) 中的溶液中加入Cs₂CO₃ (824mg, 2.53mmol) 和三氘代(碘) 甲烷 (94μL, 1.52mmol)。将混合物在80℃下搅拌5小时。将反应混合物用H₂O (1mL) 稀释并用EtOAc (3x1mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (1mL) 洗涤, 经Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法 (10-33% EtOAc/petrol) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=77%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.06 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.24-4.08 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.25 (d, J=7Hz, 6H), 1.20 (t, J=7Hz, 3H)。

[1533] 步骤3.2-[4-异丙基-7-氧代-2-(三氘代甲基氨基)噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸乙酯。将2-[2-[叔丁氧基羰基(三氘代甲基)氨基]-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸乙酯 (400mg, 0.97mmol) 和4MHC1/EtOAc (4mL) 的混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到作为黄色油的标题化合物, 按原样使用。

[1534] 步骤4.2-{2-三氘代甲基氨基-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基}-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。在0℃下向2-[4-异丙基-7-氧代-2-(三氘代甲基氨基)噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸乙酯 (70mg, 0.20mmol) 和嘧啶-2-胺 (32mg, 0.34mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中加入LiHMDS (1M在THF中, 0.49mL, 0.49mmol) 并将混合物在0℃下搅拌1小时。该混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (1mL) 淬灭并用H₂O (1mL) 稀释。所得混合物用EtOAc (3x1mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (1mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC (柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 5-45%, 8min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=25%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.67 (d, J=5Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.20 (t, J=5Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.23-3.07 (m, 1H), 1.23 (d, J=7Hz, 6H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.64 (d, J=5Hz, 2H), 7.50 (s, 0.1H), 7.19 (t, J=5Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.21-3.07 (m, 1H), 1.21 (d, J=7Hz, 6H)。LC-MS (ESI): m/z: [M+H]⁺=362.1。

[1535] 化合物110.1-[2-(乙基氨基)-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]-N-(嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。



[1537] 步骤1. 2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)丙-2-烯酸叔丁酯. 在0℃下在N₂下向2-溴-4-异丙基-6H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-酮(中间体C19, 2.0g, 7.32mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入PPh₃(960mg, 3.66mmol)和丙-2-炔酸叔丁酯(1.51mL, 11.0mmol)。将混合物在25℃下搅拌3小时。通过加入H₂O(20mL)而将反应混合物淬灭并用DCM萃取(3x20mL)。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法纯化(25% EtOAc/petrol)以得到作为白色固体的标题化合物。Y=68%。

[1538] 步骤2. 1-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)环丙烷甲酸叔丁酯. 在25℃下在N₂下向碘代三甲基氧化铈(1.10g, 5.01mmol)在DMSO(10mL)中的溶液中加入NaH(60%在矿物油中, 200mg, 5.01mmol)。将混合物在25℃下搅拌40分钟。该混合物用2-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)丙-2-烯酸叔丁酯(1.0g, 2.50mmol)处理,然后在25℃下搅拌1小时。通过加入H₂O(10mL)将反应混合物淬灭,并将所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱法(25% EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=34%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.96(s, 1H), 3.33-3.31(m, 1H), 1.72-1.63(m, 2H), 1.52-1.44(m, 2H), 1.30(s, 9H), 1.24(d, J=7Hz, 6H)。

[1539] 步骤3. 1-[2-(二苯亚甲基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸叔丁酯. 在25℃下在N₂下向1-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)环丙烷甲酸叔丁酯(530mg, 1.28mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(585mg, 1.80mmol)、BINAP(80mg, 128μmol)、Pd(OAc)₂(29mg, 128μmol)和二苯甲酮亚胺(258μL, 1.54mmol)。将混合物在105℃下搅拌12小时。通过加入H₂O(5mL)将反应混合物淬灭,并将所得混合物用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(25% EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=62%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.76-7.37(m, 11H), 3.28-3.19(m, 1H), 1.67-1.58(m, 2H), 1.46-1.38(m, 2H), 1.29(s, 9H), 1.22(d, J=7Hz, 6H)。

[1540] 步骤4. 1-(2-氨基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)环丙烷甲酸叔丁酯. 在25℃下在N₂下向1-[2-(二苯亚甲基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸叔丁酯(410mg, 0.80mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入乙酸钠(131mg, 1.60mmol)和羟胺盐酸盐(277mg, 4.0mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。通过加入H₂O

(5mL) 将反应混合物淬灭,并用EtOAc (3x5mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法 (25% EtOAc/petrol) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ6.97 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.13-2.95 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.21 (d, J=7Hz, 6H)。

[1541] 步骤5.1-[2-(乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸叔丁酯。向1-[2-(乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸叔丁酯 (100mg, 286μmol) 在DCE (3mL) 中的溶液中加入乙醛 (40%在水中, 60μL, 0.43mmol) 和乙酸 (41μL, 0.72mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时,然后用sodium triacetoxyboranuide (121mg, 0.57mmol) 处理。将混合物在25℃下搅拌另外1小时。通过加入H₂O (1mL) 将反应混合物淬灭,并用EtOAc (3x1mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (1mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-TLC (SiO₂, 1:1石油醚/乙酸乙酯) 纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=56%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.53 (t, J=5Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.25-1.17 (m, 9H)。

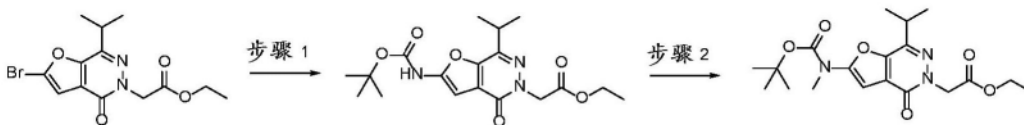
[1542] 步骤6.1-[2-(乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸叔丁酯。在25℃下向1-[2-(乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸叔丁酯 (110mg, 0.29mmol) 在DCM (0.5mL) 中的溶液中加入TFA (0.5mL, 6.75mmol)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O (1mL) 稀释,并将所得混合物用EtOAc (3x1mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (1mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=96%。

[1543] 步骤7.1-[2-(乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸甲酯。在25℃下向1-[2-(乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸 (85mg, 0.26mmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液中加入TMSCl (3.4μL, 26μmol)。将混合物在50℃下搅拌4小时。通过加入H₂O (1mL) 将反应混合物淬灭,并将所得混合物用EtOAc (3x1mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (1mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=96%。

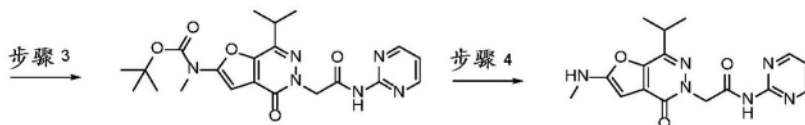
[1544] 步骤8.1-[2-(乙基氨基)-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。在25℃下向1-[2-(乙基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸甲酯 (85mg, 0.25mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中加入嘧啶-2-胺 (36mg, 0.38mmol)。将混合物冷却至0℃并用LiHMDS (1M在THF中, 0.56mL, 0.56mmol) 处理。将混合物在25℃下在N₂下搅拌12小时。通过加入H₂O (1mL) 将反应混合物淬灭,并将所得混合物用EtOAc (3x1mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (1mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC (柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:20-50%,8min) 纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物环丙烷甲酰胺。Y=15%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.81 (s, 1H), 8.65 (d, J=5Hz, 2H), 7.58 (t, J=5Hz, 1H), 7.21 (t, J=5Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.25 (d, J=7Hz, 6H), 1.20 (t, J=7Hz, 3H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ8.61 (d, J=5Hz, 2H), 7.19 (t, J=5Hz, 1H), 6.11 (s,

1H), 3.17-3.15 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7Hz, 6H), 1.17 (t, J = 7Hz, 3H)。LCMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ = 399.2。

[1545] 化合物111.2-[2-(甲基氨基)-4-氧代-7-(丙-2-基)-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



[1546]



[1547] 步骤1.2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]乙酸乙酯。在25℃下向氨基甲酸叔丁酯(205mg, 1.75mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(0.95g, 2.92mmol)、2-(2-溴-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基)乙酸乙酯(中间体D5, 0.50g, 1.46mmol)、Pd₂(dba)₃(13mg, 15μmol)和Xantphos(25mg, 44μmol)。将混合物在105℃下在N₂下搅拌7小时。将反应混合物用H₂O(3mL)稀释并用DCM(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-TLC(SiO₂, 1:1石油醚/乙酸乙酯)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=45%。

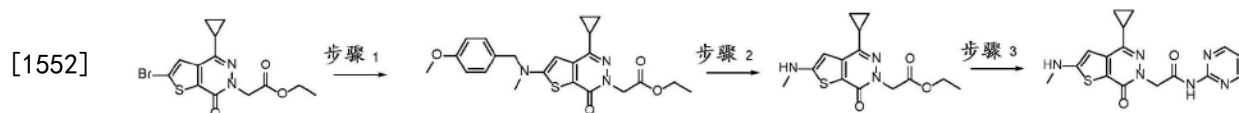
[1548] 步骤2.2-[2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]乙酸乙酯。在25℃下向2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]乙酸乙酯(0.20g, 0.53mmol)在DMF(16mL)和THF(4mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(515mg, 1.58mmol)。将混合物搅拌0.5小时,然后用CH₃I(43μL, 0.69mmol)处理。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。通过加入H₂O(5mL)将反应混合物淬灭并用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5x5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-TLC(SiO₂, 1:1石油醚/乙酸乙酯)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=82%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ6.67(s, 1H), 4.87(s, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 3.26-3.18(m, 1H), 1.47(s, 9H), 1.31(d, J=7Hz, 6H), 1.20(t, J=7Hz, 3H)。

[1549] 步骤3.N-[7-异丙基-4-氧代-5-[2-氧代-2-(嘧啶-2-基氨基)乙基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-2-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯。在0℃下在N₂下向2-[2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-7-异丙基-4-氧代-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]乙酸乙酯(0.18g, 0.46mmol)和嘧啶-2-胺(52mg, 0.55mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M在THF中, 1.0mL, 1.0mmol)。将混合物在25℃下在N₂下搅拌2小时。通过加入在0℃下的H₂O(3mL)而将反应混合物淬灭,并将所得混合物用EtOAc(3x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-TLC(SiO₂, 乙酸乙酯)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=49%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.93(s, 1H), 8.68(d, J=5Hz, 2H), 7.20(t, J=5Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 5.16(s, 2H), 3.31(s, 3H), 3.25-3.19(m, 1H), 1.47(s, 9H), 1.31(d, J=7Hz, 6H)。

[1550] 步骤4.2-[2-(甲基氨基)-4-氧代-7-(丙-2-基)-4H,5H-呋喃并[2,3-d]哒嗪-5-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。在25℃下向N-[7-异丙基-4-氧代-5-[2-氧代-2-(嘧啶-2-基氨基)-

基)乙基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-2-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.20mmol)在TFE(1mL)中的溶液中加入TMSCl(50 μ L,0.39mmol)。将混合物在25℃下搅拌15分钟。将反应混合物逐滴添加到冰冷的饱和Na₂CO₃水溶液中,并将所得混合物用EtOAc(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10 μ m;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:10%-40%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=20%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.86(s,1H),8.66(d,J=5Hz,2H),7.36(q,J=5Hz,1H),7.19(t,J=5Hz,1H),5.43(s,1H),5.09(s,2H),3.14-3.06(m,1H),2.78(d,J=5Hz,3H),1.27(d,J=7Hz,6H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ 8.65(d,J=5Hz,2H),7.19(t,J=5Hz,1H),5.44(s,1H),5.08(s,2H),3.16-3.04(m,1H),2.78(s,3H),1.26(d,J=7Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=343.2。

[1551] 化合物112.2-[4-环丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



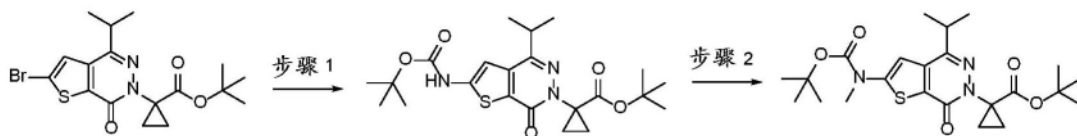
[1553] 步骤1.2-[4-环丙基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-氨基]-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸乙酯。在25℃下在N₂下向2-(2-溴-4-环丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)乙酸乙酯(780mg,2.18mmol)在二氧杂环己烷(8mL)中的溶液中加入Pd(OAc)₂(49mg,218 μ mol)、BINAP(136mg,218 μ mol)、Cs₂CO₃(2.13g,6.55mmol)和1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-甲胺(660mg,4.37mmol)。将混合物在105℃下搅拌3小时。将反应混合物用H₂O(8mL)稀释并用乙酸乙酯(3x8mL)萃取。合并的有机层用盐水(8mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(50% EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=43%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.26(d,J=9Hz,2H),6.93(d,J=9Hz,2H),6.46(s,1H),4.75(s,2H),4.60(s,2H),4.12(q,J=7Hz,2H),3.73(s,3H),3.10(s,3H),2.25-2.14(m,1H),1.17(t,J=7Hz,3H),0.96-0.81(m,4H)。

[1554] 步骤2.2-[4-环丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸乙酯。将2-[4-环丙基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-氨基]-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸乙酯(201mg,0.47mmol)和TFA(2mL)的混合物在70℃下在N₂下搅拌2小时。该混合物用饱和Na₂CO₃水溶液调节至pH~9并用乙酸乙酯(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(50% EtOAc/petrol)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物。Y=83%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.62(q,J=5Hz,1H),6.23(s,1H),4.74(s,2H),4.12(q,J=7Hz,2H),2.86(d,J=5Hz,3H),2.20-2.14(m,1H),1.17(t,J=7Hz,3H),0.95-0.89(m,2H),0.86-0.81(m,2H)。

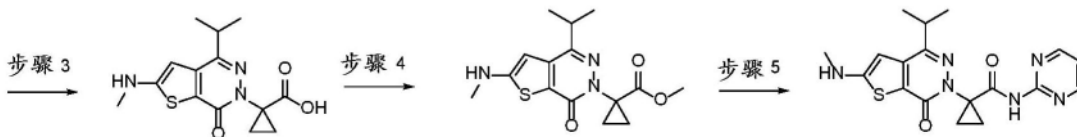
[1555] 步骤3.2-[4-环丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。在0℃下在N₂下向2-[4-环丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]乙酸乙酯(100mg,325 μ mol)和嘧啶-2-胺(46mg,0.49mmol)在THF(1mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M在THF中,0.72mL,0.72mmol)。将混合物在25℃下搅拌3小时。通过加入在0℃下的H₂O(1mL)而将反应混合物淬灭,并将所得混合物用乙酸乙酯(3x1mL)萃取。合

并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10 μm ;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B:10-50%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=23\%$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.85(s,1H),8.66(d, $J=5\text{Hz}$,2H),7.59(d, $J=5\text{Hz}$,1H),7.19(t, $J=5\text{Hz}$,1H),6.23(s,1H),5.02(s,2H),2.87(d, $J=5\text{Hz}$,3H),2.18-2.15(m,1H),0.92-0.84(m,4H)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.65(d, $J=5\text{Hz}$,2H),7.19(t, $J=5\text{Hz}$,1H),6.23(s,1H),5.01(s,2H),2.85(s,3H),2.21-2.09(m,1H),0.95-0.85(m,2H),0.85-0.75(m,2H)。LCMS(ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=357.1$ 。

[1556] 化合物113.1-[2-(甲基氨基)-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。



[1557]



[1558] 步骤1.1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸叔丁酯。在25℃下在 N_2 下向1-(2-溴-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基)环丙烷甲酸叔丁酯(关于合成参见化合物110)(100mg,0.24mmol)在甲苯(1mL)中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (158mg,0.48mmol)、(5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-咕吨-4-基)-二苯基-磷烷(4.2mg,7.3 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.2mg,2.4 μmol)和氨基甲酸叔丁酯(34mg,0.29mmol)。将混合物在90℃下搅拌3小时。将混合物用 H_2O (1mL)稀释并用乙酸乙酯(3x1mL)萃取,合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(25% EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=46\%$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.27(s,1H),6.80(s,1H),3.20-3.12(m,1H),1.68-1.62(m,2H),1.51(s,9H),1.47-1.42(m,2H),1.30(s,9H),1.24(d, $J=7\text{Hz}$,6H)。

[1559] 步骤2.1-[2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸叔丁酯。在25℃下在 N_2 下向1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸叔丁酯(120mg,0.27mmol)在DMF(12mL)和THF(3mL)中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (261mg,0.80mmol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后用MeI(22 μL ,0.35mmol)处理。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物用 H_2O (2mL)稀释并用乙酸乙酯(3x2mL)萃取。合并的有机层用盐水(2mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(25% EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=97\%$ 。

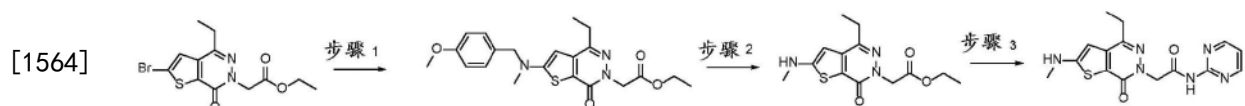
[1560] 步骤3.1-[4-异丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸。在25℃下在 N_2 下向1-[2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸叔丁酯(110mg,0.24mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TFA

(0.5mL)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用H₂O(1mL)稀释并用乙酸乙酯(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(33%EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=96%。

[1561] 步骤4.1-[4-异丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸甲酯。在25℃下向1-[4-异丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸(50mg,0.16mmol)在MeOH(0.5mL)中的溶液中加入TMSCl(2.1μL,16μmol)。将混合物在50℃下搅拌4小时。将混合物用H₂O(1mL)稀释并用乙酸乙酯(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物。Y=96%。

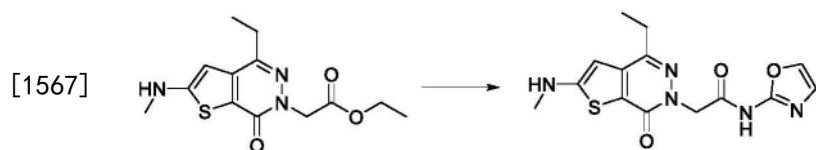
[1562] 步骤5.1-[2-(甲基氨基)-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺。在25℃下在N₂下向1-[4-异丙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]环丙烷甲酸甲酯(50mg,0.16mmol)在THF(2.6mL)中的溶液中加入嘧啶-2-胺(22mg,0.23mmol)。将反应混合物冷却至0℃并用LiHMDS(1M在THF中,0.34mL,0.34mmol)处理。将混合物在25℃下搅拌2小时。通过加入在0℃下的H₂O(1mL)而将反应混合物淬灭,并将所得混合物用乙酸乙酯(3x1mL)萃取。合并的有机层用盐水(1mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B:25-55%,8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=26%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.81(s,1H),8.65(d,J=5Hz,2H),7.58-7.56(m,1H),7.21(t,J=5Hz,1H),6.10(s,1H),3.20-3.10(m,1H),2.85(d,J=5Hz,3H),1.79-1.73(m,2H),1.44-1.38(m,2H),1.26(d,J=7Hz,6H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ8.59(d,J=5Hz,2H),7.19(t,J=5Hz,1H),6.10(s,1H),3.12(q,J=7Hz,1H),2.82(s,3H),1.81-1.71(m,2H),1.48-1.36(m,2H),1.22(d,J=7Hz,6H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=385.2。

[1563] 化合物114.2-[4-乙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺。



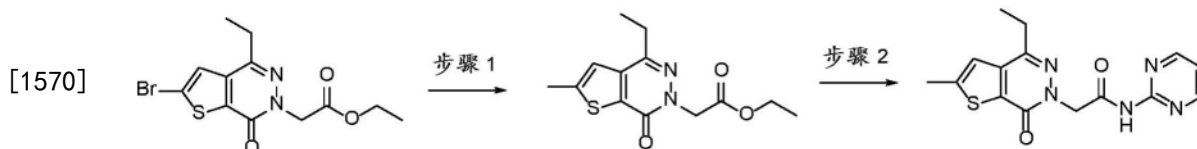
[1565] 以类似于化合物112的方式使用中间体D9制备以得到作为白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.87(s,1H),8.67(d,J=5Hz,2H),7.58(q,J=5Hz,1H),7.20(t,J=5Hz,1H),6.06(s,1H),5.08(s,2H),2.86(d,J=5Hz,3H),2.74(q,J=8Hz,2H),1.20(t,J=8Hz,3H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ8.67(d,J=5Hz,2H),7.19(t,J=5Hz,1H),6.06(s,1H),5.07(s,2H),2.85(s,3H),2.71(q,J=8Hz,2H),1.19(t,J=8Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z:[M+H]⁺=345.1。

[1566] 化合物115.2-[4-乙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]哒嗪-6-基]-N-(1,3-噁唑-2-基)乙酰胺。



[1568] 在25℃下向2-[4-乙基-2-(甲基氨基)-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基]乙酸乙酯(关于合成参见化合物114)(200mg, 0.68mmol)在THF(3mL)中的溶液中加入噁唑-2-胺(85mg, 1.02mmol)。将混合物冷却至0℃并用LiHMDS(1M在THF中, 1.49mL, 1.49mmol)处理。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物用H₂O(3mL)稀释并用EtOAc(3x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(3mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 10-50%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=13%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.52(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.59(q, J=5Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 6.06(s, 1H), 4.91(s, 2H), 2.86(d, J=5Hz, 3H), 2.74(q, J=8Hz, 2H), 1.20(t, J=8Hz, 3H)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.82(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.06(s, 1H), 4.90(s, 2H), 2.84(s, 3H), 2.72(q, J=8Hz, 2H), 1.18(t, J=8Hz, 3H)。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=334.1。

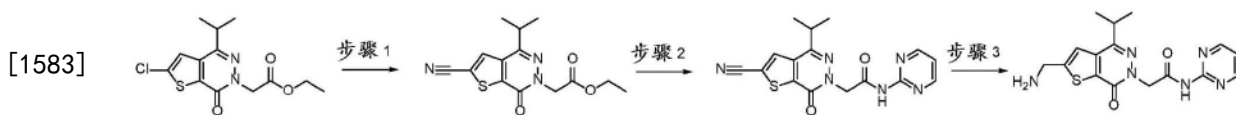
[1569] 化合物116.2-{4-乙基-2-甲基-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基}-N-(1,3-噁唑-2-基)乙酰胺。



[1571] 步骤1.2-(4-乙基-2-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基)乙酸乙酯。在25℃下在N₂下向2-(2-溴-4-乙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基)乙酸乙酯(中间体D9, 500mg, 1.45mmol)在DME(12.5mL)和H₂O(2.5mL)中的溶液中加入2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane(405μL, 2.90mmol)、K₃PO₄(922mg, 4.35mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(59mg, 72μmol)。将混合物在90℃下搅拌12小时。将反应混合物用H₂O(15mL)稀释, 并将所得混合物用EtOAc(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法(50% EtOAc/petrol)纯化以得到作为白色固体的标题化合物。Y=15%。

[1572] 步骤2.2-{4-乙基-2-甲基-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基}-N-(1,3-噁唑-2-基)乙酰胺。在25℃下向2-(4-乙基-2-甲基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基)乙酸乙酯(50mg, 0.18mmol)在THF(2.5mL)中的溶液中加入噁唑-2-胺(25mg, 0.27mmol)。将混合物冷却至0℃并用LiHMDS(1M在THF中, 0.39mL, 0.39mmol)处理。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物用H₂O(3mL)稀释并用EtOAc(3x3mL)萃取。合并的有机层用盐水(3mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10μm; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B: 20-60%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。Y=9%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.94(s, 1H), 8.68(d, J=5Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 7.20(t, J=5Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 2.86(q, J=8Hz, 2H), 2.66(s, 3H), 1.23(t, J=8Hz, 3H)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.68(d, J=5Hz, 2H), 7.38(s, 1H), 7.20(t, J=5Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 2.85(q, J=8Hz, 2H), 2.65(s, 3H), 1.22(t, J=8Hz, 3H)。LCMS(ESI): m/z: [M+H]⁺=330.1。

[1573] 化合物117.2-{2,4-二甲基-7-氧代-6H,7H-噻吩并[2,3-d]呋喃-6-基}-N-(噁唑-2-基)乙酰胺。



[1584] 步骤1. 2-(2-氰基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)乙酸乙酯. 在25℃下向2-(2-氯-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)乙酸乙酯(中间体D7, 2.0g, 6.35mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (887 μL , 14.0mmol)、DPPF(352mg, 0.64mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (291mg, 0.32mmol)。将混合物在140℃下搅拌2小时。通过在0℃下的 H_2O (20mL)将反应混合物淬灭,并将所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过柱色谱法纯化(50%EtOAc/petrol)以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=52\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.73(s, 1H), 4.95(s, 2H), 4.16(q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.45-3.36(m, 1H), 1.35-1.16(m, 9H)。

[1585] 步骤2. 2-(2-氰基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)-N-嘧啶-2-基-乙酰胺. 在0℃下在 N_2 下向2-(2-氰基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)乙酸乙酯(0.60g, 1.96mmol)和嘧啶-2-胺(280mg, 2.95mmol)在THF(6mL)中的溶液中加入LiHMDS(1M在THF中, 4.32mL, 4.32mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用 H_2O (8mL)稀释并用EtOAc(3x8mL)萃取。合并的有机层用盐水(8mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 250x50mm x 10 μm ; 流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN]; B:20-50%, 10min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=43\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.00(s, 1H) 8.84-8.58(m, 3H) 7.21(t, $J=5\text{Hz}$, 1H) 5.23(s, 2H) 3.45-3.36(m, 1H) 1.27(d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

[1586] 步骤3. 2-[2-(氨基甲基)-7-氧代-4-(丙-2-基)-6H,7H-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基]-N-(嘧啶-2-基)乙酰胺. 在 N_2 下向2-(2-氰基-4-异丙基-7-氧代-噻吩并[2,3-d]吡嗪-6-基)-N-嘧啶-2-基-乙酰胺(200mg, 0.56mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中加入雷尼镍(100mg)和25% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.74mL, 11.3mmol)。将悬浮液脱气并用 H_2 吹扫3次。将混合物在 H_2 (15psi)下在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩以得到残留物。残留物通过prep-HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150x40mm x 10 μm ; 流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN]; B:10-40%, 8min)纯化并冻干以得到作为白色固体的标题化合物。 $Y=3\%$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.80(br.s, 1H), 8.68(d, $J=5\text{Hz}$, 2H), 7.50(s, 1H), 7.21(t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 5.17(s, 2H), 4.06(s, 2H), 3.30-3.25(m, 1H), 1.27(d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.66(d, $J=5\text{Hz}$, 2H), 7.49(s, 1H), 7.20(t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 5.15(s, 2H), 4.04(s, 2H), 3.23-3.34(m, 1H), 1.19-1.32(m, 6H)。LCMS(ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=359.1$ 。

[1587] 示例性化合物的生物活性

[1588] 使用本文所述的分析法测定本公开的化合物的生物活性。

[1589] PBMC IC50测定分析. 测试本公开的化合物在外周血单个核细胞(PBMC)中对NLRP3活化后的IL-1 β 释放的抑制活性。

[1590] 方案A. 通过在Histopaque-1077(Sigma, 目录号10771)上的密度梯度离心从血沉棕黄层中分离PBMC。将分离的细胞接种到96孔板的孔中并用脂多糖(LPS)培养3小时。在培养基更换后,加入本公开的化合物(每孔一种化合物)并将细胞培养30分钟。接着,用ATP

(5mM) 或尼日利亚菌素 (10 μ M) 刺激细胞1小时, 并从孔中收集细胞培养基以供进一步分析。

[1591] 通过使用IL-1 β 酶联免疫吸附测定法 (ELISA) Ready-SET-Go!, eBioscience cat.No.88-7261-88定量检测培养基中的IL-1 β , 测定释放到培养基中的IL-1 β 。简言之, 在第一步骤中, 高亲和力结合板 (Corning, Costar 9018或NUNC Maxisorp Cat No.44-2404) 用试剂盒中包含的特异性捕获抗体 (抗人IL-1 β ref.14-7018-68) 在4 $^{\circ}$ C下包被整夜。随后, 板在室温 (rt) 下用封闭缓冲液封闭1小时, 并在用缓冲液 (含0.05% Tween-20的PBS) 洗涤后用蛋白质标准品和培养基培养。在室温下培养2小时后, 洗涤板并用试剂盒中包含的生物素化检测抗体 (抗人IL-1 β Biotin ref.33-7110-68) 在室温下培养1小时。洗涤板并用HRP-链霉亲和素在室温下培养30分钟并再次洗涤。在加入3,3',5,5'-四甲基联苯胺过氧化物酶 (TMB) 后发展信号直至出现颜色, 并用2M H₂SO₄停止反应。使用微孔板分光光度计 (BioTek) 检测在450nm的信号。IL-1 β ELISA的检测范围是2-150ng/ml。

[1592] 方案B. 通过在Histopaque-1077 (Sigma, 目录号10771) 上的密度梯度离心从血沉棕黄层中分离PBMC。将分离的细胞接种到96孔板的孔中 (280,000个细胞/孔) 并用脂多糖 (LPS, 1 μ g/ml, 由1mg/ml储液稀释1000x) 培养3小时。加入本公开的化合物 (每孔一种化合物) 并将细胞培养30分钟。接着, 用ATP (5mM最终浓度, 由100mM储液稀释20x) 刺激细胞1小时, 并从孔中收集细胞培养基以供进一步分析。

[1593] 通过使用HTRF[®], CisBio cat.No.62HIL1BPEH定量检测培养基中的IL-1 β , 测定释放到培养基中的IL-1 β 。简言之, 将细胞培养上清液直接分配到含有用HTRF[®]供体和受体标记的抗体的检测板中。使用微孔板分光光度计 (BMG) 检测在655nm和620nm的信号。IL-1 β HTRF[®]的检测范围是39-6500pg/ml。

[1594] 使用Graph Pad Prism软件进行IC₅₀值的测定并且本公开的化合物的测得IC₅₀值显示在下表A中 (“++++”是指<0.1 μ M; “++++”是指 $\geq$ 0.1 μ M并<1 μ M; “+++”是指 $\geq$ 1并<3 μ M; “++”是指 $\geq$ 3并<10 μ M; “+”是指 $\geq$ 10并<50 μ M)。这些结果表明本公开的化合物能够抑制在炎症小体活化后的IL-1 β 释放。

[1595] 表A

[1596]

化合物 No	PBMC IC50, μM
1	++
2	+++
3	++
4	++
5	+++
6	+
7	+++
8	++++
9	+
10	+++
11	+++
12	++++
13	+
14	+
15	++++
16	++++
17	++++

化合物 No	PBMC IC50, μM
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	++++
24	+++++
25	+++
26	++++
27	++++
28	++++
29	++++
30	++
31	+++
32	++++
33	++++
34	+++

[1597]

化合物 No	PBMC IC50, μM
35	++++
36	+++++
40	+++
42	++++
43	++++
46	+++
47	++++
50	+++
51	++++
54	++++
55	++++
59	++++
60	++++
61	+++
62	++++
63	++++
64	++++
65	++++
66	++
67	++++
68	+++
69	++++
70	+
71	+++
72	++++
73	++++
74	+++
75	++++
76	++++

化合物 No	PBMC IC50, μM
77	+++++
78	+++++
79	++++
80	++++
81	++++
82	++++
83	++++
84	++++
85	+++
86	++++
87	+++
88	++++
89	++++
90	++++
91	++++
92	++++
93	++++
94	+++++
95	++++
96	+
97	++
98	+++
99	++++
100	+++
101	+++
102	++++
103	+++
104	++++
105	++++

[1598]

化合物 No	PBMC IC50, μM
106	++++
107	+++
108	++
109	+++++
110	++
111	++++
112	++++
113	+

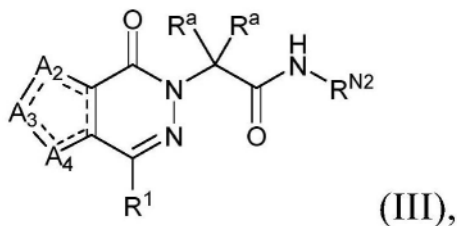
化合物 No	PBMC IC50, μM
114	++++
115	++++
116	+++
117	+++
118	+++
119	+++
120	+

[1599] 等同原则

[1600] 在上文所附的说明书中阐述本公开的一个或多个实施方案的细节。尽管在本公开的实践或测试中可以使用与本文所述的那些类似或等效的任何方法和材料,但现在描述了优选方法和材料。本公开的其它特征、目的和优点将从说明书和权利要求书中显而易见。在说明书和所附权利要求书中,单数形式包括复数对象,除非上下文另有明确规定。除非另行定义,本文使用的所有技术和科学术语具有如本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义。本说明书中引用的所有专利和出版物经此引用并入本文。

[1601] 上述说明书仅用于举例说明并且无意将本公开限制于所公开的确切形式,而是受所附权利要求书限制。

1. 式 (III) 的化合物:



或其前药、溶剂合物或可药用盐, 其中:

各 独立地为单键或双键, 视化合价所允许;

A_2 是 CR^2 、 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 视化合价所允许;

A_3 是 CR^2 、 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 视化合价所允许;

A_4 是 CR^2 、 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 视化合价所允许;

其中 A_2 、 A_3 或 A_4 的至少一个是 N 、 NR^{2a} 、 O 或 S , 其中当 A_2 是 S 时, A_4 是 CR^2 、 NR^{2a} 、 O 或 S ;

R^1 是 H 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$, 其中所述 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 任选被一个或多个 R^{1S} 取代;

各 R^{1S} 独立地为卤素、氰基、 $-OH$ 或 $C_1-C_6\text{烷基}$;

各 R^2 独立地为 H 、卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或 5-至10-元杂芳基, 其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或 5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{2S} 取代,

或两个 R_2 与它们连接至的原子一起形成 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 或 3-至12-元杂环烷基, 其中所述 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 或 3-至12-元杂环烷基任选被一个或多个 R^{2S} 取代;

各 R^{2S} 独立地为卤素、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$;

各 R^{2a} 独立地为 H 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤烷基}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 或 $-(CH_2)_{0-3}-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$;

各 R^a 独立地为 H 或 $C_1-C_6\text{烷基}$; 或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$;

R^{N2} 是 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基或 5-至10-元杂芳基; 其中所述 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基或 5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{N2a} 取代;

各 R^{N2a} 独立地为氧基、卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(=O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、5-至10-元杂芳基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 或 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(5\text{-至}10\text{-元杂芳基})$; 其中所述 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(=O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(=O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(=O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷基}$ 、3-至12-元杂环烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、5-至10-元杂芳基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(3\text{-至}12\text{-元杂环烷基})$ 或 $-(C_1-C_6\text{烷基})-(5\text{-至}10\text{-元杂芳基})$;

烷基)、-(C₁-C₆烷基)-(C₆-C₁₀芳基)或-(C₁-C₆烷基)-(5-至10-元杂芳基)任选被一个或多个R^{N2ab}取代;和

各R^{N2ab}独立地为氧基、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-C(=O)H、-C(=O)OH、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)(C₁-C₆烷基)、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、-NHC(=O)O(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₆烷基)或-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

R¹是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选被一个或多个R^{1S}取代;

各R^{1S}独立地为卤素;

各R²独立地为H、卤素、氰基、-NH₂、C₁-C₆烷基、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基,其中所述C₁-C₆烷基和-NH(C₁-C₆烷基)任选被一个或多个R^{2S}取代,

各R^{2S}独立地为卤素、-O(C₁-C₆烷基)或-NH₂;

各R^{2a}独立地为C₁-C₆烷基或-(CH₂)₀₋₃-C₃-C₁₂环烷基;

各R^{N2a}独立地为卤素、氰基、-OH、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₂环烷基、-C(=O)O(C₁-C₆烷基),其中所述C₁-C₆烷基任选被一个或多个R^{N2ab}取代;和

各R^{N2ab}独立地为-C(=O)O(C₁-C₆烷基)。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

A₂是S, A₃是CR², 且A₄是CR²;或

A₂是CR², A₃是CR², 且A₄是S;或

A₂是N, A₃是NR^{2a}, 且A₄是CR²;或

A₂是O, A₃是CR², 且A₄是CR²;或

A₂是NR^{2a}, A₃是N, 且A₄是CR²;或

A₂是N, A₃是CR², 且A₄是NR^{2a};或

A₂是CR², A₃是N, 且A₄是NR^{2a};或

A₂是CR², A₃是NR^{2a}, 且A₄是N;或

A₂是CR², A₃是CR², 且A₄是O。

4. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中R²独立地为H、卤素、氰基、-NH₂、C₁-C₆烷基、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₁₂环烷基,其中所述C₁-C₆烷基和-NH(C₁-C₆烷基)任选被一个或多个R^{2S}取代。

5. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中R²独立地为H、卤素(如氯或溴)、氰基、-NH₂、C₁-C₆烷基(如甲基、乙基或丙基)、-O(C₁-C₆烷基)(如-O-甲基或-O-乙基)、-NH(C₁-C₆烷基)(如-NH-甲基、-NH-CD₃、-NH-乙基或-NH-异丙基)、-N(C₁-C₆烷基)₂(如-N(Me)(Et))、C₃-C₁₂环烷基(如环丙基),其中所述C₁-C₆烷基和-NH(C₁-C₆烷基)任选被一个或多个R^{2S}取代(如-CH₂-CF₃、-NHCH₂CHF₂、-CH₂-O-甲基、-NHCH₂CH₂OMe或-CH₂-NH₂)。

6. 根据权利要求1至4任一项所述的化合物,其中R²独立地为H、氯、溴、氰基、-NH₂、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基、-NH-甲基、-NH-CD₃、-NH-乙基、-NH-异丙基、-N(Me)(Et)、环丙基、-CH₂-CF₃、-NHCH₂CHF₂、-CH₂-O-甲基、-NHCH₂CH₂OMe或-CH₂-NH₂。

7. 根据前述权利要求任一项所述的化合物,其中各R^{2a}独立地为C₁-C₆烷基或-(CH₂)₀₋₃-C₃-C₁₂环烷基。

8. 根据权利要求1至6任一项所述的化合物, 其中各 R^{2a} 独立地为 C_1 - C_6 烷基(如甲基、乙基、异丙基)或 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_{12}$ 环烷基(如环丙基或环丁基)。

9. 根据权利要求1至6任一项所述的化合物, 其中各 R^{2a} 独立地为甲基、乙基、异丙基、环丙基或环丁基。

10. 根据前述权利要求任一项所述的化合物, 其中 R^1 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_3 - C_7 环烷基, 其中 C_1 - C_6 烷基任选被一个或多个 R^{1S} 取代。

11. 根据权利要求1至9任一项所述的化合物, 其中 R^1 是 C_1 - C_6 烷基(如甲基、乙基或异丙基)、 C_2 - C_6 烯基(如异丙烯基)、 C_3 - C_7 环烷基(如环丙基), 或任选被一个或多个 R^{1S} 取代的 C_6 烷基(例如氟甲基)。

12. 根据权利要求1至9任一项所述的化合物, 其中 R^1 是甲基、乙基、异丙基、异丙烯基、环丙基或氟甲基。

13. 根据前述权利要求任一项所述的化合物, 其中两个 R^a 都是H, 或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基。

14. 根据权利要求1至12任一项所述的化合物, 其中两个 R^a 都是H, 或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_7 环烷基。

15. 根据权利要求1至12任一项所述的化合物, 其中两个 R^a 都是H, 或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基。

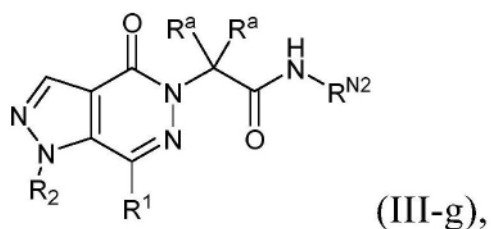
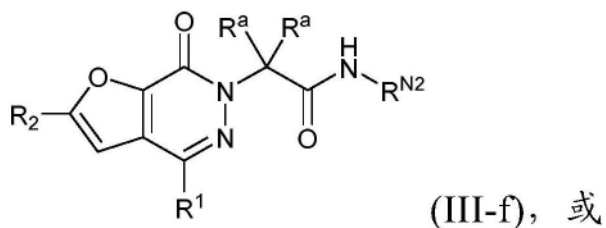
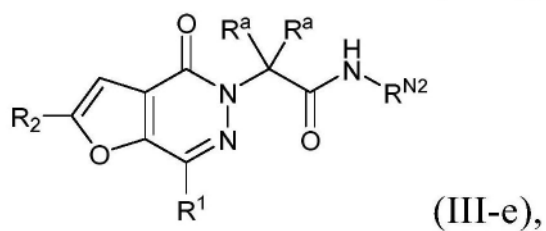
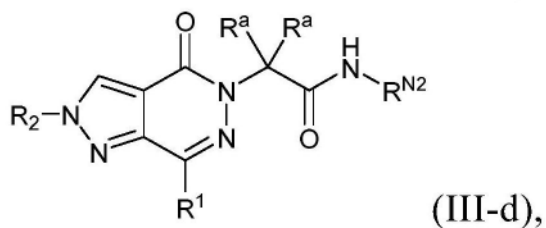
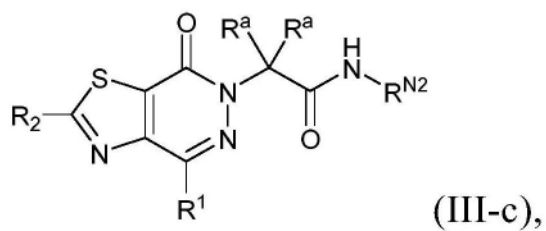
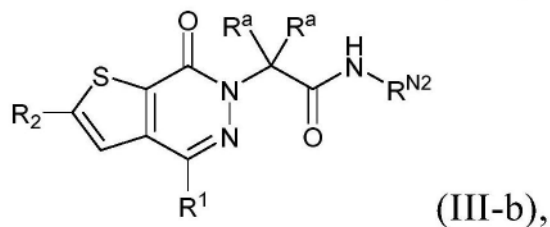
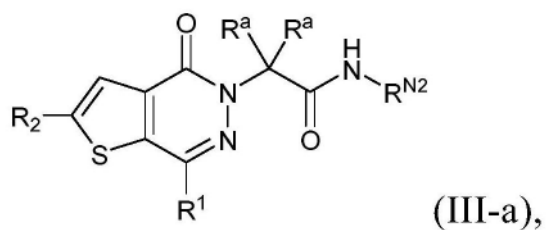
16. 根据权利要求1至12任一项所述的化合物, 其中两个 R^a 都是H, 或两个 R^a 与它们连接至的原子一起形成环丙基。

17. 根据前述权利要求任一项所述的化合物, 其中 R^{N2} 是 C_3 - C_{12} 环烷基(如环丁基)、3-至12-元杂环烷基(如哌啶基、八氢吡啶-8-基或氧杂螺[3.3]庚-6-基)或5-至10-元杂芳基(如噁唑基、嘧啶基或三唑基吡啶基), 其中所述 C_3 - C_{12} 环烷基、3-至12-元杂环烷基或5-至10-元杂芳基任选被一个或多个 R^{N2a} 取代。

18. 根据权利要求1至16任一项所述的化合物, 其中 R^{N2} 是环丁基、哌啶基、八氢吡啶-8-基、氧杂螺[3.3]庚-6-基、噁唑基、嘧啶基或三唑基吡啶基, 各自任选被一个或多个 R^{N2a} 取代。

19. 根据前述权利要求任一项所述的化合物, 其中 R^{N2a} 独立地为卤素(如F或Cl)、氰基、-OH、 C_1 - C_6 烷基(如甲基)、 C_3 - C_{12} 环烷基(如环丙基或环丁基)、-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基)(如-COO-乙基), 其中所述 C_1 - C_6 烷基(如甲基)任选被一个或多个 R^{N2ab} 取代(如-C(=O)O(C_1 - C_6 烷基), 特别是-C(=O)O(乙基))。

20. 根据前述权利要求任一项所述的化合物, 其是式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d)、(III-e)、(III-f)或(III-g)的化合物:



或其前药、溶剂合物或可药用盐。

21. 根据权利要求1至19任一项所述的化合物, 其为式(III-b)、式(III-d)或式(III-e)的化合物。

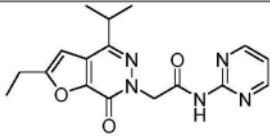
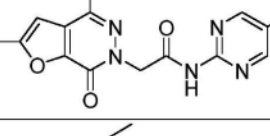
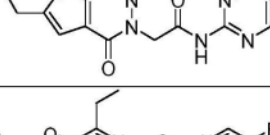
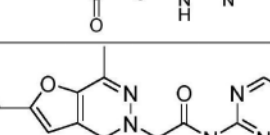
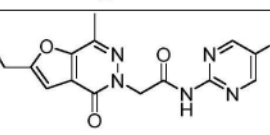
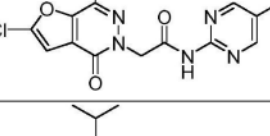
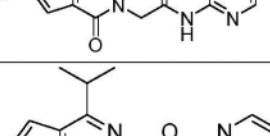
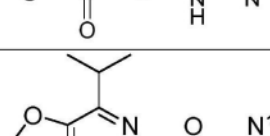
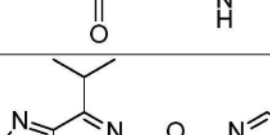
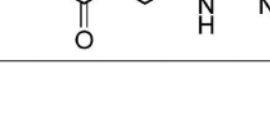
22. 根据权利要求1至19任一项所述的化合物, 其为式(III-e)的化合物。

23. 根据前述权利要求任一项所述的化合物, 其中所述化合物选自:

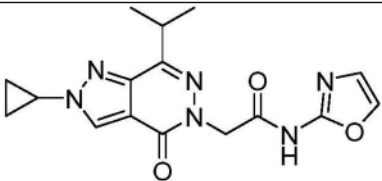
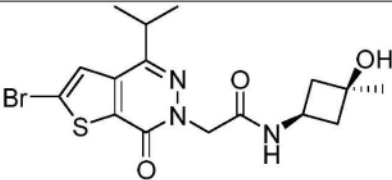
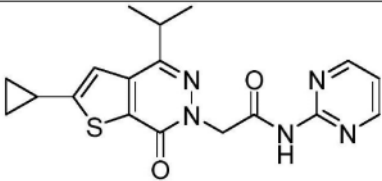
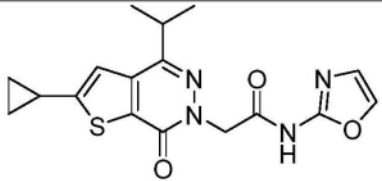
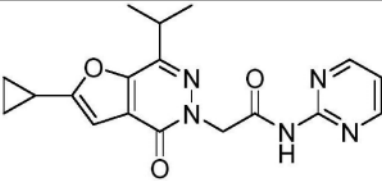
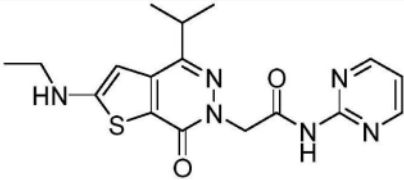
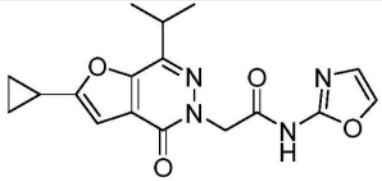
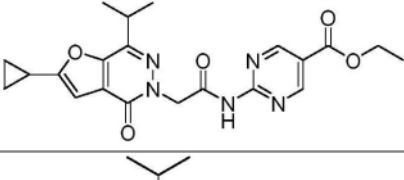
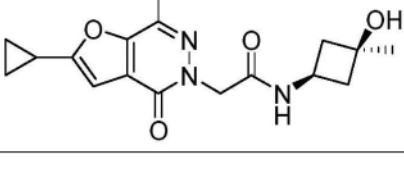
化合物 No	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

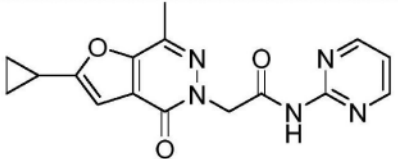
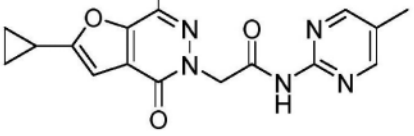
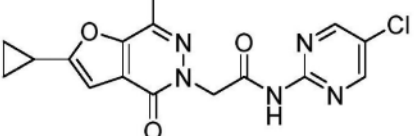
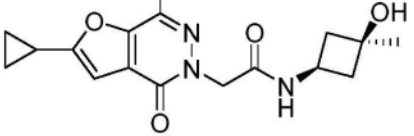
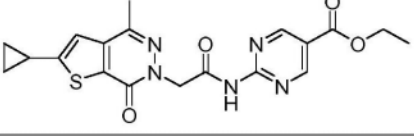
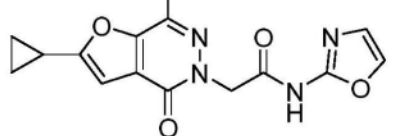
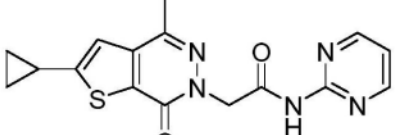
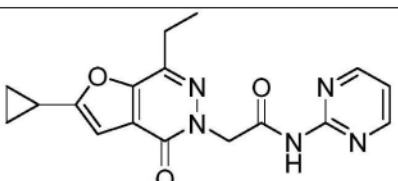
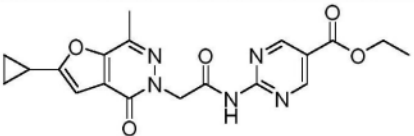
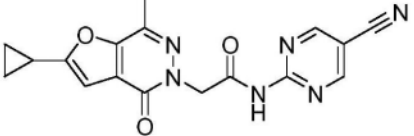
化合物 No	结构
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
20	

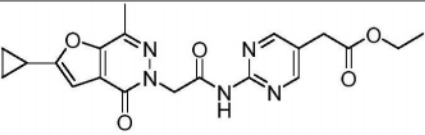
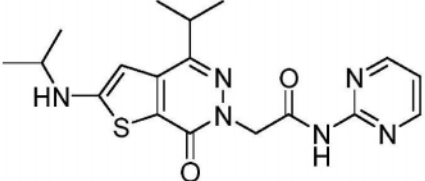
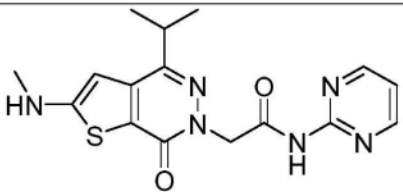
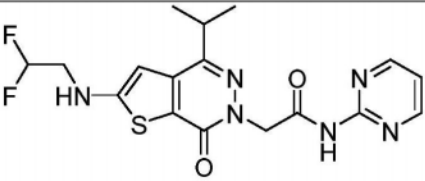
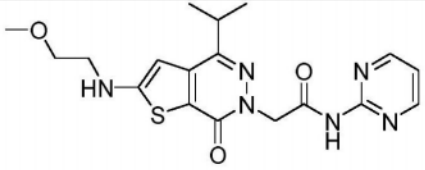
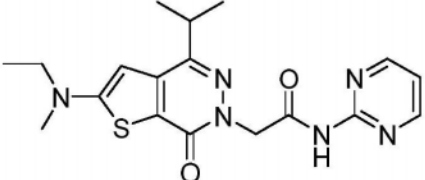
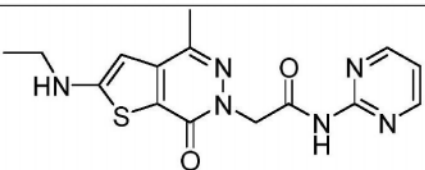
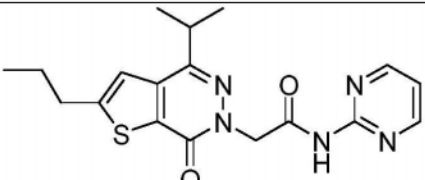
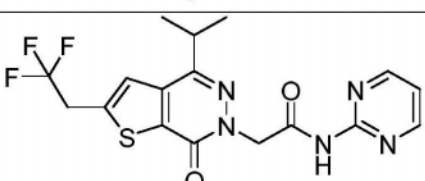
化合物 No	结构
21	
22	
23	
24	
29	
30	
31	
39	
40	
50	
51	

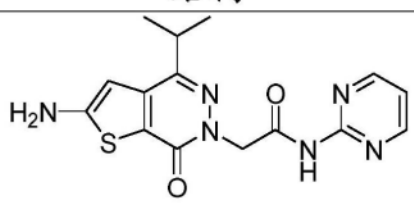
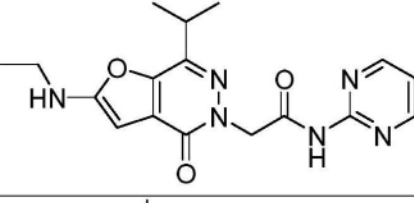
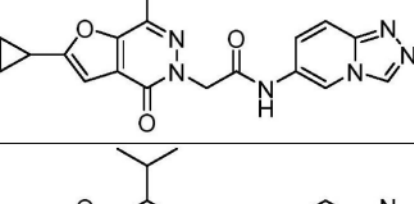
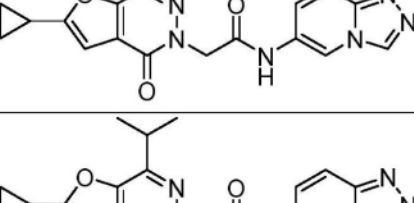
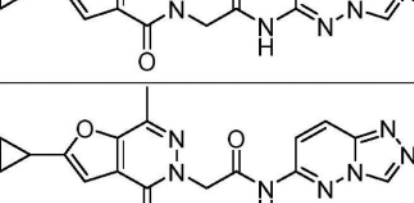
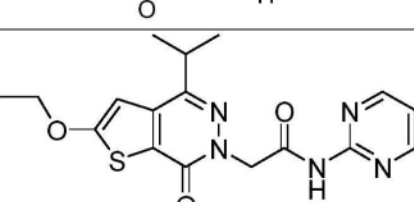
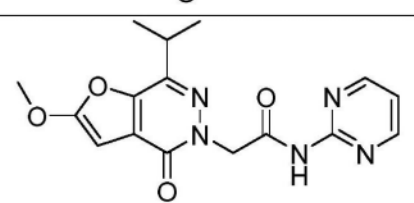
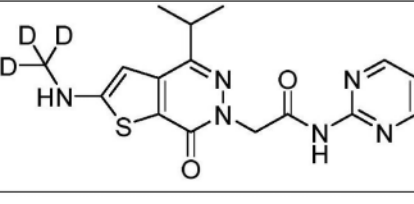
化合物 No	结构
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
62	
63	

化合物 No	结构
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

化合物 No	结构
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

化合物 No	结构
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

化合物 No	结构
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

化合物 No	结构
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

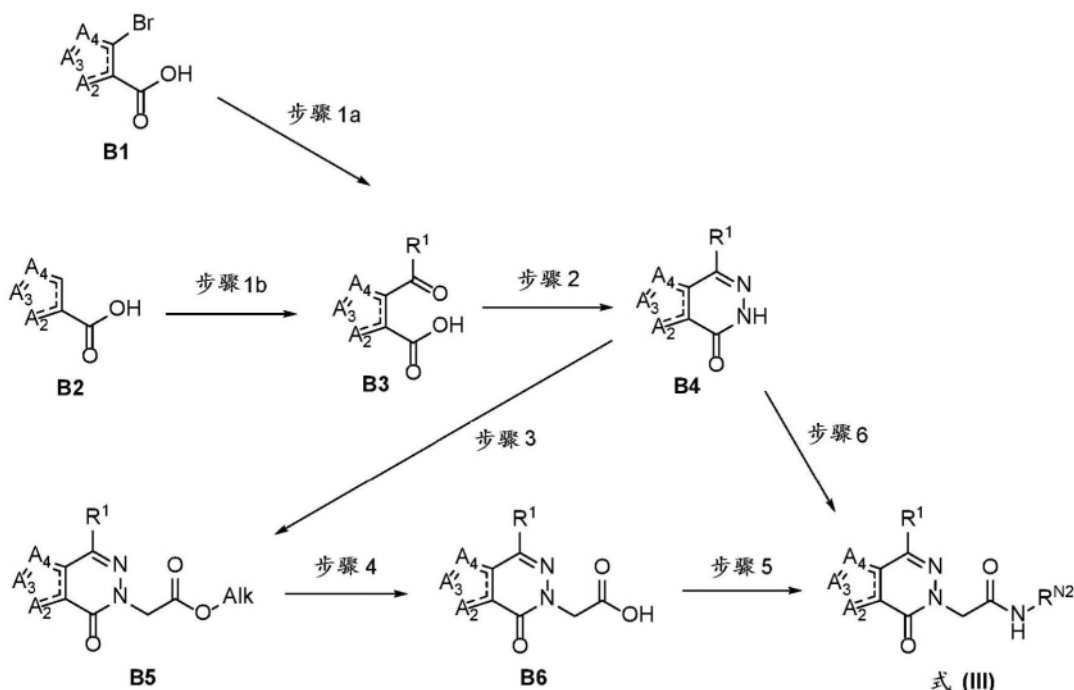
化合物 No	结构
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

化合物 No	结构
119	
120	

及其前药和可药用盐。

24. 一种化合物,其是根据前述权利要求任一项所述的化合物的同位素衍生物。

25. 一种制备根据前述权利要求任一项所述的式 (III) 的化合物的方法,其包括:



26. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至24任一项所述的化合物和可药用稀释剂或载体。

27. 一种抑制炎症小体活性的方法,其包括使细胞与有效量的根据权利要求1至24任一项所述的化合物接触;任选地,所述炎症小体是NLRP3炎症小体,并且所述活性是在体外或在体内。

28. 一种在有需要的受试者中治疗或预防疾病或障碍的方法,其包括向所述受试者施用根据权利要求1至24任一项所述的化合物或根据权利要求26所述的药物组合物。

29. 根据权利要求1至24任一项所述的化合物或根据权利要求26所述的药物组合物,其用于抑制炎症小体活性;任选地,其中所述炎症小体是NLRP3炎症小体,并且所述活性是在体外或在体内。

30. 根据权利要求1至24任一项所述的化合物或根据权利要求26所述的药物组合物,其

用于治疗或预防疾病或障碍。

31. 根据权利要求1至24任一项所述的化合物在用于抑制炎症小体活性的药剂制造中的用途;任选地,所述炎症小体是NLRP3炎症小体,并且所述活性是在体外或在体内。

32. 根据权利要求1至24任一项所述的化合物在用于治疗或预防疾病或障碍的药剂制造中的用途。

33. 根据权利要求27至32任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍与牵涉的炎症小体活性有关联;任选地,所述疾病或障碍是牵涉炎症小体活性的疾病或障碍。

34. 根据权利要求27至32任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍是炎性障碍、自身炎症性障碍、自身免疫障碍、神经退行性疾病或癌症。

35. 根据权利要求27至34任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍是炎性障碍、自身炎症性障碍或自身免疫障碍;任选地,所述疾病或障碍选自冷吡啉相关自身炎症综合征(CAPS;例如家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)、Muckle-Well's综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID))、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化症、皮肤病(例如痤疮)和在蛋白质错误折叠疾病(例如朊病毒病)中出现的神经炎症。

36. 根据权利要求27至34任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍是神经退行性疾病;任选地,所述疾病或障碍是帕金森氏病或阿尔茨海默氏病。

37. 根据权利要求27至34任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍是癌症;任选地,所述癌症是转移癌、脑癌、胃肠癌、皮肤癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌或结直肠腺癌。

38. 根据权利要求27至34任一项所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述疾病或障碍是炎性疾病。

39. 根据权利要求38所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述炎性疾病与感染相关。

40. 根据权利要求39所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述感染是病毒感染。

41. 根据权利要求40所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述病毒感染由单链RNA病毒引起。

42. 根据权利要求41所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述单链RNA病毒是冠状病毒。

43. 根据权利要求42所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV2)。

44. 根据权利要求38所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述炎性疾病与由导致2019新型冠状病毒病(COVID-19)的SARS-CoV 2引起的感染相关。

45. 根据权利要求38所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途,其中所述炎性疾病

病包含细胞因子释放综合征 (CRS)。

46. 根据权利要求45所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述CRS与COVID-19相关。

47. 根据权利要求45所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述CRS与过继细胞疗法相关。

48. 根据权利要求47所述的方法、使用的化合物、药物组合物或用途, 其中所述过继细胞疗法包含嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T) 疗法。