202102488

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202102488 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：109109735　(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 24 日

(51)Int. Cl.：*C07D401/14 (2006.01)*　*C07D405/14 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01)　*C07D417/14 (2006.01)*
A61K31/444 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*
A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2019/03/26　美國　62/823,708
2019/04/08　歐洲專利局　19167820.0

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV　(BE)
比利時

(72)發明人：馬維雷克　蘿倫斯 MEVELLEC, LAURENCE ANNE (FR)；維爾拉德　喬治 VIALARD, JORGE EDUARDO (CA)；庫巴　蘇菲 COUPA, SOPHIE (FR)；艾德黎奈特　克里斯多福 ADELINET, CHRISTOPHE DENIS PASCAL (FR)；羅布羅斯基　柏索德 WROBLOWSKI, BERTHOLD (DE)；艾德瓦茲　詹姆士 EDWARDS, JAMES PATRICK (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：14 項　圖式數：0　共 196 頁

(54)名稱

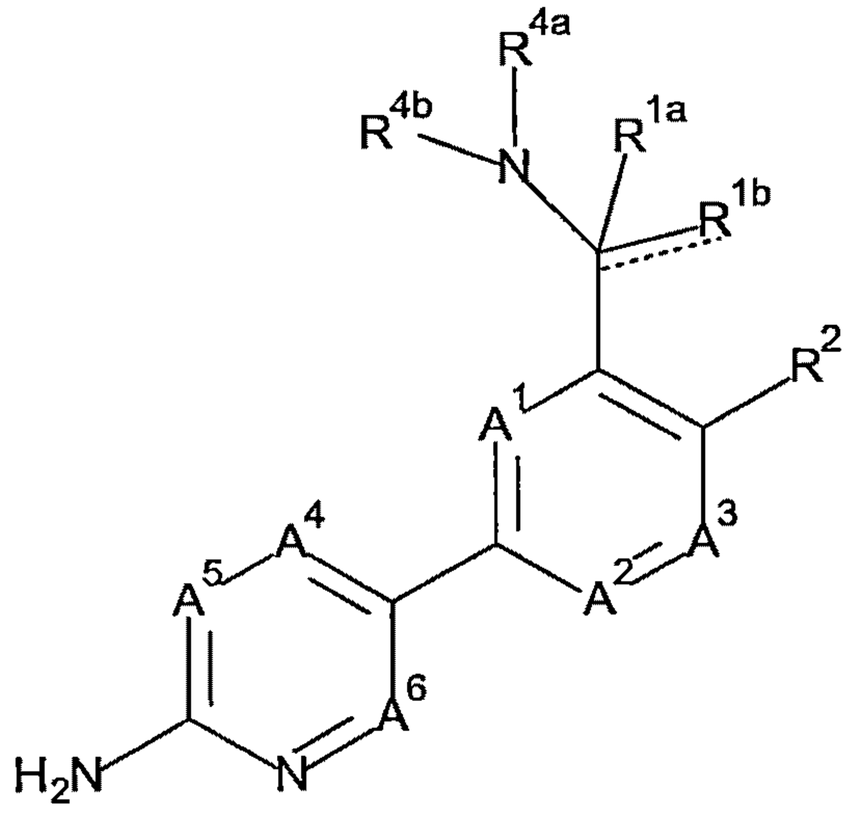
ＨＰＫ１抑制劑

(57)摘要

本發明關於用於在哺乳動物中進行治療和/或預防之藥物試劑，包含此類化合物的藥物組成物，以及它們作為 HPK1 抑制劑用於治療疾病如癌症之用途。

The present invention relates to pharmaceutical agents useful for therapy and/or prophylaxis in a mammal, pharmaceutical composition comprising such compounds, and their use as HPK1 inhibitors, useful for treating diseases such as cancer.

特徵化學式：



(I)

202102488

【發明摘要】

【中文發明名稱】　HPK1抑制劑

【英文發明名稱】　HPK1 INHIBITORS

【中文】

本發明關於用於在哺乳動物中進行治療和/或預防之藥物試劑，包含此類化合物的藥物組成物，以及它們作為HPK1抑制劑用於治療疾病如癌症之用途。

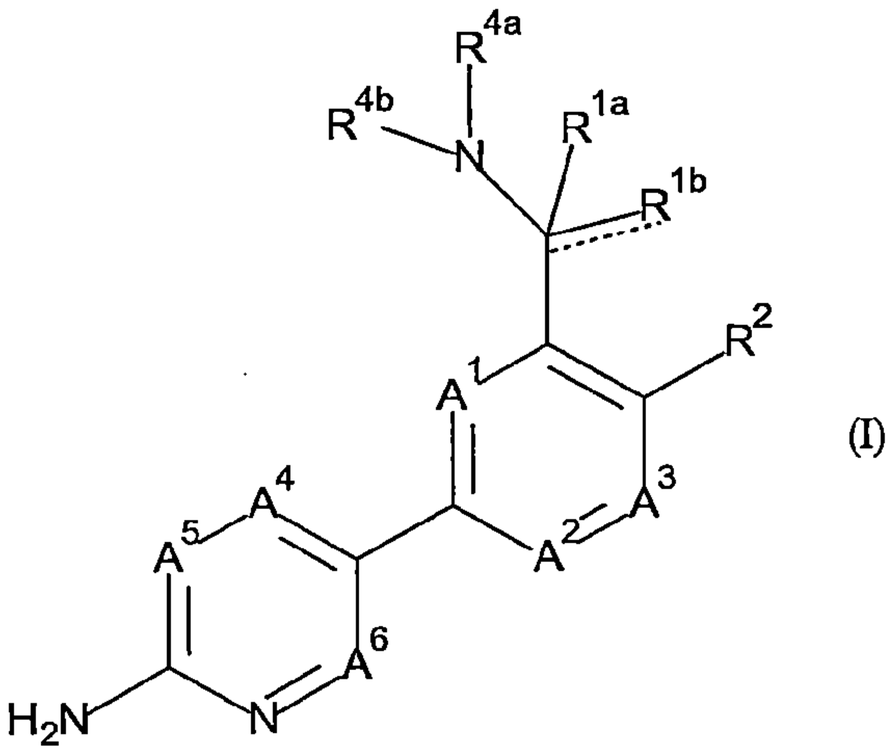
【英文】

The present invention relates to pharmaceutical agents useful for therapy and/or prophylaxis in a mammal, pharmaceutical composition comprising such compounds, and their use as HPK1 inhibitors, useful for treating diseases such as cancer.

【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】　HPK1抑制劑

【英文發明名稱】　HPK1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明關於用於在哺乳動物中進行治療和/或預防之藥物試劑，包含此類化合物的藥物組成物，以及它們作為HPK1抑制劑用於治療疾病如癌症之用途。

【先前技術】

【0002】 癌症的標誌之一係其能夠藉由抑制其識別惡性細胞的能力來逃避免疫系統並對惡性細胞進行有效的免疫反應之能力。旨在克服該等免疫抑制作用的治療策略包括干擾負向調節效應 T 細胞功能的機制，如 PD1/PDL1 免疫檢查點軸（Ribas 和 Wolchok, 2018）。阻斷 PD1/PDL1 相互作用從而消除對 T 細胞抑制作用的抗體已在幾種癌症類型中證明了臨床益處。另一個實例係使用阻斷 CD80/CD86 和 T 細胞共抑制性受體 CTLA-4 之間的相互作用的治療性抗體之用途，CTLA-4 促進 T 細胞在二級淋巴組織中的擴張。除了該等細胞表面相關蛋白外，還鑒定了有效免疫反應所需的細胞內傳訊的負調節劑。其中之一係造血祖細胞激酶 1（HPK1），也稱為 MAP4K1，其係一種絲胺酸/蘇胺酸激酶，其表現受限於造血細胞（Hu 等人, 1996；Kiefer 等人, 1996）。

【0003】 HPK1 缺乏與人類和小鼠中的自體免疫有關，這表明 HPK1 在免疫耐受中起作用。在來自牛皮癬關節炎患者的 PBMC 中（Batliwalla 等人, 2005；

Stoeckman 等人, 2006）和來自全身性紅斑狼瘡患者的 T 細胞中（Zhang 等人, 2011）HPK1 的表現下調，而 HPK1 缺陷型小鼠顯示出對實驗誘導的自體免疫性腦炎的易感性增加（Shui 等人, 2007）。分離自 HPK1 缺陷型小鼠的 T 細胞和 B 細胞均表明了增強的抗原依賴性活化（Shui 等人, 2007；Alzabin 等人, 2010），這突出了其作為 T 和 B 細胞功能負調節劑的作用。HPK1 缺陷型樹突細胞顯示出增強的抗原呈遞和 T 細胞活化性能，這與該等免疫細胞中的負調節作用一致（Alzabin 等人, 2009）。HPK1 還可以藉由調節整合素活化而在 T 和 B 細胞黏附方面發揮作用（Patzak 等人, 2010；Königsberger 等人, 2010）。過表現研究表明了藉由 JNK 途徑活化而在激活誘導的細胞死亡中起作用（Arnold 等人, 2001；Brenner 等人, 2005）。

【0004】 HPK1 激酶藉由 T 細胞受體和 B 細胞受體參與而被激活。在 T 細胞中的 TCR 活化時，Hpk1 被募集到被 Lck 和 Zap70 激酶磷酸化並激活的 TCR 病灶中（Arnold 等人, 2005；Ling 等人, 2001；Liou 等人; 2000）。激活的 Hpk1 使銜接蛋白 SLP76 和 LAT 磷酸化，SLP76 和 LAT 係 TCR 傳訊複合物的組分，該傳訊複合物還包括 GADS（Di Bartolo 等人, 2007）。Hpk1 依賴性 SLP76 對 S376 的磷酸化為 14-3-3 蛋白創建了停泊位點（docking site），該等 14-3-3 蛋白靶向 SLP76 使其降解，從而導致 TCR 傳訊複合物被破壞，並預防 T 細胞活化所需的進一步下游傳訊（Lasserre 等人, 2011）。Hpk1 還可以被 PGE2 以 PKA 依賴性方式激活（Sawasdikosol 等人, 2003, 2007；Alzabin 等人, 2010），以及被腫瘤產生的其他可能的免疫抑制因子（Nagata 等人, 1999；Zhou 等人, 1999）激活。

【0005】 與野生型小鼠相比，在 $HPK1^{-/-}$ 中同系基因的路易士（Lewis）肺癌腫瘤的生長減少（Alzabin 等人, 2010）。對 T 細胞缺陷型小鼠的繼承性 T 細

胞轉移之研究證明，HPK1-/-小鼠中的抗腫瘤免疫反應係至少部分 T 細胞依賴性的（Alzabin 等人, 2010）。藉由用 HPK1 缺陷型骨髓衍生的樹突細胞重構經輻照的小鼠證明了樹突細胞對 $HPK1^{-/-}$小鼠中的抗腫瘤作用的潛在貢獻(Alzabin 等人, 2009）。在最近的研究中，使用表現催化性失活形式的 HPK1 的突變小鼠，觀察到 GL261 膠質母細胞瘤腫瘤生長減少，並且與野生型小鼠相比，在突變小鼠中抗 PD1 治療對 MC38 腫瘤的抗腫瘤作用增強（Hernanadez 等人, 2018）。該等研究表明，小分子 HPK1 激酶抑制劑可以作為單一藥劑提供抗腫瘤作用，還與其他免疫調節劑組合。

【0006】 上文引用的參考文獻：

【0007】 Alzabin S, Bhardwaj N, Kiefer F, Sawasdikosol S, Burakoff S. (2009). Hematopoietic progenitor kinase 1 is a negative regulator of dendritic cell activation.[造血祖細胞激酶1係樹突細胞活化的負調節劑] J. Immunol.[免疫學雜誌] 182:6187-94。

【0008】 Alzabin S, Pyarajan S, Yee H, Kiefer F, Suzuki A, Burakoff S, Sawasdikosol S. (2010). Hematopoietic progenitor kinase 1 is a critical component of prostaglandin E2-mediated suppression of the anti-tumor immune response.[造血祖細胞激酶1係前列腺素E2介導的抗腫瘤免疫反應抑制的關鍵組分] Cancer Immunol. Immunother.[癌症免疫學 免疫療法] 59:419-29。

【0009】 Arnold R, Liou J, Drexler HC, Weiss A, Kiefer F. (2001). Caspase-mediated cleavage of hematopoietic progenitor kinase 1 (HPK1) converts an activator of NFkappaB into an inhibitor of NFkappaB.[胱天蛋白酶介導的造血祖細

胞激酶1（HPK1）的裂解將NFκB的活化劑轉化為NFκB的抑制劑] J Biol Chem.[生物化學雜誌] 276:14675-84。

【0010】 Arnold R, Patzak IM, Neuhaus B, Vancauwenbergh S, Veillette A, Van Lint J, Kiefer F. (2005). Mol Cell Biol.[分子和細胞生物學] 25:2364-83。

【0011】 Batliwalla FM, Li W, Ritchlin CT, Xiao X, Brenner M, Laragione T, Shao T, Durham R, Kemshetti S, Schwarz E, Coe R, Kern M, Baechler EC, Behrens TW, Gregersen PK, Gulko PS. (2005). Microarray analyses of peripheral blood cells identifies unique gene expression signature in psoriatic arthritis.[外周血細胞的微陣列分析鑒定牛皮癬關節炎中獨特的基因表現標記] Mol Med.[分子醫學] 11:21-9。

【0012】 Brenner D, Golks A, Kiefer F, Krammer PH, Arnold R. (2005). Activation or suppression of NFkappaB by HPK1 determines sensitivity to activation-induced cell death.[HPK1激活或抑制NFκB確定了對激活誘導的細胞死亡的敏感性] EMBO J.[歐洲分子生物學學會雜誌] 24:4279-90。

【0013】 Di Bartolo V, Montagne B, Salek M, Jungwirth B, Carrette F, Fourtane J, Sol-Foulon N, Michel F, Schwartz O, Lehmann WD, Acuto O. (2007). A novel pathway down-modulating T cell activation involves HPK-1-dependent recruitment of 14-3-3 proteins on SLP-76.[一種新的下調T細胞活化的途徑涉及HPK-1依賴性地募集SLP-76上的14-3-3蛋白] J Exp Med.[實驗醫學雜誌] 204:681-91。

【0014】 Hernandez S, Qing J, Thibodeau RH, et al. (2018). The kinase activity of Hematopoietic Progenitor Kinase 1 Is essential for the regulation of T cell function.[造血祖細胞激酶1的激酶活性對於調節T細胞功能至關重要] Cell Rep.[細胞通訊] 25:80-94。

【0015】 Hu MC, Qiu WR, Wang X, Meyer CF, Tan TH. (1996). Human HPK1, a novel human hematopoietic progenitor kinase that activates the JNK/SAPK kinase cascade.[一種新的激活JNK/SAPK激酶級聯的人造血祖細胞激酶] Genes Dev.[基因與發育] 10:2251-64。

【0016】 Kiefer F, Tibbles LA, Anafi M, Janssen A, Zanke BW, Lassam N, Pawson T, Woodgett JR, Iscove NN. (1996). HPK1, a hematopoietic protein kinase activating the SAPK/JNK pathway.[激活SAPK/JNK途徑的造血蛋白激酶HPK1] EMBO J.[歐洲分子生物學學會雜誌] 15:7013-25。

【0017】 Königsberger S, Peckl-Schmid D, Zaborsky N, Patzak I, Kiefer F, Achatz G. (2010). HPK1 associates with SKAP-HOM to negatively regulate Rap1-mediated B-lymphocyte adhesion.[HPK1與SKAP-HOM聯合負向調節Rap1介導的B淋巴細胞黏附] PLoS One.[公共科學圖書館期刊] 5(9): e12468。

【0018】 Lasserre R, Cuche C, Blecher-Gonen R, Libman E, Biquand E, Danckaert A, Yablonski D, Alcover A, Di Bartolo V. (2011). Release of serine/threonine-phosphorylated adaptors from signaling microclusters down-regulates T cell activation.[從傳訊微團簇釋放絲胺酸/蘇胺酸磷酸化銜接蛋白下調T細胞活化] J Cell Biol.[細胞生物學雜誌] 195:839-53。

【0019】 Ling P, Meyer CF, Redmond LP, Shui JW, Davis B, Rich RR, Hu MC, Wange RL, Tan TH. (2001). Involvement of hematopoietic progenitor kinase 1 in T cell receptor signaling.[造血祖細胞激酶1參與T細胞受體傳訊] J Biol Chem.[生物化學雜誌] 276:18908-14。

【0020】 Liou J, Kiefer F, Dang A, Hashimoto A, Cobb MH, Kurosaki T, Weiss A. (2000). HPK1 is activated by lymphocyte antigen receptors and negatively regulates

AP-1.[HPK1被淋巴細胞抗原受體激活並負向調節AP-1] Immunity.[免疫學] 12:399-408。

【0021】 Nagata Y, Kiefer F, Watanabe T, Todokoro K. (1999). Activation of hematopoietic progenitor kinase-1 by erythropoietin.[藉由紅血球生成素激活造血祖細胞激酶-1] Blood [血液] 93:3347-54。

【0022】 Patzak IM, Königsberger S, Suzuki A, Mak TW, Kiefer F. (2010). HPK1 competes with ADAP for SLP-76 binding and via Rap1 negatively affects T-cell adhesion.[HPK1與ADAP競爭對SLP-76的結合並經由Rap1負向地影響T細胞黏附] Eur J Immunol.[歐洲免疫學雜誌] 40:3220-5。

【0023】 Ribas A, Wolchok JD. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade.[使用檢查點阻斷進行的癌症免疫療法] Science [科學] 359:1350-1355。

【0024】 Sawasdikosol S, Russo KM, 和Burakoff SJ. (2003). Hematopoietic progenitor kinase 1 (HPK1) negatively regulates prostaglandin E2-induced fos gene transcription.[造血祖細胞激酶1（HPK1）負向調節前列腺素E2誘導的fos基因轉錄] Blood [血液] 101:3687-9。

【0025】 Sawasdikosol S, Pyarajan S, Alzabin S, Matejovic G, 和Burakoff SJ. (2007). Prostaglandin E2 activates HPK1 kinase activity via a PKA-dependent pathway.[前列腺素E2經由PKA依賴性途徑激活HPK1激酶活性] J Biol Chem.[生物化學雜誌] 282:34693-9。

【0026】 Shui JW, Boomer JS, Han J, Xu J, Dement GA, Zhou G, Tan TH. (2007). Hematopoietic progenitor kinase 1 negatively regulates T cell receptor

signaling and T cell-mediated immune responses.[造血祖細胞激酶1負向調節T細胞受體傳訊和T細胞介導的免疫反應] Nat Immunol.[自然免疫學] 8:84-91。

【0027】 Stoeckman AK, Baechler EC, Ortmann WA, Behrens TW, Michet CJ, Peterson EJ. (2006). A distinct inflammatory gene expression profile in patients with psoriatic arthritis.[牛皮癬關節炎患者中不同的炎性基因表現譜] Genes Immun.[基因與免疫] 7:583-91。

【0028】 Zhang Q, Long H, Liao J, Zhao M, Liang G, Wu X, Zhang P, Ding S, Luo S, Lu Q. (2011). Inhibited expression of hematopoietic progenitor kinase 1 associated with loss of jumonji domain containing 3 promoter binding contributes to autoimmunity in systemic lupus erythematosus.[與含有3個結合性啟動子的jumonji結構域的喪失相關的造血祖細胞激酶1的抑制表現有助於全身性紅斑狼瘡中的自體免疫] J Autoimmun.[自體免疫雜誌] 37:180-9。

【0029】 Zhou G, Lee SC, Yao Z, Tan TH. (1999). Hematopoietic progenitor kinase 1 is a component of transforming growth factor beta-induced c-Jun N-terminal kinase signaling cascade.[造血祖細胞激酶1係轉化生長因子β誘導的c-Jun N-末端激酶傳訊級聯的組分] J Biol Chem.[生物化學雜誌] 274:13133-8。

【0030】 WO 2018049152、WO 2018049214、WO 2018049200、WO 2018049191 和 WO 2019051199 描述了作為 HPK1 調節劑的衍生物及其用於治療癌症之用途。

【0031】 WO 2018081531 描述了用於人類 T 細胞活化之方法。

【0032】 WO 2018102366 描述了作為 HPK1 抑制劑的苯胺基嘧啶。

【0033】 WO 2016090300 描述了使用 PD-1 軸拮抗劑和 HPK1 拮抗劑治療癌症之方法及組成物。

【0034】 WO 2018167147、WO 2018183956 和 WO 2018183964 描述了作為 HPK1 抑制劑之化合物。

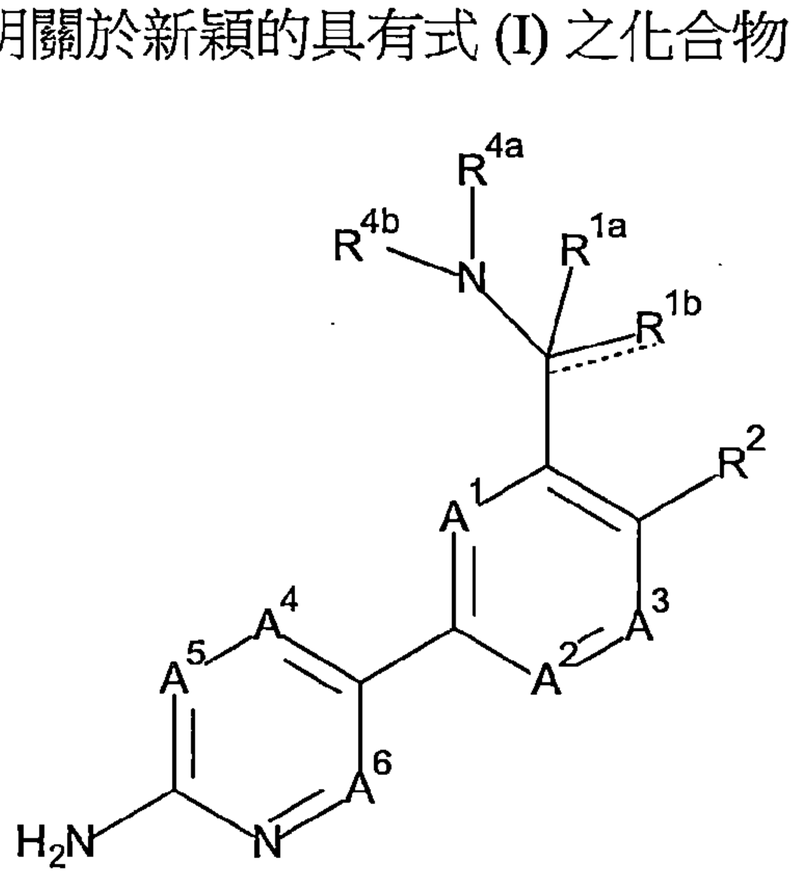
【0035】 WO 2018215668 描述了 MAP4K1 的抑制劑。

【0036】 WO 2018228920、WO 2018228923 和 WO 2018228925 描述了可用於治療或預防疾病之化合物，其中該疾病係癌症或具有失調免疫反應的病症或與異常 MAP4K1 傳訊相關的其他障礙。

【0037】 WO 2016205942描述了HPK1抑制劑。

【發明內容】

【0038】 本發明關於新穎的具有式 (I) 之化合物，



(I)

以及其互變異構物和立體異構形式，其中

指向R^{1b}的虛線鍵係視需要的鍵，當R^{1b}和R^{4b}一起形成如本文所定義的單環或二環芳族雜環基時，可以存在該鍵；

A^1表示CH或N；A^2表示CH；A^3表示CH或N；

其條件係A^1和A^3中只有一個表示N；

A^4表示CH或N；A^5表示CR^{3a}；A^6表示CH；

R^{1a}表示氫；

R^{1b}表示氫或CH_3；

R^{4a}表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{4b}表示氫、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基或

含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O和S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

或

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環5員芳族雜環基或單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員芳族或完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、$-O-R^7$、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-NR^{6c}R^{6d}$、$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在視需要的另外的氮原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

其條件係在R^{1b}和R^{4b}結合在一起的情況下，R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在；

或

R^{4a}和R^{4b}一起連同它們所附接的N-原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環5員芳族雜環基或單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員芳族或完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、$-O-R^7$、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-NR^{6c}R^{6d}$、$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在氮原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

在R^{4a}和R^{4b}結合在一起的情況下，R^{1a}表示氫且R^{1b}表示氫；

R^2選自由以下組成之群組：氰基；鹵基；$-C(=O)-NR^{8a}R^{8b}$；

$-CH_2-NR^{8c}R^{8d}$；Het^b；$-P(=O)-(C_{1-4}烷基)_2$；$-S(=O)_2-C_{1-4}烷基$；$-S(=O)(=NR^x)-C_{1-4}$烷基；

視需要被1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{1-6}烷基：鹵基、-OH、氰基和$-O-C_{1-4}$烷基；

視需要被1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵基、-OH、氰基和-O-C_{1-4}烷基；以及

視需要被1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{3-6}環烯基：鹵基、-OH、氰基和-O-C_{1-4}烷基；

R^{3a}表示氫、鹵基、R^7、-O-R^7、氰基、-C(=O)-$NR^{6e}R^{6f}$、Het^a或視需要被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的苯基：鹵基、氰基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、被一個氰基取代的C_{1-4}烷基和被1個、2個或3個鹵基原子取代的C_{1-4}烷基；

Het^a表示各自含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環5員、6員或7員芳族雜環基或碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)($=NR^x$)；或

含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的二環6員至12員芳族或非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)($=NR^x$)；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或非芳族雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在氮原子上的所述單環或二環、芳族或非芳族雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}和R^{6f}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；視需要被一個-OR^5取代的C_{3-6}環烷基；以及

視需要被一個-OR^5取代的C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基的同一個碳原子上的兩個氫原子可以一起形成C_{3-6}環烷基；

R^5表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{8a}、R^{8c}和R^{8d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

視需要被一個-OH或-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-4}烷基；和視需要被一個-OH或-O-C_{1-4}烷基取代的C_{3-6}環烷基；

R^{8b}選自由以下組成的組：視需要被一個-OH或

-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-4}烷基；和視需要被一個-OH或-O-C_{1-4}烷基取代的C_{3-6}環烷基；

或

R^{8a}和R^{8b}或R^{8c}和R^{8d}一起連同它們所附接的N-原子一起形成含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)(=NR^x)；其中在一個或多個碳原子上的所述單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$和-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$；

其中在氮原子上的所述單環完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、-$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7和-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$；

每個Het^c獨立地表示含有1個、2個或3個雜原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)(=NR^x)；

每個Het^d獨立地表示含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

Het^b表示含有1個、2個或3個雜原子的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；或

含有1個、2個或3個雜原子的二環6員至12員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、非芳族雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、$-O-R^7$、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-NR^{6c}R^{6d}$和$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$；

其中在氮原子上的所述單環或二環非芳族雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$和$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$；

每個R^7獨立地表示視需要被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵基、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基和氰基；或視需要被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵基、-OH、$-O-C_{1-4}$烷基和氰基；

每個R^x獨立地表示氫或C_{1-4}烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0039】本發明還關於藥物組成物，該藥物組成物包含治療有效量的具有式(I)之化合物，其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物或溶劑化物，以及藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0040】另外，本發明關於用於作為藥物使用的具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物或溶劑化物，並且關於用於在治療或預防癌症中使用的具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物或溶劑化物。

【0041】在特定的實施方式中，本發明關於具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物或溶劑化物，用於在治療或預防癌症中使用。

【0042】本發明還關於具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物或溶劑化物與另外的藥物試劑的組合用於治療或預防癌症之用途。

【0043】此外，本發明關於用於製備根據本發明之藥物組成物之方法，其特徵在於將藥學上可接受的載體與治療有效量的具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物或溶劑化物充分混合。

【0044】本發明還關於包含具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物或溶劑化物以及另外的藥物試劑的產品，作為用於同時、單獨或連續用於治療或預防癌症的組合製劑。

【0045】此外，本發明關於治療或預防溫血動物的細胞增殖性疾病之方法，該方法包括向該所述動物施用有效量的如本文定義的具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物或溶劑化物、或如本文定義的藥物組成物或組合。

【圖式簡單說明】

【0046】無

【實施方式】

【0047】 如本文使用的術語「鹵基」或「鹵素」代表氟、氯、溴以及碘。

【0048】 如本文使用的前綴「C_{x-y}」（其中x和y係整數）係指一個給定基團中碳原子的數目。因此，C_{1-6}烷基基團含有從1至6個碳原子等等。

【0049】 如本文用作基團或基團的一部分的術語「C_{1-4}烷基」表示具有從1到4個碳原子的直鏈或支鏈完全飽和烴基團，如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基等。

【0050】 如本文用作基團或基團的一部分的術語「C_{3-6}環烷基」定義了具有從3個至6個碳原子的完全飽和的環狀烴基，如環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【0051】 熟悉該項技術者將清楚的是，$S(=O)_2$或SO_2表示磺醯基部分。

【0052】 技術人員將清楚的是，CO或C(=O)代表羰基部分。

【0053】 通常，每當術語「取代的」用於本發明時，除非另外指明或從上下文係清楚的，它意在表示在使用「取代的」這種表述中表示的原子或基團上的一個或多個氫（特別是從1至4個氫、更特別是從1至3個氫、較佳的是1或2個氫、更較佳的是1個氫）被選自所表示組的選擇項替換，其條件係未超過正常的化合價，並且該取代導致了化學上穩定的化合物（即足夠穩健以承受從反應混合物分離至有用的純度的化合物）。

【0054】 取代基和/或變數的組合係可容許的，只要此類組合產生化學上穩定的化合物即可。「穩定的化合物」意在表示足夠穩健以經受住從反應混合物分離到有用的純度程度的化合物。

【0055】 技術人員將理解術語「視需要取代的」意指使用「視需要取代的」表示的原子或基團可以是或可以不是取代的（這分別表示取代的或未取代的）。

【0056】當一個部分上存在兩個或更多個取代基時，在可能的情況下並且除非另外指明或從上下文係清楚的，該等取代基可以替換相同原子上的氫，或者該等取代基可以替換在該部分不同原子上的氫原子。

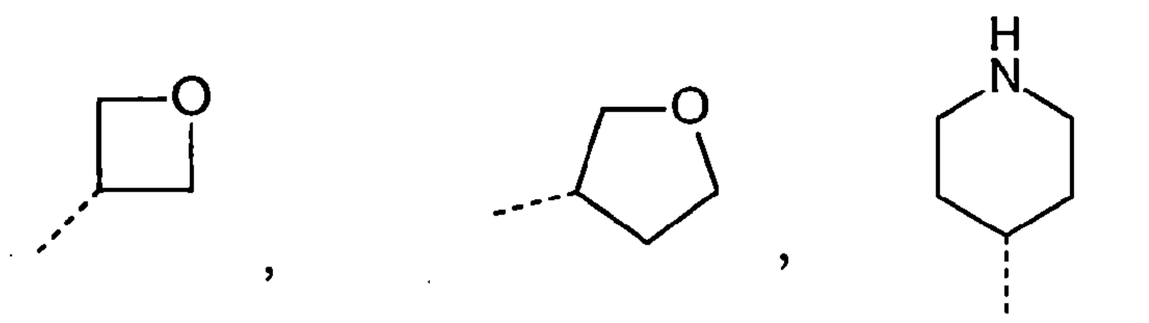
【0057】熟悉該項技術者將清楚的是，除非另外指明或上下文中是明確的，雜環基基團上的取代基可以替代環碳原子上或環雜原子上的任何氫原子（例如，氮原子上的氫可以被取代基替代）。

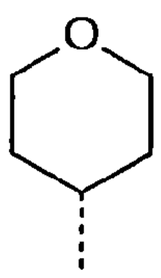
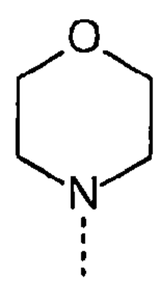
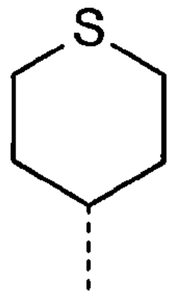
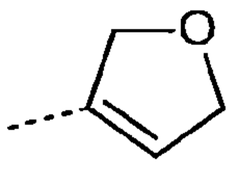
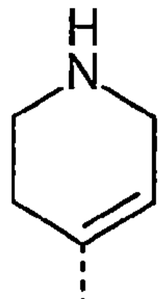
【0058】「非芳族基團」（例如「單環非芳族雜環基」）包括無芳族性質的不飽和環系統、部分飽和及完全飽和的碳環和雜環系統。術語「部分飽和」係指其中一種或多種環結構含有至少一個多重鍵（例如C=C、N=C鍵）的環。術語「完全飽和」係指其中環原子之間不存在多重鍵的環。

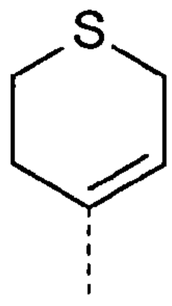
【0059】除非另外指定或上下文中是明確的，芳族、非芳族或完全飽和的雜環基基團可藉由任何可用的環碳原子（碳連接的）或氮原子（氮連接的）與具有式 (I) 之分子的剩餘部分附接。

【0060】除非另外指定或上下文中是明確的，否則在可能的情況下，芳族、非芳族或完全飽和的雜環基基團在根據實施方式的碳和/或氮原子上可以視需要被取代。

【0061】如本文單獨使用或用作另一個基團的一部分的術語「含有1個、2個或3個各自獨立地選自由N、O和S組成之群組之雜原子的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基」定義了含有至少一個氮、氧或硫原子的、具有從4至7個如上定義的環成員的單環非芳族環狀烴基。非限制性實例係：




，

，

，

，


，

。

【0062】 在本發明之上下文中，二環完全飽和雜環基基團包括稠合的、螺或橋接的飽和的雜環。

【0063】 稠合的二環基團係共用兩個原子和在該等原子之間的鍵的兩個環。

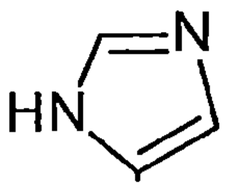
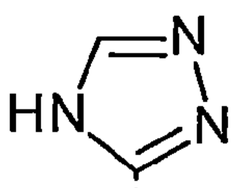
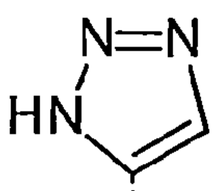
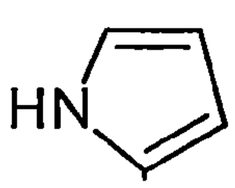
【0064】 螺二環基團係在單個原子處連接的兩個環。

【0065】 橋接的二環基團係共用兩個以上原子的兩個環。

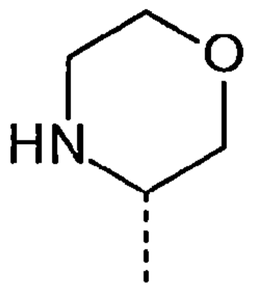
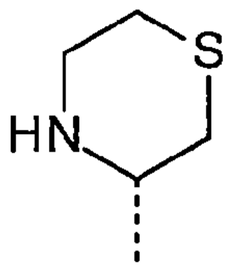
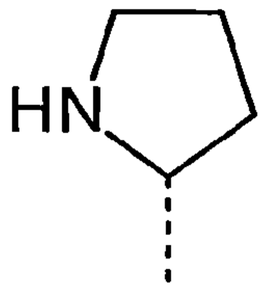
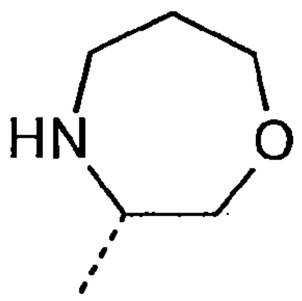
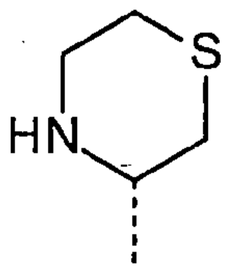
【0066】 如在本範圍中定義的，當R^{1b}和R^{4b}結合在一起時，R^{4a}表示氫。

【0067】 這意味著R^{4a}所附接的氮原子總具有氫原子並且未被取代，也沒有雙鍵附接到所述氮原子。

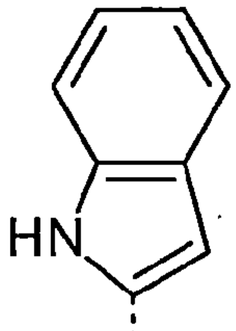
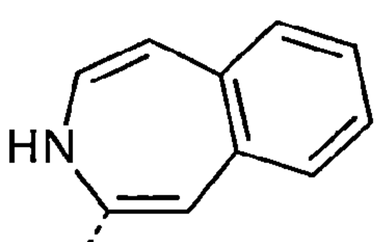
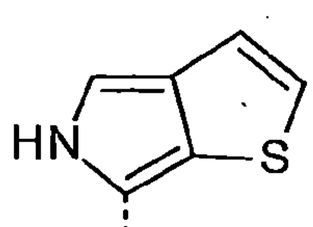
【0068】 因此，R^{1b}和R^{4b}一起形成單環5員芳族雜環基（含有1個N-原子和視需要1個或2個各自獨立地選自由N、O、S組成之群組之另外的雜原子）的非限制性實例包括但不限於


，

，

，

。

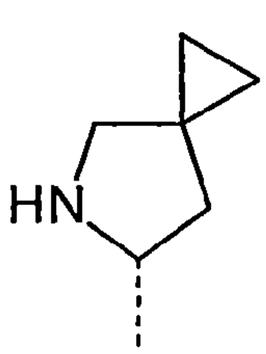
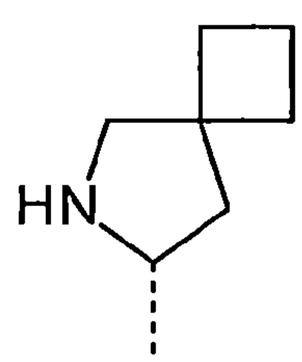
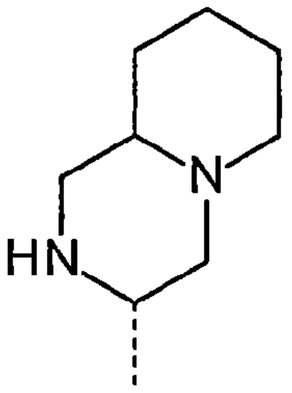
【0069】因此，R^{1b}和R^{4b}一起形成單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基（含有1個N-原子和視需要1個或2個各自獨立地選自由N、O、S組成之群組之另外的雜原子）的非限制性實例包括但不限於：

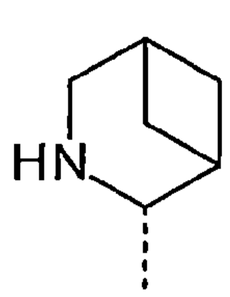
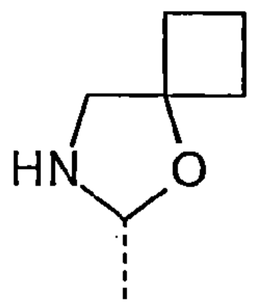
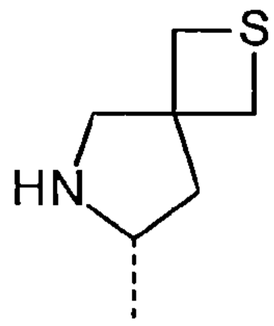

，

，

，

，

。

【0070】因此，R^{1b}和R^{4b}一起形成二環6員至12員芳族雜環基（含有1個N-原子和視需要1個或2個各自獨立地選自由N、O、S組成之群組之另外的雜原子）的非限制性實例包括但不限於

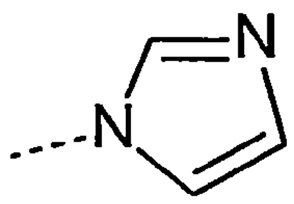
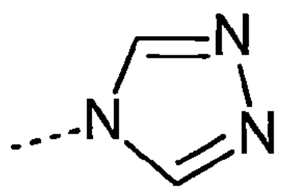
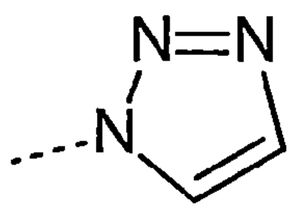

，

，

，

【0071】因此，R^{1b}和R^{4b}一起形成二環6員至12員完全飽和的雜環基（含有1個N-原子和視需要1個或2個各自獨立地選自由N、O、S組成之群組之另外的雜原子）的非限制性實例包括但不限於

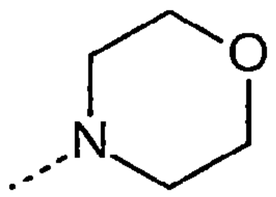
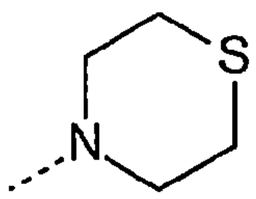
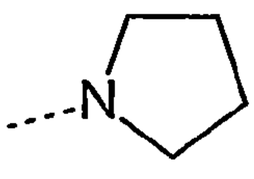
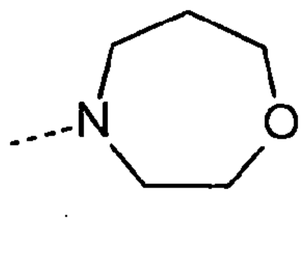
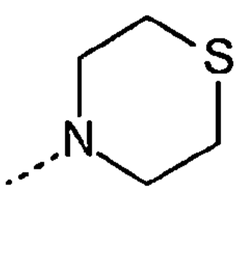

，

，

，

【0072】 R^{4a}和R^{4b}一起連同它們所附接的N-原子一起形成單環5員芳族雜環基（含有1個N-原子和視需要1個或2個各自獨立地選自由N、O、S組成之群組之另外的雜原子）的非限制性實例包括但不限於

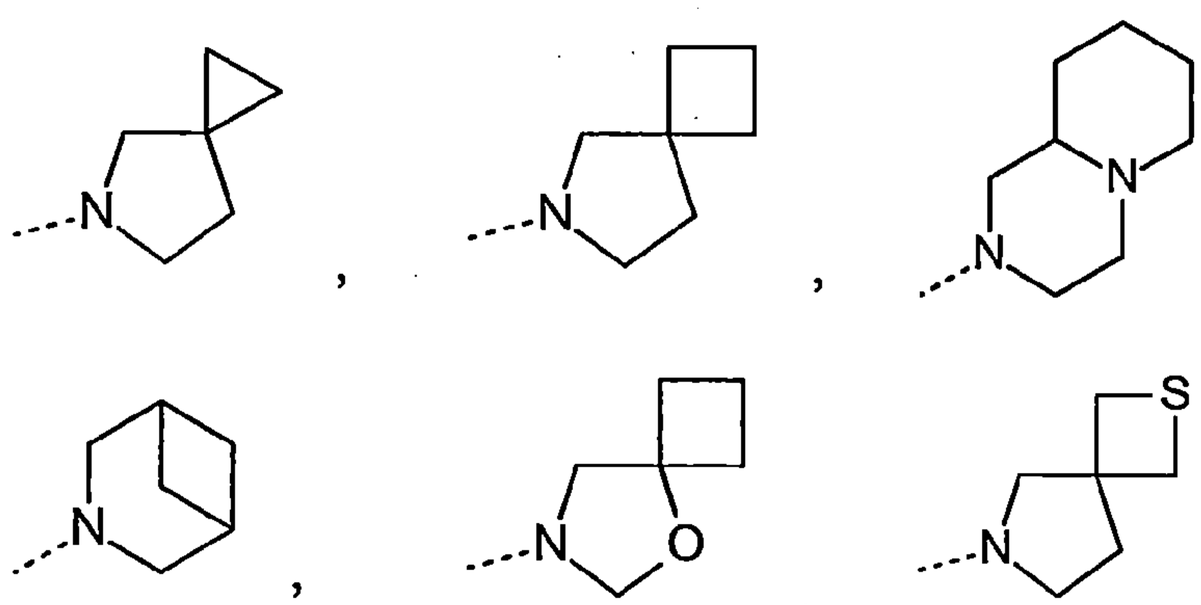




【0073】 R^{4a}和R^{4b}一起連同它們所附接的N-原子一起形成單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基（含有1個N-原子和視需要1個或2個獨立地選自由N、O、S組成之群組之另外的雜原子）的非限制性實例包括但不限於：

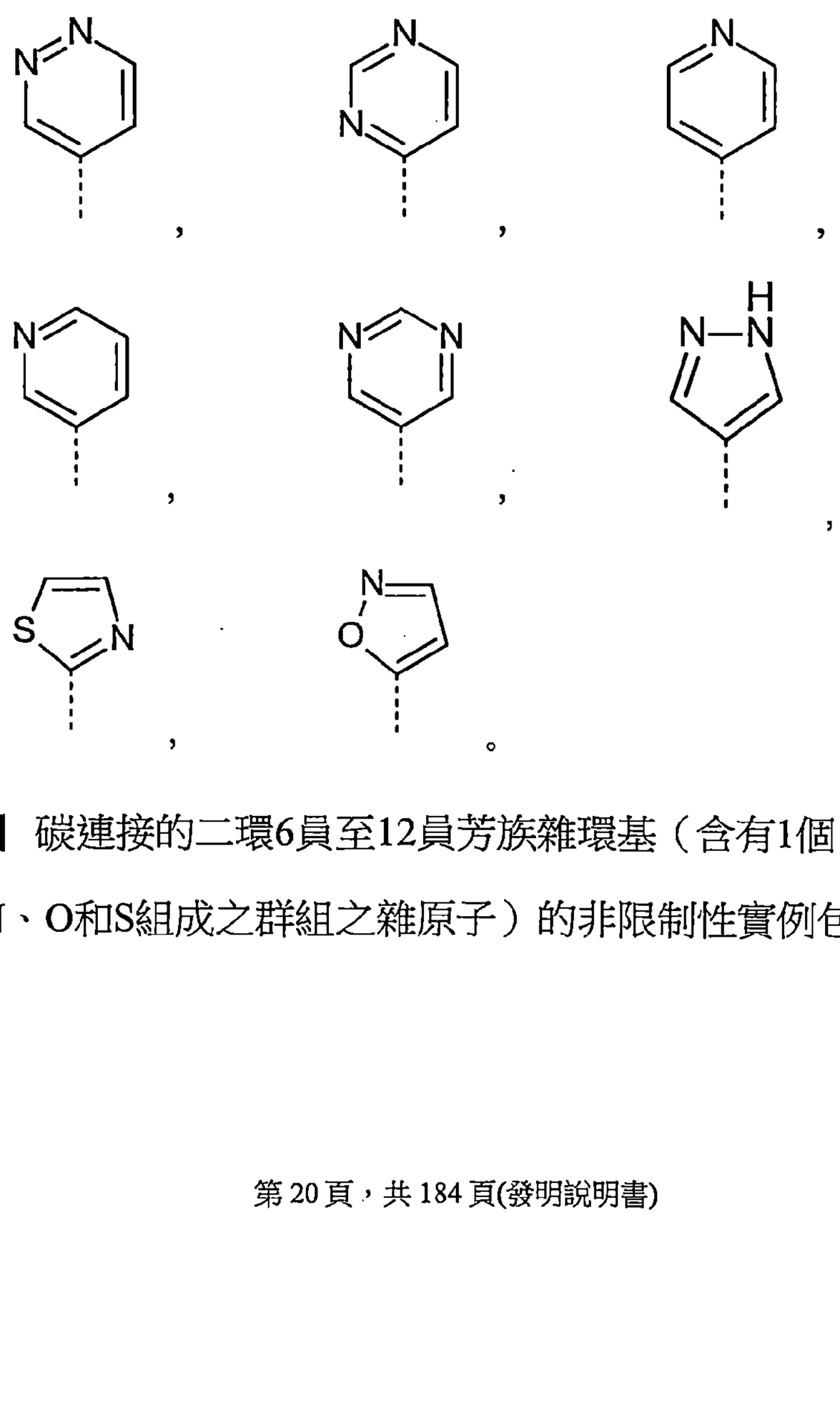






【0074】 R^{4a}和R^{4b}一起連同它們所附接的N-原子一起形成二環6員至12員芳族雜環基（含有1個N-原子和視需要1個或2個獨立地選自由N、O、S組成之群組之另外的雜原子）的非限制性實例包括但不限於

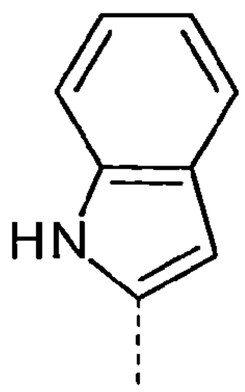
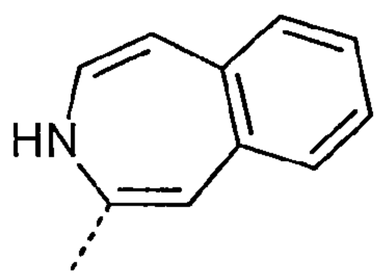
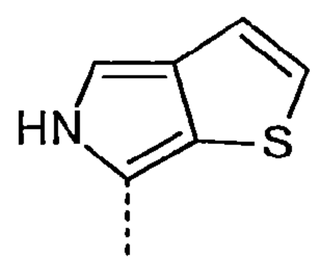
【0075】 R^{4a}和R^{4b}一起連同它們所附接的N-原子一起形成二環6員至12員完全飽和的雜環基（含有1個N-原子和視需要1個或2個各自獨立地選自由N、O、S組成之群組之另外的雜原子）的非限制性實例包括但不限於



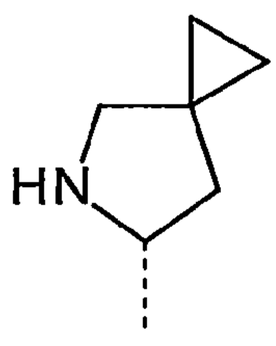
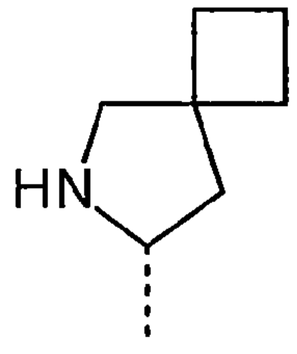
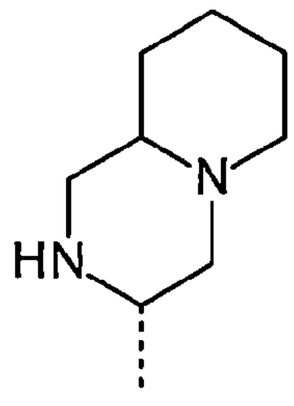
【0076】 碳連接的單環5員、6員或7員芳族雜環基（含有1個、2個或3個各自獨立地選自由N、O和S組成之群組之雜原子）的非限制性實例包括但不限於

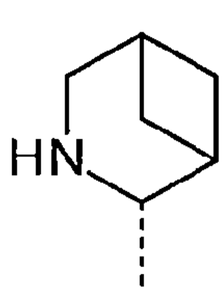
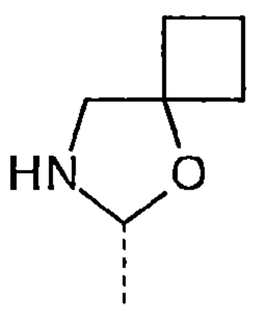
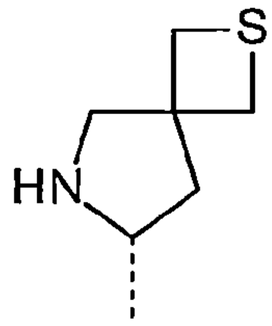


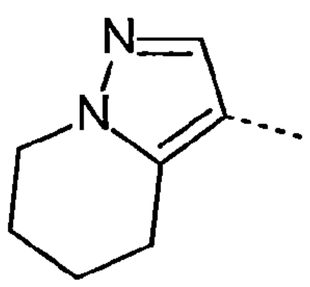
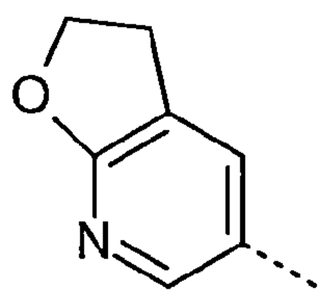
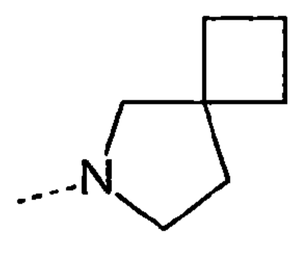
【0077】 碳連接的二環6員至12員芳族雜環基（含有1個、2個或3個各自獨立地選自由N、O和S組成之群組之雜原子）的非限制性實例包括但不限於

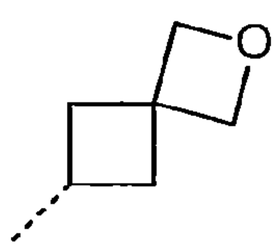




【0078】如本文單獨使用或用作另一個基團的一部分的術語「含有1個、2個或3個各自獨立地選自由N、O和S組成之群組之雜原子的二環6員至12員非芳族雜環基」定義了含有至少一個氮、氧或硫原子的、具有從6至12個如上定義的環成員的二環非芳族環狀烴基。非限制性實例係：

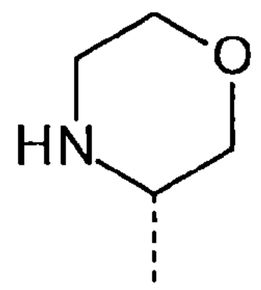
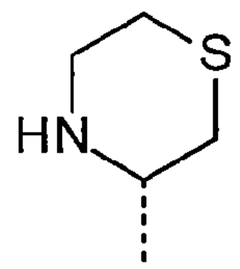
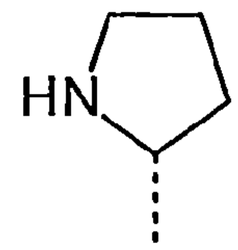
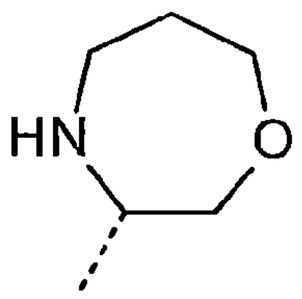
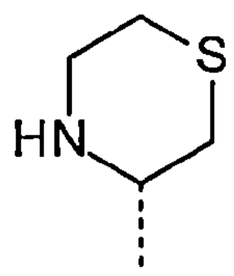
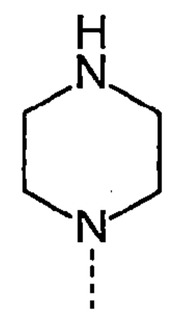






【0079】單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基（含有1個、2個或3個獨立地選自由N、O和S組成之群組之雜原子）的非限制性實例包括但不限於：

【0080】當任何變數在任何成分中出現多於一次時，每條定義係獨立的。

【0081】當任何變數在任何式（例如式 (I)）中出現多於一次時，每條定義係獨立的。

【0082】如本文所用，術語「受試者」係指係或已經係治療、觀察或實驗的對象之動物，較佳的是哺乳動物（例如貓、狗、靈長類動物或人類），更較佳的是人類。

【0083】如本文使用的術語「治療有效量」意指活性化合物或藥物試劑引發組織系統（動物或人）的生物或醫藥反應的量，該生物或醫藥反應正為研究者、獸醫、醫藥醫生或其他臨床醫生所尋求，包括所治療的疾病或障礙的症狀的減輕或逆轉。

【0084】術語「組成物」旨在涵蓋包含指定量的指定成分的產品，以及任何直接或間接由指定量的指定成分的組合產生的產品。

【0085】如本文使用的術語「治療」旨在係指其中可能減緩、中斷、遏制或阻止疾病的進展的所有過程，但未必表示所有症狀都全部消除。

【0086】如本文使用的術語「（本）發明的一種或多種化合物」或「根據（本）發明的一種或多種化合物」意指包括具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0087】 如本文使用的具有僅顯示為實線並且不顯示為實楔形鍵或虛楔形鍵的鍵的任何式，或另外表示為圍繞一個或多個原子具有特別組態（例如 *R*，*S*）的式，考慮每種可能的立體異構物，或兩種或更多種立體異構物的混合物。

【0088】 在上文和下文中，術語「一種或多種具有式 (I) 之化合物」意在包括其互變異構物和其立體異構物形式。

【0089】 術語「立體異構物」、「立體異構形式」或「立體化學異構形式」在上文或下文中可互換地使用。

【0090】 本發明包括本發明之化合物呈純立體異構物形式或呈兩種或更多種立體異構物的混合物形式的所有立體異構物。

【0091】 鏡像異構物為彼此不可重疊的鏡像的立體異構物。鏡像異構物對的 1:1 混合物係外消旋物或外消旋混合物。

【0092】 阻轉異構物（atropisomer）（或限制組態異構物（atropoisomer））係具有特定空間組態的立體異構物，該特定空間組態由大空間位阻所致的圍繞單鍵受限制的旋轉所產生。具有式 (I) 之化合物的所有阻轉異構形式旨在包括在本發明之範圍內。

【0093】 非鏡像物（或非鏡像異構物）為非鏡像物的立體異構物，即它們不以鏡像形式相關。如果化合物含有雙鍵，則該等取代基可以呈 *E* 或 *Z* 組態。

【0094】 二價環狀飽和或部分飽和基團上的取代基可以具有順式組態或反式組態；例如，如果化合物含有二取代的環烷基基團，則該等取代基可以呈順式組態或反式組態。

【0095】 因此，本發明包括鏡像異構物、阻轉異構物、非鏡像物、外消旋物、*E* 異構物、*Z* 異構物、順式異構物、反式異構物及其混合物，只要化學上可能即可。

【0096】 所有那些術語（即鏡像異構物、阻轉異構物、非鏡像物、外消旋物、*E* 異構物、*Z* 異構物、順式異構物、反式異構物及其混合物）的含義為技術人員所已知。

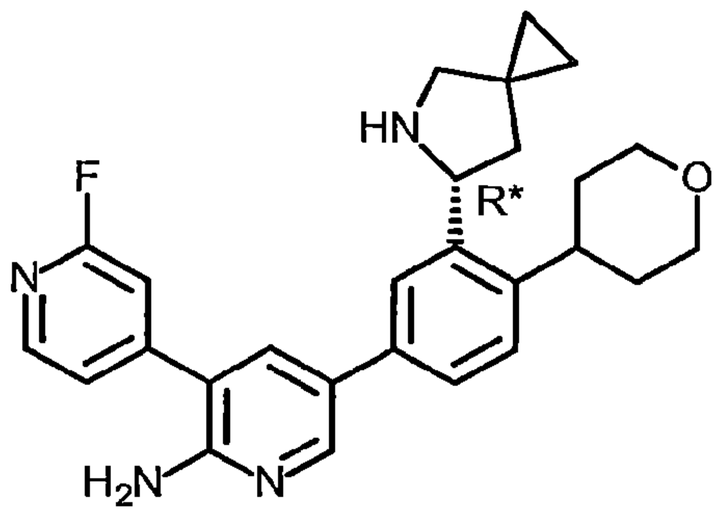
【0097】 絕對組態係根據卡恩-英戈爾德-普雷洛格（Cahn-Ingold-Prelog）系統指定的。不對稱原子處的組態由 *R* 或 *S* 指定。絕對組態未知的已拆分的立體異構物可以

【0098】 根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。例如，絕對組態未知的已拆分的鏡像異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。

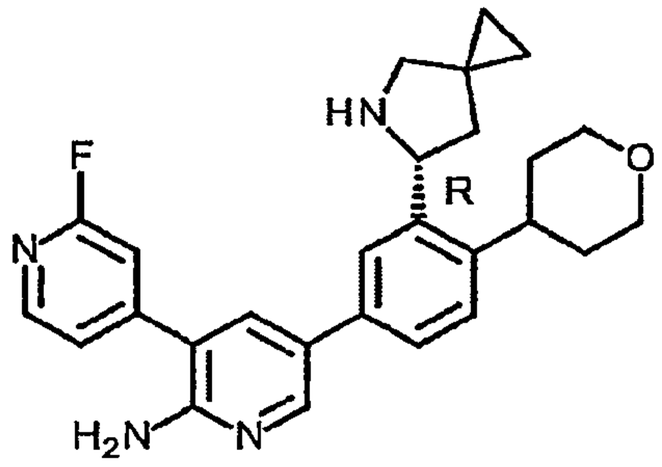
【0099】 當鑒定具體的立體異構物時，這意指所述立體異構物基本上不含其他立體異構物，即與少於 50%、較佳的是少於 20%、更較佳的是少於 10%、甚至更較佳的是少於 5%，特別是少於 2%並且最較佳的是少於 1%的其他立體異構物相關聯。因此，當具有式 (I) 之化合物例如被指定為 (*R*) 時，這意指該化合物基本上不含 (*S*) 異構物；當具有式 (I) 之化合物例如被指定為 *E* 時，這意指該化合物基本上不含 *Z* 異構物；當具有式 (I) 之化合物例如被指定為順式時，這意指該化合物基本上不含反式異構物。

【0100】 當將該等混合物分離時，可以將在一些化合物中心的立體化學組態指定為「*R*」或「*S*」；對於一些化合物，儘管化合物本身已經作為單一的立體異構物被分離並且是鏡像異構物純的，但是當絕對立體化學未確定時（即使鍵被立體定向地繪製出），已經將在指定中心的立體化學組態指定「*R**」或「*S**」。

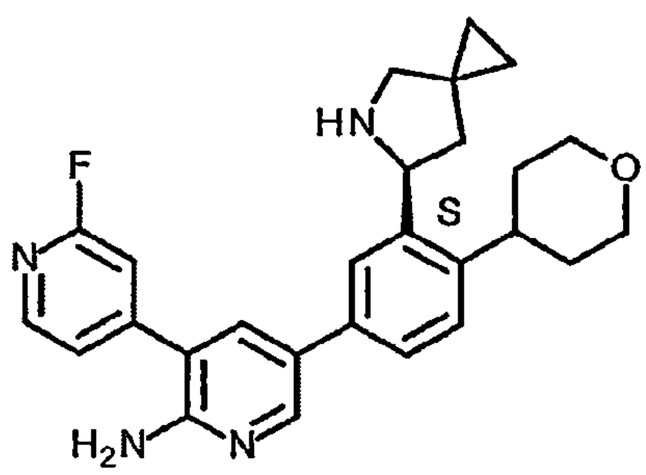
例如，將清楚的是，化合物5b



係



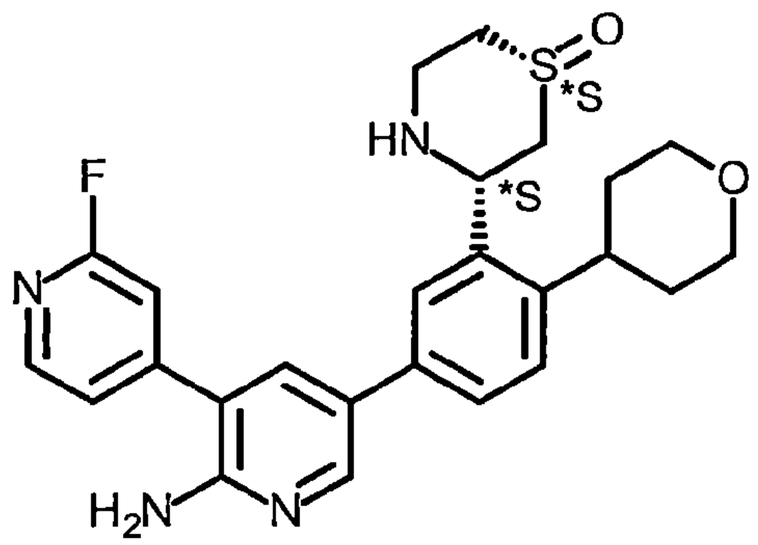
或



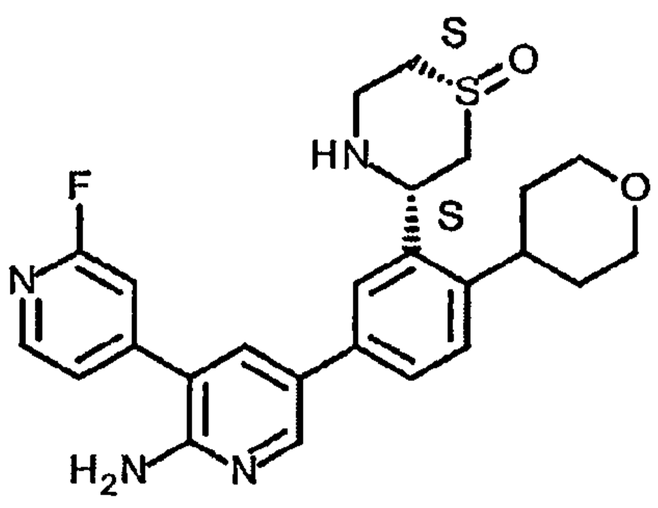
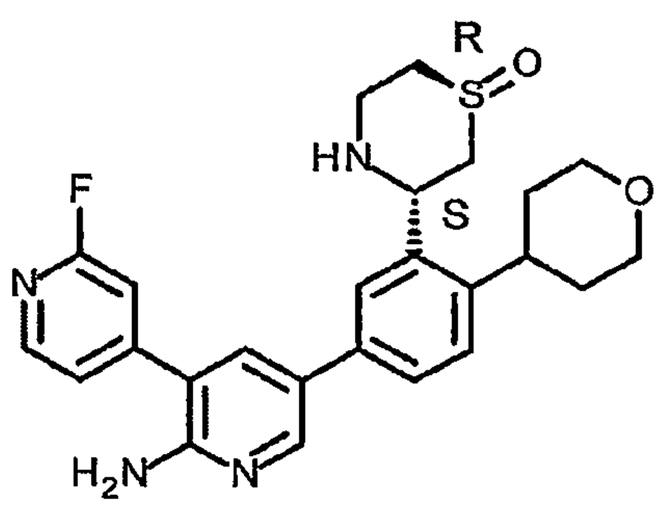
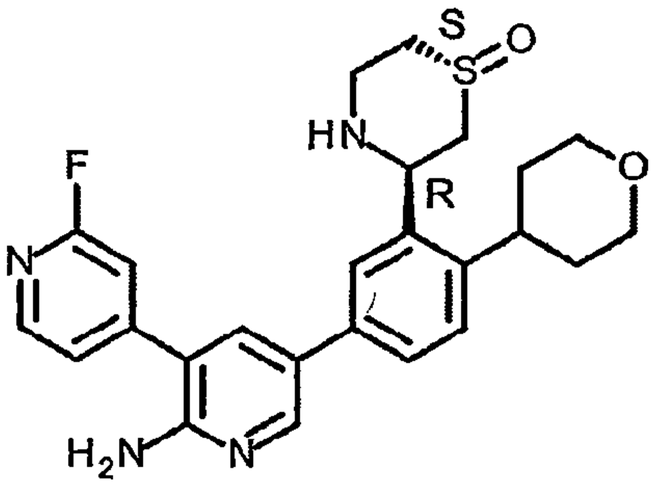
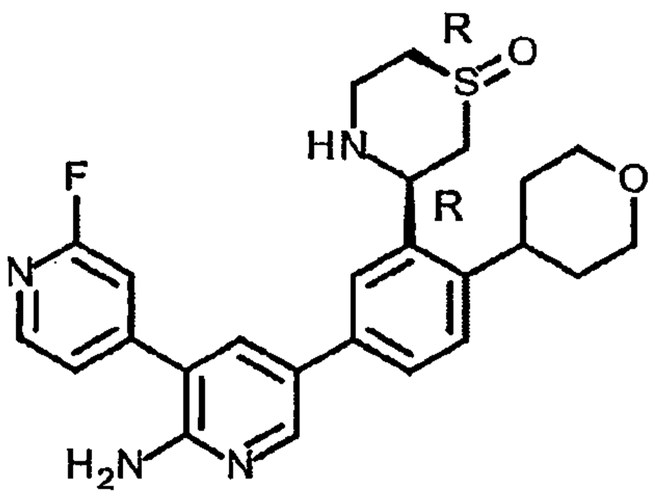
。

【0101】 對於其中兩個立體中心的立體化學組態由*（例如，「*R**」或「*S**」）表示的化合物，儘管化合物本身已被分離為單一的立體異構物並且是鏡像異構物純的，但該等立體中心的絕對立體化學係未確定的（即使鍵被立體定向性地繪製出）。在這種情況下，在相同的化合物中，第一個立體中心的組態獨立於第二個立體中心的組態。

【0102】 例如，對於化合物15a

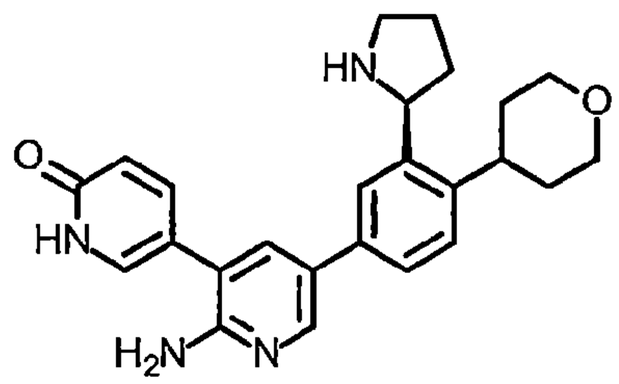


這意指該化合物係

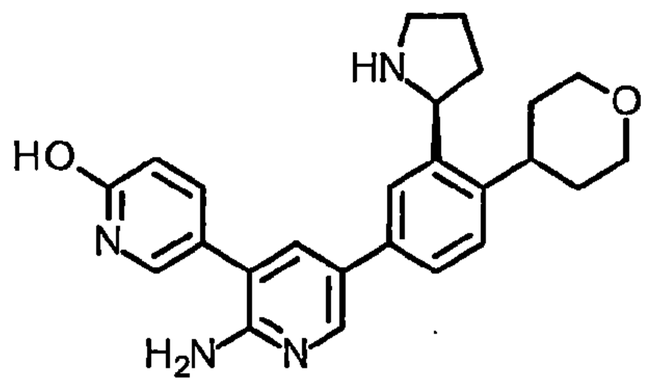





【0103】一些根據式 (I) 之化合物還能以其互變異構形式存在。儘管在以上式 (I) 中未明確表示，但是此類形式在它們可能存在的情況下旨在包括在本發明之範圍內。由此得出，單一化合物可以按立體異構和互變異構形式存在。

例如化合物 56



還涵蓋其他的互變異構形式



。

【0104】藥學上可接受的加成鹽包括酸加成鹽和鹼加成鹽。可以藉由常規手段，例如藉由使游離酸或游離鹼形式與一個或多個當量的適當的鹼或酸、視需要在溶劑中或在其中該鹽不可溶的介質中進行反應，接著使用標準技術（例

如，在真空中，藉由冷凍乾燥或藉由過濾）去除所述溶劑或所述介質來形成此類鹽。鹽還可以藉由將鹽形式的本發明之化合物的反離子與另一種反離子進行交換來製備，例如使用合適的離子交換樹脂。

【0105】 如在上文或下文提及的藥學上可接受的加成鹽意在包括具有式 (I) 之化合物、其N-氧化物和溶劑化物能夠形成的有治療活性的無毒的酸鹽和鹼鹽形式。

【0106】 適當的酸包括例如，無機酸，如氫鹵酸（例如鹽酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸以及類似酸；或有機酸，例如像乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（即乙二酸）、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、雙羥萘酸以及類似酸。相反地，可以藉由用適當的鹼處理將所述鹽形式轉化為游離鹼形式。

【0107】 還可以藉由用適當的有機和無機鹼處理將含有酸性質子的具有式 (I) 之化合物及其溶劑化物轉化為它們的無毒金屬或胺鹽形式。

【0108】 適當的鹼鹽形式包括例如銨鹽，鹼金屬及鹼土金屬鹽例如鋰、鈉、鉀、銫、鎂、鈣鹽等，與有機鹼（例如一級、二級及三級脂族及芳族胺，如甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、四丁胺異構物、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二異丙胺、二正丁胺、吡咯啶、哌啶、味啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、喹啶、吡啶、喹啉和異喹啉）的鹽；苯乍生、N-甲基-D-葡糖胺、海巴明鹽、以及與胺基酸（例如像精胺酸、離胺酸等）的鹽。相反地，可以藉由用酸處理將該鹽形式轉化成游離酸形式。

【0109】 術語溶劑化物包含具有式 (I) 之化合物能夠形成的其溶劑加成形式以及其鹽。此類溶劑加成形式的實例係例如水合物、醇化物等。

【0110】如在以下描述之方法中製備的本發明之化合物可以合成為鏡像異構物的混合物形式，特別是鏡像異構物的外消旋混合物，該等鏡像異構物可以根據本領域中已知的拆分程序相互分離。一種分離具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物的鏡像異構形式的方式涉及使用手性固定相的液相層析法。所述純立體化學異構形式還可以來源於適當原材料的相應的純立體化學異構形式，條件係反應立體定向地發生。較佳的是，如果一種具體的立體異構物係所希望的，則所述化合物將藉由立體定向製備方法來合成。該等方法將有利地採用鏡像異構物純的原材料。

【0111】如本文使用的術語「鏡像異構物純的」意指產物含有至少按重量計80%的一種鏡像異構物和按重量計20%或更少的另一種鏡像異構物。較佳的是該產物含有至少按重量計90%的一種鏡像異構物和按重量計10%或更少的另一種鏡像異構物。在最較佳的實施方式中，術語「鏡像異構物純的」意指組成物含有至少按重量計99%的一種鏡像異構物和1%或更少的另一種鏡像異構物。

【0112】本發明還包含本發明之同位素標記的化合物，該等同位素標記的化合物與本文列舉的那些相同，但是事實上一個或多個原子被原子質量或質量數不同於自然中通常發現（或自然中發現的最多的那一個）的原子質量或質量數的原子所替換。

【0113】如本文所指定的任何具體的原子或元素的所有同位素和同位素混合物都被認為係在本發明之化合物的範圍之內，不論係天然存在的或係合成產生的，不論具有天然豐度或呈同位素富集的形式。可以包含在本發明之化合物中的示例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，如 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{122}I、^{123}I、^{125}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br，以及 ^{82}Br。較佳的是，放射性同位素選自由以

下組成的組：^{2}H、^{3}H、^{11}C和^{18}F。更較佳的是，放射性同位素係^{2}H。特別地，氘化的化合物旨在包括在本發明之範圍內。

【0114】本發明之某些同位素標記的化合物(例如，用^{3}H和^{14}C標記的那些)例如在底物組織分佈測定中可以是有用的。氘化（^{3}H）和碳-14（^{14}C）同位素係有用的，因為它們易於製備和檢測。此外，用更重同位素（如氘）（即，^{2}H）取代可以提供由於更大的代謝穩定性而產生的某些治療優點（例如，增加的體內半衰期或降低的劑量需求）並且因此在一些環境下可以是較佳的。正電子發射同位素（如^{15}O、^{13}N、^{11}C和^{18}F）對於正電子發射斷層術（PET）研究係有用的。癌症中的PET成像在幫助定位和鑒定腫瘤、對疾病分階段並確定合適的治療方法中有效用。人癌細胞過量表現許多潛在的疾病特異性分子靶的受體或蛋白質。以高親和力和特異性結合腫瘤細胞上的這類受體或蛋白質的放射標記的示蹤劑具有診斷成像和靶向放射性核素治療的巨大潛力（Charron, Carlie L.等人 Tetrahedron Lett.[四面體通訊] 2016, 57(37), 4119-4127）。另外，靶特異性PET放射性示蹤劑可以用作生物標誌物來檢查和評估病理學，例如藉由測量靶標表現和治療反應（Austin R.等人 Cancer Letters [癌症通訊] (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008）。

【0115】本發明特別關於如本文定義的具有式 (I) 之化合物、及其互變異構物和立體異構形式，其中

指向R^{1b}的虛線鍵係視需要的鍵，當R^{1b}和R^{4b}一起形成如本文所定義的單環芳族雜環基時，可以存在該鍵；

A^{1}表示CH或N；A^{2}表示CH；A^{3}表示CH或N；

其條件係A^{1}和A^{3}中只有一個表示N；

A^{4}表示CH；A^{5}表示CR^{3a}；A^{6}表示CH；

R^{1a}表示氫；

R^{1b}表示氫；

R^{4a}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{4b}表示C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基或

含有1個、2個或3個氧原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基；

或

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環5員芳族雜環基或單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：鹵基和R^{7}；

其條件係在R^{1b}和R^{4b}結合在一起的情況下，R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在；

或

R^{4a}和R^{4b}一起連同它們所附接的N-原子一起形成含有1個N-原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基；其中在一個或多個碳原子上的所述單環完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個取代基取代；

在R^{4a}和R^{4b}結合在一起的情況下，R^{1a}表示氫且R^{1b}表示氫；

R^2選自由以下組成之群組：氰基；Het^b；和視需要被1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵基和-O-C_{1-4}烷基；

R^{3a}表示鹵基、R^7、-O-R^7、氰基、-C(=O)-$NR^{6e}R^{6f}$、Het^a或視需要被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的苯基：鹵基和氰基；

Het^a表示各自含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環5員、6員或7員芳族雜環基或碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或

含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的二環6員至12員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N或O組成之群組；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或非芳族雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$和Het^c；

其中在氮原子上的所述單環或二環、芳族或非芳族雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、-$S(=O)_2$-R^7和-C(=O)-R^7；

R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}和R^{6f}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；和視需要被一個-OR^5取代的C_{1-4}烷基；

R^5表示氫；

每個Het^c獨立地表示含有1個、2個或3個氮原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基；

Het^b表示含有1個、2個或3個雜原子的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或

含有1個、2個或3個雜原子的二環6員至12員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；

其中在氮原子上的所述單環或二環非芳族雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：$-S(=O)_2-R^7$和$-C(=O)-R^7$；

每個R^7獨立地表示視需要被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵基、-OH和氰基；

及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0116】本發明特別關於如本文定義的具有式 (I) 之化合物、及其互變異構物和立體異構形式，其中

指向R^{1b}的虛線鍵不存在；

A^1表示CH或N；A^2表示CH；A^3表示CH；

A^4表示CH；A^5表示CR^{3a}；A^6表示CH；

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)；

其中在一個碳原子上的所述單環完全飽和的雜環基可以被1個選自由以下組成之群組之取代基取代：鹵基和R^7；

其條件係R^{4a}表示氫；且R^{1a}表示氫；

R^2表示Het^b；

R^{3a}表示鹵基、氰基或Het^a；

Het^a表示含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環5員、6員或7員芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；

其中在一個碳原子上的所述單環芳族雜環基可以被鹵基取代基取代；

其中在一個氮原子上的所述單環芳族雜環基可以被R^7取代；

Het^b表示含有1個氧原子的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基；

每個R^7表示C_{1-4}烷基；

及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

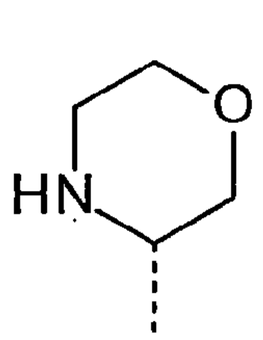
【0117】本發明特別關於如本文定義的具有式 (I) 之化合物、及其互變異構物和立體異構形式，其中

指向 R^{1b} 的虛線鍵不存在；

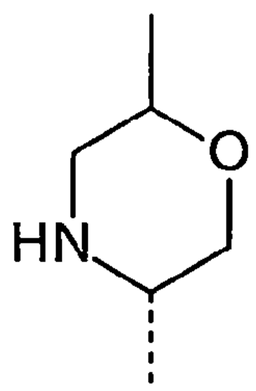
A^1表示CH或N；A^2表示CH；A^3表示CH；

A^4表示CH；A^5表示CR^{3a}；A^6表示CH；

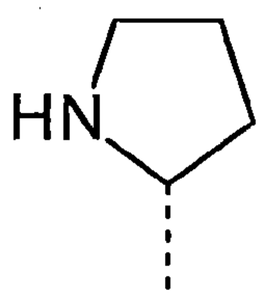
R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成



，



，



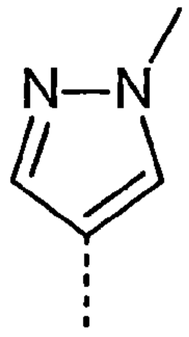
；

R^{4a}表示氫；且R^{1a}表示氫；

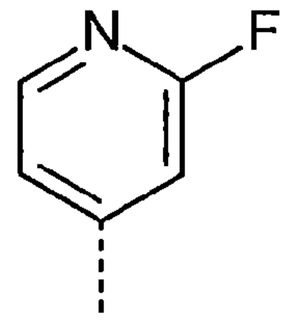
R^2表示Het^b；

R^{3a}表示鹵基、氰基或Het^a；

Het^a表示



或



；

Het^b表示四氫哌喃基；特別是4-四氫哌喃基；

及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0118】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^2表示Het^b。

【0119】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

Het^b經由碳原子（碳連接的）附接至分子的其餘部分。

【0120】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

Het^b表示含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；或

含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的二環6員至12員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環非芳族雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-S(=O)$_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$和-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$；

其中在氮原子上的所述單環或二環非芳族雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、-S(=O)$_2$-R^7、-C(=O)-R^7和-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$。

【0121】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^2表示Het^b；

Het^b表示含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、S(=O)$_2$或S(=O)(=NR^x)；或

含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的二環6員至12員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、S(=O)$_2$或S(=O)(=NR^x)；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、非芳族雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-S(=O)$_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$和-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$。

【0122】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

Het^b表示含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在氮原子上的所述單環非芳族雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$和$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$。

【0123】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

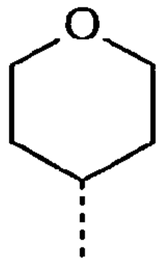
R^2表示Het^b；

Het^b表示含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在氮原子上的所述單環非芳族雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$和$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$。

【0124】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

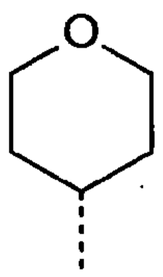
R^2表示



。

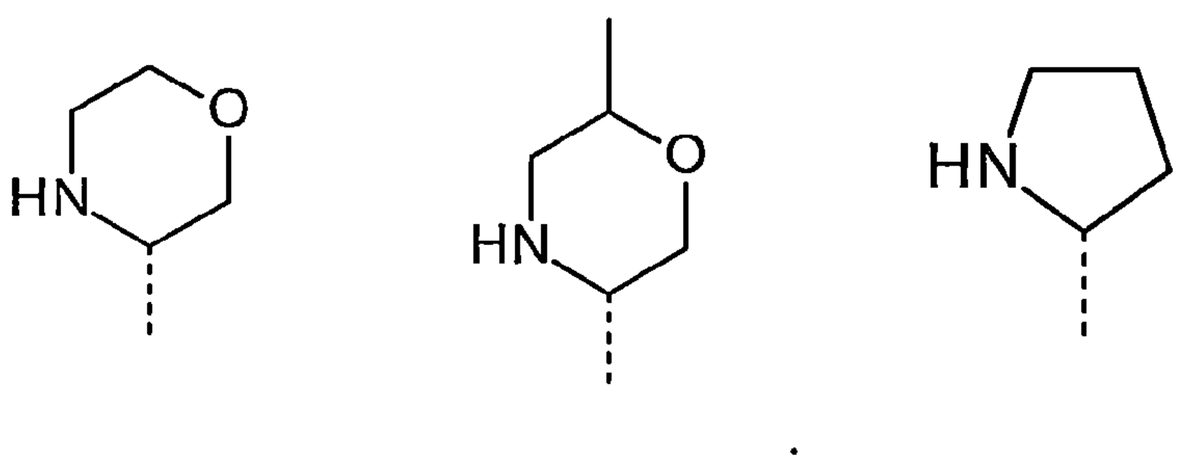
【0125】 在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^2表示



；

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成



，

，

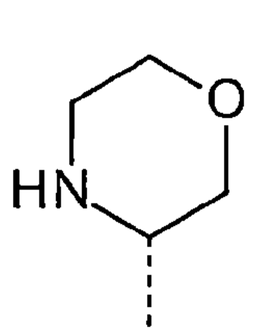
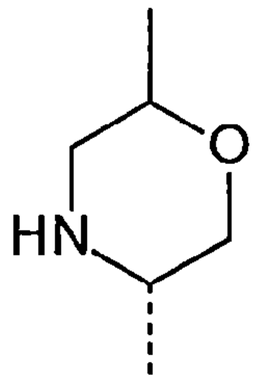
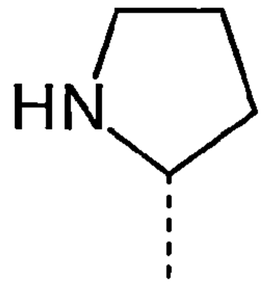
；

R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫。

【0126】 在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成

，

，

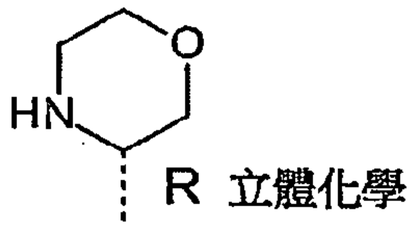
；

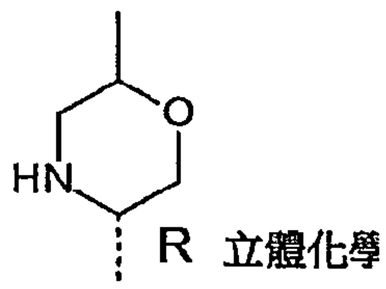
R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫。

【0127】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

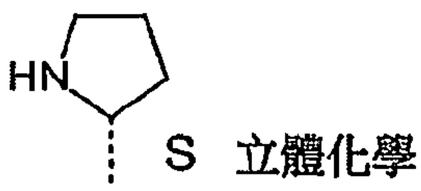
R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成





，

，

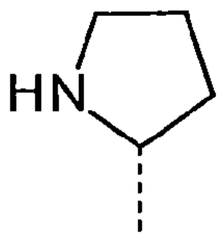


；

R^{4a}表示氫；且R^{1a}表示氫。

【0128】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成

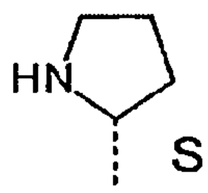


；

R^{4a}表示氫；且R^{1a}表示氫。

【0129】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成



；

R^{4a}表示氫；且R^{1a}表示氫。

【0130】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

A^1表示CH或N；A^2表示CH；A^3表示CH；

A^4表示CH；A^5表示CR^{3a}；A^6表示CH。

【0131】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

A^1表示CH或N；A^2表示CH；A^3表示CH；

A^4表示CH；A^5表示CR^{3a}；A^6表示CH；

R^2表示Het^b；

R^{3a}表示鹵基、氰基或Het^a。

【0132】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

A^1表示CH或N；A^2表示CH；A^3表示CH；

A^4表示CH；A^5表示CR^{3a}；A^6表示CH；

R^2表示Het^b；

R^{3a}表示鹵基、氰基或Het^a；

Het^a表示含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環5員、6員或7員芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；

其中在一個碳原子上的所述單環芳族雜環基可以被鹵基取代基取代；

其中在一個氮原子上的所述單環芳族雜環基可以被R^7取代；

Het^b表示含有1個氧原子的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基；

每個R^7表示C_{1-4}烷基。

【0133】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{1a}表示氫；

R^{1b}表示氫或CH_3；

R^{4a}表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{4b}表示氫、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基或

含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O和S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$。

【0134】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環5員芳族雜環基或單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員芳族或完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、$-O-R^7$、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-NR^{6c}R^{6d}$、$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在視需要的另外的氮原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

其條件係R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在。

【0135】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環5員芳族雜環基或單環4員、5員、6員或7員完全飽

和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)(=NR^x)；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在視需要的另外的氮原子上的所述單環芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

其條件係R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在。

【0136】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)(=NR^x)；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在視需要的另外的氮原子上的所述單環完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

其條件係R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在。

【0137】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{1b}和R^{4b}結合在一起；

其條件係R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在。

【0138】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{4a}和R^{4b}一起連同它們所附接的N-原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環5員芳族雜環基或單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)(=NR^x)；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員芳族或完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)(=NR^x)；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在氮原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^d。

R^{1a}表示氫且R^{1b}表示氫。

【0139】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{1a}表示氫；

R^{1b}表示氫或CH_3；

R^{4a}表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{4b}表示氫、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基或

含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O和S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

或

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、$-O-R^7$、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-NR^{6c}R^{6d}$、$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在視需要的另外的氮原子上的所述單環或二環完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

其條件係在R^{1b}和R^{4b}結合在一起的情況下，R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在；

或

R^{4a}和R^{4b}一起連同它們所附接的N-原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環5員、6員或7員芳族雜環基或單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員芳族或完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在氮原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

在R^{4a}和R^{4b}結合在一起的情況下，R^{1a}表示氫且R^{1b}表示氫。

【0140】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{1a}表示氫；

R^{1b}表示氫或CH_3；

R^{4a}表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{4b}表示氫、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基或

含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O和S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

或

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、$-O-R^7$、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-NR^{6c}R^{6d}$、$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在視需要的另外的氮原子上的所述單環或二環完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

其條件係在R^{1b}和R^{4b}結合在一起的情況下，R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在。

【0141】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)($=NR^x$)；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)($=NR^x$)；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在視需要的另外的氮原子上的所述單環或二環完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

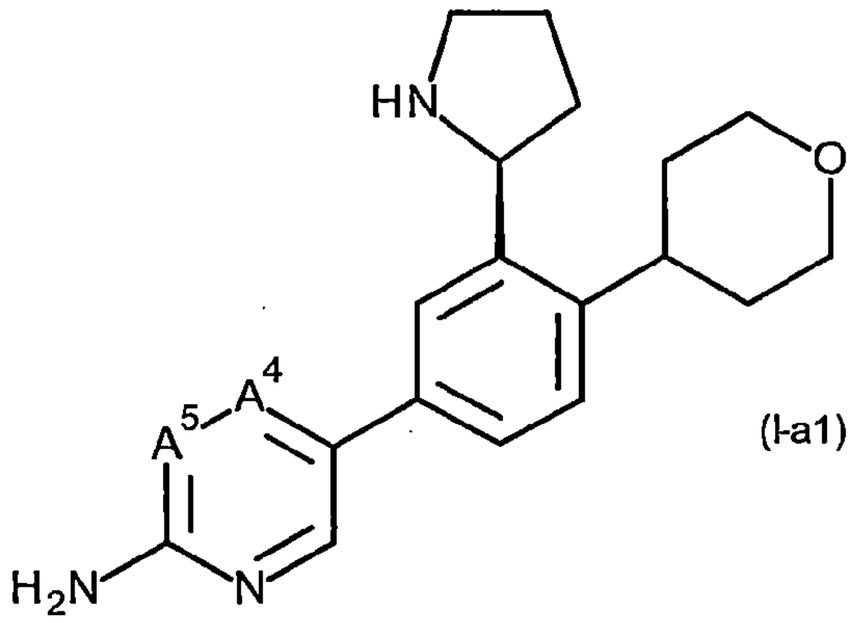
其條件係R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在。

【0142】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中

Het^c表示氧雜環丁烷基。

【0143】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中具有式 (I) 之化合物限於具有式 (I-a1) 之化合物：

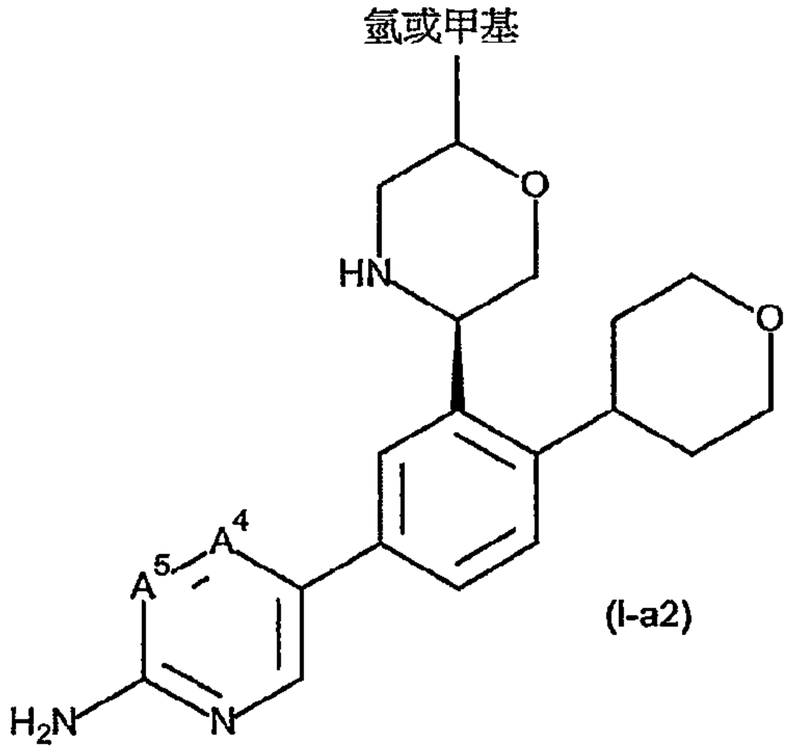


(I-a1)

。

【0144】在一個實施方式中，本發明關於那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物，或如任何其他實施方式中所提及的其任何亞組，其中具有式 (I) 之化合物限於具有式 (I-a2) 之化合物：

氫或甲基



(I-a2)

。

【0145】在一個實施方式中，本發明關於如在通用反應方案中所定義的具有式 (I) 之亞組。

【0146】在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物選自由以下組成之群組：示例性化合物中的任一者，

其互變異構物和立體異構形式，

其任何藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0147】 以上表示的實施方式的所有可能組合都視為包含在本發明之範圍內。

用於製備具有式 (I) 之化合物之方法

【0148】 在這一部分中，如在所有其他部分中，除非上下文另外說明，否則對式 (I) 之提及還包括如本文定義的所有其他的其亞組和實例。

【0149】 具有式 (I) 之化合物的一些典型實例的一般製備在下文以及在具體實例中進行了描述，並且通常製備自可商購的或藉由有機化學領域的技術人員常用的標準合成製程製備的起始材料。以下方案僅意在代表本發明之實例並且決不意在限制本發明。

【0150】 可替代地，還可以藉由將如在下面的通用方案和具體實例中所述之類似反應方案與熟悉該項技術者常用的標準合成製程組合來製備本發明之化合物。

【0151】 技術人員將認識到，在方案中描述的反應中，儘管並不總是明確地顯示，但是保護在終產物中所希望的反應性官能基（例如羥基、胺基、或羧基基團）可能是必要的，以避免它們參與所不希望的反應。通常，可根據標準實踐使用常規保護基團。可使用本領域已知之方法在方便的後續階段除去保護基團。

【0152】 技術人員將認識到，在方案裡所描述的反應中，在惰性氣氛（例如像在N_2氣氛下）下進行反應或許係可取的或必要的。

【0153】 技術人員將清楚的是，可能需要在反應處理（指的是分離和純化化學反應的一種或多種產物所必須的一系列操作，例如像淬滅、柱層析、萃取）前，冷卻反應混合物。

【0154】技術人員將認識到，在攪拌下加熱該反應混合物可增加反應產出。在一些反應中，可使用微波加熱替換常規的加熱以縮短整個反應時間。

【0155】技術人員將認識到，在以下方案中示出的化學反應的另一種順序也可以產生所希望的具有式 (I) 之化合物。

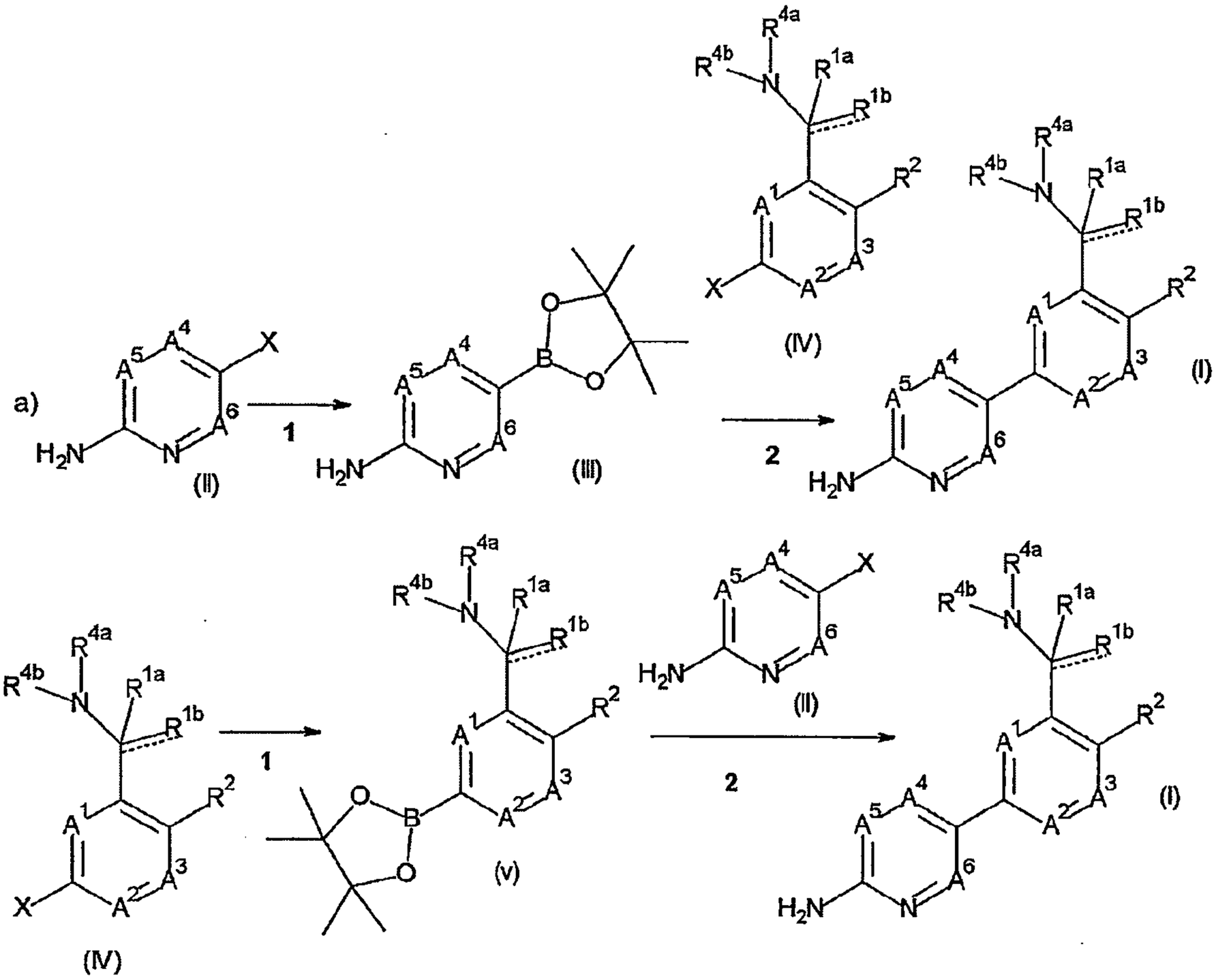
【0156】技術人員將認識到，在以下方案中示出的中間體和最終化合物可以根據熟悉該項技術者熟知之方法進一步功能化。本文所述之中間體和化合物可以按游離形式或以其鹽或溶劑化物進行分離。本文所述之中間體和化合物可以合成為互變異構物和立體異構形式的混合物的形式，該等互變異構物和立體異構形式可以遵循本領域中已知的拆分程序相互分離。

【0157】在下文中，「DCM」意指二氯甲烷；「LAH」意指氫化鋁鋰；「r.t.」意指室溫；「Boc」意指三級丁氧基羰基；「MeCN」意指乙腈；「MeOH」意指甲醇；「TFA」意指三氟乙酸；「THF」意指四氫呋喃；「$Ti(OEt)_4$」意指乙醇鈦；「$Pd(PPh_3)_4$」意指四(三苯基膦)鈀；「$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$」意指(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[2-(2-吡啶基-kN)苯基-kC]銥(III) 六氟磷酸鹽；「SnAP」意指錫胺方案；「SLAP」意指矽胺方案；「h」意指小時；「$PdCl_2(dppf)$」意指[1,1'-雙(二苯基膦基-κP)二茂鐵]二氯鈀；「SFC」意指超臨界流體層析法；「LiHMDS」意指雙(三甲基矽基)醯胺鋰；「$SnBu_3$」意指三丁基錫；「$SiMe_3$」意指三甲基矽基；「$Cu(OTf)_2$」意指三氟甲磺酸銅(II)；「PhBox」意指2,2′-異亞丙基雙[(4*R*)-4-苯基-2-噁唑啉；「$Bi(OTf)_3$」意指三氟甲烷磺酸鉍(III)；「$BF_3.2$ MeOH」意指在甲醇中的三氟化硼；「TMSOTf」意指三甲基矽基三氟甲磺酸酯；「Me-THF」意指甲基四氫呋喃；「$NiCl_2$」意指氯化鎳(II)。

方案1

【0158】通常，具有式(I)的化合物（其中所有的變數根據本發明之範圍進行定義）可以根據以下反應方案1進行製備。

【0159】在方案1中，下列定義適用：X表示鹵基。以下反應條件適用：



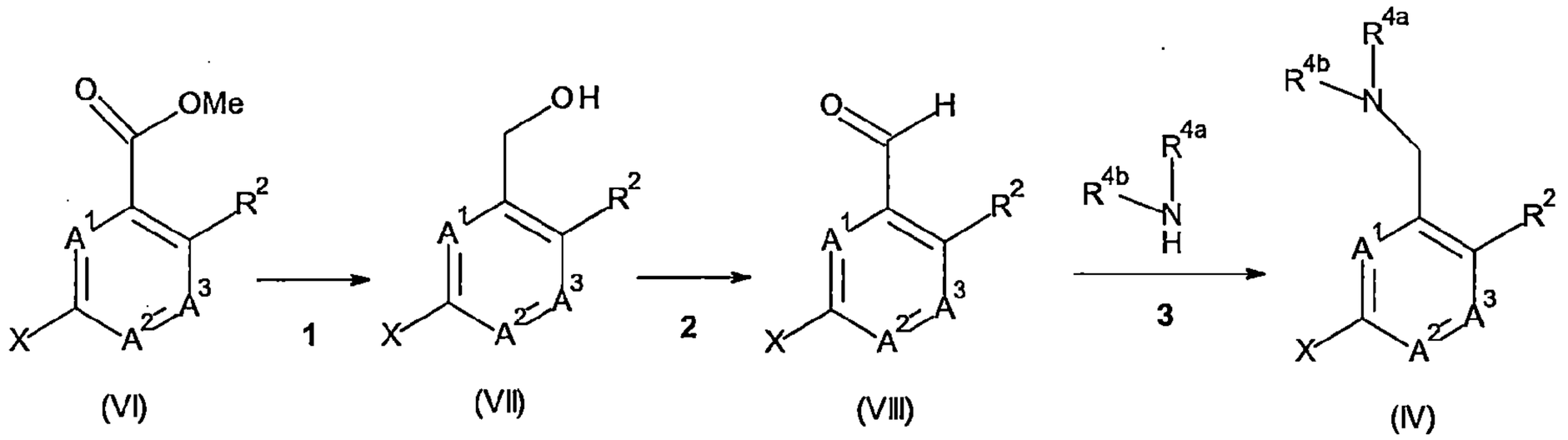
1：在合適的溫度（例如像80°C）下，在雙(皮那醇合（pinacolato）二硼)、合適的催化劑（例如像$PdCl_2(dppf)$）、合適的鹼（例如乙酸鉀）存在下，在合適的溶劑（例如1,4-二噁烷）中

2：在合適的溫度（例如像80°C）下，在合適的催化劑（例如像$PdCl_2(dppf)$）、合適的鹼（例如碳酸鈉）存在下，在合適的溶劑或溶劑混合物（例如1,4-二噁烷和水）中

【0160】在製備本發明化合物的過程中，對中間體的遠端官能基（例如一級胺或二級胺）的保護可能是必要的。對這種保護的需要將取決於遠端官能基的性質和製備方法的條件。合適的胺基保護基團（NH-Pg）包括三級丁氧基羰基（Boc）、乙醯基、苄基。對這種保護的需要易於由熟悉該項技術者確定。

方案2

【0161】具有式 (IV) 之中間體（其中R^{1a}和R^{1b}表示氫，且X表示鹵基）可以根據以下反應方案2來製備。方案2中的所有其他變數均根據本發明之範圍進行定義。



(VI) (VII) (VIII) (IV)

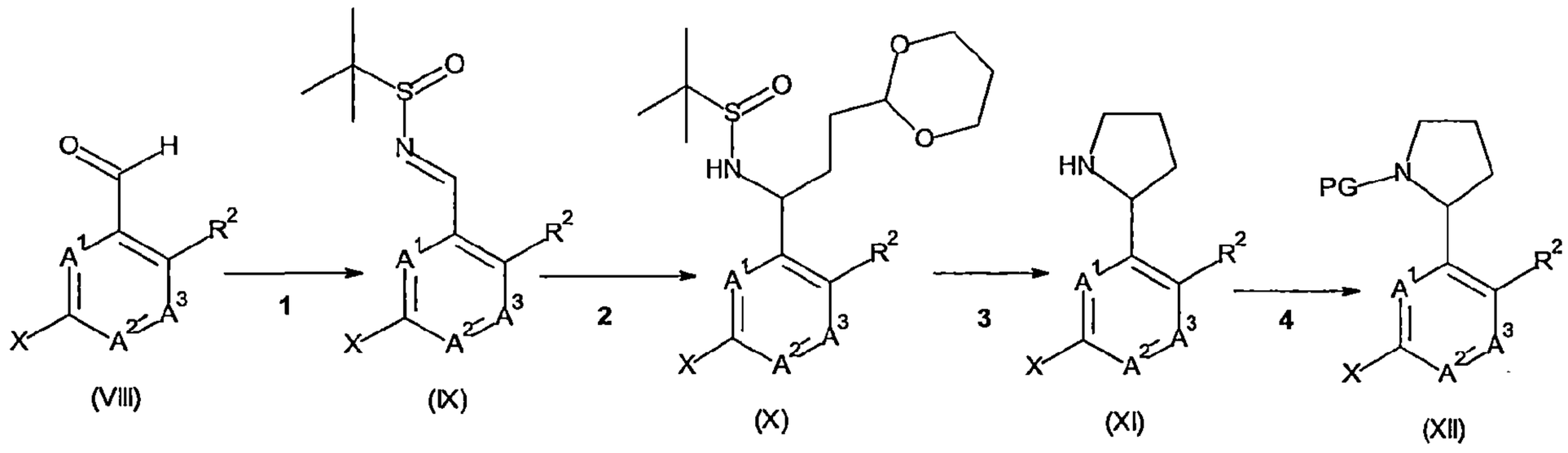
1：在合適的溫度（例如像從0°C至rt）下，在合適的還原劑（例如LAH）存在下，在合適的溶劑（例如像THF）中

2：在合適的溫度（例如rt）下，在氧化劑（例如像氧化錳或戴斯-馬丁氧化劑（Dess-Martin periodinane））存在下，在合適的溶劑（例如像DCM）中

3：在合適的溫度（例如像rt）下，在合適的還原劑（例如像三乙醯氧基硼氫化鈉）存在下，在合適的溶劑（例如像DCM或THF）中。

方案3

【0162】具有式 (IV) 之中間體（其中R^{1a}表示氫，R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成含有1個N-原子的單環5員完全飽和的雜環基）可以根據以下反應方案3製備成例如具有式 (XII) 之中間體。X表示鹵基，PG意指保護基團，方案3中的所有其他變數均根據本發明之範圍進行定義。



1：具有式 (VIII) 之中間體可以在$Ti(OEt)_4$存在下、在合適的溶劑（例如像THF）中與三級丁基亞磺醯胺反應

2：在合適的溶劑（例如像THF）中與(1,3-二噁吶-2-基乙基)溴化鎂反應

3：在合適的酸（例如像TFA）和還原劑三乙基矽烷存在下，在合適的溶劑（例如像水）中

4：具有式 (XI) 之中間體可以藉由例如在合適的溶劑（例如像DCM）中與二碳酸二三級丁酯反應而被保護成具有式的 (XII) 之化合物

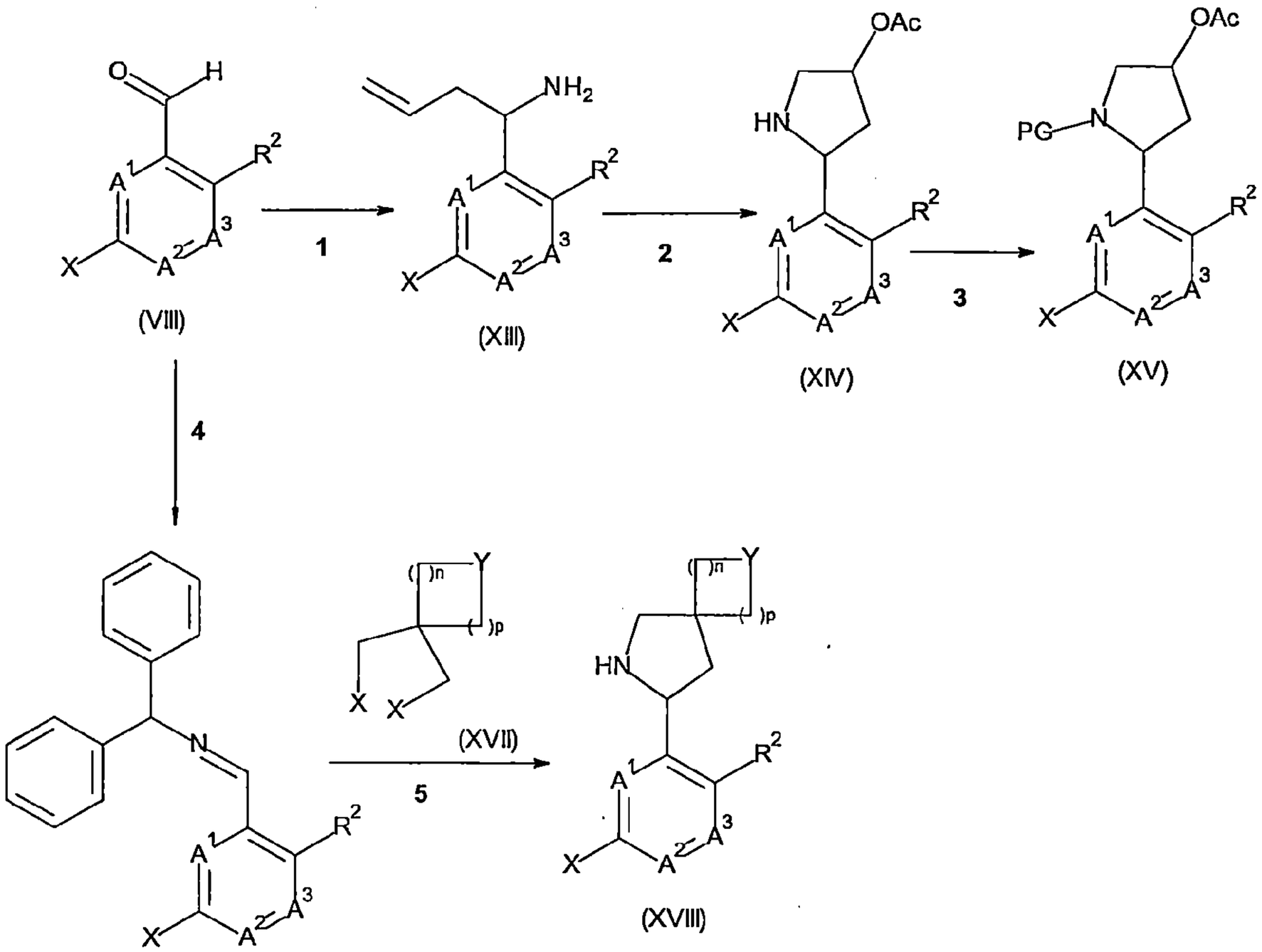
【0163】具有式 (XII) 之中間體可以合成為鏡像異構物的外消旋混合物的形式，該等鏡像異構物可以彼此分離（例如使用手性固定相的液相層析法或SFC）。

【0164】技術人員將認識到類似的化學可用於製備化合物（其中R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成含有1個N-原子的單環4員、6員或7員完全飽和的雜環基）。

方案4

【0165】具有式(IV)之中間體（其中R^{1a}表示氫，R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成含有至少1個N-原子並且被取代的單環5員完全飽和的雜環基）可以根據以下反應方案4製備成例如具有式 (XV) 和 (XVIII)的中間體。X表示鹵基且n和p = 1、2，Y表示O或CH_2，PG意指保護基團。方案4中的所有其他變數均根據本發明之範圍進行定義。

【0166】技術人員將認識到類似的化學可用於製備化合物（其中R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成含有至少1個N-原子的其他大小的完全飽和的雜環基）。



1和2：具有式 (VIII) 之中間體可以藉由在合適的溶劑（例如像THF）中與氯丙烯鎂和LiHMDS反應，然後在合適的鹼（例如三乙胺）存在下、在合適的溶劑（例如DCM）中與乙酸酐反應而轉化為具有式 (XIII) 之化合物。

3：具有式 (XIV) 之中間體可以藉由例如在合適的溶劑（例如像DCM）中與二碳酸二三級丁酯反應而被保護成具有式的 (XV) 之化合物

4：具有式 (VIII) 之中間體可以在合適的溶劑（例如DCM）中與二苯甲胺和硫酸鎂反應以得到具有式 (XVI) 之中間體

5：具有式 (XVI) 之中間體可以在合適的鹼（例如三級丁醇鉀）存在下、在合適的溶劑（例如THF）中與具有式 (XVII) 之化合物反應

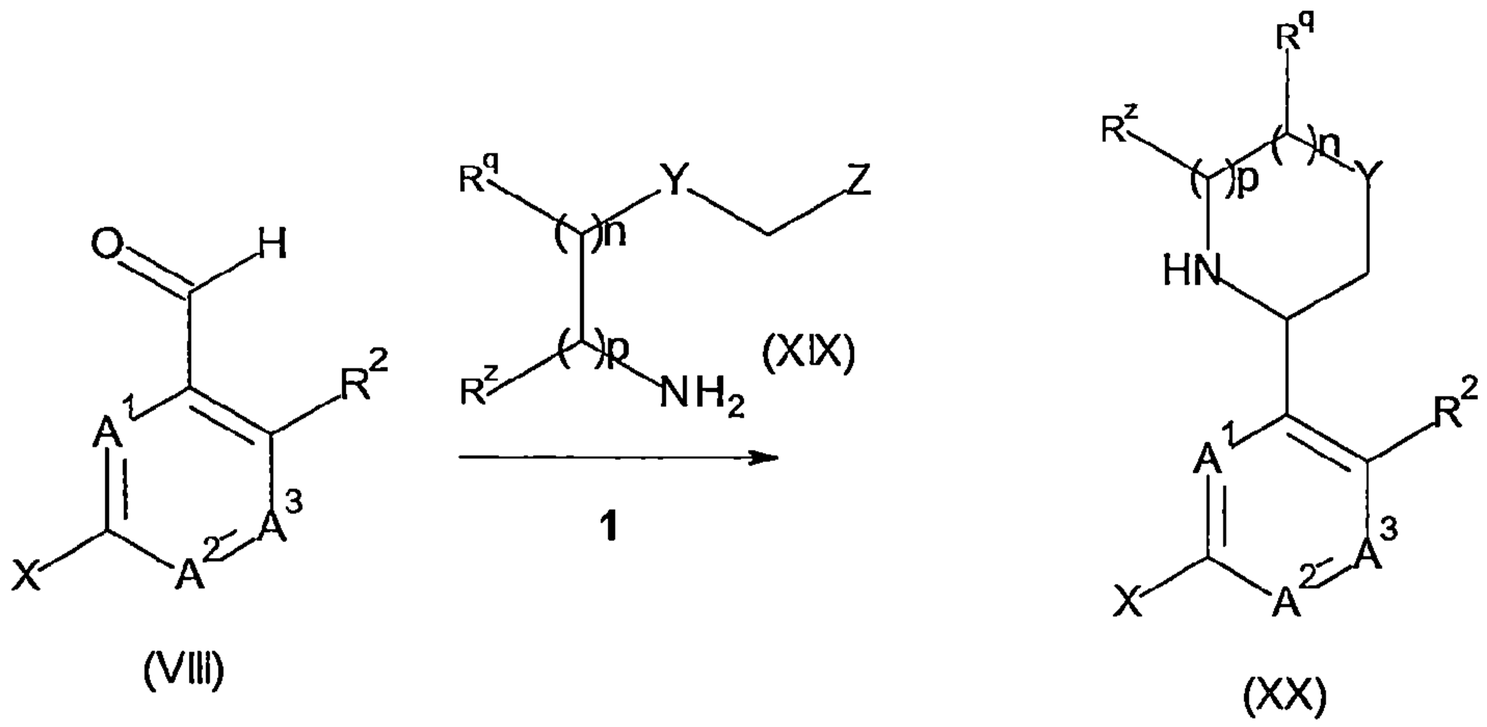
【0167】 具有式 (XV) 之中間體可以由熟悉該項技術者進一步功能化。

【0168】 具有式 (XV) 和 (XVIII) 之中間體的立體異構物可以彼此分離（例如使用手性固定相的液相層析法或SFC）。

方案5

【0169】 具有式 (IV) 之中間體（其中R^{1a}表示氫，R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成含有至少1個N-原子並且被取代的單環6員或7員完全飽和的雜環基）可以根據以下反應方案5製備成例如具有式 (XX) 之中間體。X表示鹵基，n和p表示1或2（但是n和p中只有一個可以表示2），Y表示O、S或N，Z表示$SnBu_3$或$SiMe_3$。技術人員將理解，R^q和R^z可以選自如在本發明範圍中定義的取代基的列表，並且還包括與它們所附接的含氮雜環基一起形成的二環螺環部分。技術人員將理解例如R^q和R^z將不表示氰基或直接附接的胺取代基。

【0170】 方案5中的所有其他變數均根據本發明之範圍進行定義。



1：具有式 (VIII) 之中間體可以在氧化劑（例如像$Cu(OTf)_2$）、合適的配位基（例如像二甲基吡啶或PhBox）和合適的溶劑或溶劑混合物（例如六氟異丙醇（HFIP）和DCM）存在下與具有式 (XIX，Y表示O、S或N，Z = $SnBu_3$) 之化合物反應

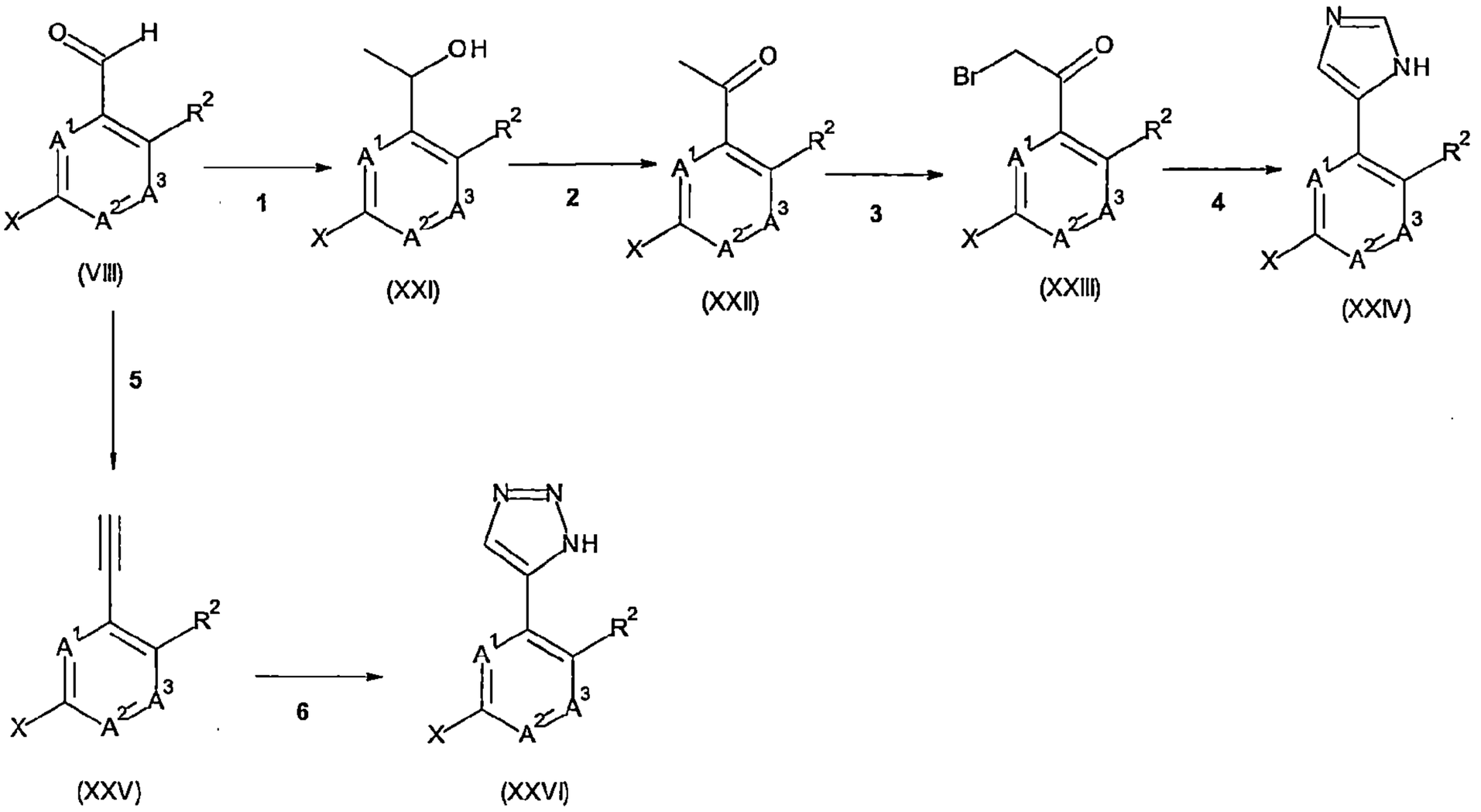
或具有式 (VIII) 之中間體可以在產生的藍光照射下，在光催化劑（例如像$Ir[ppy]_2(dtbbpy)PF_6$)和合適的溶劑或溶劑混合物(例如三氟乙醇(TFE)和CH_3CN)存在下與具有式 (XIX，Y = N，Z =$SiMe_3$) 之化合物反應

或具有式 (VIII) 之中間體可以在藍光照射下，在光催化劑（例如像$Ir[ppy]_2(dtbbpy)PF_6$）、合適的酸或酸混合物（例如像$Bi(OTf)_3$、$Cu(OTf)_2$、$BF_3.2MeOH$）存在下、在合適的溶劑CH_3CN中與具有式 (XIX、Y = S、Z = $SiMe_3$) 之化合物反應。

或具有式 (VIII) 之中間體可以在藍光照射下，在光催化劑（例如像三苯基哌喃鎓（TPP））、合適的酸（例如像TMSOTf）和合適的溶劑或溶劑混合物（例如六氟異丙醇（HFIP）和CH_3CN）存在下與具有式 (XIX，Y= O，Z = $SiMe_3$) 之化合物反應。

方案6

【0171】具有式 (IV) 之中間體（其中當指向R^{1b}的虛線係鍵時R^{1a}不存在）可以根據以下反應方案6製備成例如具有式 (XXIV) 和 (XXVI) 之中間體。方案6中的所有其他變數均根據本發明之範圍進行定義。



1：具有式 (VIII) 之中間體可以藉由例如在合適的溶劑（例如像THF）中與溴化甲基鎂反應而轉化為具有式 (XXI) 之中間體

2：具有式 (XXI) 之中間體可以藉由例如在合適的溶劑（例如像DCM）中與氧化劑（例如像氧化錳）反應而轉化為具有式 (XXII) 之中間體

3：具有式 (XXII) 之中間體可以例如藉由在合適的溶劑（例如像乙腈）中與溴化劑（例如像四-正丁基三溴化銨）反應而轉化為具有式 (XXIII) 之中間體

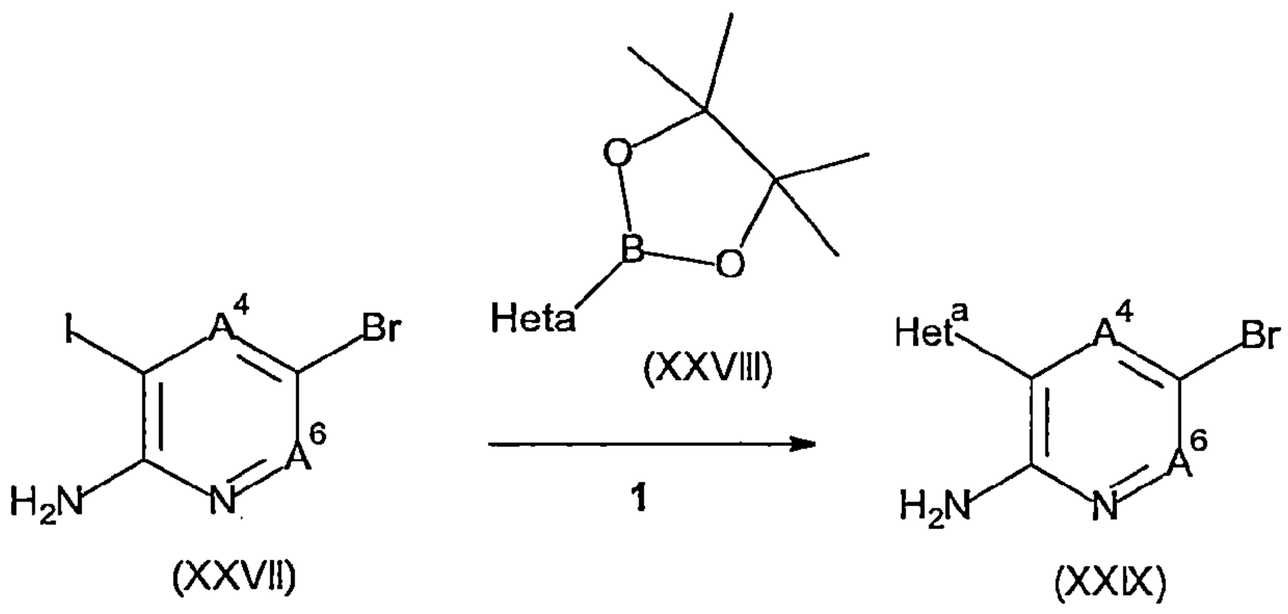
4：具有式 (XXIII) 之中間體可以藉由例如與作為適合溶劑的甲醯胺反應而轉化為具有式 (XXIV) 之中間體

5：具有式 (VIII) 之中間體可以藉由例如在合適的鹼（例如碳酸鉀）存在下、在合適的溶劑（例如像MeOH）中與二甲基(1-重氮-2-側氧基丙基)膦酸酯反應而轉化為具有式 (XXV) 之中間體

6：具有式 (XXV) 之中間體可以藉由例如在催化劑（例如碘化亞銅）存在下、在合適的溶劑或溶劑混合物（例如DMF和MeOH）中與三甲基矽基疊氮化物反應而轉化為具有式 (XXVI) 之中間體。

方案7

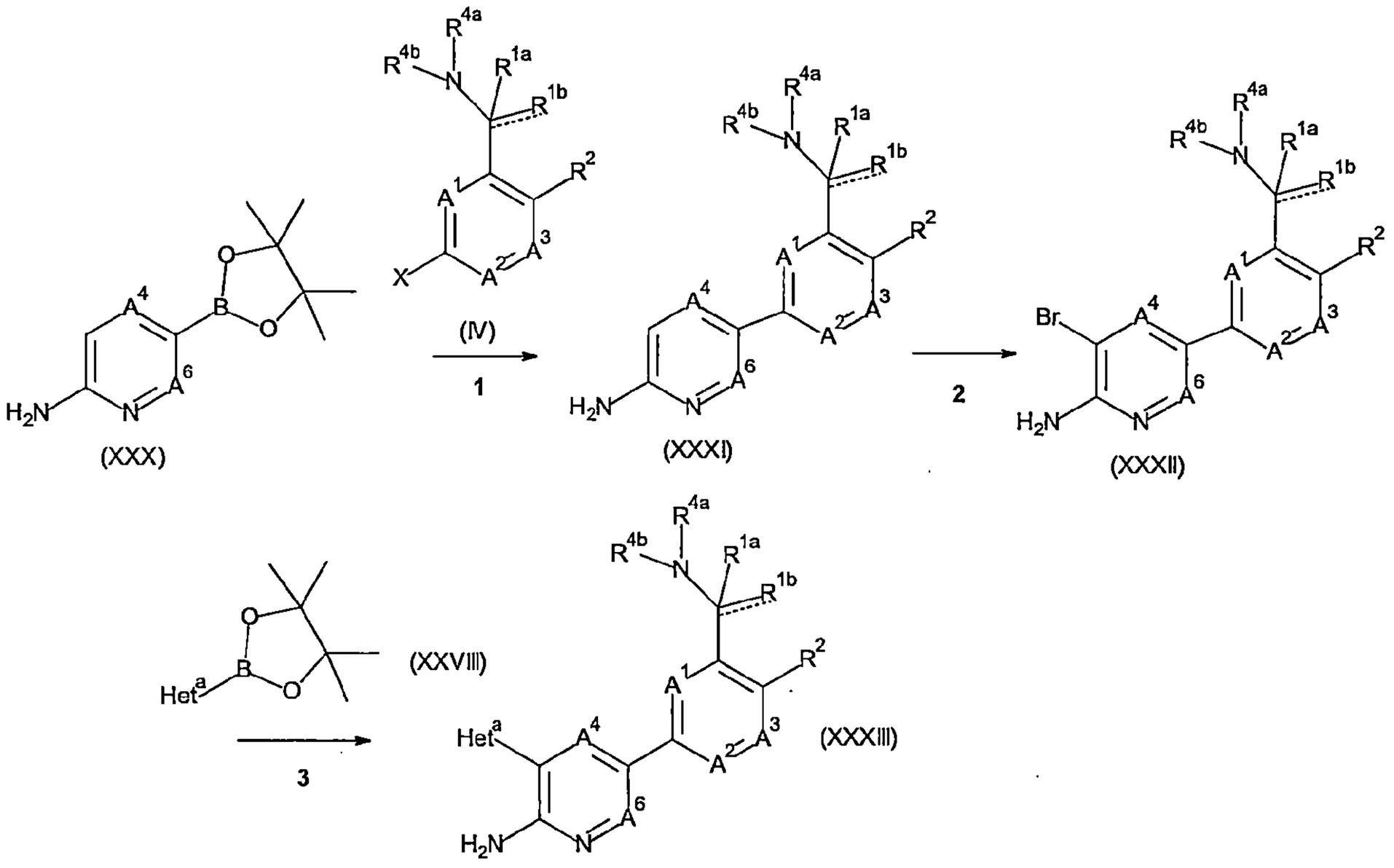
【0172】 具有式 (II) 之中間體（其中R^{3a}表示Het^a（或者也可以用於R^{3a}表示視需要取代的苯基）且X= Br）可以根據以下反應方案7製備。方案7中的所有其他變數均根據本發明之範圍進行定義。



1：具有式 (XXVII) 之中間體可以在合適的催化劑（例如像$Pd(PPh_3)_4$）、合適的鹼（例如碳酸氫鈉（Na_2CO_3））和合適的溶劑或溶劑混合物（例如像Me-THF或1-4二噁烷和水）存在下與具有式 (XXVIII) 之中間體反應。

方案8

【0173】具有式 (I) 之化合物（其中A^5表示Het^a且R^2不同於Br）（具有式 (XXXIII) 之化合物）的替代合成：可以根據以下反應方案8製備。所有其他變數根據本發明之範圍進行定義。



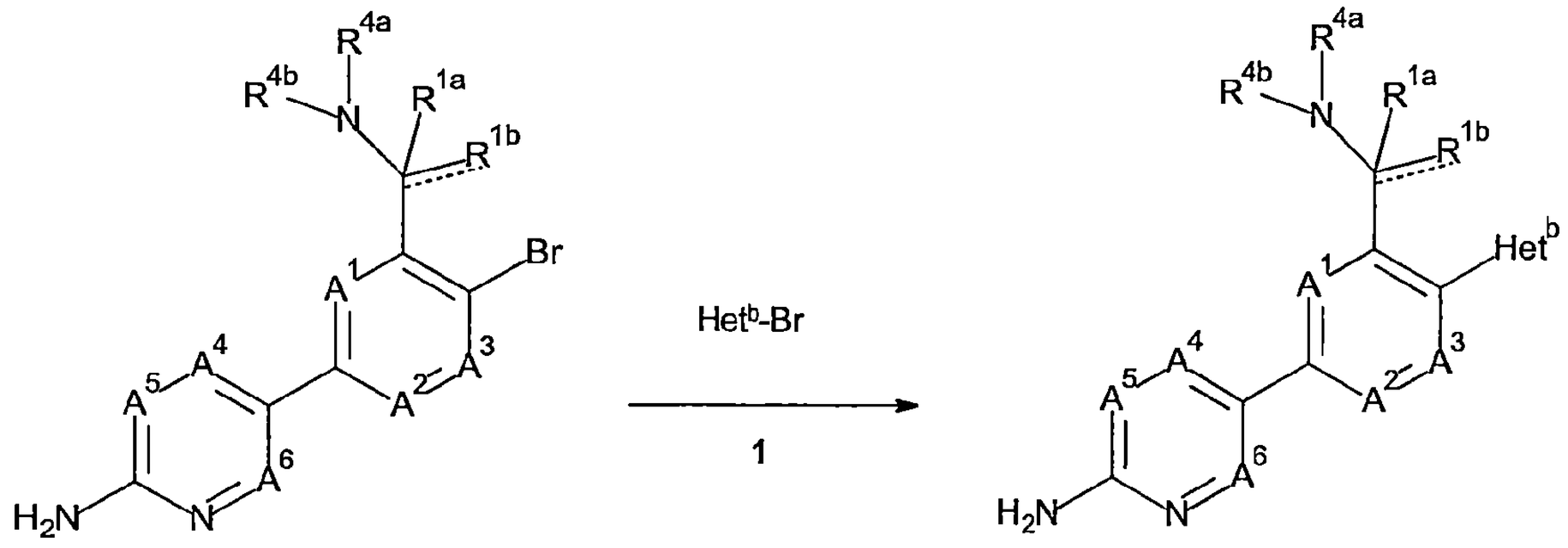
1：具有式 (XXX) 之中間體可以在合適的催化劑（例如像$Pd(PPh_3)_4$）、合適的鹼（例如碳酸氫鈉（Na_2CO_3））存在下，在合適的溶劑或溶劑混合物（例如像Me-THF和水）中與具有式 (IV) 之中間體反應

2：具有式 (XXXI) 之中間體可以藉由在合適的溶劑（例如像乙酸（AcOH））存在下與溴（Br_2）反應而轉化為具有式 (XXXII) 之中間體

3：具有式(XXXII)之中間體可以在合適的催化劑（例如像$Pd(PPh_3)_4$）存在下，在合適的鹼（例如碳酸氫鈉（Na_2CO_3））存在下，在合適的溶劑或溶劑混合物（例如像Me-THF和水）中與具有式(XXVIII)之中間體反應。

方案9

【0174】具有式(I)之化合物（其中R^{3a}不同於鹵基）的替代合成可以根據以下方案9中的反應製備成例如具有式(XXXV)之化合物（其中R^2表示Het^b）。所有其他變數根據本發明之範圍進行定義。



(XXXIV) (XXXV)

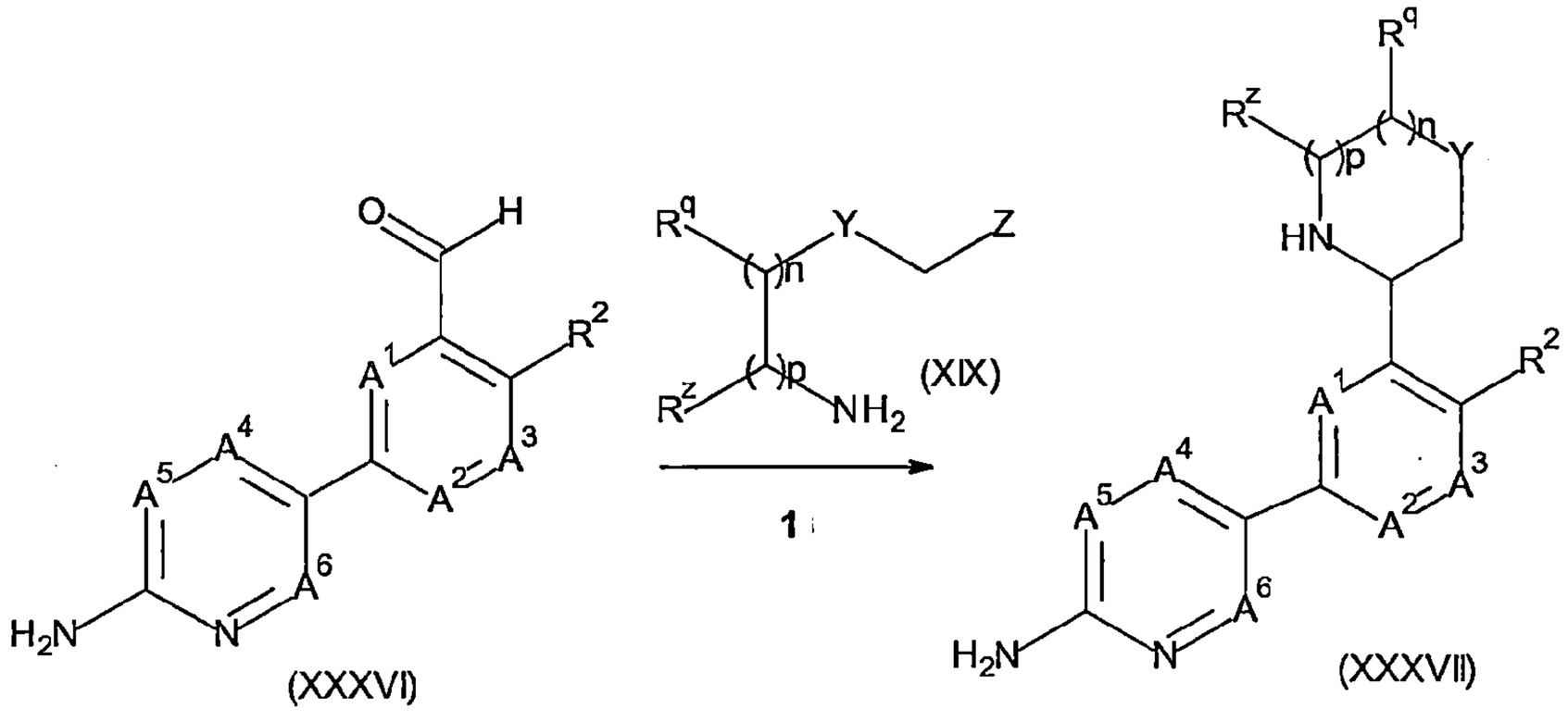
1：具有式(XXXIV)之中間體可以在藍光照射下，在合適的光催化劑（例如像$Ir[ppy]_2(dtbbpy)PF_6$）、合適的鎳源（例如像$NiCl_2$）、合適的配位基（例如像二-三級丁基雙吡啶（dtbbp））、合適的還原劑（例如像三(三甲基矽基)矽烷（TTMSS））、合適的鹼（例如碳酸氫鈉（Na_2CO_3））、和合適的溶劑（例如DME）存在下與Het^b溴化物反應

方案10

【0175】具有式(I)之化合物的替代合成可以根據以下反應方案10製備成例如具有式(XXXVII)之化合物，其中其中R^{1a}表示氫，R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成含有至少1個N-原子並且被取代的單環6員或7員完全飽和的雜環基；n和p表示1或2（但是n和p中只有一個可以表示2），Y表示O、S或N，

且Z表示$SnBu_3$或$SiMe_3$。技術人員將理解，R^q和R^z可以選自如在本發明範圍中定義的取代基的列表，並且還包括與它們所附接的含氮雜環基一起形成的二環螺環部分。技術人員將理解例如R^q和R^z將不表示氰基或直接附接的胺取代基。

【0176】 所有其他變數根據本發明之範圍進行定義。



1：具有式 (XXXVI) 之中間體可以在氧化劑（例如像$Cu(OTf)_2$）、合適的配位基（例如像二甲基吡啶或PhBox）和合適的溶劑或溶劑混合物（例如六氟異丙醇（HFIP）和DCM）存在下與具有式 (XIX，Y表示O、S或N，Z = $SnBu_3$) 之化合物反應

或具有式 (XXXVI) 之中間體可以在藍光照射下，在光催化劑（例如像$Ir[ppy]_2(dtbbpy)PF_6$)和合適的溶劑或溶劑混合物(例如三氟乙醇(TFE)和CH_3CN）存在下與具有式 (XIX，Y = N，Z =$SiMe_3$) 之化合物反應

或具有式 (XXXVI) 之中間體可以在藍光照射下，在光催化劑（例如像$Ir[ppy]_2(dtbbpy)PF_6$）、合適的酸或酸混合物（例如像$Bi(OTf)_3$、$Cu(OTf)_2$、$BF_3.2MeOH$）存在下，在合適的溶劑CH_3CN中與具有式 (XIX，Y = S，Z = $SiMe_3$) 之化合物反應

或具有式 (XXXVI) 之中間體可以在藍光照射下，在光催化劑（例如像三苯基哌喃鎓（TPP））、合適的酸（例如像TMSOTf）和合適的溶劑或溶劑混合物

（例如六氟異丙醇（HFIP）和CH_3CN）存在下與具有式 (XIX，Y= O，Z = $SiMe_3$) 之化合物反應。

【0177】 在製備本發明化合物的過程中，對中間體的遠端官能基（例如一級胺）的保護可能是必要的。對這種保護的需要將取決於遠端官能基的性質和製備方法的條件。合適的胺基保護基團（NH-Pg）包括三級丁氧基羰基（Boc）、乙醯基。對這種保護的需要易於由熟悉該項技術者確定。

【0178】 將理解的是，在存在適當官能基的情況下，具有不同式的化合物或用於其製備的任何中間體可以藉由一種或多種標準合成方法採用縮合、取代、氧化、還原或裂解反應來進一步衍生。具體取代方法包括常規烷基化、芳基化、雜芳基化、醯化、磺醯化、鹵化、硝化、甲醯化以及偶合程序。

【0179】 具有式 (I) 之化合物能以鏡像異構物的可以遵循領域已知的拆分程序與彼此分離的外消旋混合物形式合成。具有式 (I) 之外消旋化合物（含有基礎氮原子）可以藉由與合適的手性酸反應而轉化成相應的非鏡像異構鹽形式。所述非鏡像異構鹽形式接著例如藉由選擇性或分步結晶而分離，並且鏡像異構物藉由鹼由其釋放。分離具有式 (I) 之化合物的鏡像異構形式的替代性方式涉及使用手性固定相的液相層析法。所述純立體化學異構形式還可以來源於適當原材料的相應的純立體化學異構形式，條件係反應立體定向地發生。

【0180】 在製備本發明化合物的過程中，對中間體的遠端官能基（例如一級胺或二級胺）的保護可能是必要的。對這種保護的需要將取決於遠端官能基的性質和製備方法的條件。合適的胺基保護基（NH-Pg）包括乙醯基、三氟乙醯基、三級丁氧基羰基（Boc）、苯甲氧基羰基（CBz）以及9-芴基亞甲基氧基羰基（Fmoc）。對這種保護的需要易於由熟悉該項技術者確定。關於保護基團及其用途的一般說明，參見T. W. Greene和P. G. M. Wuts, Protective Groups in

Organic Synthesis [有機合成中的保護基團], 第4版, 威利出版社（Wiley）, 新澤西州霍博肯（Hoboken，New Jersey）, 2007年。

藥理學

【0181】 已經發現本發明之化合物抑制Hpk1活性。

【0182】 Hpk1抑制劑係一種降低Hpk1功能(例如募集蛋白質至TCR並磷酸化蛋白質如SLP76和GADS的能力）的化合物。

【0183】 本發明之化合物抑制Hpk1激酶。因此，該等化合物可用於治療或預防，特別是治療易受免疫系統影響的疾病，例如癌症和病毒感染。

【0184】 本發明之化合物可增強免疫反應。

【0185】 本發明之化合物可增加T細胞活性。

【0186】 本發明之化合物可藉由免疫調節具有抗腫瘤特性。

【0187】 特別地，根據本發明之化合物或其藥物組成物可以用於治療或預防，特別是用於治療例如肺癌、黑色素瘤、頭頸癌、食道癌、膀胱癌和尿路上皮癌、肝癌、腎癌、前列腺癌和造血系統癌等疾病。

【0188】 在一些實施方式中，HPK1被所提供的化合物抑制可以用於治療或預防，特別是用於治療以下非限制性列表的癌症：乳腺癌、肺癌、食道癌、膀胱癌、造血系統癌、淋巴瘤、成神經管細胞瘤、直腸腺癌、結腸腺癌、胃癌、胰臟癌、肝癌、腺樣囊性癌、肺腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、腦癌、肝細胞癌、腎細胞癌、黑色素瘤、少突神經膠質瘤、卵巢透明細胞癌以及卵巢漿液性囊腺癌。

【0189】 可以被治療或預防尤其是治療的癌症的實例包括，但不限於聽神經瘤、腺癌、腎上腺癌、肛門癌、血管肉瘤（例如，淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、血管肉瘤）、闌尾癌、良性單株性丙種球蛋白病、膽癌（例如，膽管癌）、膀胱癌、乳癌（例如，乳房腺癌、乳房乳頭狀癌、乳腺癌、乳房髓樣癌）、腦

癌（例如，腦膜瘤；膠質瘤，例如星形細胞瘤、少突神經膠質瘤、成神經管細胞瘤）、支氣管癌、類癌瘤、子宮頸癌（例如子宮頸腺癌）、脊索瘤、絨毛膜癌、顱咽管瘤、結腸直腸癌（例如，結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌）、上皮癌、室管膜瘤、內皮肉瘤（例如，卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、多發性特發性出血性肉瘤）、子宮內膜癌（例如，子宮癌、子宮肉瘤）、食道癌（例如，食道腺癌、巴瑞特氏腺癌（Barrett's adenocarinoma））、尤因肉瘤（Ewing sarcoma）、眼癌（例如，眼內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤）、家族性嗜酸性粒細胞增多症、膽囊癌、胃癌（例如，胃腺癌）、胃腸道間質瘤（GIST）、頭頸部癌（例如，頭頸部鱗狀細胞癌、口腔癌（例如，口腔鱗狀細胞癌（OSCC）、咽喉癌（例如，咽癌、喉癌、鼻咽癌、口咽癌））、造血系統癌（例如，白血病如急性淋巴細胞性白血病（ALL）（例如，B-細胞ALL、T-細胞ALL）、急性髓細胞性白血病（AML）（例如，B-細胞AML、T-細胞AML）、慢性粒細胞性白血病（CML）（例如，B-細胞CML、T-細胞CML）以及慢性淋巴細胞性白血病（CLL）（例如，B-細胞CLL、T-細胞CLL）；淋巴瘤如何杰金氏淋巴瘤（HL）（例如，B-細胞HL、T-細胞HL）以及非何杰金氏淋巴瘤（NHL）（例如，B-細胞NHL如彌漫性大細胞淋巴瘤（DLCL）（例如，彌漫性大B–細胞淋巴瘤（DLBCL））、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤（CLL/SLL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、邊緣區B-細胞淋巴瘤（例如，黏膜相關淋巴樣組織（MALT）淋巴瘤、結節邊緣區B-細胞淋巴瘤、脾邊緣區B-細胞淋巴瘤）、原發性縱隔B-細胞淋巴瘤、柏基特氏淋巴瘤（Burkitt lymphoma）、淋巴漿細胞淋巴瘤（即，「沃爾丹斯特倫巨球蛋白血症（Waldenström's macroglobulinemia）」）、免疫母細胞性大細胞淋巴瘤、毛細胞白血病（HCL）、先質B-淋巴母細胞性淋巴瘤以及原發性中樞神經系統（CNS）淋巴瘤；以及T-細胞NHL如先質T-淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病、外周T-細胞淋巴瘤（PTCL）（例

如，皮膚T-細胞淋巴瘤（CTCL）（例如，蕈樣真菌病（mycosis fungiodes）、凱撒裡綜合症（Sezary syndrome））、血管免疫母細胞性T-細胞淋巴瘤、結節外天然殺傷T-細胞淋巴瘤、腸病類型T-細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T-細胞淋巴瘤、間變性大細胞淋巴瘤）；如上所描述的一種或多種白血病/淋巴瘤的混合物；以及多發性骨髓瘤（MM））、重鏈病（例如，α鏈病、γ鏈病、μ鏈病）、成血管細胞瘤、炎性肌纖維母細胞瘤、免疫細胞澱粉樣變性、腎癌（例如，腎母細胞瘤又稱韋爾姆斯氏瘤(Wilms' tumor)、腎細胞癌）、肝癌(例如，肝細胞癌(HCC)、惡性肝細胞瘤）、肺癌（例如，支氣管癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺鱗狀細胞癌（SLC）、肺腺癌、路易士肺癌、肺神經內分泌腫瘤：典型的類癌、非典型的類癌、小細胞肺癌（SCLC）、以及大細胞神經內分泌癌）、平滑肌肉瘤（LMS）、肥大細胞增多症（例如，全身性肥大細胞增多症）、骨髓發育不良綜合症（MDS）、間皮瘤、骨髓增生性疾病（MPD）（例如，真性紅血球增多症（PV）、特發性血小板增多症（ET）、原因不明性髓樣化生（AMM）又稱為骨髓纖維變性（MF）、慢性特發性骨髓纖維變性、慢性粒細胞性白血病（CML）、慢性嗜中性白血病（CNL）、嗜酸性白血球增多綜合症（HES））、神經母細胞瘤、神經纖維瘤（例如，1型或2型神經纖維瘤（NF）、施旺細胞瘤病（schwannomatosis））、神經內分泌癌（例如，胃腸胰腺神經內分泌腫瘤（GEP-NET）、類癌瘤）、骨肉瘤、卵巢癌（例如，囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺癌)、乳頭狀腺癌、胰臟癌(例如，胰腺腺癌、管內乳頭狀黏液瘤(IPMN)、胰島細胞腫瘤）、陰莖癌（例如，陰莖和陰囊佩吉特氏病（Paget's disease).）、松果體瘤、原發性神經外胚層瘤（PNT）、前列腺癌（例如，前列腺腺癌）、直腸癌、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌（例如，鱗狀細胞癌（SCC）、角化棘皮瘤（KA）、黑色素瘤、基底細胞癌（BCC））、小腸癌（例如，闌尾癌）、軟組織肉瘤（例如，惡性纖維組織細胞瘤（MFH）、脂肪肉瘤、惡性外周神經鞘

瘤（MPNST）、軟骨肉瘤、纖維肉瘤、黏液肉瘤）、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌（例如，精原細胞瘤、睾丸胚胎性癌）、甲狀腺癌（例如，甲狀腺乳頭狀癌、乳頭狀甲狀腺癌（PTC）、髓樣甲狀腺癌）、尿道癌、陰道癌以及外陰癌（例如，外陰佩吉特氏病）。

【0190】根據本發明之化合物或其藥物組成物還可以與免疫調節劑（例如PD1/PDL1免疫檢查點軸的抑制劑，例如結合和/或抑制PD-1活性或PD-L1活性的抗體（或肽））組合而具有治療性應用。

【0191】根據本發明之化合物或其藥物組成物還可以與放射治療劑或化學治療劑組合。

【0192】根據本發明之化合物或其藥物組成物還可以與刺激或增強免疫反應的其他藥劑（例如疫苗）組合。

【0193】根據本發明之化合物或其藥物組成物還可用於增強離體產生的樹突細胞的抗原呈遞特性。

【0194】根據本發明之化合物或其藥物組成物可以用於治療或預防，特別是用於治療感染性疾病，例如病毒感染、細菌感染、真菌感染和寄生蟲感染。根據本發明之化合物或其藥物組成物可以用於治療或預防，特別是用於治療慢性感染。根據本發明之化合物或其藥物組成物可以用於治療或預防，特別是用於治療慢性病毒感染。

【0195】本發明關於用作藥物的具有式 (I) 之化合物和其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0196】本發明關於用於抑制 HPK1 活性的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0197】本發明之化合物可以是「抗癌劑」，該術語還涵蓋「抗腫瘤細胞生長劑」和「抗腫瘤劑」。

【0198】本發明關於用於治療以上提及的疾病的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0199】本發明關於用於治療或預防，特別是用於治療所述疾病的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0200】本發明關於用於治療或預防，特別是用於治療HPK1介導的疾病或病症的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0201】本發明關於用於製造藥物的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0202】本發明關於用於製造用於抑制HPK1的藥物的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0203】本發明關於用於製造用於治療或預防，特別是用於治療任一種上文提及的疾病病症的藥物的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0204】本發明關於用於製造用於治療任一種上文提及的疾病病症的藥物的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0205】本發明關於可以向哺乳動物，較佳的是人類施用以用於治療或預防任一種上文提及的疾病的具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【0206】鑒於具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物之用途，提供了治療患有任一種上文提及的疾病的溫血動物（包括人類）之方法，或預防溫血動物（包括人類）患上任一種上文提及的疾病之方法。

【0207】 所述方法包括向溫血動物（包括人類）施用，即，全身施用或局部施用，較佳的是口服施用，有效量的具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物或溶劑化物。

【0208】 熟悉該項技術者將認識到，本發明之化合物的治療有效量係足以具有治療活性的量，並且這個量取決於疾病類型、治療性配製物中化合物的濃度以及患者的病症而特別不同。有效治療日用量係從約 0.005 mg/kg 至 100 mg/kg。特別地，有效治療日用量為 25 mg/kg BID（每日兩次）或 50 mg/kg BID。特別地，有效治療日用量為 50 mg/kg QD（每日一次）或 100 mg/kg QD。根據本發明之化合物（本文也稱為活性成分）的達到治療作用所需的量可以根據情況隨例如具體化合物、施用途徑、接受者的年齡和狀況以及所治療的具體障礙或疾病而不同。治療方法還可包括以每天一到四次攝入之間的方案施用活性成分。在該等治療方法中，根據本發明之化合物較佳的是在施用之前進行配製。

【0209】 本發明還提供了用於預防或治療本文提及的障礙的組成物。所述組成物包含治療有效量的具有式 (I) 之化合物、或其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物或溶劑化物，以及藥學上可接受的載體或稀釋劑。

【0210】 雖然活性成分可以單獨施用，但較佳的是其作為藥物組成物呈現。因此，本發明進一步提供了藥物組成物，該藥物組成物包含根據本發明之化合物連同藥學上可接受的載體或稀釋劑。載體或稀釋劑必須在與組成物的其他成分相容的意義上係「可接受的」並且對其接受者係無害的。

【0211】 該等藥物組成物可以藉由藥學領域中熟知的任何方法來製備，例如使用如Gennaro等人 Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學]（第18版，Mack Publishing Company [馬克出版公司]，1990，尤其參見Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture [部分8：藥物製劑及其製造]）中所描述的那些方法。

【0212】本發明之化合物可以單獨或與一種或多種另外的治療劑組合施用。組合療法包括施用含有根據本發明之化合物和一種或多種另外的治療劑的單一藥物劑量配製物，以及施用根據本發明之化合物和每種另外的治療劑（呈其自身單獨藥物劑量配製物形式）。

【0213】因此，本發明之一個實施方式關於一種產品，該產品含有根據本發明之化合物作為第一活性成分和一種或多種抗癌劑作為另一種活性成分，以組合製劑用於同時、單獨或連續治療罹患癌症的患者。

【0214】一種或多種其他醫藥劑與根據本發明之化合物可以同時施用（例如以單獨組成物或整體組成物的形式）或以任一順序相繼施用。在後一種情況下，兩種或更多種化合物將在一個時間段內並且以足以確保實現有利或協同作用的量和方式施用。將理解的是，組合的每種組分的較佳的施用方法和順序以及對應的劑量和方案將取決於所施用的具體其他醫藥劑和本發明之化合物、其施用途徑、所治療的具體病症（特別是腫瘤）、以及所治療的具體宿主。

【0215】以下實例進一步說明了本發明。

實例

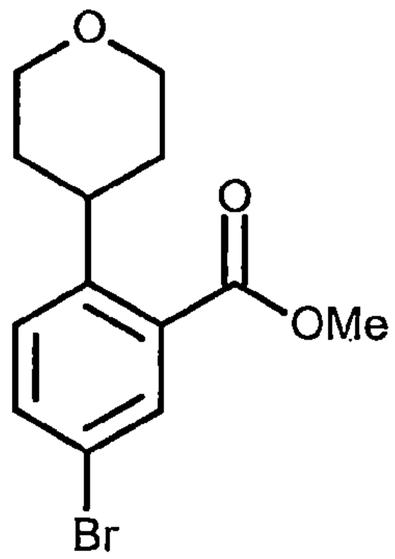
【0216】在以下實例中說明了幾種用於製備本發明之化合物之方法。除非另外指明，否則所有起始材料都從商業供應商獲得並且不經進一步純化而使用，或可替代地可由技術人員藉由使用熟知之方法合成。

【0217】在下文中，「DCM」意指二氯甲烷；「DME」意指1,2-二甲氧基乙烷；「DMF-DMA」意指*N*,*N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛；「ACN」意指乙腈；「Ac」意指乙醯基；「LAH」意指氫化鋁鋰；「sol.」意指溶液；「prep.」意指製備型；「aq.」意指水性的；「Int.」意指中間體；「Co.」意指化合物；「r.t.」意指室溫；「r.m.」意指反應混合物；「KOAc」意指乙酸鉀；「$AcONH_4$」意指

乙酸銨；「BisPin」意指雙(皮那醇合)二硼；「DCE」意指1,2-二氯乙烷；「AcOEt」或「EtOAc」意指乙酸乙酯；「DIPE」意指二異丙醚；「Boc」意指三級丁氧基羰基；「DMA」意指二甲基乙醯胺；「HBr」意指氫溴酸；「MeCN」意指乙腈；「HOBT」意指1-羥基-1H-苯并三唑；「TMS」意指三甲基矽基；「DIPE」意指二異丙醚；「DMAP」意指4-(二甲胺基)吡啶；「MeOH」意指甲醇；「LC」意指液相層析法；「LCMS」意指液相層析法/質譜法；「HPLC」意指高效液相層析法；「NH_4Cl」意指氯化銨；「H_2O」意指水；「TFA」意指三氟乙酸；「m.p.」意指熔點；「N_2」意指氮氣；「Na_2SO_4」意指硫酸鈉；「AcOH」意指乙酸；「MeOD」意指氘代甲醇；「D_2」意指氘；「RP」意指反相；「min」意指分鐘；「EtOAc」意指乙酸乙酯；「Et_3N」意指三乙胺；「EtOH」意指乙醇；「THF」意指四氫呋喃；「MnO_2」意指二氧化錳；「Celite®」意指矽藻土；「$MgSO_4$」意指硫酸鎂；「NH_4OH」意指氫氧化銨；「K_2CO_3」意指碳酸鉀；「DMF」意指*N,N*-二甲基甲醯胺；「Na_2SO_3」意指亞硫酸鈉；「$NaHCO_3$」意指碳酸氫鈉；「Na_2CO_3」意指碳酸鈉；「HCl」意指氯化氫；「NaOH」意指氫氧化鈉；「HCOOH」意指甲酸；「DMSO」意指二甲亞碸；「iPrOH」意指2-丙醇；「$iPrNH_2$」意指異丙胺；「SFC」意指超臨界流體層析法；「CO_2」意指二氧化碳；「Et_3N」意指三乙胺；「DIPEA」意指N,N-二異丙基乙胺；「$Pd(PPh_3)_4$」意指四(三苯基膦)鈀；「w/v」意指重量/體積；「$[Ir(dtbbpy)(ppy)2]PF_6$」意指(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[2-(2-吡啶基-kN)苯基-kC]銥(III) 六氟磷酸鹽，「SLAP TM」意指2-(((三甲基矽基)甲基)硫代)乙胺；「SLAP」意指矽胺方案；「SLAP氫吡啶并吡咁」意指(1-((三甲基矽基)甲基)哌啶-2-基)甲胺；「m-CPBA」意指3-氯過氧苯甲酸；「PPh_3」意指三苯基膦；「Et_2O」意指二乙醚；「Pd/C」意指鈀碳；「Et」意指乙基；「Me」意指甲基；「h」意指小時；「$PdCl_2(dppf)$」意指[1,1'-雙(二苯基膦基-κP)二茂鐵]二氯鈀；並且「quant.」意指定量的。

【0218】當立體中心用「RS」表示時，這表明在指定的中心處獲得外消旋混合物，除非另有說明。

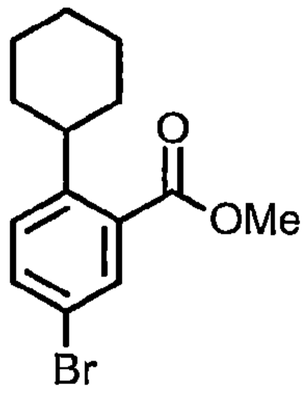
中間體和最終化合物的製備

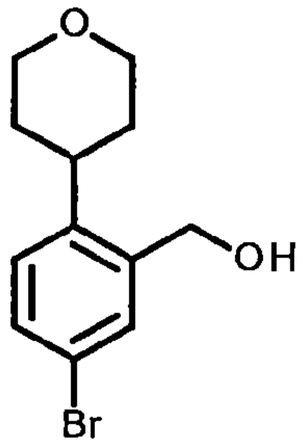


中間體1的合成：

【0219】在N_2下，向Zn（69.9 g，1.07 mol）在DMA（500 mL）中的混合物中一次性添加二溴化乙烯（16.5 g，88 mmol，6.64 mL）。然後緩慢添加TMSCl（6.83 g，62.9 mmol，8.0 mL）並將混合物在25°C下攪拌30 min。緩慢（30 min）滴加4-碘四氫哌喃（200 g，943 mmol）在DMA（500 mL）中的溶液以維持溫度低於50°C，在25°C下攪拌所得混合物1.5小時並且然後在N_2下，經由套管將其添加至5-溴-2-碘苯甲酸甲酯（214.4 g，629 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$（25.7 g，31.4 mmol）和CuI（12.0 g，62.9 mmol）在DMA（2400 mL）中的溶液中，混合物的顏色變成棕色，然後將該混合物加熱並在N_2下在80°C下攪拌14 h。將六個批次合併在一起。將該混合物冷卻至rt並用EtOAc（10 L）稀釋。添加NH_4Cl飽和水溶液（18 L）和H_2O（10 L），並將混合物攪拌30 min，然後通過Celite®墊過濾。將濾餅用EtOAc（5 L* 2）洗滌，將濾液用EtOAc（8 L * 4）萃取，將合併的有機相用鹽水（15 L* 2）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮以給出粗產物。將該粗產物藉由矽膠層析（石油醚：EtOAc = 100：0-93：7洗脫）進行純化以給出呈黃色固體的中間體**1**（700 g，61%產率）。

【0220】經由類似的程序製備以下中間體：

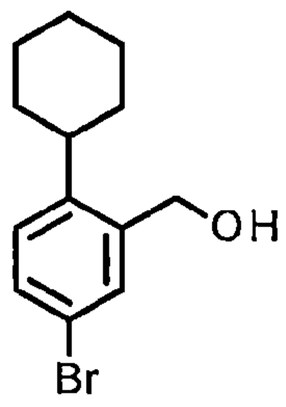
中間體	結構	量	產率
中間體2 從碘代環己烷開始		0.7 g	40%

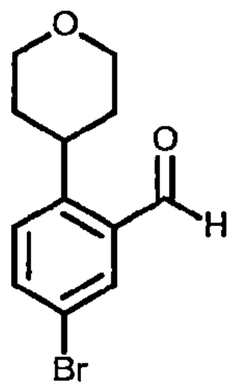


中間體3的合成：

【0221】 在0-10°C下，在30 min內向中間體1（220 g，735 mmol）在THF（2200 mL）中的混合物中分部分地添加LAH（27.9 g，735 mmol）。將灰色懸浮液在0-30°C攪拌1 h。將混合物冷卻至0°C並滴加H_2O（800 mL），並且然後將混合物攪拌30 min。將三個批次一起處理。將混合物過濾並將濾餅用EtOAc（3 L * 3）洗滌，將濾液用EtOAc（2 L * 3）萃取，將合併的有機相用鹽水（2 L *2）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。將粗產物不經純化而用於下一步驟中以給出呈黃色油狀物的中間體3（576 g，87%產率）。

【0222】 經由類似的程序製備以下中間體：

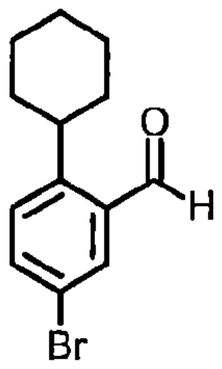
中間體	結構	量	產率
中間體4 從中間體2開始		0.53 g	84%

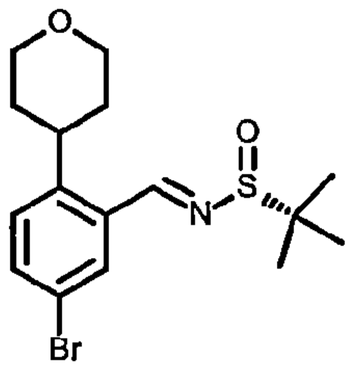


中間體5的合成：

【0223】 向中間體**3**（325 g，1.2 mol）在CH_2Cl_2（3200 mL）中的混合物中一次性添加MnO_2（834 g，9.6 mol）。將黑色混合物在30°C下攪拌34 h。將兩個批次一起處理。將該混合物通過Celite®過濾，並將濾餅用CH_2Cl_2（2 L *3）洗滌，將濾液在真空中濃縮。將該粗產物藉由矽膠柱層析法（石油醚/乙酸乙酯 = 100 : 0-85 : 15）進行純化以給出560 g粗產物，將該粗產物在30°C下與石油醚（800 mL）一起攪拌4 h，過濾並將濾餅用石油醚（200 mL * 2）洗滌並在高真空中濃縮以給出呈白色固體的中間體**5**（502 g，1.85 mol，77%產率）。

【0224】 經由類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量	產率
中間體**6** 從中間體4開始		0.35 g	67%

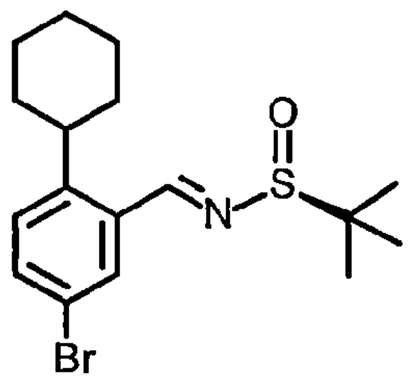
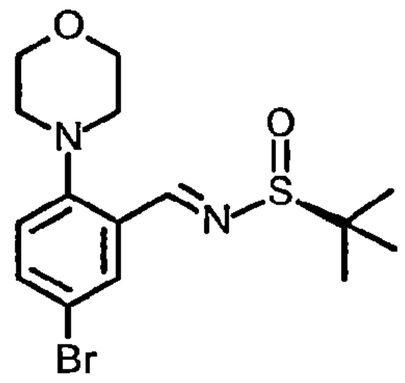
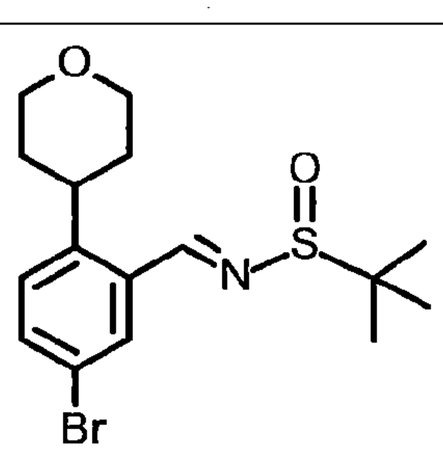


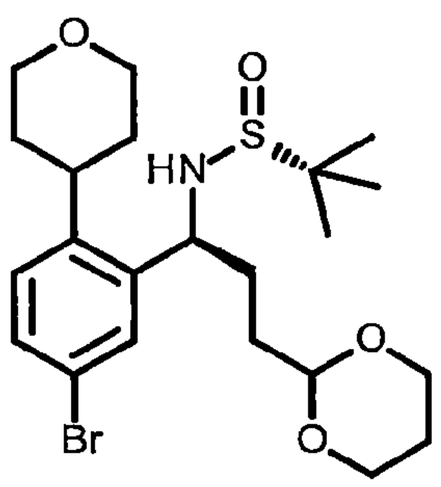
中間體7的合成：

【0225】 將乙醇鈦(IV)（64.5 mL，0.308 mol）滴加至中間體**5**（20.7 g，77 mmol）和(S)-(-)-三級丁基亞磺醯胺（18.06 g，0.149 mol）的溶液中。將溶液在rt下攪拌過夜並將混合物倒入鹽水中並添加乙酸乙酯。將有機層分離，經$MgSO_4$

乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（330 g的不規則SiOH 35-40 μm GraceResolv，流動相：梯度從100% DCM至DCM 95%/MeOH 5%/NH_4OH 0.1%）進行純化。收集純的級分並將溶劑蒸發至乾燥以給出中間體7（30 g，y= 定量的）

【0226】 經由類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量	產率
中間體**8** 從中間體6開始		0.32 g	66%
中間體**9** 從5-溴-2-(N-味啉基)-苯甲醛開始		3.2 g	76%
中間體**10** 從中間體5開始		9.5 g	94%

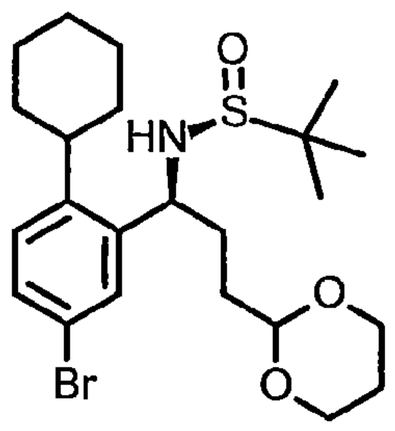
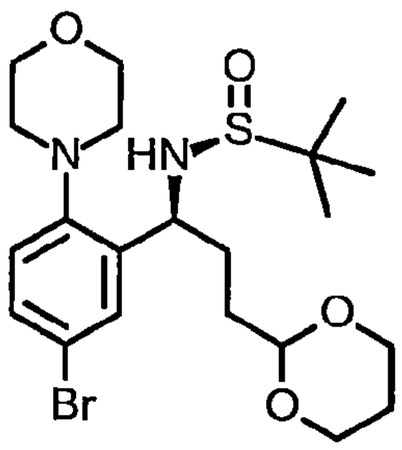


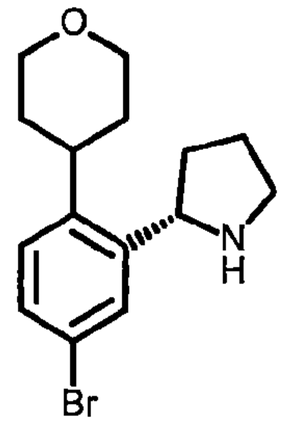
中間體11的合成：

【0227】 在-78°C下，將中間體7（41 g，0.11 mol）在THF（500 mL）中的溶液滴加至(1,3-二噁唅-2-基乙基)溴化鎂（96.6 g，0.44 mol）在THF（550 mL）

中的溶液中。在-78°C下，將反應混合物攪拌0.5 h。添加NH_4Cl的飽和溶液並將反應混合物用乙酸乙酯萃取，將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥以給出中間體11（60 g，y＝定量的）

【0228】經由類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量	產率
中間體12 從中間體8開始		0.28 g	67%
中間體13 從中間體9開始		1.23 g	93%



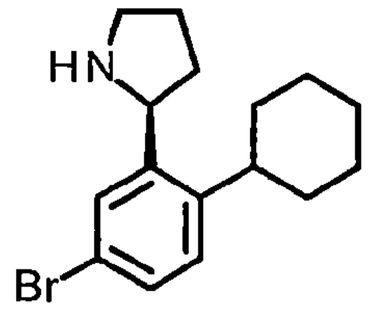
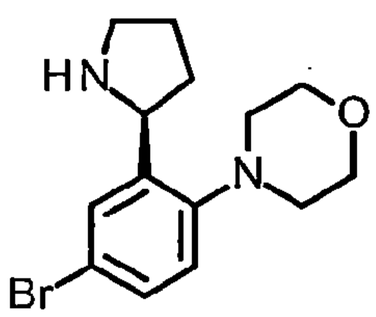
中間體14的合成：

【0229】將中間體11（66.4 g，0.135 mol）緩慢添加至TFA（597 mL）和水（33 mL）的混合物，以維持溫度低於25°C。將反應混合物在rt下攪拌40 min。添加三乙基矽烷（221 mL，1.38 mol）並將反應混合物在rt下劇烈攪拌過夜。將反應混合物蒸發直至乾燥。經由製備型LC（固定相：不規則SiOH 35-40 μM 220+330 g，GraceResolv，流動相：從DCM 100%至DCM 80%/MeOH/20%/NH4OH

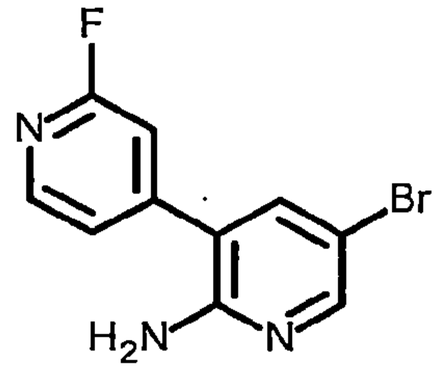
0.1%）進行純化。將純的級分蒸發並吸收到DCM和水中，用K_2CO_3鹼化。將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發以給出中間體**14**（33.2 g，79%）。

【0230】 $[\alpha]_d$：- 47.5°（589 nm，c 0.36 w/v %，DMF，20°C）

【0231】 經由類似的程序製備以下中間體：

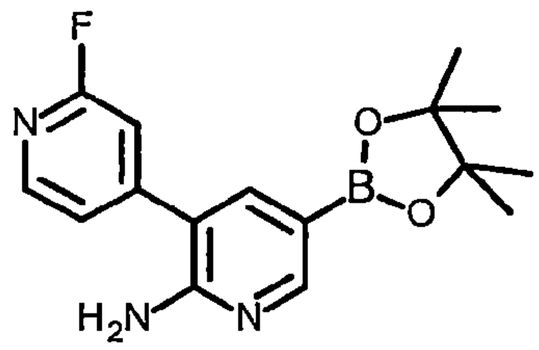
中間體	結構	量	產率
中間體**15** 從中間體12開始		0.13 g	73%
中間體**16** 從中間體13開始		0.18 g	23%

中間體17的合成：



【0232】 將2-胺基-3-碘-5-溴吡啶（25.12 g，84.0 mmol）、2-氟吡啶-4-硼酸皮那醇酯（18.75 g，84.0 mmol）和碳酸鈉（17.81 g，168 mmol）在1,4-二噁烷（240 mL）和水（35 mL）中的溶液在密封管中脫氣持續10 min。在添加$PdCl_2$(dppf)（3.44 g，4.2 mmol）之後，將反應混合物在90°C下攪拌過夜。添加水、碳酸鉀和乙酸乙酯。將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將DCM添加至殘餘物中，將不溶解物過濾，用DCM洗滌並乾燥，產生13.6 g（60.4%）的中間體**17**。將濾液藉由製備型LC（SiOH 30 μm Interchim，從100%

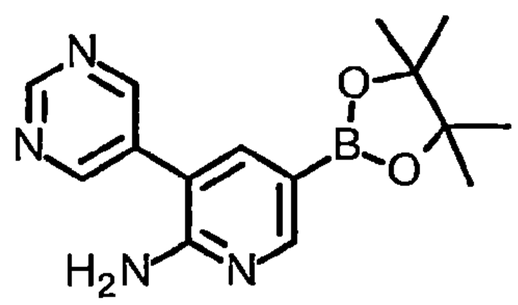
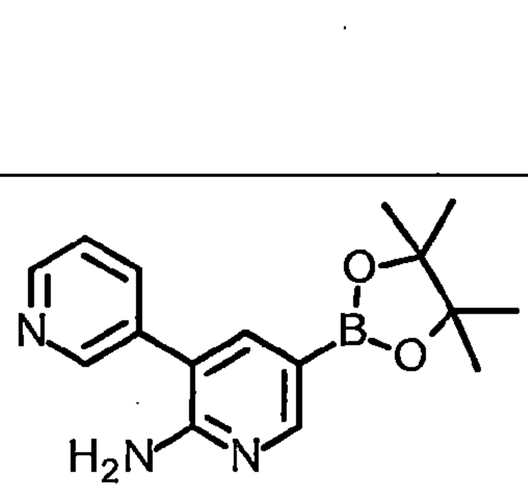
DCM至DCM 90%/MeOH 10%/NH_4OH 0.1%）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥以給出中間體**17**（6 g，26.6%）。

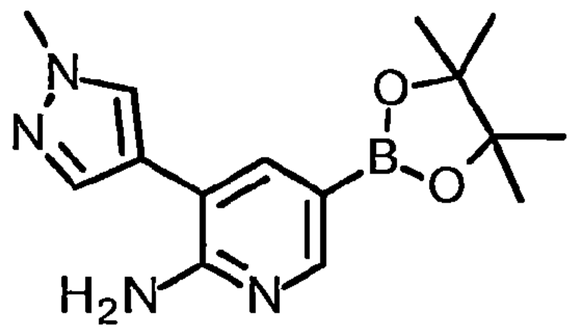
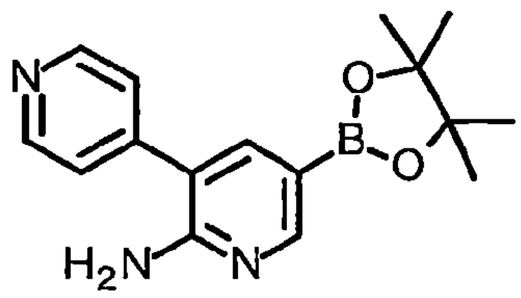


中間體18的合成：

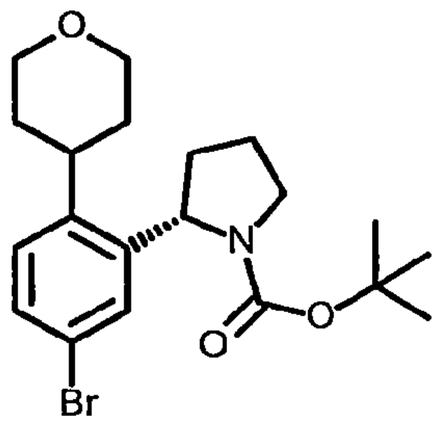
【0233】在氮氣氣氛下，向中間體**17**（13.6 g，50.7 mmol）、雙(皮那醇合)二硼（14.2 g，55.8 mmol）和乙酸鉀（14.94 g，152 mmol）在1,4-二噁烷（490 mL）中的溶液中添加PdCl2(dppf)（1.66 g，2.03 mmol）。將反應混合物在80°C下加熱20小時，冷卻至室溫。添加乙酸乙酯並將該混合物通過矽藻土墊過濾並將濾液蒸發至乾燥。添加水和乙酸乙酯，過濾不溶解物，將其吸收到二乙醚中，然後過濾並乾燥以給出9.13 g的中間體**18**（57.1%）。將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物吸收到二乙醚中，攪拌30 min然後過濾並乾燥以給出6 g的中間體**18**（37.7%）。

【0234】經由如針對中間體18的類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量	產率
中間體**23** 從5-溴-3-(嘧啶-5-基)吡啶-2-胺開始		0.527 g	56%（80%純度）
中間體**24** 從5-溴-3-(吡啶-3-基)吡啶-2-胺開始		0.263 g	29%

中間體	結構	量	產率
中間體**25** 從5-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺開始		0.465 g	24%
中間體**26** 從5-溴-[3,4'-聯吡啶]-2-胺開始		2.2 g	38%

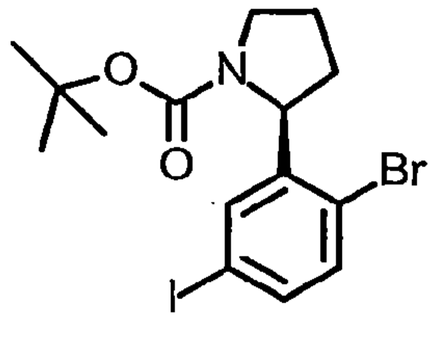
中間體19的合成：

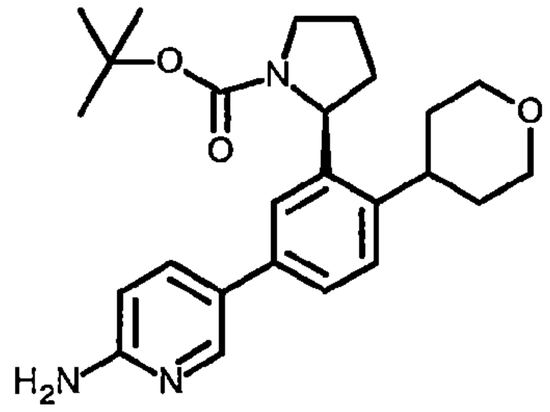


【0235】 將二碳酸二三級丁酯（44.3 g，0.203 mol）添加至中間體**14**（21 g，67.7 mmol）和4-二甲胺基吡啶（1.65 g 13.5 mmol）在DCM（680 mL）中的溶液中。將該反應混合物在室溫下攪拌24 h。添加水和DCM，將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物在二乙醚中結晶，過濾並乾燥以給出22.2 g的中間體**19**（80%）。

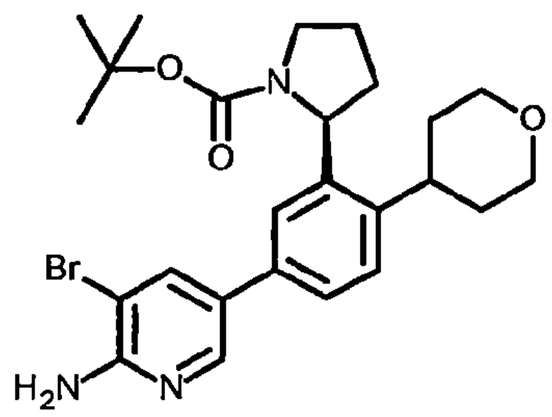
【0236】 經由類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量	產率
中間體**20** 從中間體15開始		0.2 g	定量的

中間體	結構	量	產率
中間體**21** 從吡咯啶,2-(2-溴-5-碘苯基), (2S)開始		27.5 g	58%

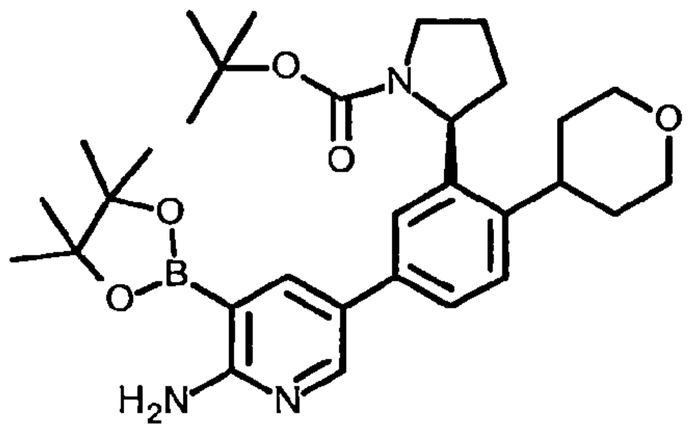
中間體22的合成： 

【0237】將2-胺基吡啶-5-硼酸皮那醇酯（5.92 g，26.9 mmol）、中間體**19**（9.2g，22.4 mmol）、$Pd(PPh_3)_4$（2.6 g，2.25 mmol）和碳酸鈉（7.1 g，67.2 mmol）在2-甲基四氫呋喃（250 mL）和水（25 mL）中的混合物在N_2下在密封管中在85°C下攪拌15小時。將反應混合物冷卻；添加水、碳酸鉀和乙酸乙酯。將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（SiOH 30 μm Interchim，從100% DCM至DCM 90%/MeOH 10%/NH_4OH 0.1%）進行純化。收集級分並蒸發至乾燥以給出11.6 g的殘餘物，將其再次經由製備型LC（固定相：不規則SiOH 40 μm 220 g，流動相：60%庚烷，5% MeOH（+5% NH_4OH），35% AcOEt）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥以給出6 g的中間體**22**（63%）。

中間體27的合成： 

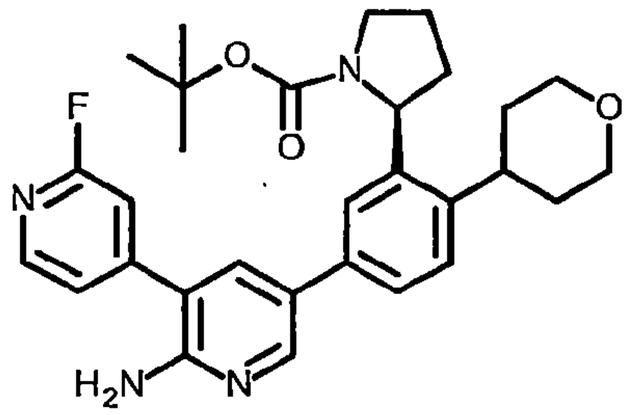
【0238】在rt下，將溴（0.73 mL，14.2 mmol）滴加至中間體**22**（6 g，14.2 mmol）在乙酸（90 mL）中的溶液中。20 min後，添加水和碳酸鉀。將水相用乙酸乙酯萃取並將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備

型LC（SiOH 30 μm Interchim，從100% DCM至DCM 90%/MeOH 10%/NH_4OH 0.1%）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥以給出5.8 g的中間體**27**（81%）。



中間體28的合成：

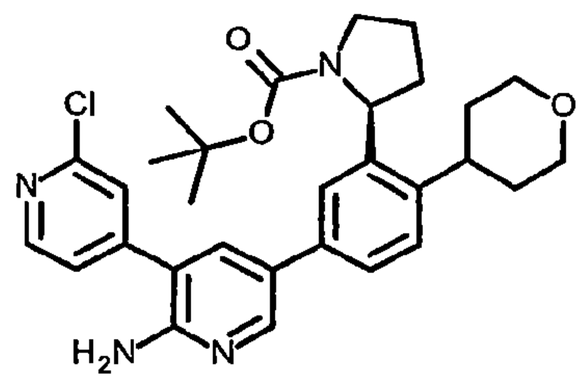
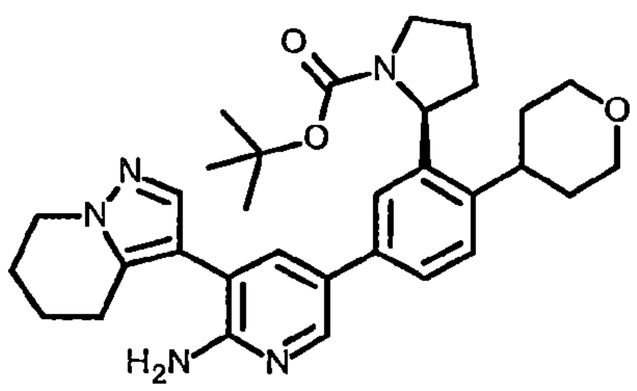
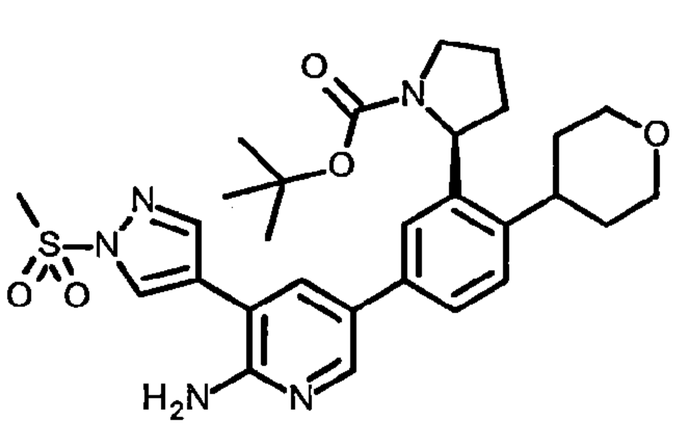
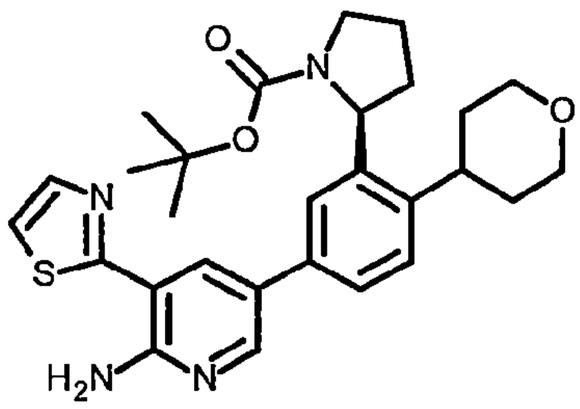
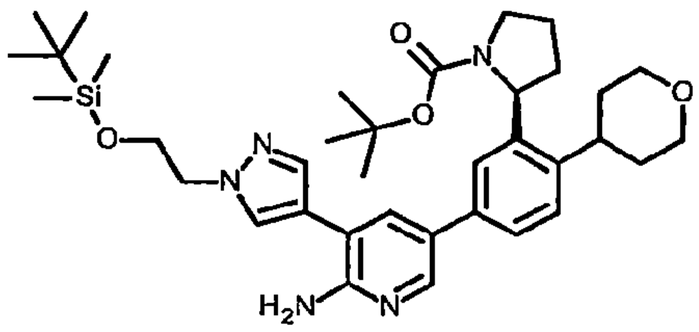
【0239】在氮氣氣氛下，在舒倫克（schlenk）中，向中間體**27**（0.51 g，1 mmol）、雙(皮那醇合)二硼（0.3 g，1.2 mmol）和乙酸鉀（0.31 g，3.1 mmol）在1,4-二噁烷（11 mL）中的溶液中添加的$PdCl_2$(dppf)（0.084 g，0.1 mmol）。在110°C下將反應混合物攪拌並加熱20小時，在室溫下冷卻，然後添加DCM並將混合物通過矽藻土墊過濾，並將濾液蒸發至乾燥，並將殘餘物不經純化而用於下一步驟中。

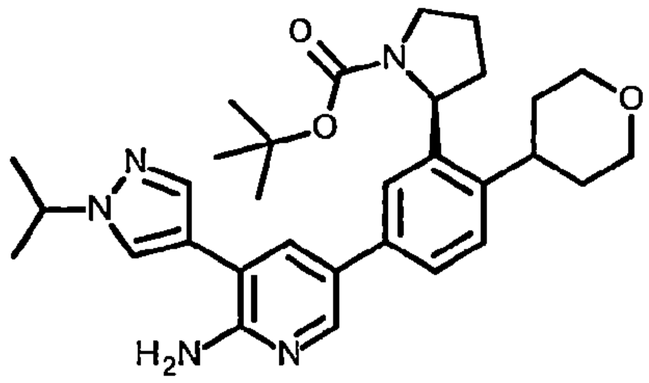
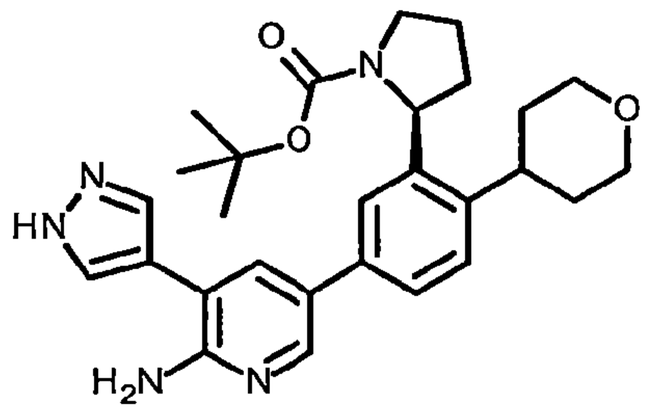
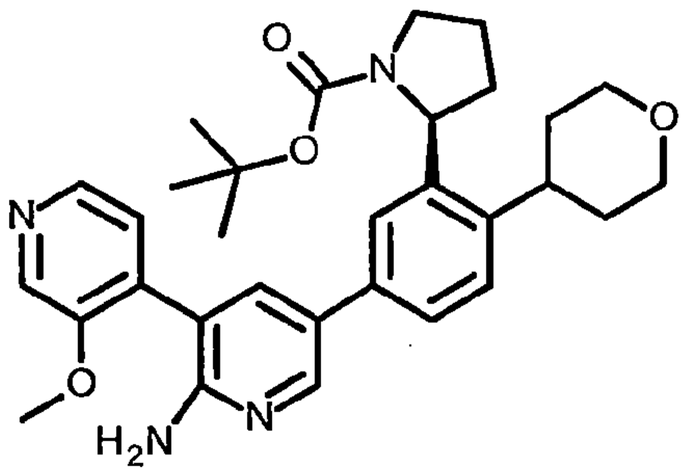
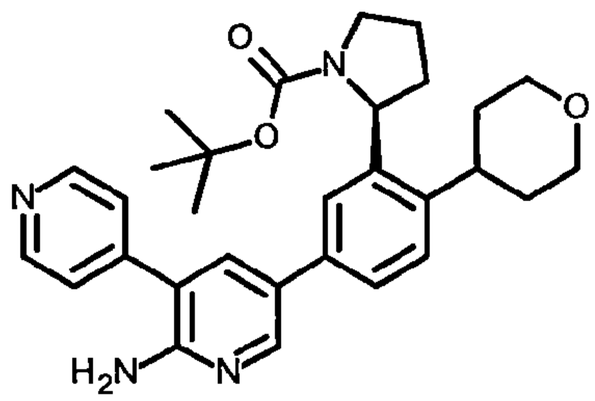
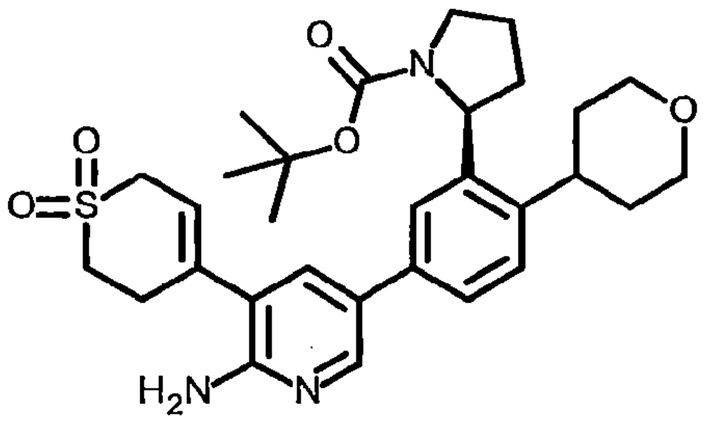


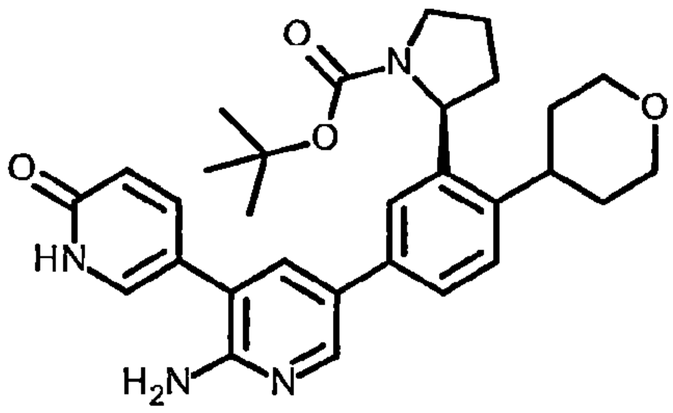
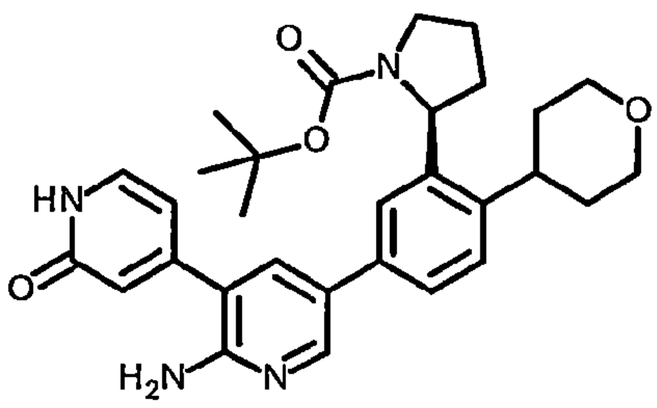
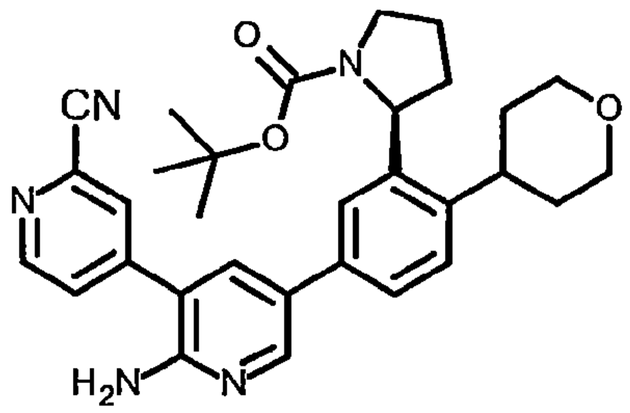
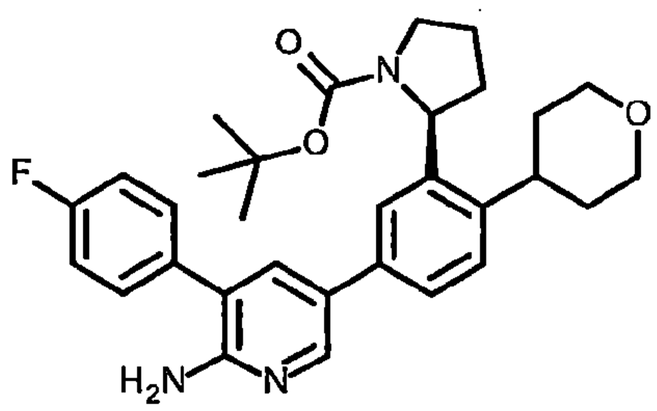
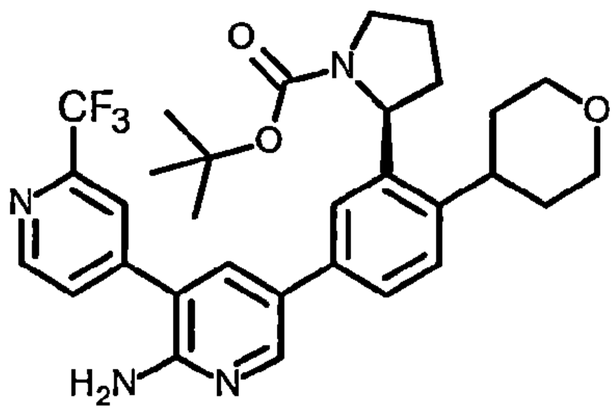
中間體29的合成：

【0240】將中間體**27**（6 g，22.4 mmol）、2-氟吡啶-4-硼酸皮那醇酯（3.2 g，14.3 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.61 g，0.75 mmol）和碳酸鈉（2.5 g，23.9 mmol）在1,4-二噁烷（115 mL）和水（11.5 mL）中的混合物在N_2下在密封管中在90°C下攪拌6小時。將反應混合物冷卻，倒入水和碳酸鉀中並將水相用乙酸乙酯萃取。將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（220 g SiOH 30 μm Interchim，從100% DCM至DCM 90%/MeOH 10%/NH_4OH 0.1%）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥以給出6.8 g的中間體**29**（定量的）。

【0241】經由類似的程序製備以下中間體：

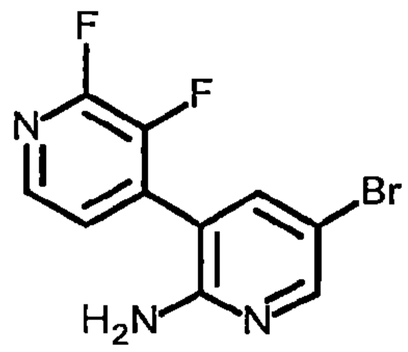
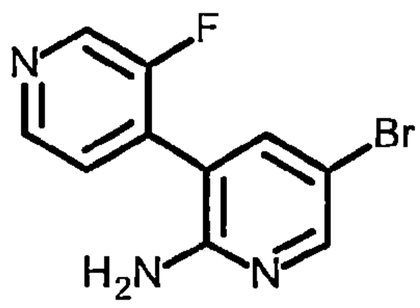
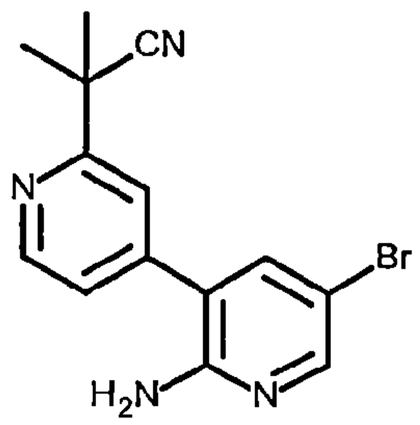
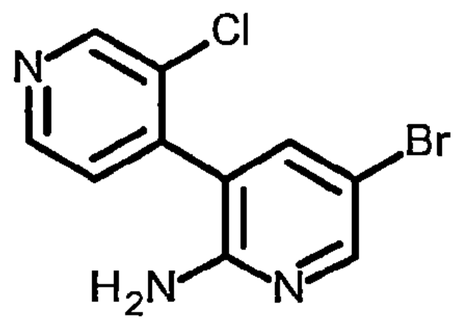
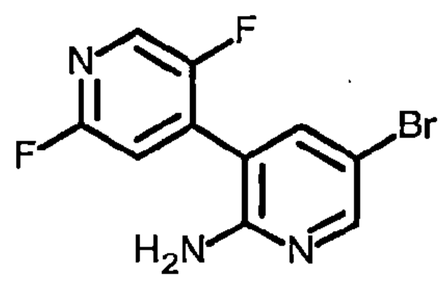
中間體	結構	量	產率
中間體30 從2-氯吡啶-4-硼酸皮那醇酯開始		0.75 g	71%
中間體31 從(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-A]吡啶-3-基)硼酸皮那醇酯開始		0.16 g	59%
中間體32 從1-(甲磺醯基)吡唑-4-硼酸皮那醇酯開始		0.102 g	58%
中間體33 從2-(三丁基甲錫烷基)噻唑開始		0.042 g	42%
中間體34 從1-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-4-(4,4,5,5-四甲		0.079 g	41%

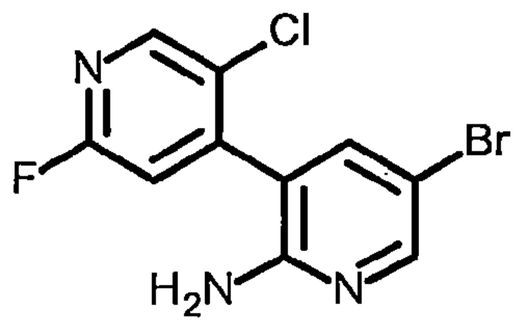
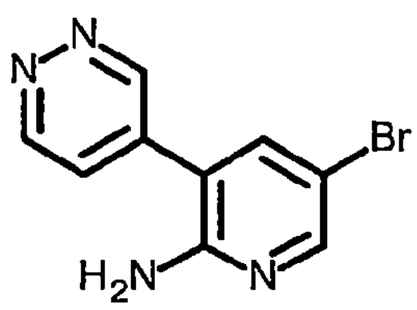
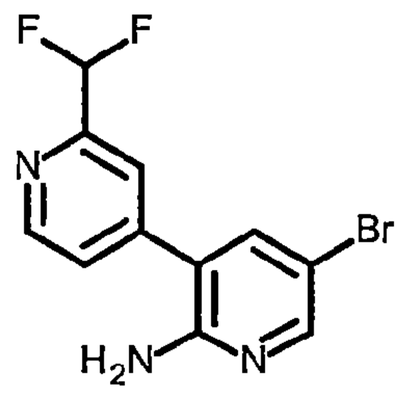
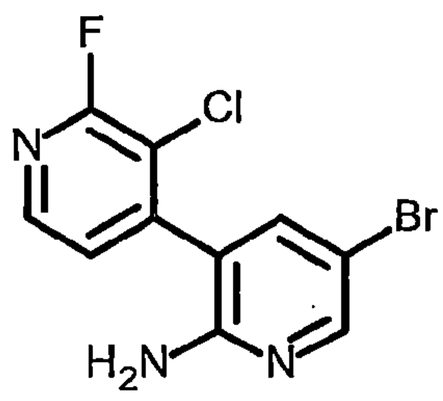
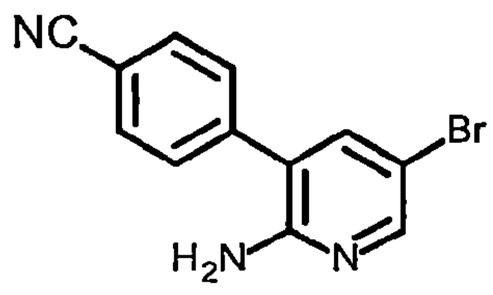
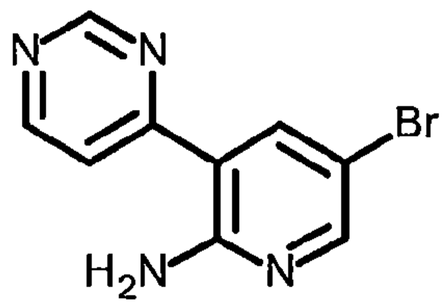
中間體	結構	量	產率
基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑開始			
中間體35 從1-異丙基-1H-吡唑-4-硼酸皮那醇酯開始		0.058 g	36%
中間體36 從1-Boc-吡唑-4-硼酸皮那醇酯開始		0.086 g	59%
中間體37 從3-甲氧基-4-吡啶硼酸皮那醇酯開始		0.073 g	99%
中間體38 從吡啶-4-硼酸皮那醇酯開始		0.127 g	69%
中間體39 從4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二		0.38 g	定量的

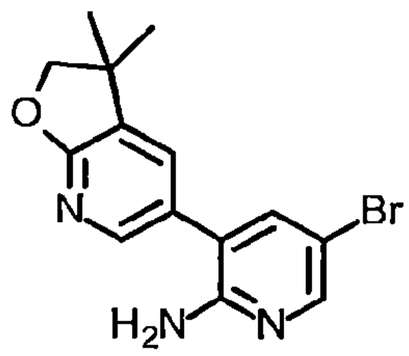
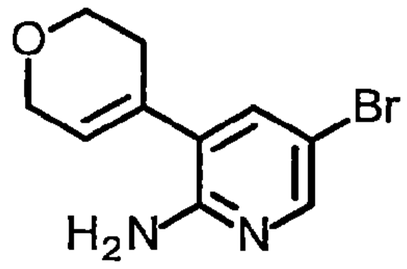
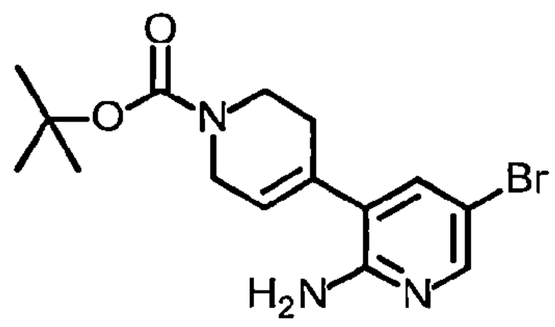
中間體	結構	量	產率
氫-2H-噻喃 1,1-二氧化物開始			
中間體**40** 從6-羥基吡啶-3-硼酸皮那醇酯開始		0.086 g	38%
中間體**41** 從2-羥基吡啶-4-硼酸皮那醇酯開始		0.092 g	40%
中間體**42** 從2-氰基吡啶-4-硼酸皮那醇酯開始		0.23 g	88%
中間體**43** 從4-氟苯基硼酸皮那醇酯開始		0.24 g	94%
中間體**44** 從2-三氟甲基-4-吡啶硼酸皮那醇酯開始		0.22 g	78%

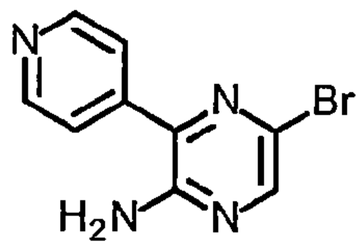
【0242】 經由如針對中間體17的類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量	產率

中間體	結構	量	產率
中間體**45** 從2,3-二氟吡啶-4-硼酸開始		0.09 g	31%
中間體**46** 從3-氟吡啶-4-硼酸開始		0.257 g	20%
中間體**47** 從(2-(2-氰基丙-2-基)吡啶-4-基)硼酸皮那醇酯開始		0.234 g	70%
中間體**48** 從3-氯吡啶-4-硼酸開始		0.139 g	23%
中間體**49** 從2,5-二氟吡啶-4-硼酸開始		0.103 g	28%

中間體	結構	量	產率
中間體**50** 從5-氯-2-氟吡啶-4-基)硼酸開始		0.179 g	26%
中間體**51** 從4-(三丁基甲錫烷基)-嗒哄開始		0.294 g	69%
中間體**52**		0.04 g	31%
中間體**53** 從3-氯-2-氟吡啶-4-硼酸開始		0.09 g	30%
中間體**54** 從4-氰基苯基硼酸開始		0.097 g	52%
中間體**55** 從4-(三丁基甲錫烷基)-嘧啶開始		0.268 g	41%

中間體	結構	量	產率
中間體**56** 從中間體65開始		0.3 g	47%
中間體**57** 從3,6-二氫-2H-哌喃-4-硼酸皮那醇酯開始		0.375 g	99%
中間體**58** 從N-Boc-1,2,5,6-四氫吡啶-4-硼酸皮那醇酯開始		0.520 g	83%

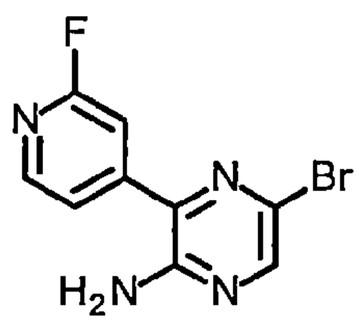


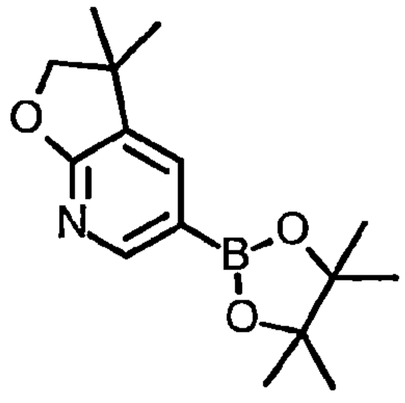
【0243】 1) **中間體59的合成：**

【0244】 將3,5-二溴吡啡-2-胺（1.3 g，5.14 mmol）、4-吡啶基硼酸（0.948 g，7.71 mmol）和碳酸鈉（1.09 g，10.28 mmol）在1,4-二噁烷（50 mL）和水（12.5 mL）中的混合物脫氣10 min。在添加$PdCl_2$(dppf)（0.21 g，0.257 mmol）之後，將反應混合物在90°C下加熱12 h。將反應混合物通過Celite®墊過濾，添加水並將水相用DCM萃取。將有機層經MgSO4乾燥，過濾並濃縮。使用庚烷/乙酸乙酯0%至100%為梯度，將粗混合物藉由快速層析法進行純化。收集所希望的級分並濃縮以給出中間體**59**（0.5 g，38%）。

【0245】 2) 經由類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量	產率

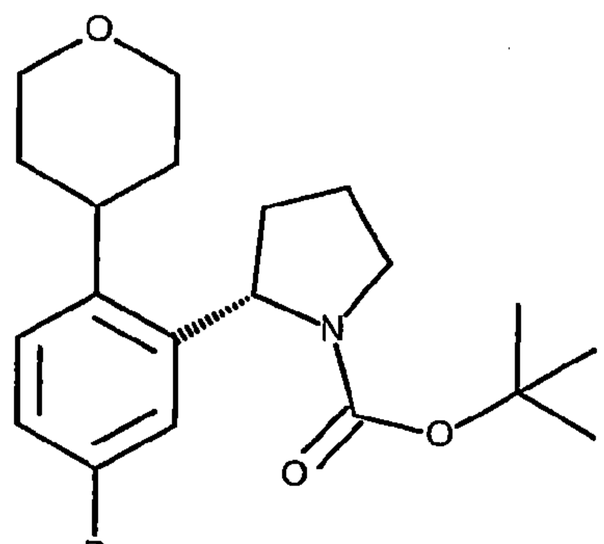
中間體	結構	量	產率
中間體**60**		0.3 g	28%

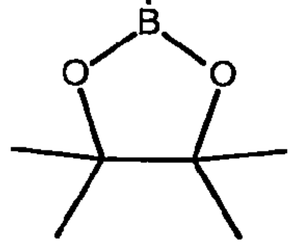


中間體61的合成：

【0246】 3) 將3,3-二甲基-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶（2.8 g，18.77 mmol）、N-溴琥珀醯胺（10 g，56.3 mmol）在乙腈（50 mL）中的混合物在60°C下加熱18小時。將混合物濃縮並用乙酸乙酯（100 mL）稀釋。將有機層用1M Na_2SO_3（30 mL，兩次）和1M $NaHCO_3$（30 mL，兩次）洗滌。將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（石油醚/乙酸乙酯：100/0至4/1）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥以給出3.7 g的5-溴-3,3-二甲基-2H-呋喃并[2,3-b]吡啶（86%）。

【0247】 4) 將5-溴-3,3-二甲基-2H-呋喃并[2,3-b]吡啶（0.5 g，2.19 mmol）、雙(皮那醇合)二硼（0.72 g，2.85 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.143 g，0.175 mmol）和乙酸鉀（0.645 g，6.58 mmol）在Me-THF（7.5 mL）中的混合物在85°C下在氮氣氣氛下在密封管中攪拌過夜。將反應混合物冷卻至rt，添加乙酸乙酯並將反應混合物通過矽藻土過濾。將濾液蒸發至乾燥以給出中間體**61**，其不經純化而用於下一步驟中。

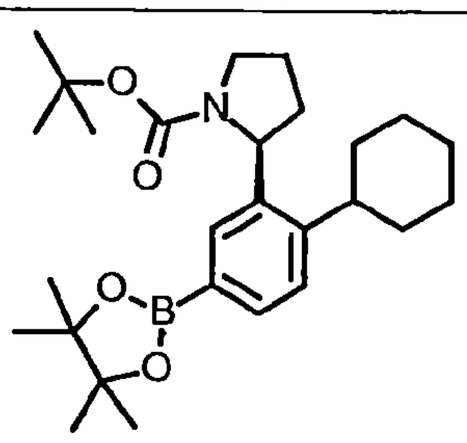




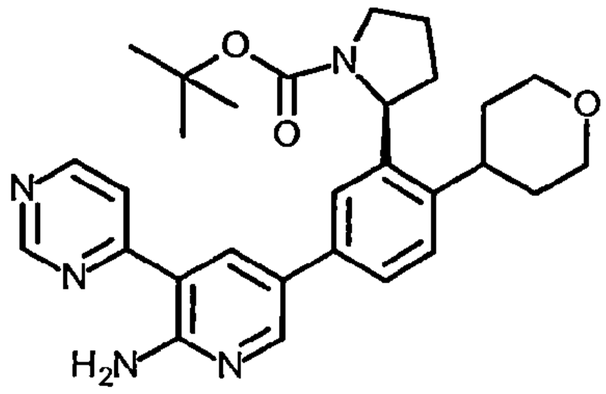
中間體62的合成：

【0248】 將中間體**19**（4 g，9.7 mmol）、雙(皮那醇合)二硼（3 g，11.8 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.8 g，0.98 mmol）和乙酸鉀（2.87 g，29.2 mmol）在1,4-二噁烷（90 mL）中的混合物在90°C下在氮氣氣氛下在舒倫克燒瓶中攪拌15小時。將反應混合物冷卻至rt，添加水。將水層用乙酸乙酯萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（SiOH 35-40 μm GraceResolv，從庚烷/AcOEt 80/20至50/50）進行純化。收集級分並蒸發至乾燥以給出5.3 g的中間體**62**（定量的）。

【0249】 經由類似的程序製備以下中間體：

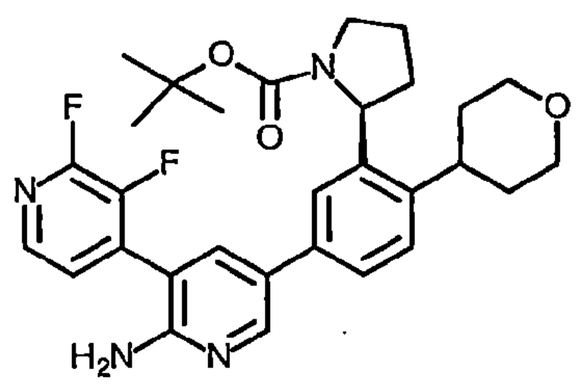
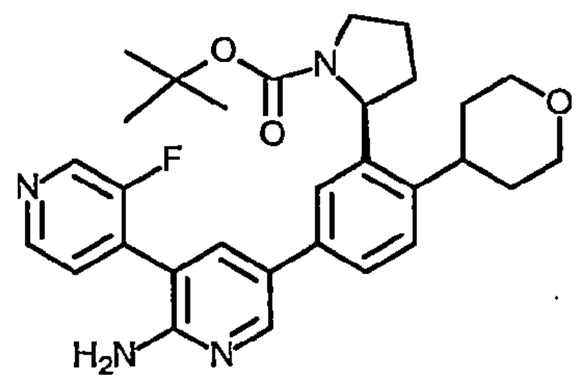
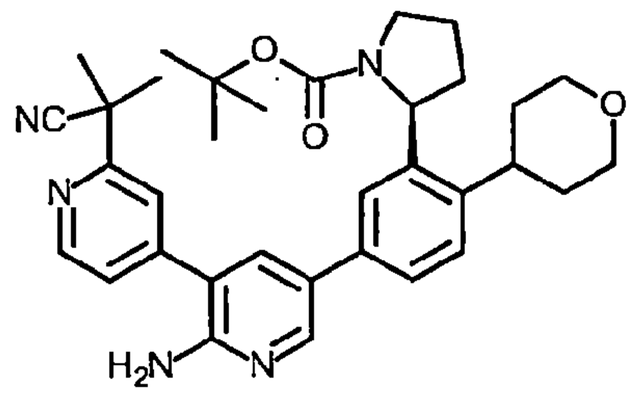
中間體	結構	量	產率
中間體**63** 從中間體51開始		不經純化而用於下一步驟中	

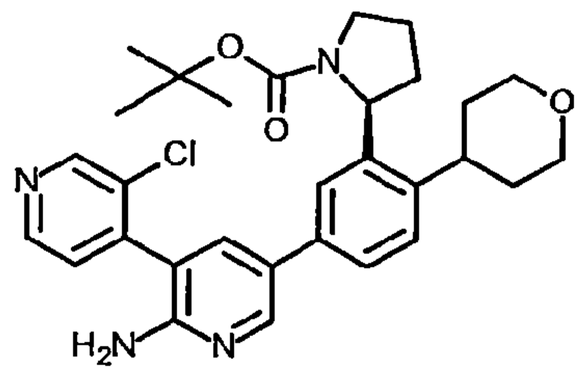
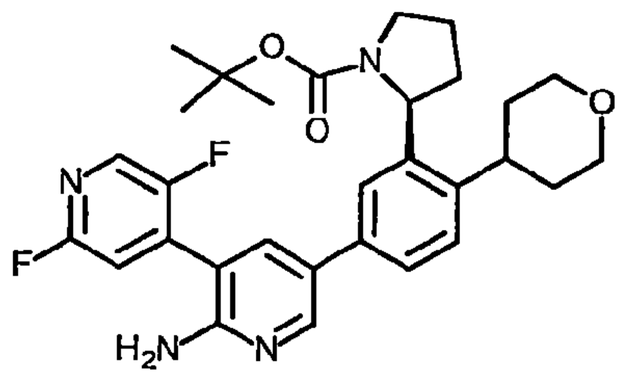
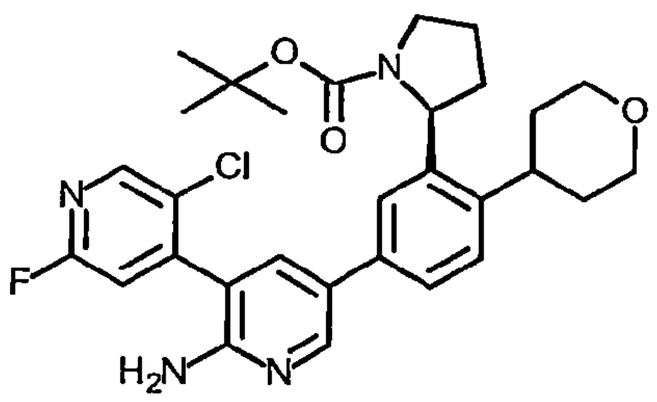
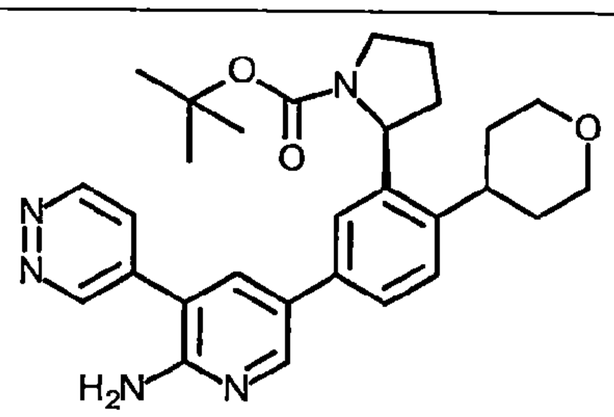
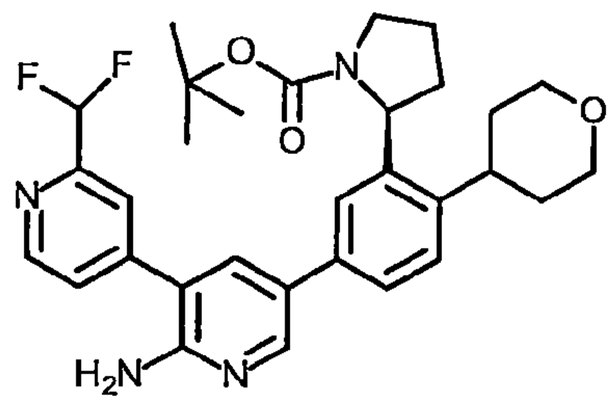
中間體64的合成：

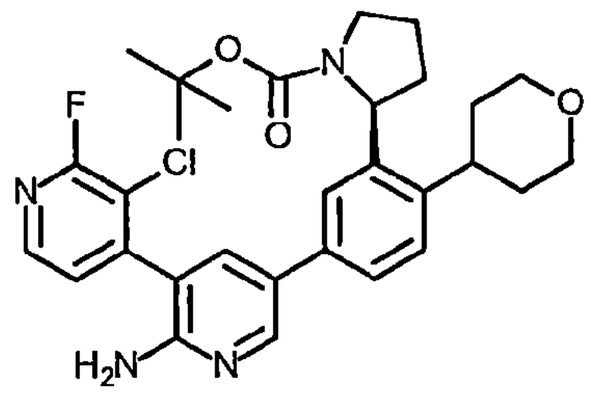
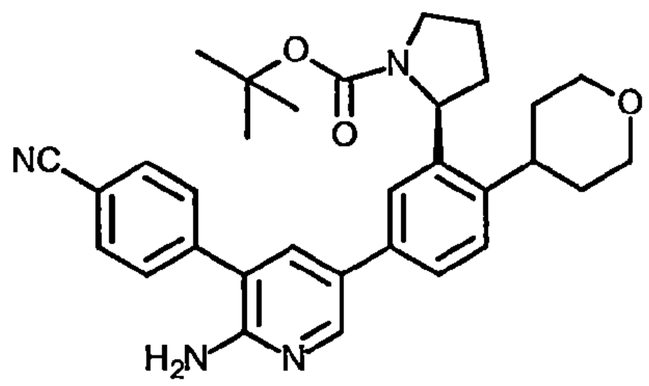
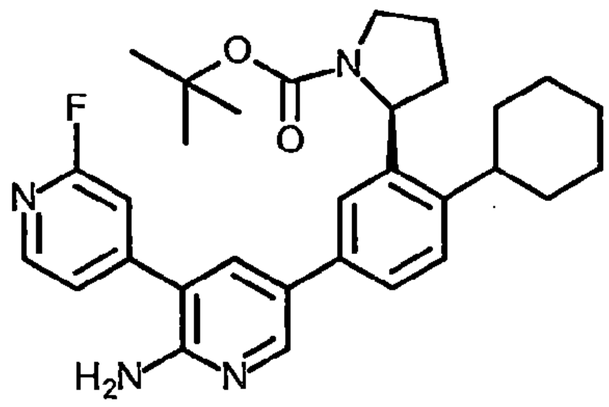
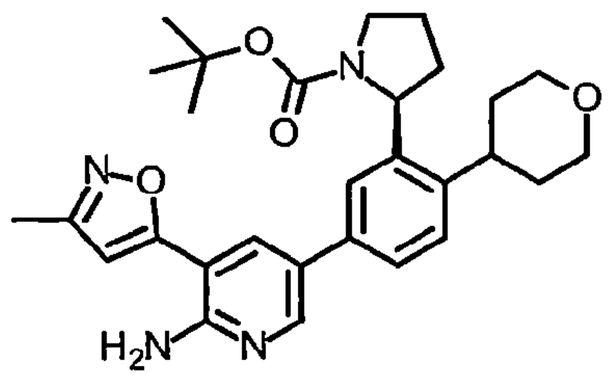
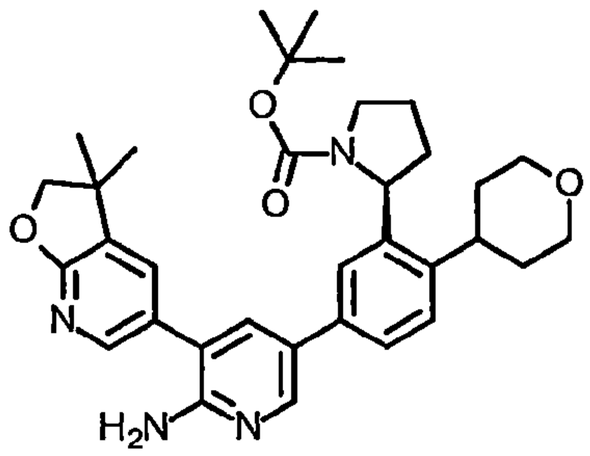
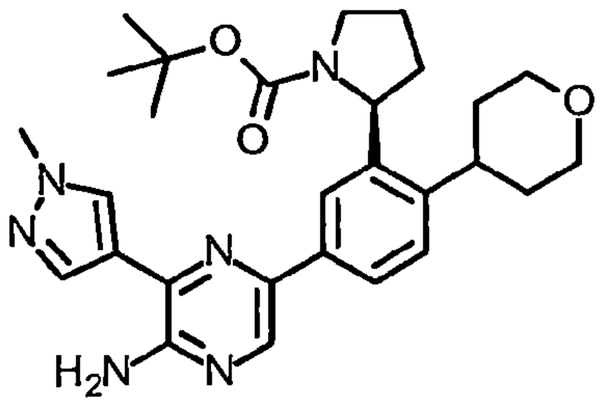


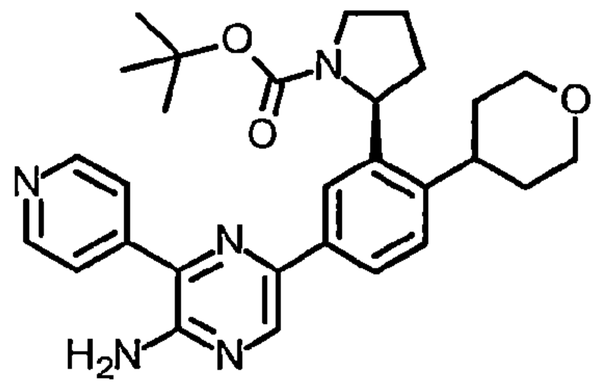
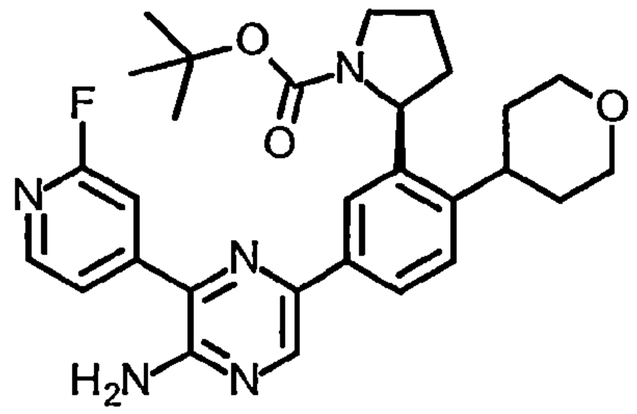
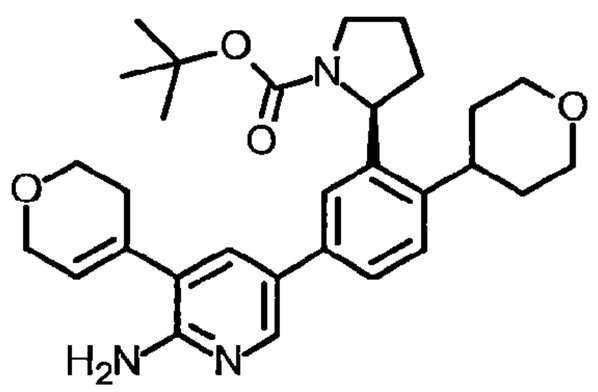
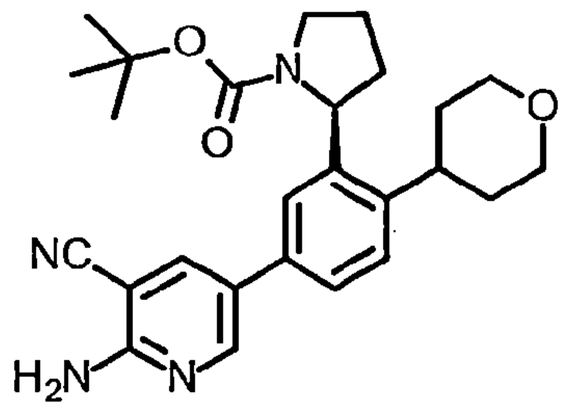
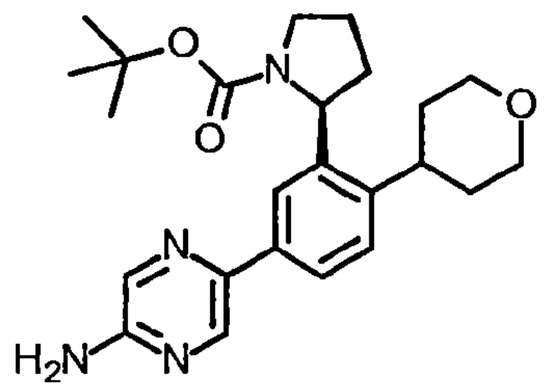
【0250】將碳酸鈉（60 mg，0.57 mmol）添加至中間體**55**（71 mg，0.28 mmol）、中間體**62**（130 mg，0.28 mmol）在水（1 mL）和1,4-二噁烷（4 mL）中的溶液中。將混合物用氮氣流脫氣5 min，然後添加PdCl2(dppf)（12 mg，0.014 mmol）。將反應混合物在90°C下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至rt，添加水（15 mL）和AcOEt（20 mL）。將水層用乙酸乙酯（3 x 25 mL）萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠層析法（庚烷/EtOAc：0-100%）進行純化。收集級分並蒸發至乾燥以給出98 mg的中間體**64**（68%）。

【0251】經由類似的程序製備以下中間體：

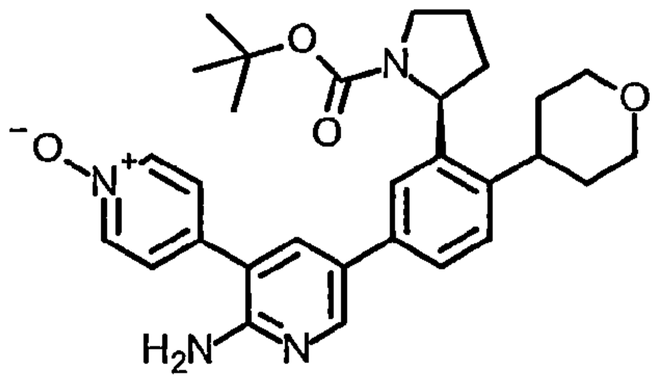
中間體	結構	量	產率
中間體**65** 從中間體45開始		0.1g	65%
中間體**66** 從中間體46開始		0.14g	43%
中間體**67** 從中間體47開始		0.194 g	67%

中間體	結構	量	產率
中間體**68** 從中間體48開始		0.167 g	57%
中間體**69** 從中間體49開始		0.15 g	72%
中間體**70** 從中間體50開始		0.229 g	71%
中間體**71** 從中間體51開始		0.109 g	51%
中間體**72** 從中間體52開始		0.04 g	73%

中間體	結構	量	產率
中間體73 從中間體53開始		0.072 g	45%
中間體74 從中間體54開始		0.1 g	66%
中間體75 從中間體63和17開始		0.05 g	20%
中間體76 從5-溴-3-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)吡啶-2-胺開始		0.147 g	71%
中間體77 從中間體56開始		0.22 g	41%
中間體78 從2-吡咁胺, 5-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑		0.111 g	31%

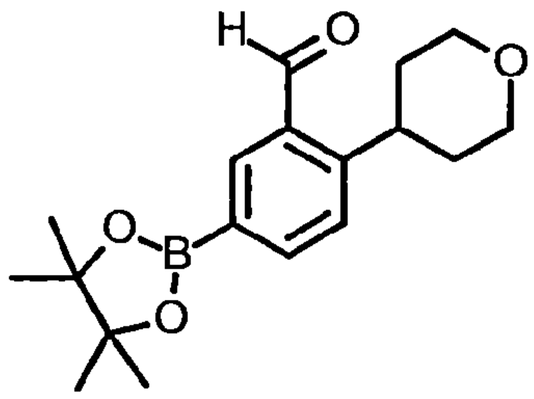
中間體	結構	量	產率
-4-基)開始			
中間體**79** 從中間體59開始		0.054 g	51%
中間體**80** 從中間體60開始		0.107 g	65%
中間體**81** 從中間體57開始		0.250 g	92% （70% 純度）
中間體**82** 從2-胺基-5-溴煙腈 開始		1.92 g	98%
中間體**83** 從2-胺基-5-溴吡啡 開始		0.63 g	86%

中間體84的合成：



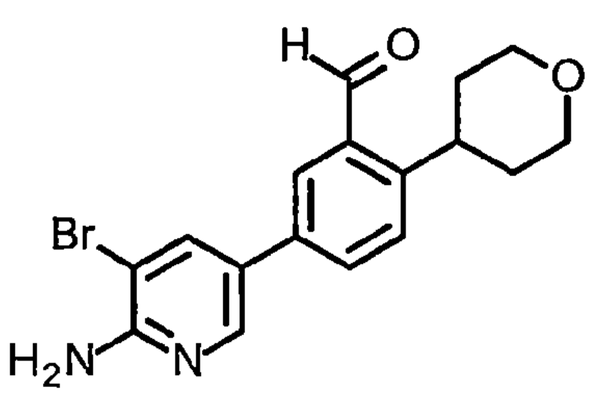
【0252】將中間體**28**（0.55 g，1 mmol）、吡啶4-溴-1-氧化物（0.174 g，1 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.082 g，0.1 mmol）和碳酸鈉（0.212 g，2 mmol）在1,4-二噁烷（15 mL）和水（1.5 mL）中的混合物在N_2下在密封管中在90°C下攪拌5小時。將反應混合物冷卻，倒入水和碳酸鉀中並將水相用乙酸乙酯萃取。將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（12 g SiOH 30 μm Interchim，從100% DCM至DCM 90%/MeOH 10%/NH_4OH 0.1%）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥以給出0.274 g的中間體**84**（53%）。

中間體85的合成：



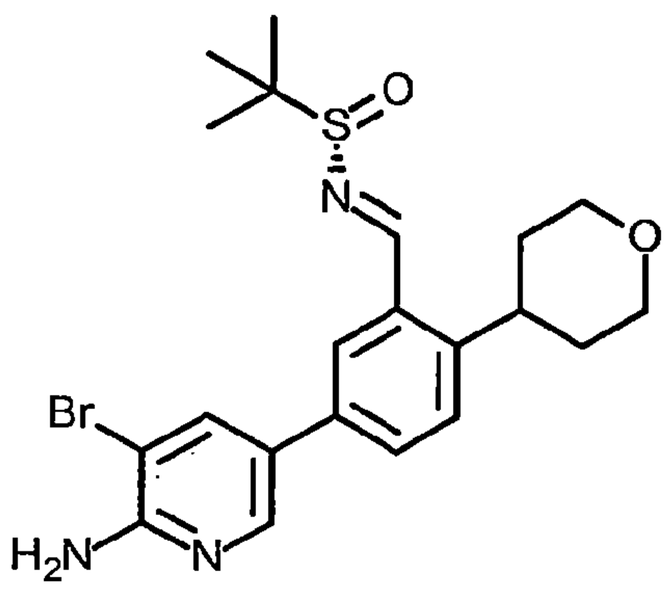
【0253】在氮氣氛圍下，將$PdCl_2$(dppf)（5.43 g，7.43 mmol）添加至中間體**5**（20 g，74.3 mmol）、雙(皮那醇合)二硼（22.6 g，89.2 mmol）和乙酸鉀（21.88 g，223 mmol）在1,4-二噁烷（600 mL）中的溶液中。將反應混合物在100°C攪拌18 h。將反應混合物冷卻至rt，用AcOEt（1800 mL）稀釋並過濾。將濾液用水（400 mL，三次）洗滌。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥以給出23.5 g的中間體**85**（100%）。

中間體86的合成：

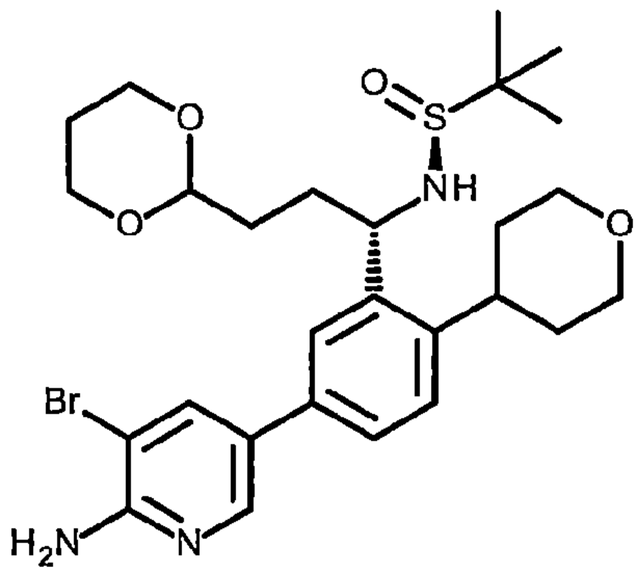


【0254】將2-胺基-3-碘-5-溴吡啶（42.92 g，143.6 mmol）、中間體**85**（45.4 g，143.6 mmol）和碳酸鈉（45.6 g，430.7 mmol）在1,4-二噁烷（500 mL）和水（125 mL）中的溶液脫氣10 min。在添加$PdCl_2$(dppf)（11.72 g，14.4 mmol）之後，將反應混合物在75°C下攪拌過夜。將混合物通過矽藻土墊過濾並用DCM/MeOH（10/1，500 mL）沖洗。將濾液蒸發至乾燥並藉由矽膠柱層析法（流動相：DCM/MeOH 100/0至90/10）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥，用乙腈（75 mL，兩次）洗滌以給出呈棕色固體的中間體**86**（27.5 g，51%）。

中間體87的合成：

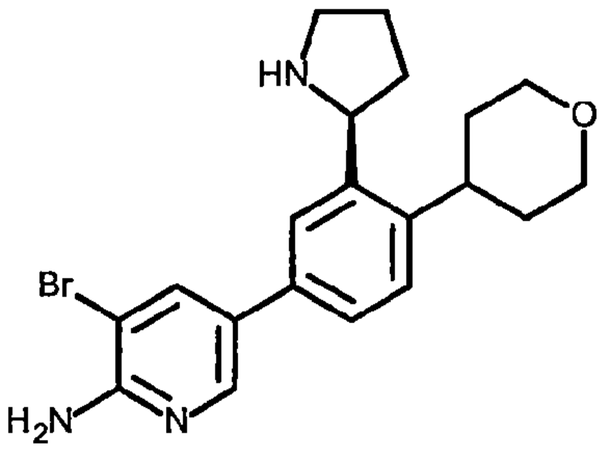


【0255】將乙醇鈦(IV)（25.26 g，110.7 mmol）滴加至中間體**86**（10 g，27.7 mmol）和(S)-(-)-三級丁基亞磺醯胺（6.71 g，55.37 mmol）的溶液中。將溶液在45°C下攪拌過夜並將混合物倒入鹽水（400 mL）中並添加DCM（500 mL）。將混合物通過矽藻土墊過濾，將矽藻土墊用DCM（500 mL）洗滌。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（流動相：DCM/MeOH 100/0至90/10）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥，用乙腈（20 mL，兩次）洗滌以給出呈淡棕色固體的中間體**87**（12 g，93%）。



中間體88的合成：

【0256】在氮氣氣氛下，向鎂（9.77 g，406.96 mmol）在THF（170 mL）中的混合物中添加催化量的I_2。滴加(1,3-二噁唅-2-基乙基)溴化物(31.75 g，162.78 mmol）。將反應混合物在室溫水浴中週期性地冷卻以防止過度回流。將混合物在rt下攪拌1 h並且然後冷卻至-65°C。滴加中間體**87**（12.6 g，27.13 mmol）在THF（80 mL）中的溶液並將反應混合物在-65°C下攪拌1 h並且然後在rt下過夜。添加NH_4Cl（120 mL）和乙酸乙酯（200 mL）的飽和溶液。將混合物通過矽藻土墊過濾，將矽藻土墊用乙酸乙酯（200 mL）洗滌。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將粗製化合物用乙腈（20 mL，兩次）洗滌並乾燥以給出呈棕色固體（12.6 g，80%）的中間體**88**。

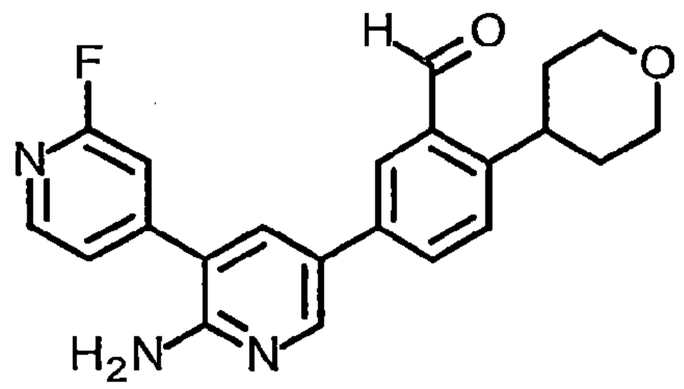


中間體89的合成：

【0257】將中間體**88**（0.35 g，0.603 mmol）緩慢添加至TFA（2.66 mL，34.8 mmol）和水（0.14 mL）的混合物中以維持溫度低於25°C。將反應混合物在rt下攪拌30 min。添加三乙基矽烷（0.963 mL，6.028 mmol）並將反應混合物在rt下劇烈攪拌過夜。將反應混合物蒸發直至乾燥。經由製備型LC（固定相：不規

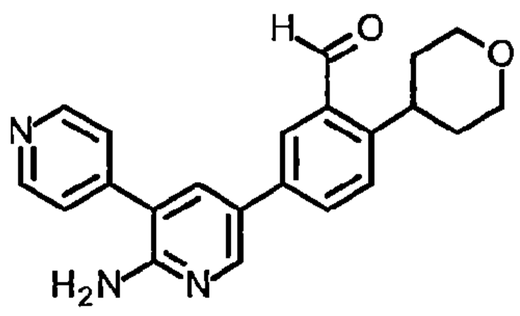
則SiOH 15-40 μM 4 g，Interchim，流動相：DCM/MeOH/NH_4OH 95/5/1至90/10/1）進行純化。將純的級分蒸發以給出中間體**89**（0.2 g，82%）。

中間體90的合成：

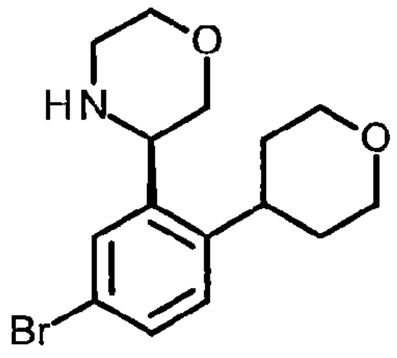


【0258】將碳酸鈉（0.41 g，3.88 mmol）添加至中間體**86**（1 g，1.94 mmol）、2-氟吡啶-4-硼酸皮那醇酯（0.52 g，2.33 mmol）在水（1.75 mL）和1,4-二噁烷（18.7 mL）中的溶液中。將混合物用氮氣流脫氣5 min，然後添加$PdCl_2$(dppf)（0.158 g，0.194 mmol）。將反應混合物在90°C下攪拌6小時。將反應混合物冷卻至rt，添加水和DCM。將水層用DCM萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。經由製備型LC（固定相：不規則SiOH 15-40 μM 12 g，Grace，流動相：DCM/MeOH/NH_4OH 100/0/0至90/10/1）進行純化。將純的級分蒸發以給出中間體**90**（0.66 g，90%）。

【0259】經由類似的程序製備以下中間體：

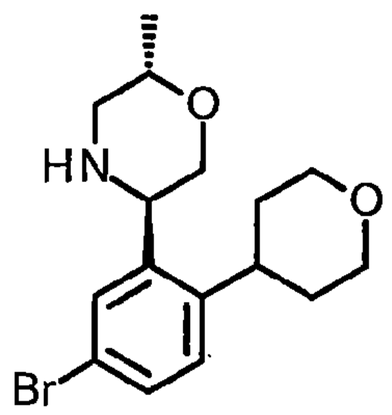
中間體	結構	量	產率
中間體**91** 從中間體58和[3,4'-聯吡啶]-2-胺, 5-溴開始		0.1 g	49%

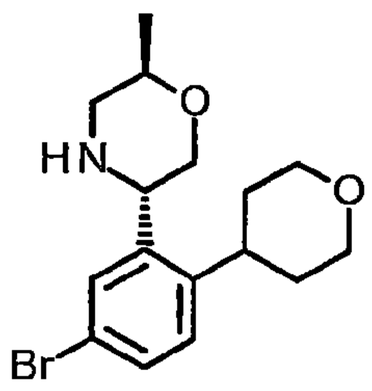
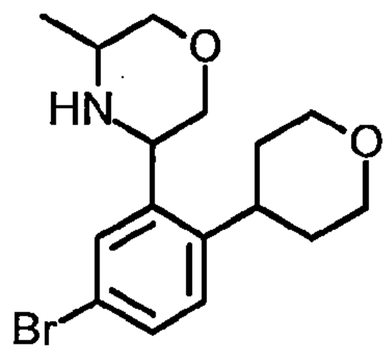
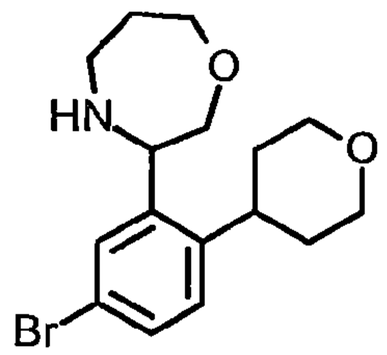
中間體92的合成：

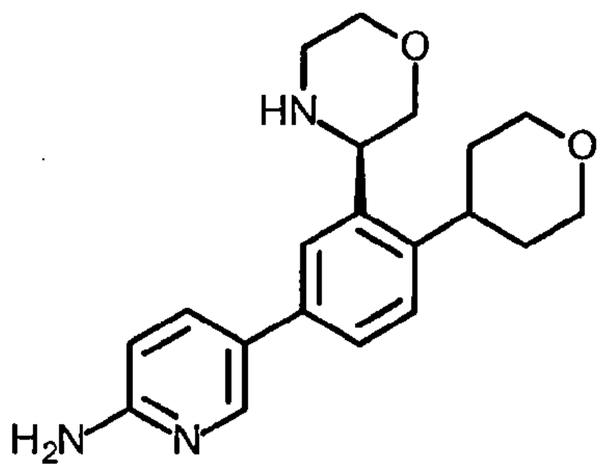


【0260】將中間體**5**（7.39 g，27.46 mmol）和分子篩4 A（3.6 g）添加至在DCM（95 mL）中的[(2-胺基乙氧基)甲基]三丁基錫烷（10 g，27.46 mmol）。將反應混合物在rt下攪拌6 h，經Celite®過濾並將濾液蒸發直至乾燥以給出亞胺。將(R,R)-2,2'-異亞丙基雙(4-苯基-2-噁唑啉)（1.84 g，5.5 mmol）一次性添加至三氟甲磺酸銅(II)在六氟異丙醇（50 mL）中的懸浮液中。向該混合物中添加在六氟異丙醇（50 mL）中的亞胺。將反應混合物在rt下攪拌過夜。添加1N NaOH，將混合物攪拌並用DCM萃取，將有機層分離，經MgSO4乾燥，過濾並蒸發直至乾燥。經由製備型LC（固定相：SiOH 35-40 μm. 330 g interchim，流動相：100% DCM至50/50 DCM/AcOEt）進行純化。收集級分並蒸發直至乾燥（8.5 g，95%）。兩種鏡像異構物經由手性SFC（固定相：CHIRALPAK AD-H 5 μm 250*30 mm，流動相：70% CO2，30% iPrOH（0.3% $iPrNH_2$））分離，產生1.86 g的鏡像異構物A（20.8%，$[\alpha]_d$：+ 7.05°（589 nm，c 0.19 w/v %，DMF，20°C）和4.63 g的鏡像異構物B（中間體**92**，51.7 %，$[\alpha]_d$：- 76.67°（589 nm，c 0.27 w/v %，DMF，20°C）。

【0261】經由類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量	產率
中間體**93a** 從中間體5和{[(1-胺基丙-2-基)氧基]甲基}三丁基錫烷開始	 $[\alpha]_d$：- 73.4°（589 nm，c 0.29 w/v %，DMF，20°C）	2.6 g	26%

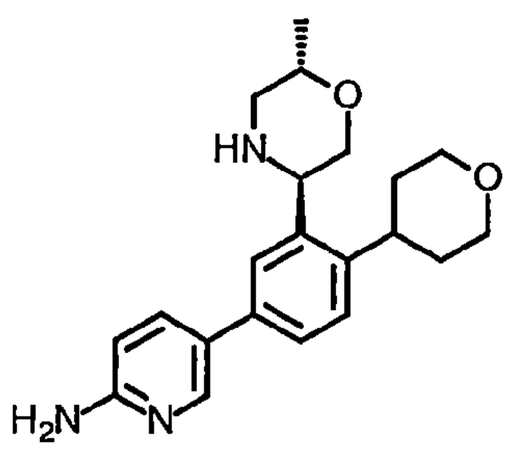
中間體	結構	量	產率
中間體**93b** 從中間體5和{[(1-胺基丙-2-基)氧基]甲基}三丁基錫烷開始	 $[\alpha]_d$：+71.3°（589 nm，c 0.24 w/v %，DMF，20°C）	2.8 g	28%
中間體**94** 從中間體5和[(2-胺基丙氧基)甲基]三丁基錫烷		0.8 g	63%
中間體**95** 從中間體5和3-[(三丁基甲錫烷基)甲氧基]-1-丙胺開始		0.54 g	35 %

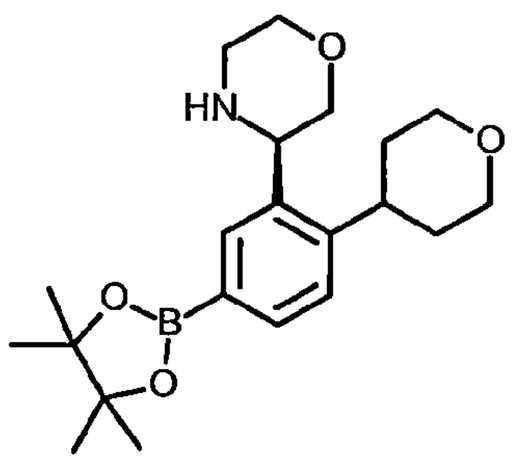
中間體96的合成： 

【0262】將2-胺基吡啶-5-硼酸皮那醇酯（1.2 g，5.45 mmol）、中間體**92**（1.44 g，4.41 mmol）、$Pd(PPh_3)_4$（0.51 g，0.44 mmol）、Na_2CO_3（1.4 g，13.2 mmol）在Me-THF（50 mL）和水（5 mL）中的混合物在N_2下在密封管中在85°C下加熱15小時。添加H_2O、K_2CO_3和AcOEt；將有機層進行萃取，經MgSO4乾燥，

過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（SiOH 30 μm Interchim，梯度從100% DCM至90% DCM 10% CH_3OH 0.1% NH4OH）進行純化。收集純的級分並蒸發直至乾燥，產生中間體**96**（1.24 g，83%）。

【0263】經由類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量	產率
中間體**97** 從中間體93a開始		2.3 g	87%

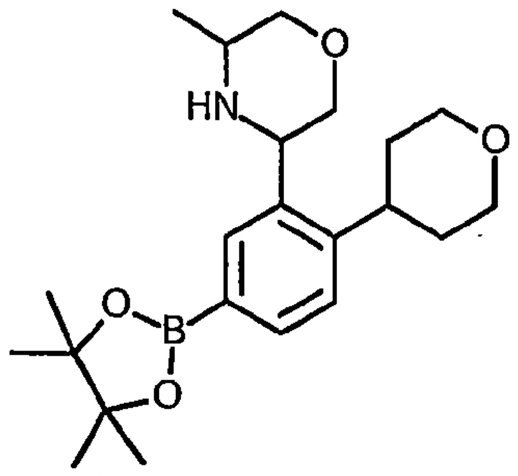
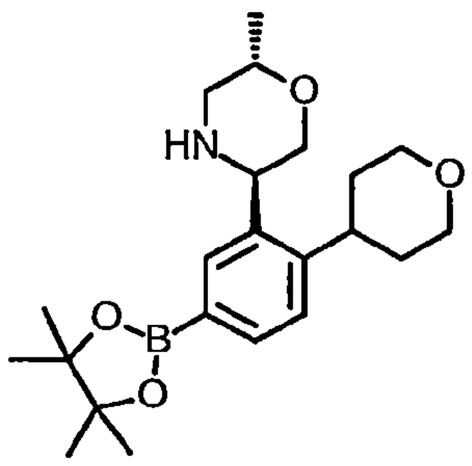
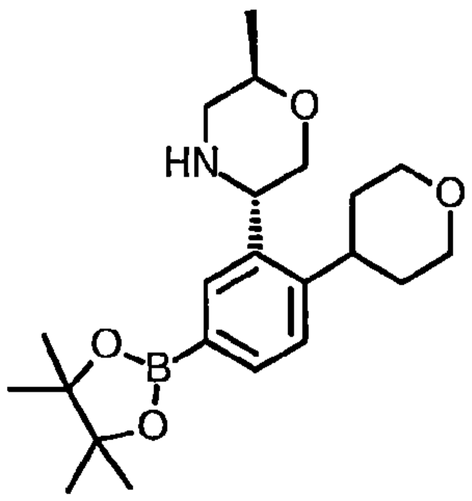
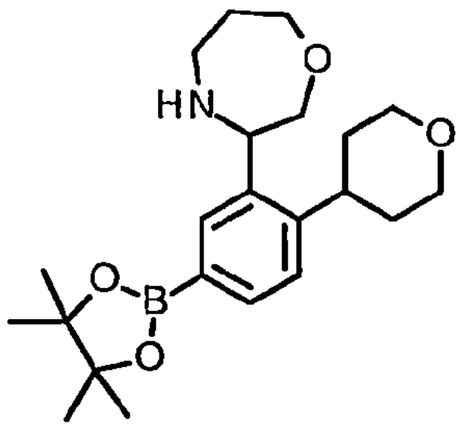


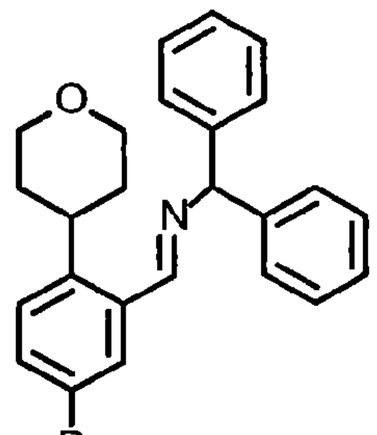
中間體98的合成：

【0264】將中間體**92**（0.28 g，0.86 mmol）、雙(皮那醇合)二硼（0.261 g，1 mmol）、PdCl2(dppf)（0.045 g，0.05 mmol）、乙酸鉀（0.252 mg，2.6 mmol）在1,4-二噁烷（8 mL）中的混合物在120°C下使用一個具有功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波（Biotage Initiator EXP 60）攪拌45 min。將反應混合物經Celite®過濾，添加H_2O至濾液中，將濾液用乙酸乙酯進行萃取，將有機層分離，經MgSO4乾燥，過濾並蒸發。將化合物**98**如是用於下個步驟中。

【0265】經由類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量

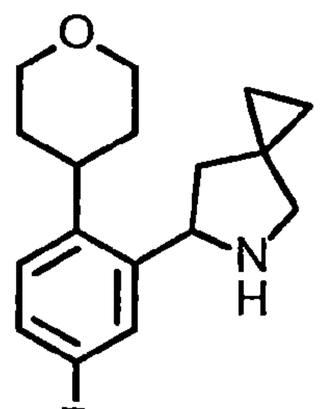
中間體	結構	量
中間體**99** 從中間體94開始		不經純化而用於下一步驟中
中間體**100a** 從中間體93a開始		不經純化而用於下一步驟中
中間體**100b** 從中間體93b開始		不經純化而用於下一步驟中
中間體**101** 從中間體95開始		不經純化而用於下一步驟中



中間體102的合成：

【0266】將硫酸鎂（3.94 g，32.7 mmol）和中間體**5**（4 g，14.86 mmol）依次添加至二苯甲胺（2.64 mL，14.86 mmol）在DCM（52 mL）中的攪拌溶液中。

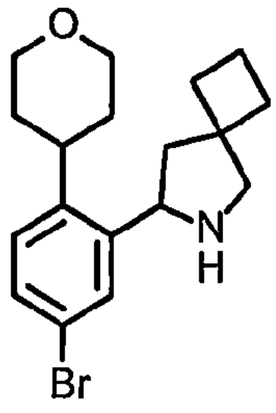
將所得混合物在rt下攪拌過夜，過濾。將濾液蒸發至乾燥，在真空下進行乾燥並且不經進一步純化而直接用於下一步驟。

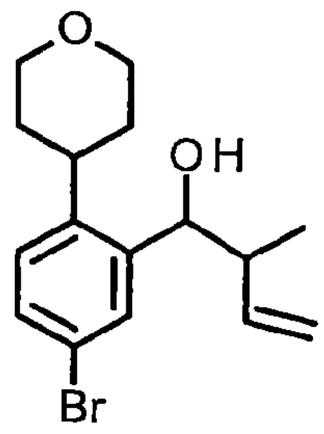


中間體103的合成：

【0267】在氮氣氣氛下，將中間體**102**（1.079 g，2.48 mmol）溶解於THF（17 mL）中並冷卻至-78°C。滴加三級丁醇鉀在乾THF（334.6 mg，2.98 mmol）中的1M溶液（顏色變為紫色）。30 min之後，快速添加1,1-雙(碘甲基)環丙烷（2.4 g，7.45 mmol）。將混合物在-78°C下攪拌1 h，然後溫熱至室溫（5 min之後顏色變為灰色）並攪拌過夜。添加水和DCM，分離各相並用DCM（3 x 100 mL）萃取水相。將合併的有機萃取物經MgSO4乾燥，過濾，將溶劑在減壓下去除並將獲得的殘餘物在高度真空下乾燥。將該殘餘物溶解於丙酮（10 mL）中，添加3M HCl（3.56 mL，10.67 mmol）並將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用飽和Na_2CO_3水溶液鹼化並用DCM萃取。分離各層並且用DCM（5 x 50 mL）萃取水相。將合併的有機萃取物經MgSO4乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（DCM/MeOH：0-15%）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥以給出中間體**103**（425 mg，51%）

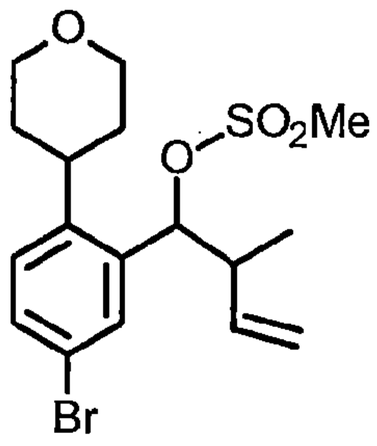
【0268】經由類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量	產率
中間體**104** 從中間體102和1,1-雙(碘甲基)環丙烷開始		0.128 g	15%



中間體105的合成：

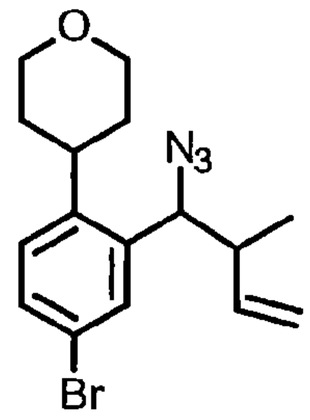
【0269】將鋅粉（1.21 g，18.58 mmol）和巴豆基溴（0.9 mL，7.43 mmol）添加至中間體**5**（1 g，3.42 mmol）在THF（75 mL）中的溶液中。將NH_4Cl飽和水溶液（37.5 mL）滴加至先前的混合物中並將反應在室溫下攪拌50 min。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液用2N HCl酸化並用EtOAc（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（庚烷:EtOAc；0-40%）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥以給出中間體**105**（1.16 g，94%）。



中間體106的合成：

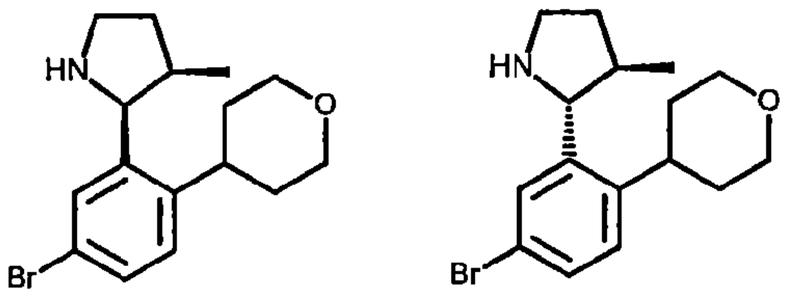
【0270】在氬氣氣氛下，在0°C下，將三乙胺（0.944 mL，6.8 mmol）添加至中間體**105**（1.16 g，3.57 mmol）在DCM（35 mL）中的溶液中。然後緩慢添加甲烷磺醯氯（0.414 mL，5.35 mmol）至先前的溶液中並將混合物溫熱至室溫並攪拌20 h。將混合物用水稀釋並分離各層並用DCM（3 x 40 mL）萃取水相。將合併的有機萃取物經MgSO4乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將所得粗中間體**106**在高真空下進行乾燥並且不經進一步純化而直接用於下一步驟。

中間體107的合成：



【0271】將疊氮化鈉（0.616 g，9.48 mmol）小心地添加至中間體**106**（1.53 g，3.79 mmol）在乾DMF（35 mL）中的溶液中並將混合物在45°C下攪拌過夜。將混合物用水（200 mL）稀釋並用EtOAc（3 x 40 mL）萃取。將合併的有機萃取物用鹽水（25 mL）洗滌，經MgSO4乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（庚烷:EtOAc；0-10%）進行純化。收集純的級分並蒸發直至乾燥以給出中間體**107**（0.929 g，67%）。

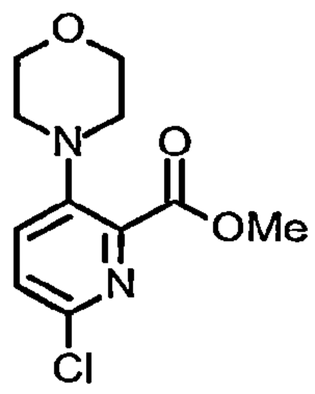
中間體108和109的合成：



【0272】在0°C下，將硼烷二甲基硫複合物（0.550 mL，5.8 mmol）在2.9 mL乾THF（2 M溶液）中的溶液滴加至環己烯（1.18 mL，11.6 mmol）在1.7 mL乾THF中的溶液中。將所得白色懸浮液在0°C下攪拌1 h，然後冷卻至-15°C，並將中間體**107**（0.677 g，1.93 mmol）在乾THF（5.4 mL）中的溶液滴加至該白色懸浮液中。允許反應溫熱至室溫，在此溫度下攪拌3 h。將反應在0°C下用MeOH進行淬滅，並蒸發至乾燥。將粗混合物溶解於EtOAc中並用1M HCl水溶液洗滌。分離各層並且用EtOAc（10 x 20 mL）萃取水相。將合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（DCM:MeOH；0-15%）進行純化。合併含有產物的所有級分並濃縮以得到中間體**108**和**109**的混合物（0.421 g，67%），將該混合物使用GILSON半製備型系統（藉由Trilution軟體操作，配備有Phenomenex Gemini C18 100A柱（100 mm長

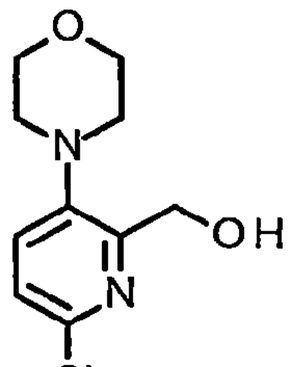
x 30 mm I.D.；5 μm顆粒），在25°下，流速為20或40 mL/min））藉由反相進行分離。梯度洗脫（方法ISO15-AF）：[開始：85% H_2O（0.1% HCOOH）- 15% ACN-MeOH；結束：85% H_2O（0.1% HCOOH）- 15% ACN-MeOH]。收集所希望的級分並部分地濃縮以去除有機溶劑。然後將級分用飽和Na_2CO_3水溶液鹼化並用EtOAc萃取。將合併的有機萃取物經MgSO4乾燥，過濾，將溶劑在減壓下去除並在高真空下乾燥以得到中間體**108**（0.079 g，12.6%）和中間體**109**（0.180 g，28.7%）。

中間體110的合成：



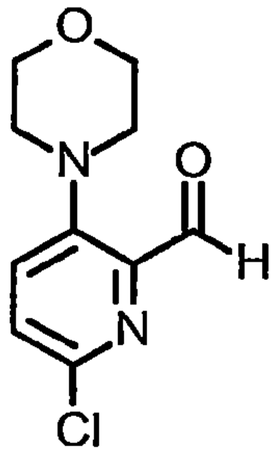
【0273】向甲基 6-氯-3-氟吡啶甲酸酯（1.64 g，8.65 mmol）在DMSO（10 mL）中的溶液中添加味啉（0.908 mL，10.38 mmol）和N,N-二異丙基乙胺（4.52 mL，25.9 mmol）。將反應混合物在rt下攪拌過週末。將混合物用AcOEt稀釋。將有機相用水洗滌，並且將水相用AcOEt萃取。將合併的有機萃取物經MgSO4乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（庚烷:EtOAc；0-20%）進行純化。收集純的級分並蒸發直至乾燥以給出中間體**110**（1.82 g，82%）。

中間體111的合成：



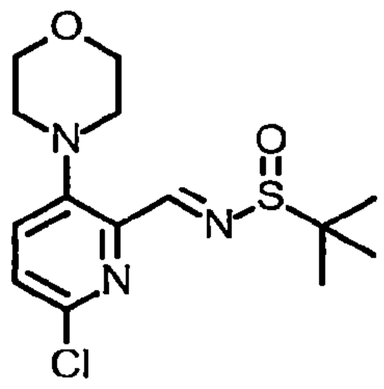
【0274】在0°C下，向中間體**110**（1.7 g，6.62 mmol）和氯化鈣（1.47 g，13.25 mmol）在乙醇（17 mL）中的混合物中添加硼氫化鈉（0.751 g，19.9 mmol）。

將反應混合物在0°C下攪拌2 h並在rt下攪拌4 h。然後添加水至反應混合物中並用DCM萃取該反應混合物。將有機層經無水硫酸鎂乾燥並過濾。將粗混合物藉由快速柱層析法（用庚烷/AcOEt（40%）的混合物洗脫）進行純化，以給出中間體**111**（1.37 g，90%）。



中間體112的合成：

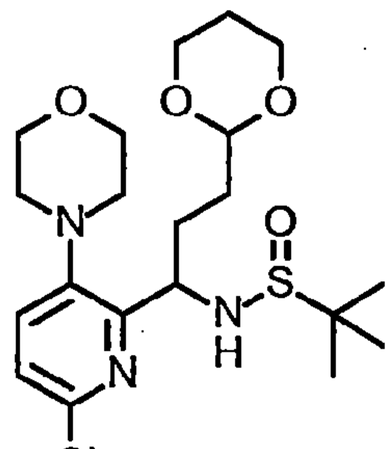
【0275】向中間體**111**（1.37 g，5.99 mmol）在乾DCM（30 mL）中的溶液中添加戴斯-馬丁氧化劑（3.81 g，8.99 mmol）。將反應混合物在rt下攪拌3 h。將反應用$Na_2S_2O_3$進行淬滅，並添加Na_2CO_3直至鹼性pH。然後用DCM對其進行萃取，將有機相經MgSO4乾燥，過濾並將溶劑在真空中濃縮。將粗混合物藉由快速柱層析法（用庚烷/AcOEt（50%）的混合物洗脫）進行純化以產生中間體**112**（1.34 g，99%）。



中間體113的合成：

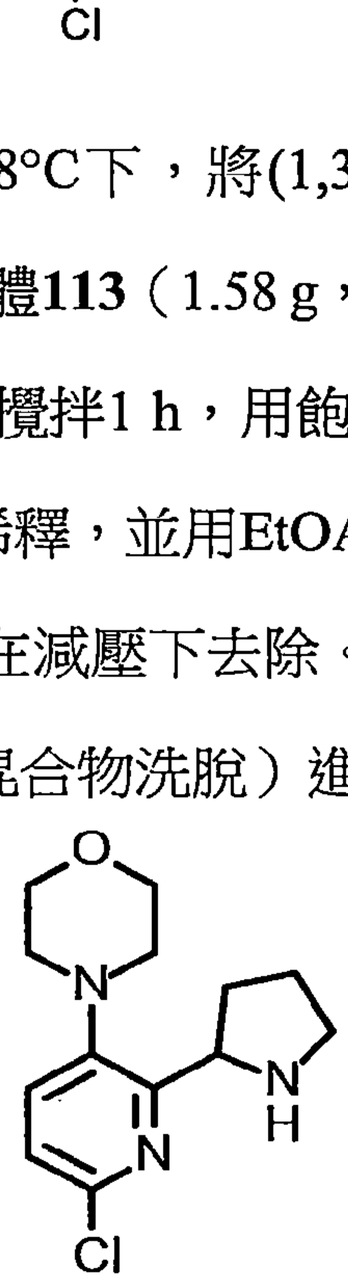
【0276】在氮氣氣氛下，將乙醇鈦(IV)（4.96 mL，23.65 mmol）滴加至中間體**112**（1.34 g，5.91 mmol）和2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺在乾THF（17 mL）中的溶液中。將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用DCM和鹽水稀釋。通過矽藻土過濾去除所得沈澱物並用DCM洗滌。分離各層並且用DCM萃取水相。將合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗混合物藉

由快速柱層析法（用庚烷/AcOEt（50%）的混合物洗脫）進行純化以得到中間體**113**（1.3 g，67%）。



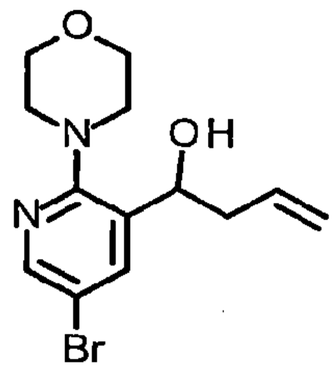
中間體114的合成：

【0277】在-78°C下，將(1,3-二噁𠮿-2-基乙基)溴化鎂（28.7 mL，14.37 mmol）滴加至中間體**113**（1.58 g，4.79 mmol）在乾THF（49 mL）中的溶液中。將混合物在-78°C下攪拌1 h，用飽和NH_4Cl水溶液進行淬滅並緩慢溫熱至室溫。將混合物用EtOAc稀釋，並用EtOAc萃取水相。將合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗混合物藉由快速矽膠柱層析法（用庚烷/AcOEt（60%）的混合物洗脫）進行純化以產生中間體**114**（1.82 g，85%）。



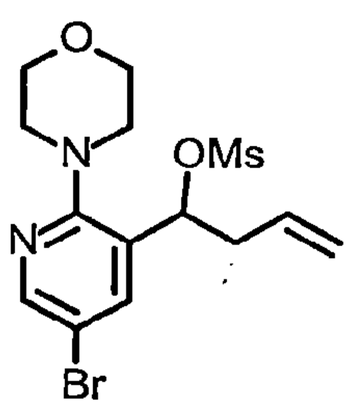
中間體115的合成：

【0278】將中間體**114**（2 g，4.48 mmol）緩慢添加至TFA（19.8 mL，259 mmol）和水（1.3 mL）的混合物中以維持溫度低於25°C。將反應混合物在rt下攪拌30 min。添加三乙基矽烷（7.16 mL，44.8 mmol）並將反應混合物在rt下劇烈攪拌過夜。將反應混合物蒸發直至乾燥。將粗混合物藉由矽膠柱層析法進行純化，梯度為DCM/DCM：MeOH（9：1）（50%），以產生中間體**115**（1.09 g，88%）。



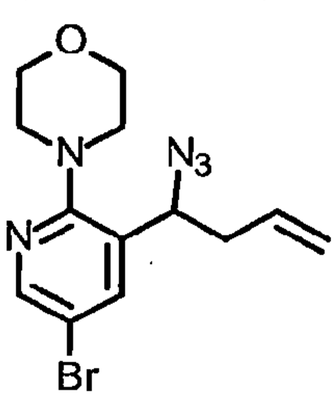
中間體116的合成：

【0279】將鋅粉（1.27 g，19.4 mmol）和烯丙基溴（0.67 mL，7.75 mmol）添加至5-溴-2-(味啉-4-基)吡啶-3-甲醛（1.05 g，3.9 mmol）在THF（75 mL）中的溶液中。將NH_4Cl（飽和水溶液，39 mL）滴加至先前的混合物中並將反應在室溫下攪拌1 h。將混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液用2N HCl酸化並用EtOAc（3 x 50 mL）萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO4乾燥，過濾並濃縮。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（庚烷:EtOAc；0-40%）進行純化，以產生中間體**116**（1.09 g，89%）。



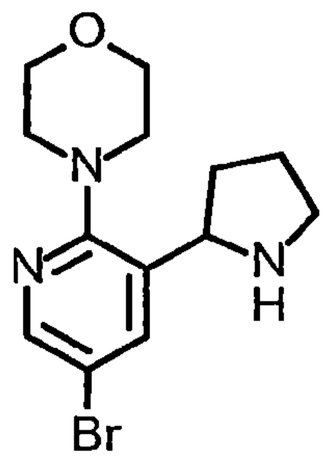
中間體117的合成：

【0280】在氬氣氣氛下，在0°C下，將三乙胺（0.922 mL，6.6 mmol）添加至中間體**116**（1.09 g，3.48 mmol）在DCM（35 mL）中的溶液中。然後緩慢添加甲烷磺醯氯（0.404 mL，5.2 mmol）至先前的溶液中並將混合物溫熱至室溫並攪拌2 h。將混合物用水稀釋並分離各層並用DCM（3 x 40 mL）萃取水相。將合併的有機萃取物經MgSO4乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將所得的黃色油狀物在高真空下進行乾燥並且不經進一步純化而直接用於下一步驟。



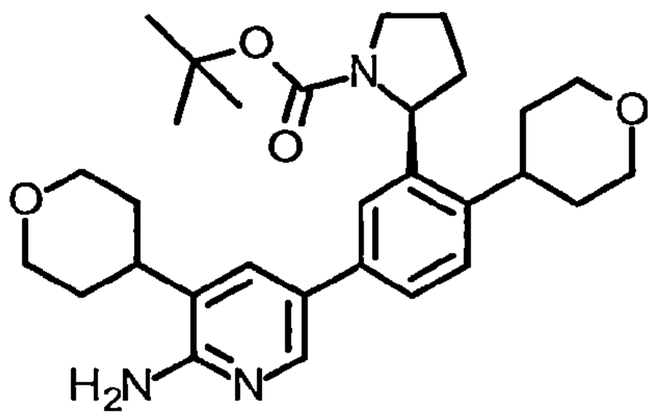
中間體118的合成：

【0281】將疊氮化鈉（0.429 g，6.6 mmol）小心添加至中間體**117**（1.29 g，3.3 mmol）在乾DMF（25 mL）中的溶液中並將混合物在60°C下攪拌5小時。將混合物用水（100 mL）稀釋並用EtOAc（3 x 30 mL）萃取。將合併的有機萃取物用鹽水（25 mL）洗滌，經MgSO4乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（庚烷：EtOAc；0-10%）進行純化，產生中間體**118**（0.72 g，64%）。



中間體119的合成：

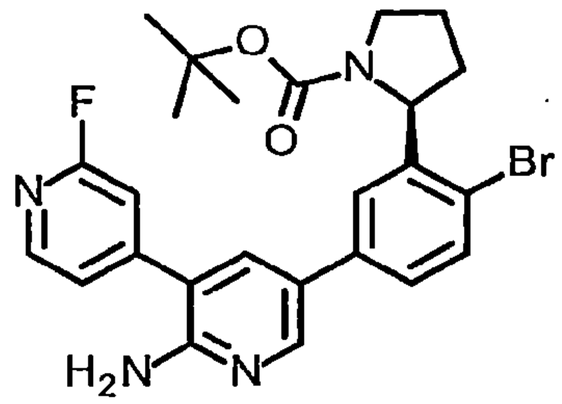
【0282】在0°C下，將硼烷二甲硫複合物（0.6 mL，6.1 mmol）在乾THF（2M溶液，3 mL）中的溶液滴加至環己烯（1.2 mL，12.2 mmol）在乾THF（2 mL）中的溶液中。將所得白色懸浮液在0°C下攪拌1 h，然後冷卻至-15°C並滴加中間體**118**（0.691 g，2.04 mmol）在乾THF（6 mL）中的溶液。允許反應溫熱至室溫並在此溫度下攪拌過夜。將反應在0°C下用MeOH進行淬滅，將混合物蒸發至乾燥並將粗混合物藉由矽膠柱層析法（DCM：MeOH；0-15%）進行純化，產生中間體**119**（0.47 g，71%）。



中間體120的合成：

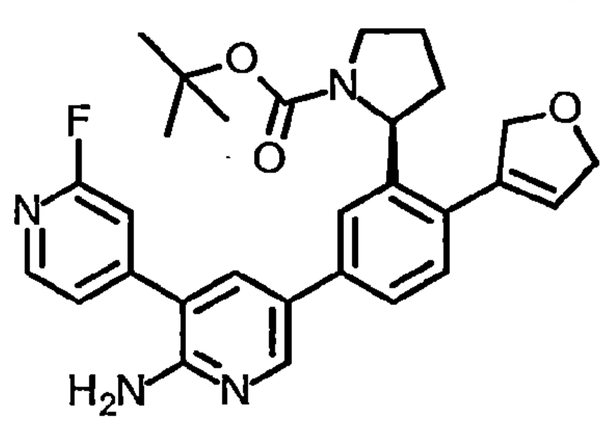
【0283】在氮氣氣氛下，向中間體**81**（0.335 g，0.53 mmol，80%純度）在甲醇（20 mL）中的溶液中添加Pd/C 10%。將所得反應混合物在室溫下在氫氣氣

氛下攪拌3小時。反應完成後，將催化劑在Celite®上過濾出並用甲醇洗滌。將濾液在減壓下濃縮以產生中間體**120**（0.232 g，60%，70%純度）



中間體121的合成：

【0284】將中間體**18**（13.45 g，42.7 mmol）、中間體**21**（19.3 g，42.7 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（3.49 g，4.27 mmol）和碳酸鈉（13.6 g，128.1 mmol）在1,4-二噁烷（386 mL）和水（64 mL）中的混合物在N_2下在90°C下加熱3小時。將反應混合物冷卻至rt，用乙酸乙酯（1000 mL）稀釋並過濾。將濾液用水（3*300 mL）洗滌，將水層用乙酸乙酯萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠層析法（石油醚/乙酸乙酯：從100/0至/100）進行純化。收集級分並蒸發直至乾燥以給出中間體**121**（15.7 g，70%）。

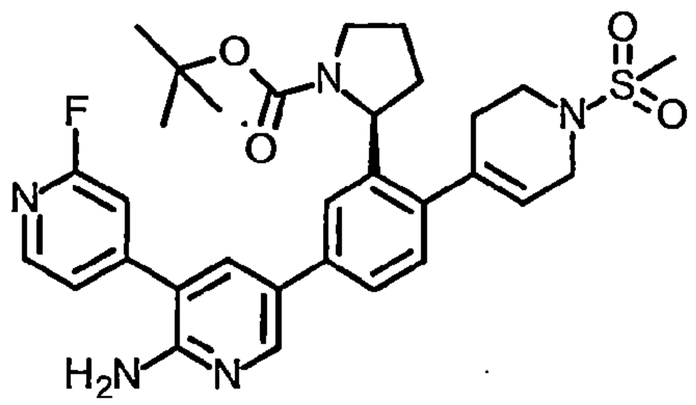
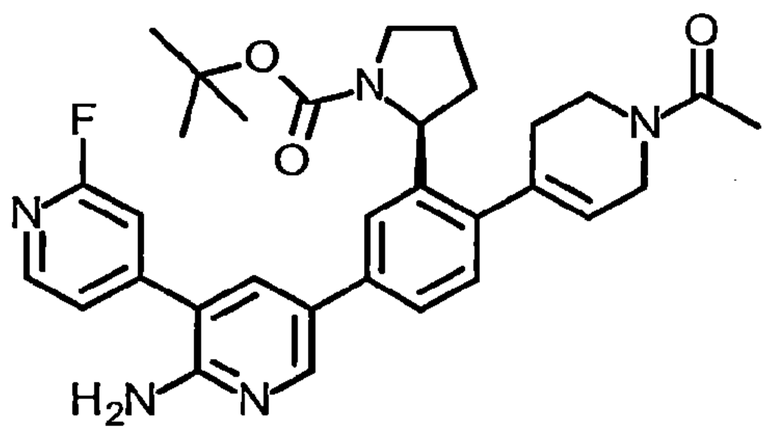
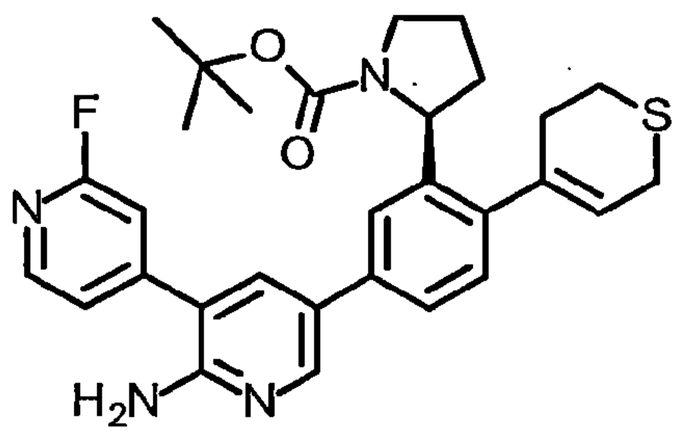


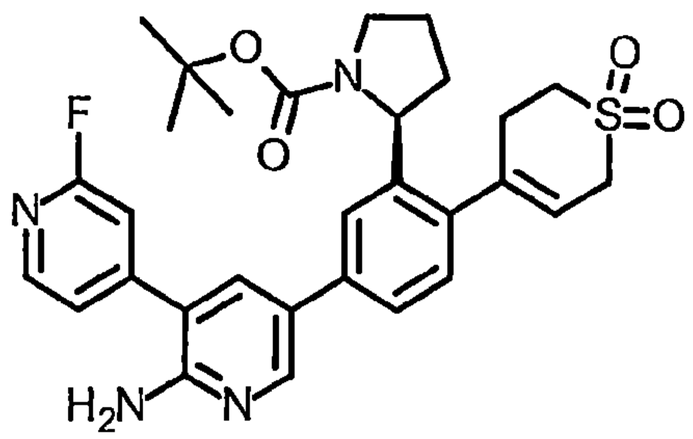
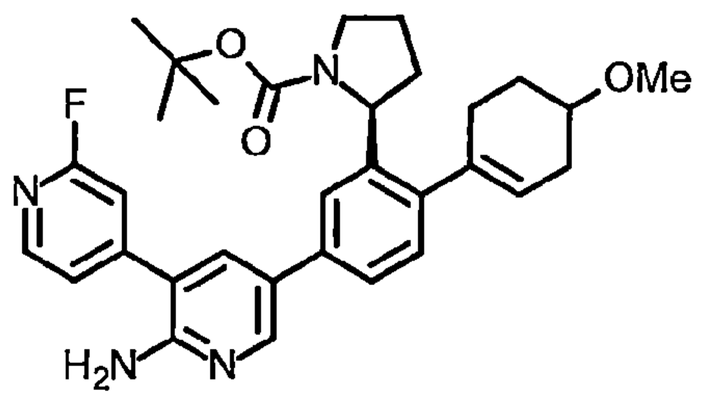
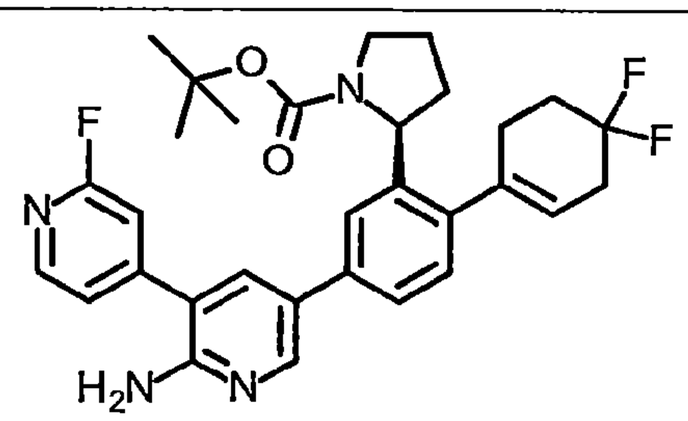
中間體122的合成：

【0285】將中間體**121**（0.846 g，1.59 mmol）、2,5-二氫呋喃-3-基硼酸皮那醇酯（2.43 g，3.18 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.130 g，0.159 mmol）和碳酸鈉（0.506 g，4.77 mmol）在1,4-二噁烷（42 mL）和水（8 mL）中的混合物在N_2下在95°C下加熱18小時。將反應混合物冷卻至rt，用乙酸乙酯（200 mL）稀釋並過濾。將濾液用水（3*50 mL）洗滌，將水層用乙酸乙酯萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠層析法（石油醚/乙酸乙酯：從100/0至/100）進行純化，隨後藉由製備型HPLC（Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm；水

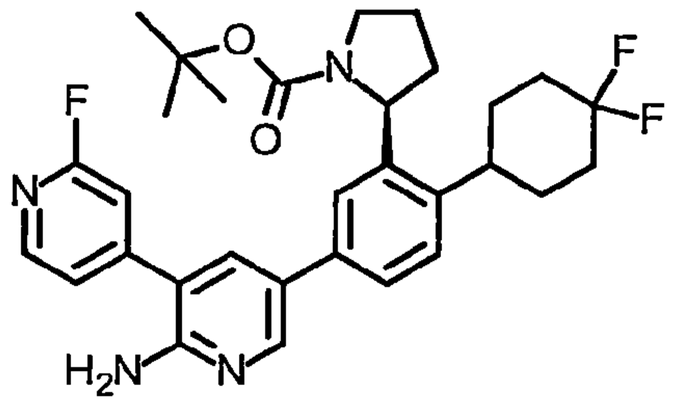
（0.05%氫氧化銨v/v）和MeCN：從55/45至25/75）進行純化。收集級分並蒸發直至乾燥以給出中間體**122**（0.39 g，47%）。

【0286】 經由類似的程序製備以下中間體：

中間體	結構	量	產率
中間體**123** 從中間體121和1-甲磺醯基-4-(四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶開始		0.75 g	98%
中間體**124** 從中間體121和1-乙醯基-5,6-二氫-2H-吡啶-4-硼酸皮那醇酯開始		0.56 g	78%
中間體**125** 從中間體121和3,6-二氫-2H-噻喃-4-基硼酸皮那醇酯開始		0.53 g	75%

中間體	結構	量	產率
中間體**126** 從中間體121和1,1-二側氧基-1,2,3,6-四氫-2H-噻喃-4-基-硼酸皮那醇酯開始		0.28 g	定量的
中間體**127** 從中間體121和4-甲氧基環己烯-1-硼酸皮那醇酯開始		0.45 g	定量的
中間體**128** 從中間體121和4,4-二氟-1-環己烯-1-硼酸皮那醇酯開始		0.22 g	67%

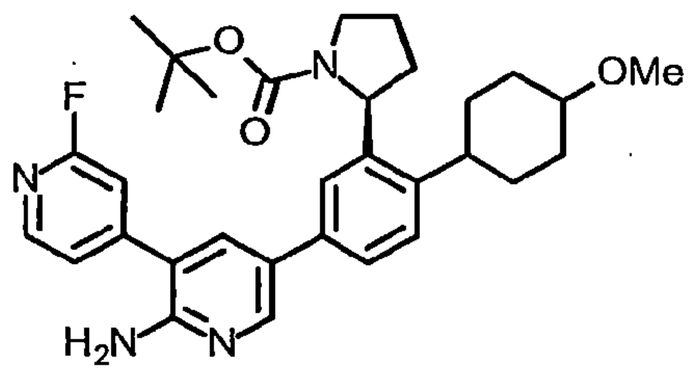
中間體129的合成：



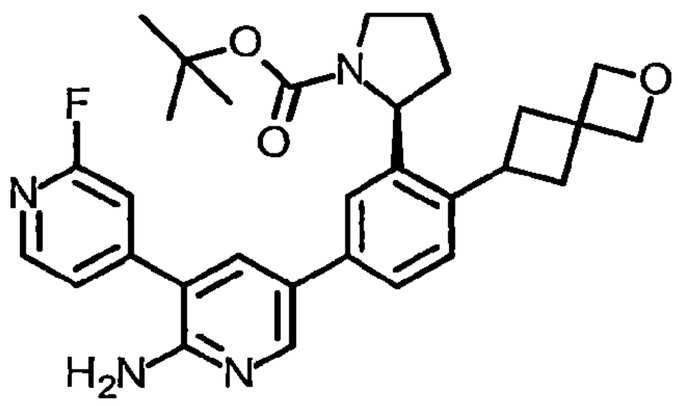
【0287】將中間體**128**（0.15 g，0.272 mmol）、Pd/C 10%（0.15 g，0.272 mmol）在MeOH（3 mL）中的混合物在5巴壓力下在80°C下氫化過夜。將反應混合物經矽藻土過濾，用DCM/MeOH洗滌並蒸發濾液。將殘餘物藉由製備型LC（12 g SiOH

40 μm 不規則，流動相：DCM/MeOH/NH_4OH 98/2/0至90/10/0.1）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥，產生0.017 g的中間體**129**（11%）。

【0288】 經由類似的程序製備以下中間體：

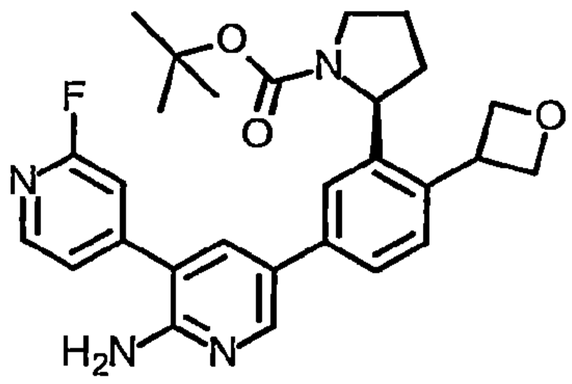
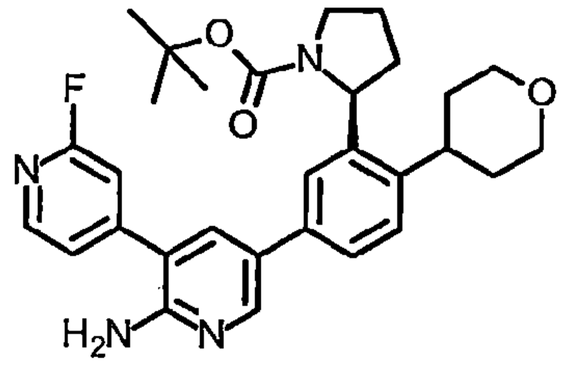
中間體	結構	量	產率
中間體**130** 從中間體127開始		0.045g	10%

中間體131的合成：

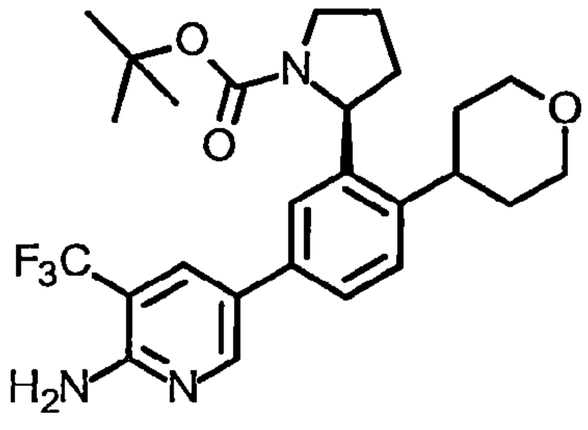


【0289】 向中間體**121**（0.2 g，0.39 mmol）、三(三甲基矽基)矽烷（0.145 g，0.584 mmol）、$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$（0.035 g，0.039 mmol）、碳酸鈉（0.124 g，1.17 mmol）、6-溴-2-氧雜螺[3.3]庚烷（0.138 g，0.779 mmol）在DME（3.5 mL）中的溶液中添加氯化鎳(II)乙二醇二甲醚複合物（4.3 mg，0.02 mmol）和4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶（5.3 mg，0.02 mmol）在DME（1.5 mL）中的溶液。將反應混合物用氮氣脫氣並在Hepatochem裝置中在藍光下照射20小時（Hepatochem光反應器－用Cree燈18W照射）。添加水和乙酸乙酯，將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（不規則SiOH 40 μm 12g，從100% DCM至DCM 95%/MeOH 5%/NH_4OH 0.1%）進行純化。收集級分並蒸發直至乾燥以給出中間體**131**（0.094 g，45%）。

【0290】 經由類似的程序製備以下中間體：

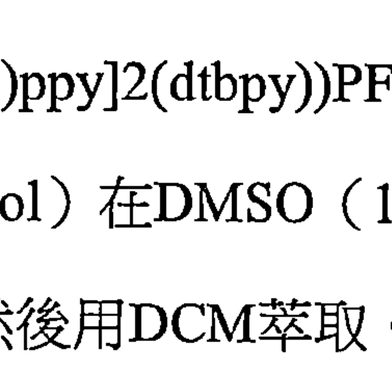
中間體	結構	量	產率
中間體**132** 從中間體121開始		0.2 g	70%
中間體**132b** 從中間體121開始		0.053 g	26%

中間體133的合成：

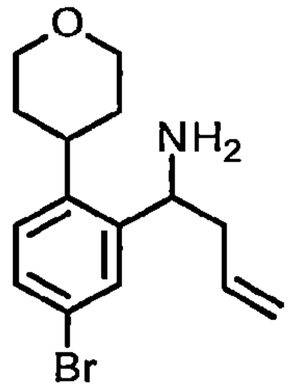


【0291】將中間體**83**（0.25 g，0.589 mmol）、過硫酸銨（0.205 g，0.898 mmol）、(Ir[dF(CF_3)ppy]2(dtbpy))PF_6（10 mg，0.009 mmol）和三氟甲亞磺酸鈉（0.14 g，0.897 mmol）在DMSO（12.5 mL）中的混合物用Kessil燈照射5小時。將溶液倒入H_2O中然後用DCM萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（12 g的SiOH 40 μm Buchi，梯度從100% DCM至90% DCM 10% CH_3OH 0.1% NH4OH）進行純化。收集級分並蒸發至乾燥。藉由製備型LC（12 g的SiOH 15 μm Buchi，梯度從100% DCM至90% DCM 10% MeOH 0.1% NH_4OH）再進行純化。收集級分並蒸發至乾燥，產生中間體**133**（0.064 g，22%）。

中間體134的合成：

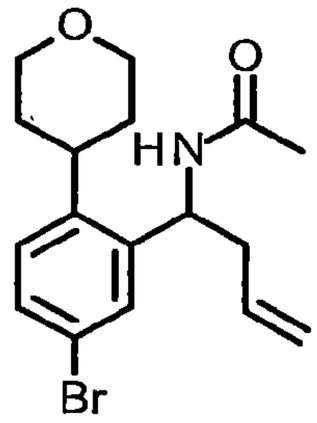


【0292】 在-70°C下，在N_2下，將氯丙烯鎂（12 mL，20.5 mmol）滴加至中間體**10**（1.9 g，5.1 mmol）在THF（55 mL）中的溶液中。將反應混合物攪拌1小時，倒入H_2O和NH_4Cl中。用AcOEt萃取水相。將有機層經MgSO4乾燥，過濾並蒸發至乾燥，產生中間體**134**（2.07 g，98%）。



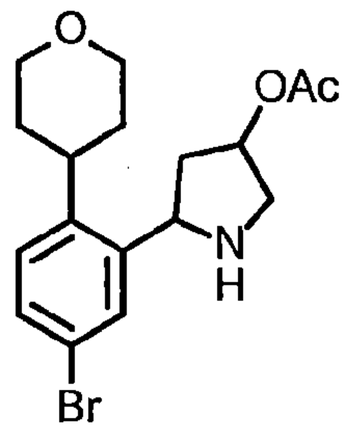
中間體135的合成：

【0293】 在5°C下，將HCl 3M（35 mL）緩慢添加至中間體**134**（2.07 g，5 mmol）在THF（18 mL）中的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌20小時。添加水並藉由添加碳酸鉀將水相鹼化，然後用AcOEt萃取。將有機層經MgSO4乾燥，過濾並蒸發至乾燥，產生中間體**135**（1.6 g，定量的）。



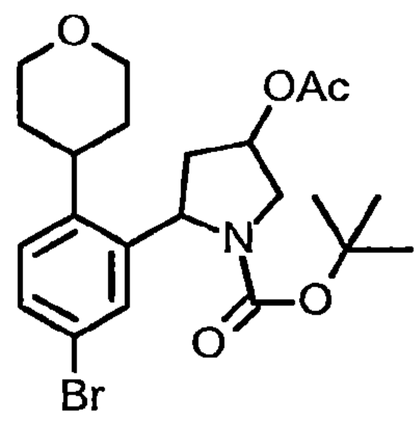
中間體136的合成：

【0294】 將中間體**135**（1.6 g，5.2 mmol）和Et_3N（2.9 mL，20.9 mmol）在DCM（25 mL）中的混合物在5°C下冷卻；添加乙酸酐（1.45 mL，15.5 mmol）並將反應混合物攪拌3小時。添加水和碳酸鉀並將有機層進行萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（12 g的SiOH 15 μm Interchim，梯度從100% DCM至90% DCM 10% MeOH 0.1% NH_4OH）進行純化。收集級分並蒸發至乾燥，產生中間體**136**（1.55 g，85%）。



中間體137的合成：

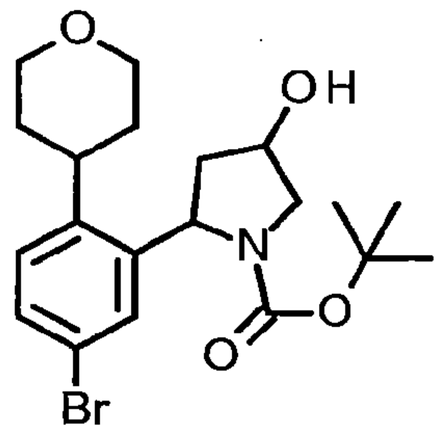
【0295】在室溫下，將碘（10.8 g，42.6 mmol）添加至中間體**136**（5 g，14.2 mmol）在THF（40 mL）和水（10 mL）中的溶液中。將反應混合物在50°C下加熱1小時，然後倒入$NaHCO_3$的飽和溶液中。用AcOEt萃取水相。將有機層用$Na_2S_2O_3$飽和溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（80 g的SiOH 35-40 μm GraceResolv，梯度從100% DCM至90% DCM 10% CH_3OH 0.1% NH_4OH）進行純化。收集級分並蒸發至乾燥，產生中間體**137**（2.21 g，42%）。



中間體138的合成：

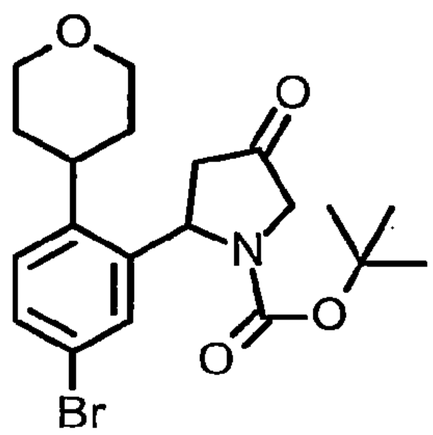
【0296】在室溫下，將二碳酸二三級丁酯（3.56 g，16.3 mmol）添加至中間體**137**（2 g，5.43 mmol）、4-二甲基胺基吡啶（0.133 g，1.09 mmol）在DCM（60 mL）中的溶液中。將反應混合物攪拌2天，倒入水中。將有機層進行萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（12 g的SiOH 35-40 μm GraceResolv，梯度從100% DCM至95% DCM 5% CH3OH）進行純化。收集級分並蒸發至乾燥，產生中間體**138**（2.19 g，86%）。

中間體139的合成：



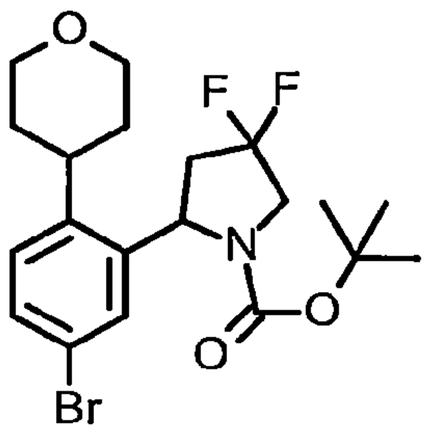
【0297】在5°C下，將NaOH 1M（5 mL，5 mmol）緩慢添加至中間體**138**（2.1 g，4.5 mmol）在MeOH（25 mL）中的混合物中。將反應混合物攪拌2小時。在室溫下，蒸發MeOH蒸發，並將殘餘物用水吸收，然後用HCl 1N中和。將不溶解物過濾並乾燥，產生中間體**139**（1.92 g，定量的）。

中間體140的合成：



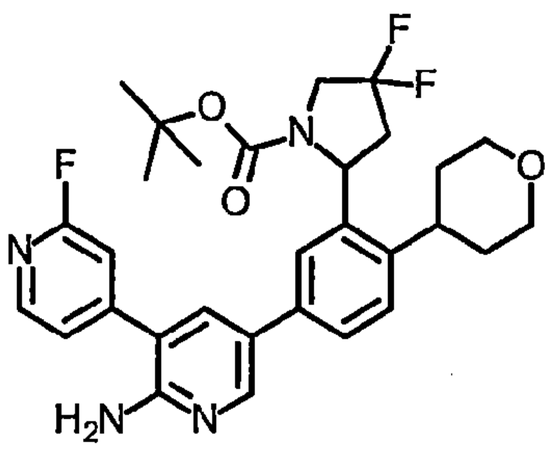
【0298】在-78°C下，將DMSO（0.5 mL，7 mmol）滴加至在DCM（5 mL）中的草醯氯（1.76 mL，3.52 mmol）中，將溶液攪拌10 min，然後滴加在DCM（5 mL）中的中間體**139**（0.5 g，1.17 mmol），並將反應在-50°C下攪拌30 min。滴加Et_3N（1.5 mL，10.8 mmol）之後，允許反應混合物在30分鐘內溫熱至室溫。將混合物傾倒入NH_4Cl和H_2O中。將有機層進行萃取，經MgSO4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（24 g的SiOH 35-40 µm GraceResolv，梯度從100% DCM至95% DCM 5% CH_3OH）進行純化。收集級分並蒸發至乾燥，產生中間體**140**（0.312 g，63%）。

中間體141的合成：



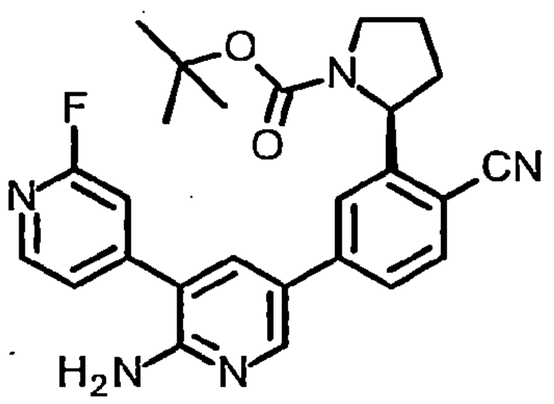
【0299】 在-70°C下，在N2下，將二乙基胺基三氟化硫（0.31 mL，2.19 mmol）滴加至中間體**140**（0.31 g，0.73 mmol）在DCM（6 mL）中的溶液中。在室溫下將混合物攪拌15小時，在-70°C下冷卻，然後滴加二乙基胺基三氟化硫（0.31 mL，2.19 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌2.5小時。添加水並將水相用碳酸鉀進行鹼化。將有機層進行萃取，經MgSO4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（12 g的SiOH 35-40 μm GraceResolv，梯度從100% DCM至95% DCM 5% CH_3OH）進行純化。收集級分並蒸發直至乾燥，產生中間體**141**（0.3 g，92%）。

中間體142的合成：



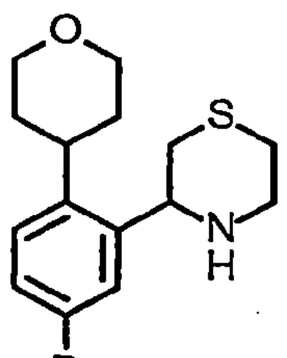
【0300】 在N_2下，將中間體**18**（0.233 g，0.74 mmol）、中間體**141**（0.3 g，0.67 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.071 g，0.087 mmol）和碳酸鈉（0.143 g，1.34 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）和水（1 mL）中的混合物在90°C下加熱8小時。添加水和碳酸鉀。將水層用乙酸乙酯萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（24 g的SiOH 35-40 μm GraceResolv，梯度從100% DCM至90% DCM 10% CH_3OH 0.1% NH_4OH）進行純化。收集級分並蒸發直至乾燥，產生中間體**142**（0.225 g，92%）。

中間體143的合成：



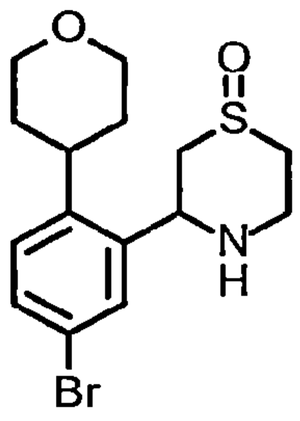
【0301】 將中間體**121**（300 mg，0.58 mmol）、氰化鋅（316 mg，2.7 mmol）、Pd (PPh_3)$_4$（67.5 mg，0.06 mmol）在DMF（2.9 mL）中的混合物在Biotage裝置

中在140°C下攪拌45 min。添加水和AcOEt，分離有機層，經MgSO4乾燥，過濾並蒸發。經由製備型LC（固定相：不規則SiOH 40 μm 25 g，流動相：98/2至90% DCM 10% CH_3OH 0.1% NH_4OH）進行純化，產生中間體**143**（0.2 g，74%）。



中間體144的合成：

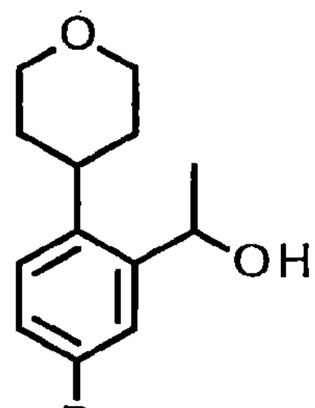
【0302】將中間體**5**（0.5 g，1.86 mmol）和分子篩4A（0.1 g）添加至在DCM（8 mL）中的SLAP TM（0.38 g，2.32 mmol）中。將反應混合物在rt下攪拌5 h，經celite©過濾，將濾液蒸發直至乾燥以得到亞胺，將亞胺添加至$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$（17 mg，0.0186 mmol）、三氟甲烷磺酸銅(II)（0.67 g，1.86 mmol）和三氟甲烷磺酸鉍(III)（0.612 g，0.93 mmol）在MeCN（10 mL）中的溶液中。在藍光（34W - Hepatochem光反應器 - 用Kessil燈照射）下，將反應混合物在rt下攪拌16 h。將反應混合物倒入H_2O和K_2CO_3中並用AcOEt萃取。將有機層經MgSO4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（固定相：不規則SiOH 15-40 μm 40 g GraceResolv，梯度從100%庚烷至50%庚烷50% AcOEt）進行純化。收集級分並蒸發直至乾燥，產生中間體**144**（0.4 g，63%）。



中間體145的合成：

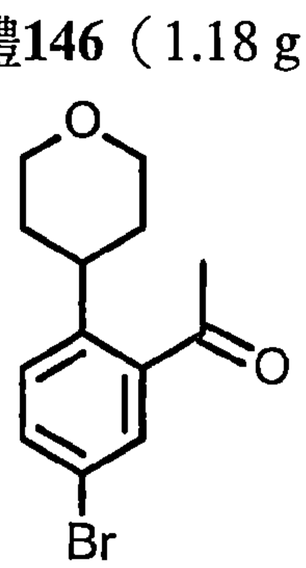
【0303】在0°C下，將m-CPBA（0.221 g，0.85 mmol）分部分地添加至在DCM（12 mL）中的中間體**144**（0.291 g，0.85 mmol）中。將反應混合物在室溫

下攪拌15小時。添加H_2O和K_2CO_3並將混合物攪拌1小時。將有機層進行萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發直至乾燥，產生中間體**145**（0.3 g，98%）。



中間體146的合成：

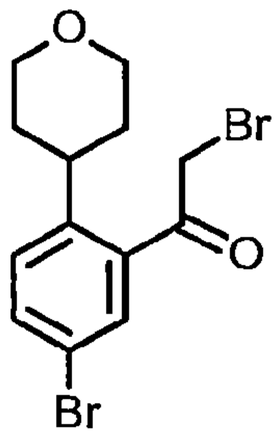
【0304】在氮氣氣氛下，在0°C下，將溴化甲基鎂（1.4 M在THF中，3.8 mL，5.35 mmol）添加至中間體**5**（1.2 g，4.46 mmol）在乾THF（8 mL）中的溶液中。將反應在0°C攪拌30 min，並且然後溫熱至室溫持續1.5 h。將反應用飽和NH4Cl水溶液進行淬滅。將水相用EtOAc（5 x 15 mL）萃取。將合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去除。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（梯度為正庚烷/乙酸乙酯從100/0至65/35）進行純化。收集所希望的級分並在真空中蒸發，以得到中間體**146**（1.18 g，93%）。



中間體147的合成：

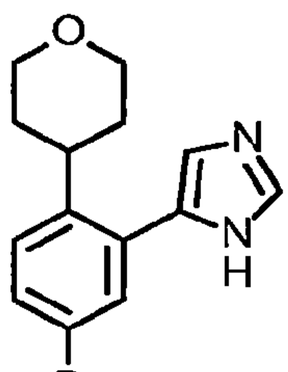
【0305】將氧化錳（8.45 g，86.6 mmol）添加至中間體**146**（1.18 g，4.13 mmol）在DCM（20 mL）中的溶液中。將所得懸浮液在室溫下攪拌過夜。將混合物通過矽藻土墊過濾，並用DCM和MeOH洗滌。將溶液在減壓下蒸發並將粗混合物藉由快速矽膠柱層析法（庚烷:EtOAc；0- 50%）進行純化。收集級分並濃縮以得到中間體**147**（0.51 g，44%）。

中間體148的合成：



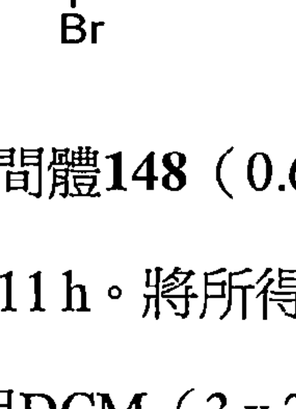
【0306】將四-正丁基三溴化銨（1.6 g，3.31 mmol）添加至中間體**147**（0.94 g，3.31 mmol）在乙腈（10 mL）中的溶液中。將反應在rt下攪拌2 h。將溶劑在減壓下濃縮，並將殘餘物再次溶解於EtOAc中。將溶液用飽和水性NaHCO3洗滌，經$MgSO_4$乾燥，並在減壓下濃縮。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（庚烷:EtOAc；0-35%）進行純化。合併所有的級分並濃縮以得到中間體**148**（1.14 g，95%）。

中間體149的合成：

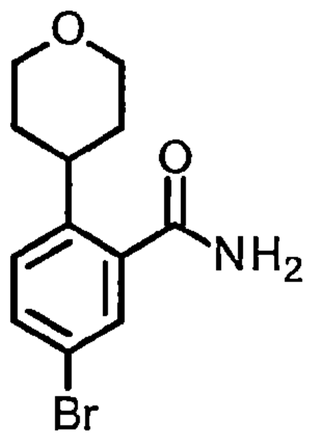


【0307】將中間體**148**（0.6 g，1.66 mmol）溶解於甲醯胺（3 mL）中並將反應在165°C下攪拌11 h。將所得混合物用EtOAc稀釋，用飽和的$NaHCO_3$洗滌並分離各層。將水相用DCM（3 x 20 mL）萃取，將合併的有機萃取物經MgSO4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（使用庚烷/EtOAc（梯度：0-70% EtOAc））進行純化。合併所有的級分並濃縮以得到中間體**149**（0.250 g，49%）。

中間體150的合成：

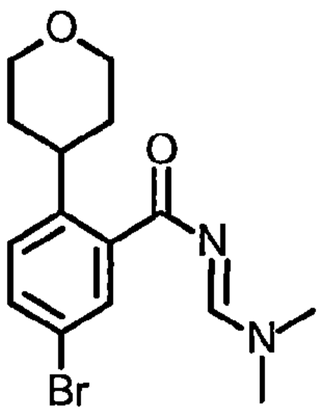


【0308】向中間體**5**（0.6 g，2.23 mmol）在DMF（20 mL）中的溶液中添加過硫酸氫鉀製劑（oxone）（0.75 g，2.45 mmol）。將反應混合物在rt下攪拌48小時。使用1N HCl來溶解鹽並將水相用乙酸乙酯萃取。將有機層用1N HCl（x 3）和鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，並且使溶劑在壓力下減少。使用庚烷/乙酸乙酯0%至100%為梯度，將粗混合物藉由快速層析法進行純化。收集所希望的級分並濃縮，產生中間體**150**（0.46 g，66%）。



中間體151的合成：

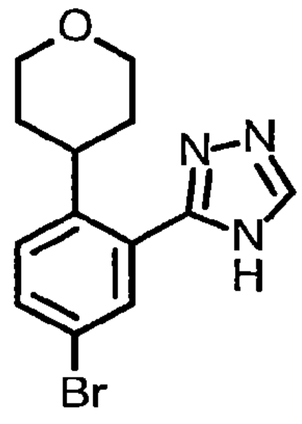
【0309】向中間體**150**（0.46 g，1.48 mmol）在乾THF（20 mL）中的溶液中分部分地添加1,1-羰基咪唑（0.36 g，2.22 mmol）。將混合物在rt下攪拌2 h。添加氫氧化銨溶液（0.91 g/mL，11.4 mL，74 mmol）並將反應在rt下攪拌過夜。將反應混合物用乙酸乙酯（50 ml）稀釋並用水洗滌。分離各相並用乙酸乙酯（5x30 mL）萃取水層。將有機層經MgSO4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。使用庚烷/乙酸乙酯0%至100%為梯度，將殘餘物藉由快速層析法進行純化。收集所希望的級分並濃縮以得到中間體**151**（0.349 g，82%）。



中間體152的合成：

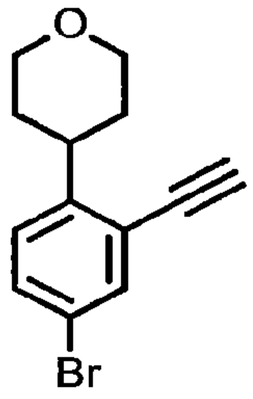
【0310】將中間體**151**（0.27 g，0.95 mmol）在DMF-DMA（3.4 mL，25.6 mmol）中的溶液攪拌並在110°C下加熱過夜。將反應混合物濃縮並直接用於下一反應。

中間體153的合成：



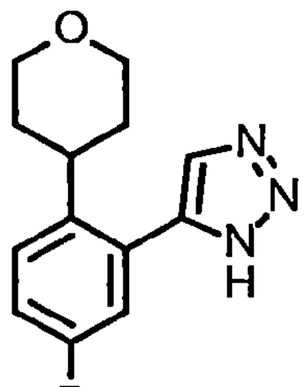
【0311】 向中間體**152**（0.32 g，0.95 mmol）在AcOH（1.68 mL）中的溶液中添加一水合肼（0.101 mL，2.08 mmol）。將反應混合物攪拌並在120°C下加熱1小時。將反應混合物濃縮並用二乙醚研磨，過濾，並將固體在高真空下乾燥，產生中間體**150**（0.3 g，定量的）。

中間體154的合成：



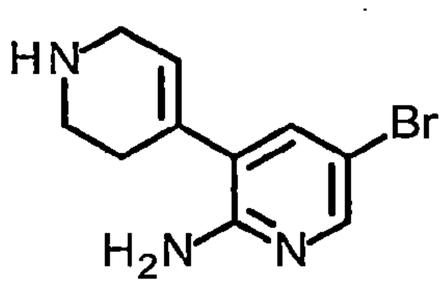
【0312】 將二甲基(1-重氮-2-側氧基丙基)膦酸酯（0.4 mL，2.68 mmol）添加至中間體**5**（0.6 g，2.23 mmol）和碳酸鉀（0.62 g，4.46 mmol）在甲醇（30 mL）中的混合物中。將混合物在r.t.下攪拌4 h。在真空中蒸發甲醇。添加$NaHCO_3$半飽和水溶液並將水相用二氯甲烷（x4）萃取。將合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速柱層析法（庚烷/EtOAc，梯度從100:0至80:20）進行純化，產生中間體**154**（0.45 g，76%）。

中間體155的合成：



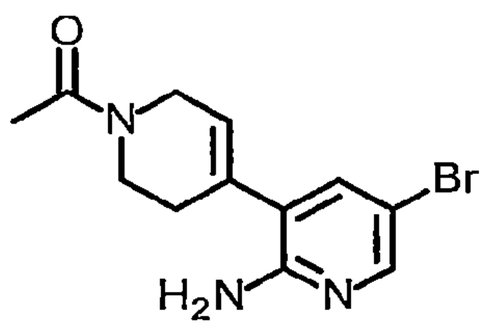
【0313】 將中間體**154**（0.25 g，0.943 mmol）和碘化亞銅（9 mg，0.047 mmol）添加到小瓶中，該小瓶用螺旋蓋隔板密封。將其用氮氣回填（3次），然後經由

注射器添加三甲基矽基疊氮化物（0.19 mL，1.41 mmol），隨後添加DMF/MeOH（4/1）（2 mL）。將混合物在80°C下攪拌10 h。將溶劑進行蒸發並將混合物用水和AcOEt稀釋。分離各層並且用AcOEt萃取水相。將合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速柱層析法（庚烷/AcOEt，梯度從100:0至85:15）進行純化，產生中間體**155**（0.15 g，52%）。



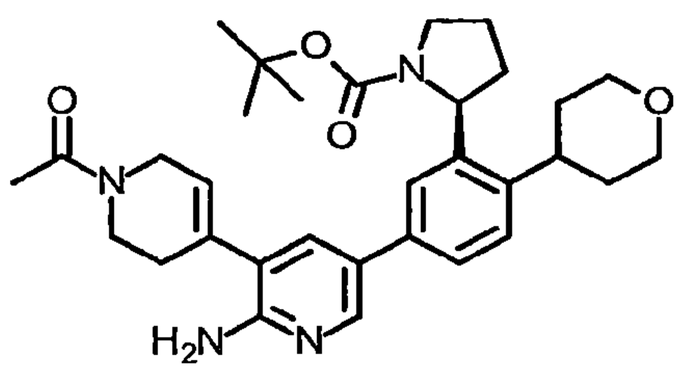
中間體156的合成：

【0314】將中間體**58**（0.52 g）和氯化氫溶液（4 M在二噁烷中，8 mL）在二噁烷中的混合物在rt下攪拌過夜。將溶劑在真空中蒸發，並且粗混合物不經進一步純化而用於下一步驟。



中間體157的合成：

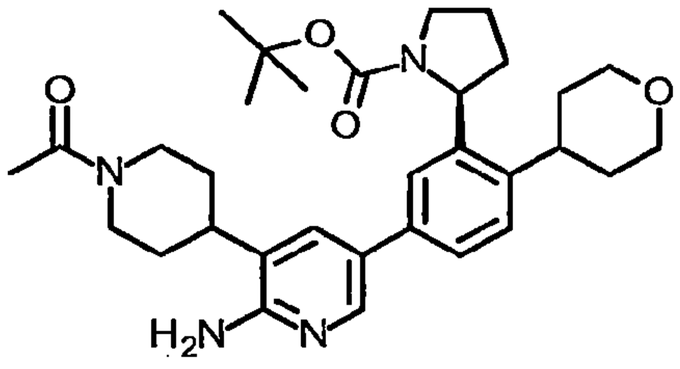
【0315】在室溫下，將三乙胺（0.51 mL，3.67 mmol）添加至中間體**156**（0.427 g，1.47 mmol）、乙酸酐（0.15 mL，1.62 mmol）在DCM（15 mL）中的混合物中。將該混合物攪拌過夜。蒸發溶劑，並將粗混合物藉由快速矽膠柱層析法進行純化，梯度：DCM/DCM-MeOH（9：1）從100/0至0/100%，產生中間體**157**（0.41 g，90%）。



中間體158的合成：

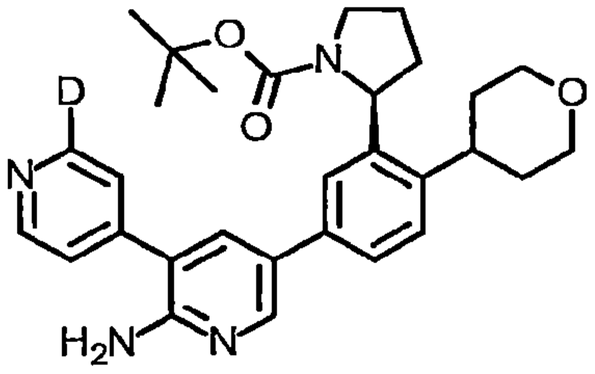
【0316】將碳酸鈉（139 mg，1.31 mmol）添加至中間體**157**（0.243 g，0.66 mmol）、中間體**62**（0.3 g，0.66 mmol）在水（2 mL）和1,4-二噁烷（12 mL）

中的溶液中。將混合物用氮氣流脫氣5 min，然後添加PdCl2(dppf)（27 mg，0.033 mmol）。將反應混合物在90°C下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至rt，添加水和AcOEt。將水層用乙酸乙酯萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠層析法（DCM/DCM : MeOH（4 : 1）從100/0至0/100）進行純化。收集級分並蒸發直至乾燥以給出0.252 g的中間體**158**（53%，純度75%）。



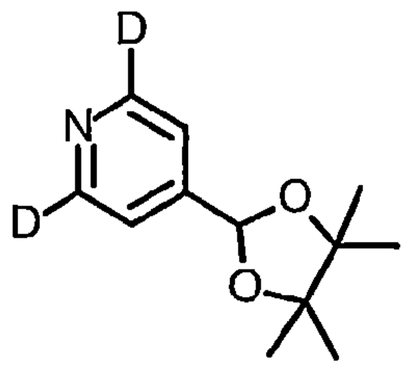
中間體159的合成：

【0317】在氮氣氣氛下，向中間體**158**（0.252 g，0.35 mmol，75%純度）在甲醇（15 mL）中的溶液中添加Pd/C 10%。將所得反應混合物在室溫下在氫氣氣氛下攪拌3小時。反應完成後，將催化劑在矽藻土上過濾出並用甲醇洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到中間體**159**（0.205 g，97%，90%純度）。



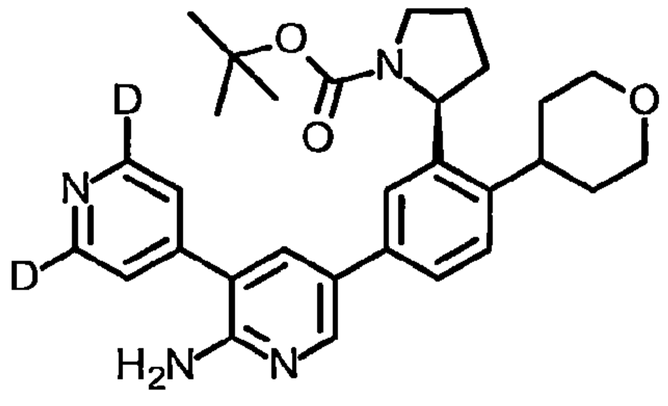
中間體160的合成：

【0318】將中間體**30**（0.1 g，0.187 mmol）、Pd/C（10 mg，0.094 mmol）在MeOD（10 mL）中的混合物在室溫下在圓底燒瓶中用D2（1 atm）氘化並攪拌20小時。將混合物通過Celite®墊過濾並將濾液蒸發直至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（12 g的SiOH 30 μm Interchim，梯度從100% DCM至90% DCM 10% CH3OH 0.1% NH_4OH）進行純化。收集級分並蒸發直至乾燥，產生中間體**160**（0.067 g，71%）。



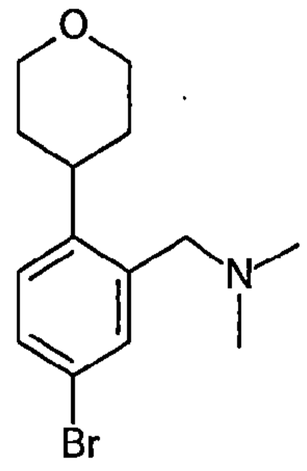
中間體161的合成：

【0319】將2,6-二氯吡啶-4-硼酸皮那醇酯（1 g，3.65 mmol）、Pd/C（0.194 g，1.82 mmol）在MeOD（20 mL）中的混合物在室溫下在圓底燒瓶中用D2（1 atm）氣化並攪拌20小時。將混合物通過Celite®墊過濾並將濾液蒸發直至乾燥直接用於下一步驟。



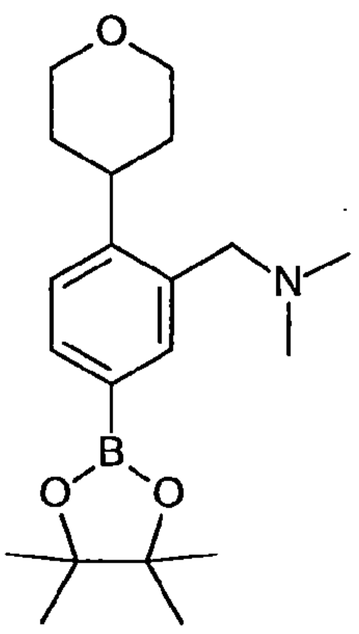
中間體162的合成：

【0320】將中間體**27**（0.5 g，1 mmol）、中間體**161**（0.516 g，2.5 mmol）、碳酸鈉（0.21 g，2 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.04 g，0.05 mmol）在1,4-二噁烷（10 mL）和水（1 mL）中的混合物在90°C下在N_2下在密封管中加熱3小時。將反應混合物倒入水和碳酸鉀中並用乙酸乙酯萃取。將有機層經MgSO4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（12 g的SiOH 35-40 μm GraceResolv，梯度從100% DCM至88% DCM 12% CH3OH 0.1% NH4OH）進行純化，產生中間體**162**（0.204 g，41%）。



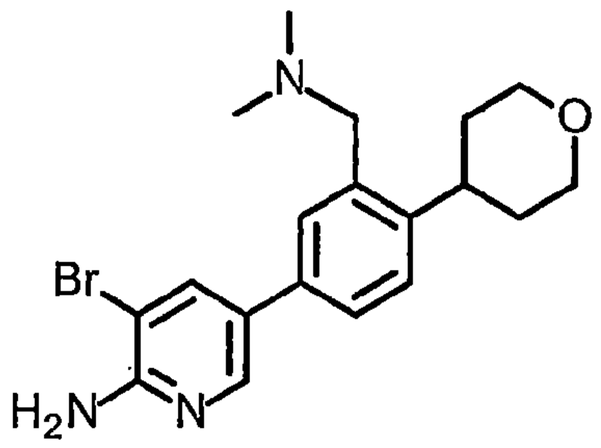
中間體163的合成：

【0321】 向苯甲胺、5-胺基-*N*,*N*-二甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)（6.82 g，26.75 mmol）在冰浴中冷卻的HBr（48%在水中，2 mL）中的溶液中滴加在水中的亞硝酸鈉（2.03 g，29.42 mmol）。將混合物在0-4°C下攪拌30 min。然後將該混合物滴加至溴化銅（2.12 g，14.71 mmol）在冰浴中冷卻的HBr（48%在水中，5.5 mL）中的溶液中。將反應混合物在100°C下攪拌2小時，然後倒入水性NaOH（10 mol/L，200 mL）中並用乙酸乙酯（100 mL*5）萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（洗脫液：汽油/乙酸乙酯＝100：0-2：1）進行純化，產生呈白色固體的中間體**163**（6.02 g，76.6%）。



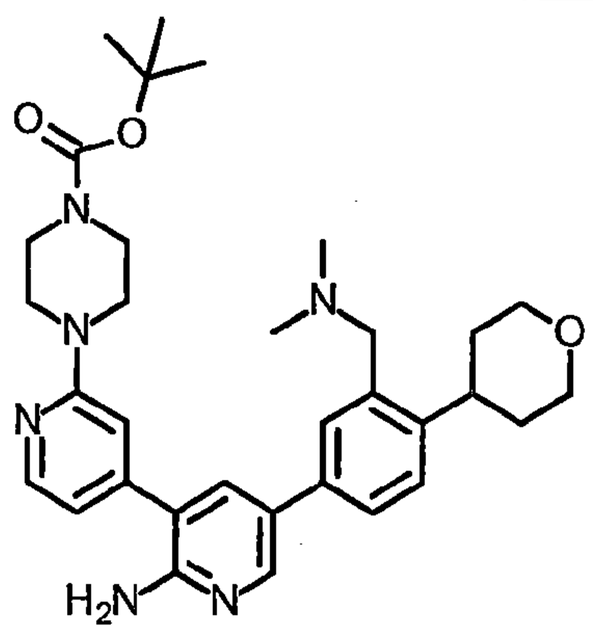
中間體164的合成：

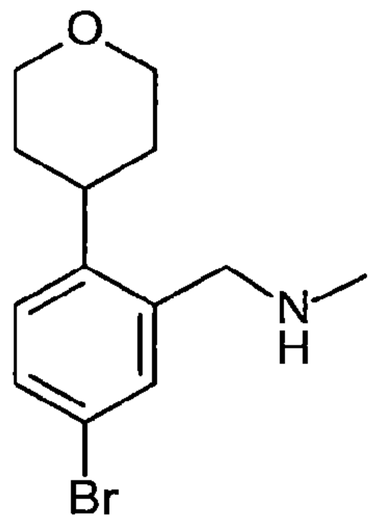
【0322】 將中間體**163**（1.5 g，5.1 mmol）、雙(皮那醇合)二硼（1.5 g，6.1 mmol）、PdCl2(dppf)（0.267 g，0.3 mmol）和乙酸鉀（1.5 g，15.3 mmol）在1,4-二噁烷（20 mL）中的混合物在120°C下使用一個具有功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波（Biotage Initiator EXP 60）攪拌45 min。將反應混合物冷卻至rt，經矽藻土過濾並添加水。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物在DIPE/戊烷中結晶，濾出沈澱（催化劑衍生物）並蒸發濾液，並將其如是用於下個步驟中。

中間體165的合成： 

【0323】在密封管中，將中間體**164**（1.75 g，5.1 mmol）、3-溴-5-碘吡啶-2-胺（1.5 g，5.1 mmol）、碳酸鈉（1.6 g，15.2 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.415 g，0.51 mmol）在1,4-二噁烷（22.6 mL）和水（5.3 mL）中的混合物在90°C下攪拌16 h。將混合物倒入H_2O和碳酸鉀中並用AcOEt萃取。將有機層經MgSO4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（固定相：不規則15-40 μm 80 g Merck，流動相：0.4% NH_4OH，96% DCM，4% MeOH）進行純化，產生中間體**165**（0.685 g，35%）。

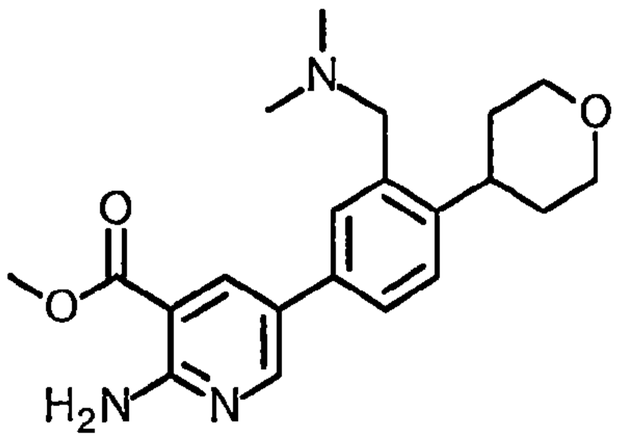
【0324】從中間體165開始製備中間體166並且遵循與中間體158所使用的類似反應方案。

中間體	結構	量	產率
中間體**166** 從中間體165和2-(4-三級丁氧基羰基哌啡-1-基)吡啶-4-硼酸皮那醇酯開始		0.128 g	87%



中間體167的合成：

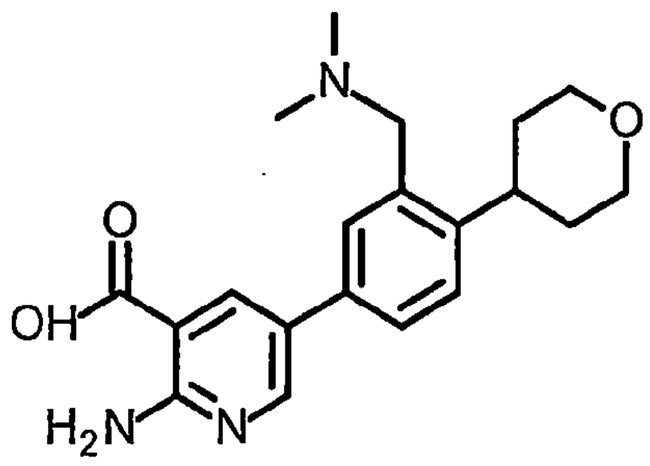
【0325】將中間體**5**（0.4 g，1.49 mmol）和甲胺（水溶液，0.129 mL，1.49 mmol）在MeOH（5 mL）和乙酸（五滴）中的混合物在室溫下攪拌15 min。將三乙醯氧基硼氫化鈉（0.945 g，4.46 mmol）添加至所得混合物中並將該混合物在室溫下攪拌2 h。將1當量的甲胺（0.130 ml）和1.5當量的三乙醯氧基硼氫化鈉（470 mg）添加至反應混合物中，將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物在真空下蒸發，並用水稀釋，用二氯甲烷萃取三次。將合併的有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（二氯甲烷/（二氯甲烷/甲醇9 : 1），梯度100 : 0至0 : 100）進行純化。收集所希望的級分並將溶劑在減壓下去除以得到0.15 g的中間體**167**（0.15 g，35%）。



中間體168的合成：

【0326】將碳酸鈉（2.36 g，22.24 mmol）添加至中間體**163**（3.35 g，11.12 mmol）和甲基 2-胺基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)菸酸酯（4.02 g，14.5 mmol）在1,4-二噁烷（60 mL）和水（12 mL）中的溶液中。將混合物用氮氣流脫氣5 min，然後添加$PdCl_2$(dppf)（0.455 g，0.56 mmol）。將反應混合物在90°C下攪拌過夜。將反應用水（20 mL）稀釋。分離各層並且用DCM（3 x 20 mL）萃取水相。將合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾並將溶劑在減壓下去

除。將粗混合物藉由矽膠柱層析法（庚烷/EtOAc：0-40%）進行純化。收集所希望的級分並將溶劑在減壓下去除以得到中間體**168**（3.3 g，79%）。

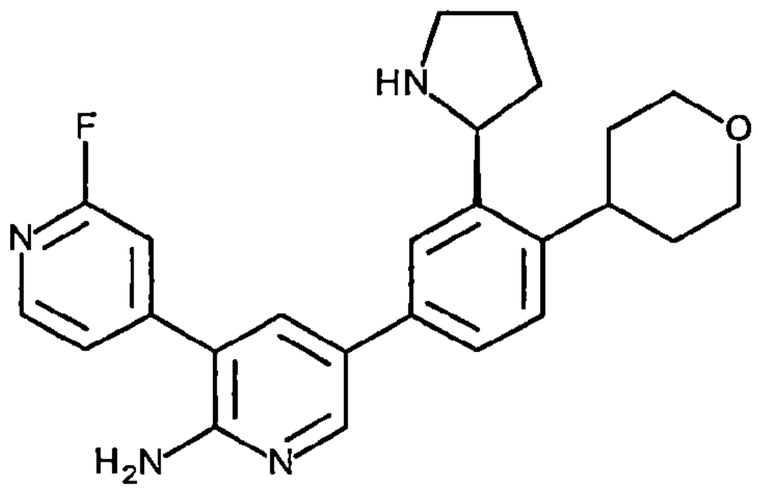


中間體169的合成：

【0327】將氫氧化鋰（1.09 g，17.9 mmol）添加至中間體**168**在甲醇（12 mL）和水（3 mL）中的溶液中。將反應混合物在55°C下攪拌14 h。將甲醇在減壓下蒸發並將所得殘餘物用EtOAc和水稀釋。棄去有機層，將水層用HCl 6N進行酸化並用EtOAc（10 x 20 mL）萃取。將有機層和水層在減壓下過濾以獲得棕色固體，將該棕色固體用DCM洗滌並乾燥以產生中間體**169**（1.05 g，65%）。

最終化合物的合成

Co.1的製備（第一方法）

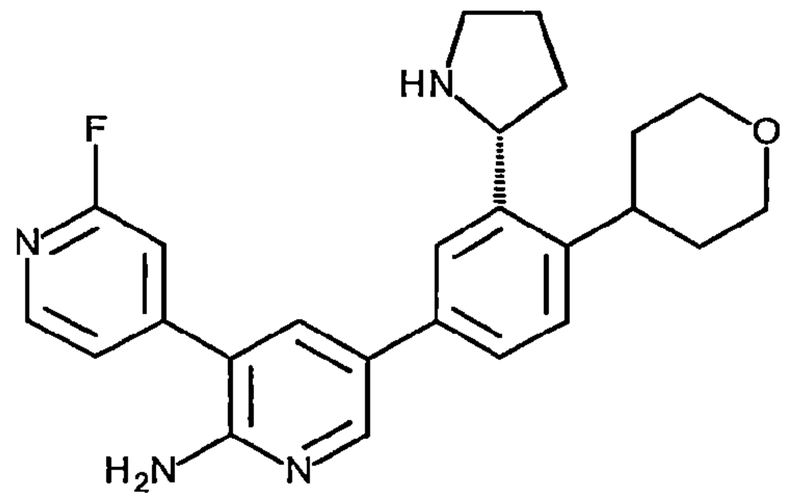


Co.1的合成：

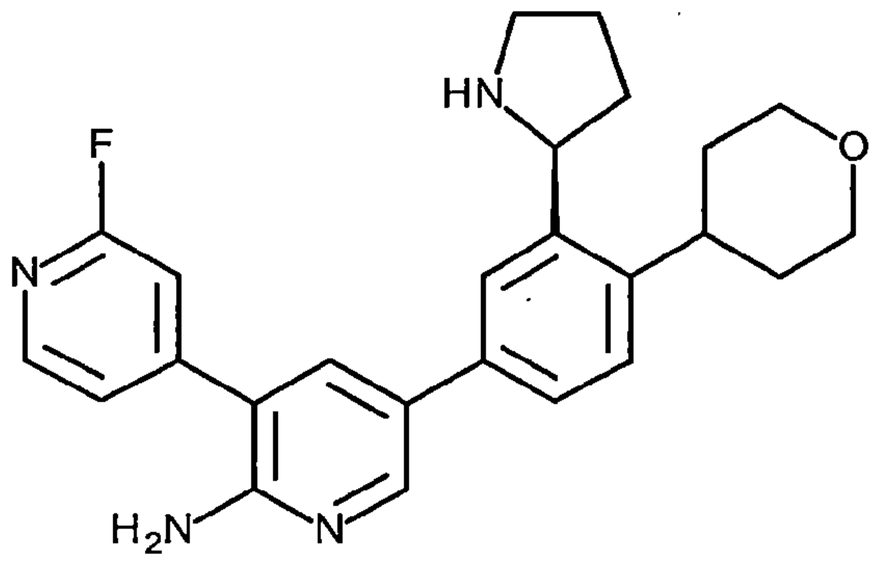
【0328】在N_2下，將1,4-二噁烷（800 mL）和水（80 mL）中的中間體**18**（21.7 g，67.4 mmol）、中間體**14**（16.04 g，51.7 mmol）、$PdCl_2$（dppf）（6.78 g，8.3 mmol）和碳酸鈉（11g，103.4 mmol）的混合物在80°C下加熱4小時。將反應混合物冷卻至rt，添加水和碳酸鉀。將水層用乙酸乙酯萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（SiOH 30-40 μm GraceResolv，從100% DCM至DCM 80%/MeOH 20%/NH_4OH 1%）進行純化。收

集級分並蒸發直至乾燥以給出**Co.1**，將其經由製備型LC（固定相：不規則SiOH 40 μm 300 g，流動相：DCM 96%/MeOH 4%/NH_4OH 0.5%）以多個批次進一步純化。收集純的級分並蒸發直至乾燥以給出**Co.1**（15.3 g，71%）。將**Co.1**吸收到乙腈中，在50°C下加熱15 min，冷卻。將化合物濾出並乾燥，產生11.5 g的呈灰白色粉末的**Co.1**（53%）。$[\alpha]_d$：- 42.22°（589 nm，c 0.27 w/v %，DMF，20°C）；m.p.= 218°C（DSC）。

【0329】經由類似的程序製備以下化合物：

化合物	結構	量	產率
Co. 1b	 $[\alpha]_d$：+20.3°（589 nm，c 0.093，w/v %，MeOH，23°C）	0.085 g	54%

Co.1的製備（第二方法）

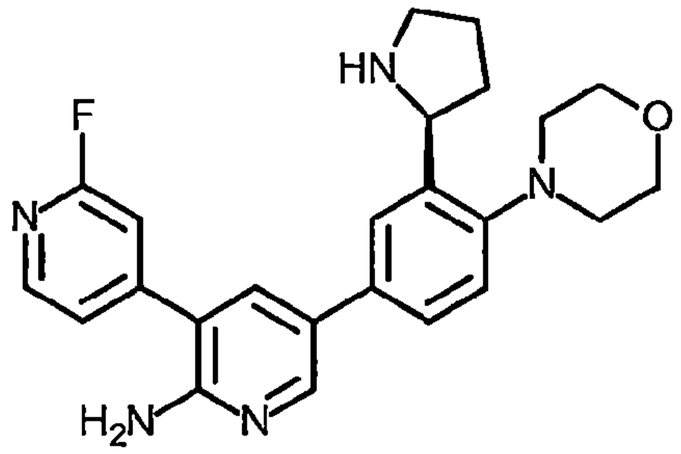
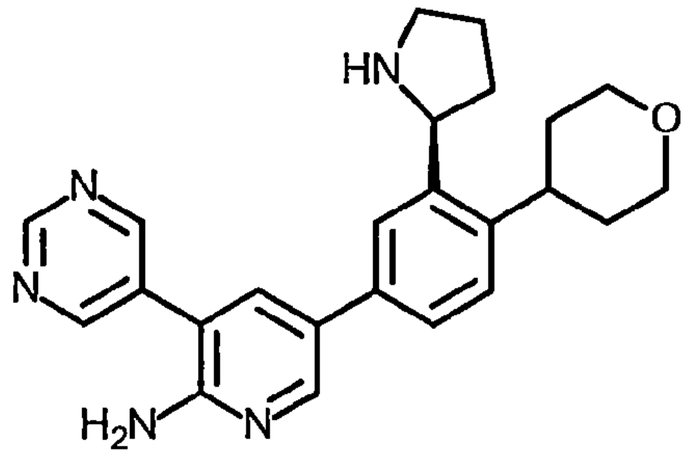


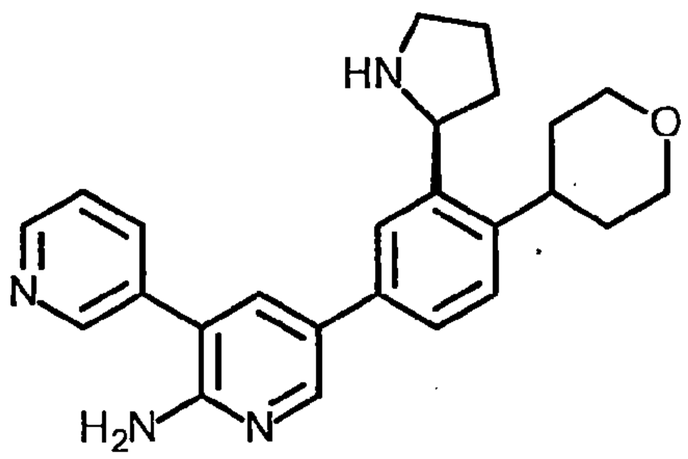
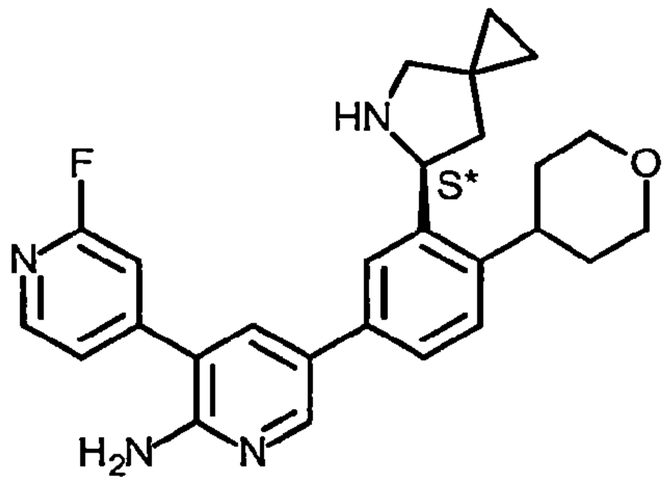
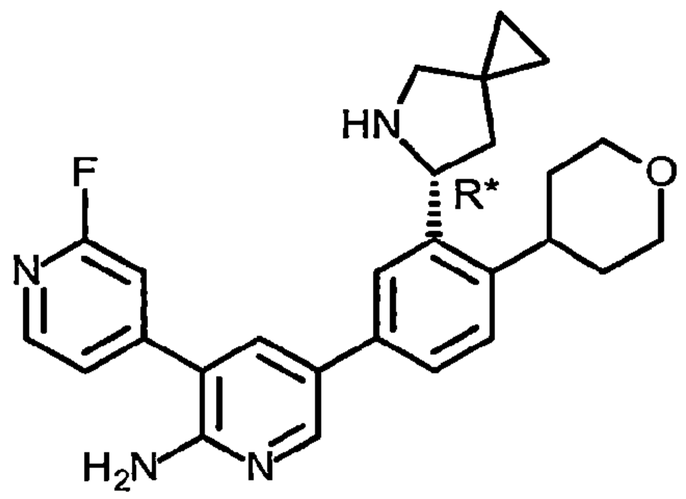
Co.1的合成：

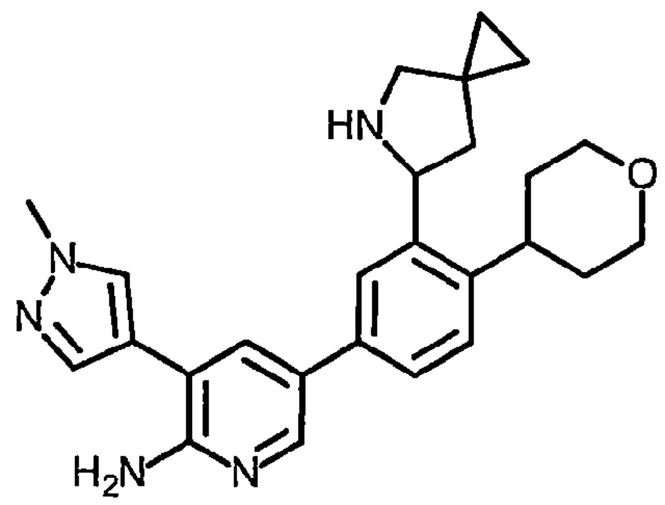
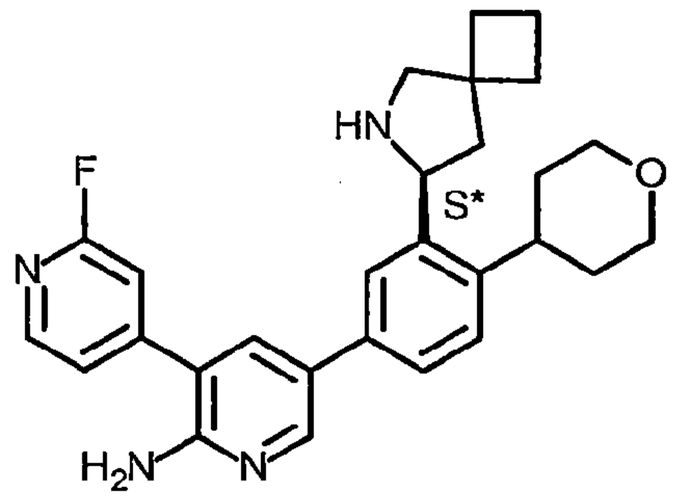
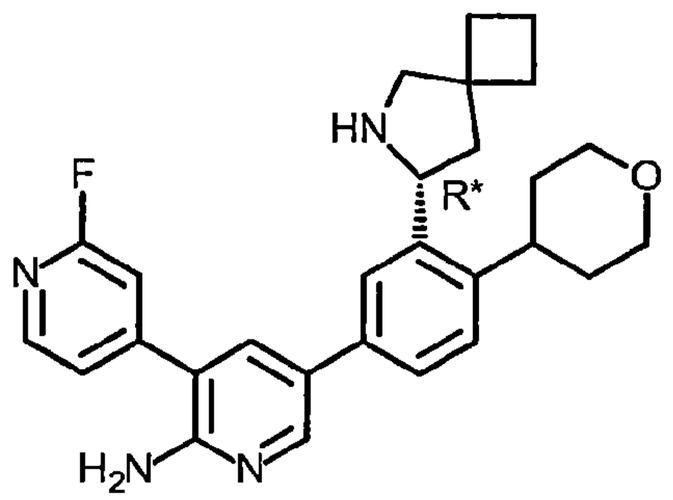
【0330】將三氟乙酸（13 mL，0.17 mol）滴加至中間體**29**（3.1 g，6 mmol）在DCM（80 mL）中的溶液中。將混合物在rt下攪拌15 h，倒入水中，用碳酸鉀鹼化。將水相用乙酸乙酯萃取。將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至

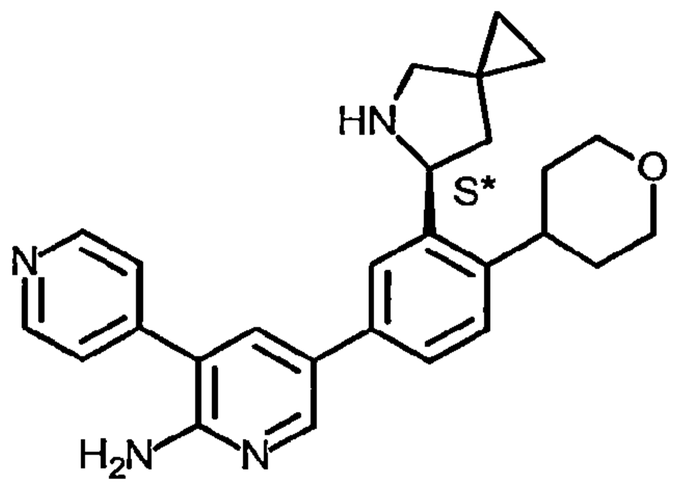
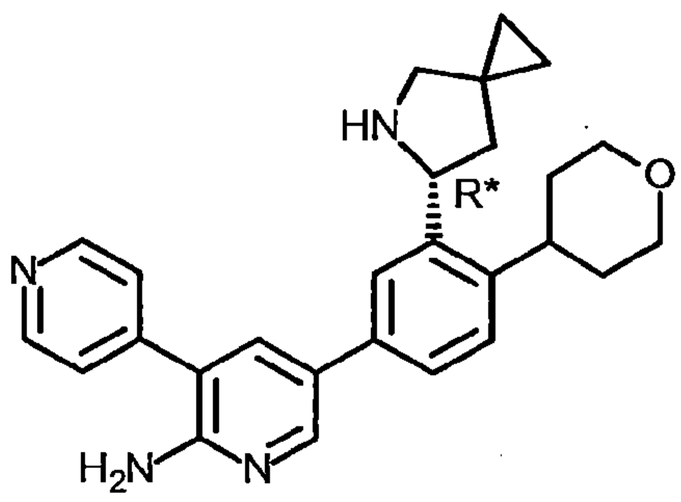
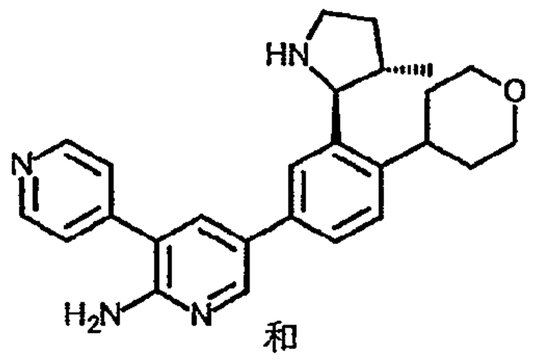
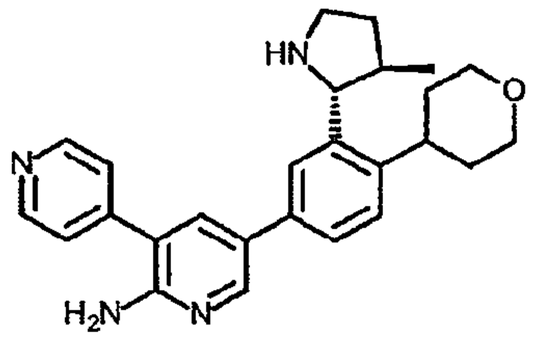
乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（40 g SiOH 30 μm Interchim，從100% DCM至DCM 80%/MeOH 20%/NH_4OH 1%）進行純化。獲得兩種級分：F1 = 2 g和F2 = 0.5 g。將F1在乙腈中結晶，過濾，用二乙醚洗滌並乾燥以給出F3。合併濾液和F2，並藉由製備型LC（40 g SiOH 30 μm Interchim，從100% DCM至DCM 80%/MeOH 20%/NH_4OH 1%）進行純化。收集級分並蒸發直至乾燥以給出F4 = 0.75 g。合併F4和F3，吸收到DCM和碳酸鉀10%的溶液中。將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將化合物在乙腈中結晶，過濾並乾燥以給出1.54 g的**Co. 1**（62%）。$[\alpha]_d$：-35.95°（589 nm，c 0.194 w/v %，DMF，20°C）；m.p. = 218°C（DSC）。

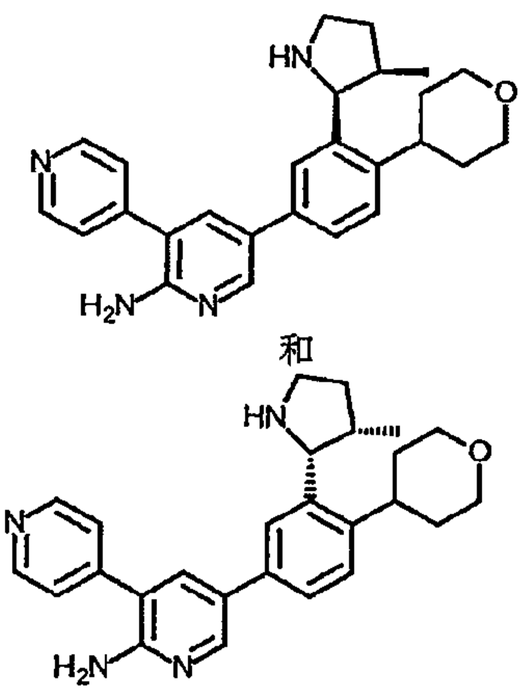
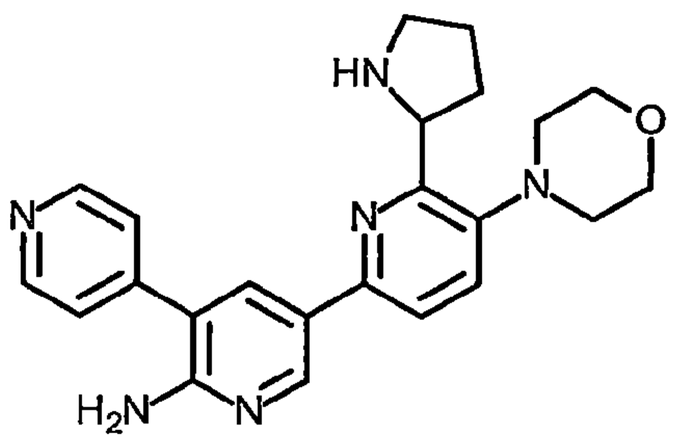
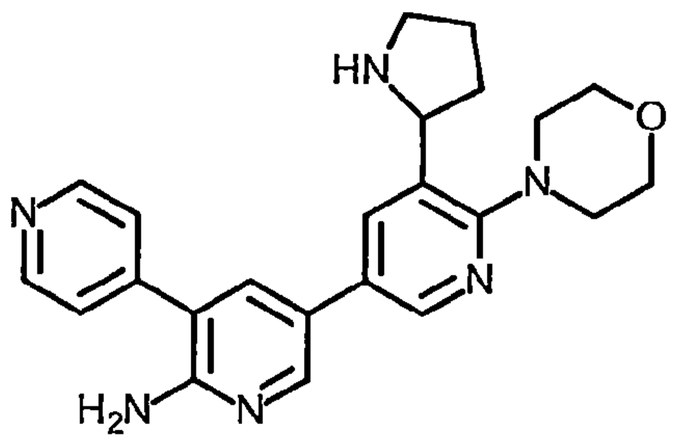
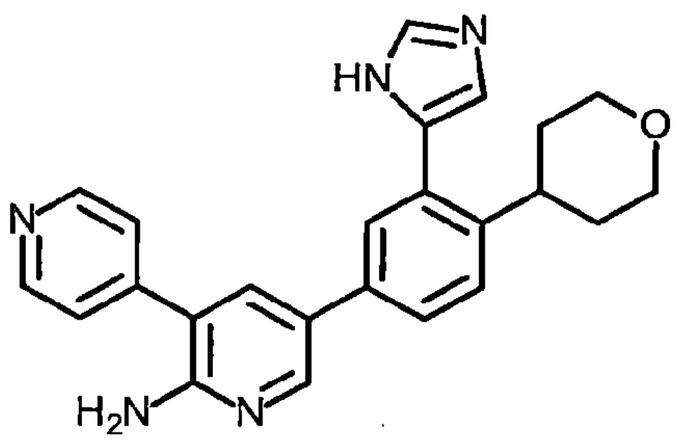
【0331】藉由與合成Co. 1（第一方法）所使用的類似的反應方案，已經製備了列於下表中的化合物。

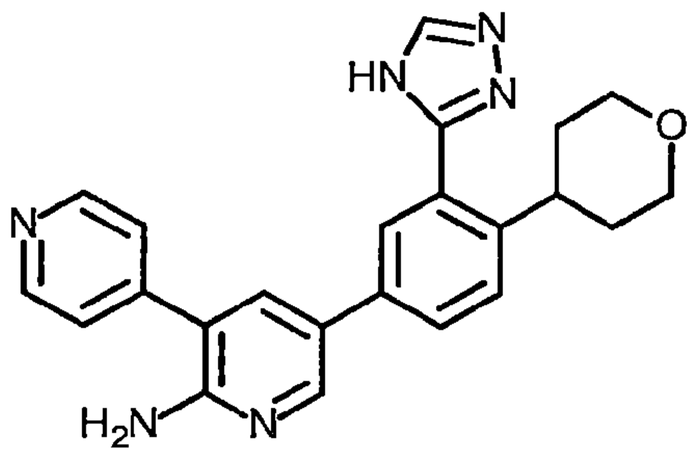
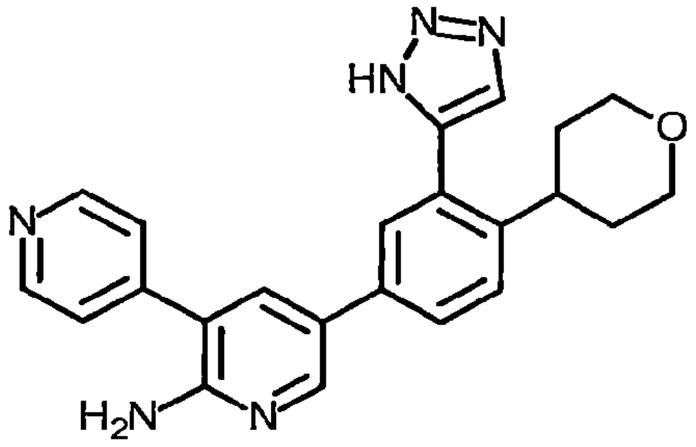
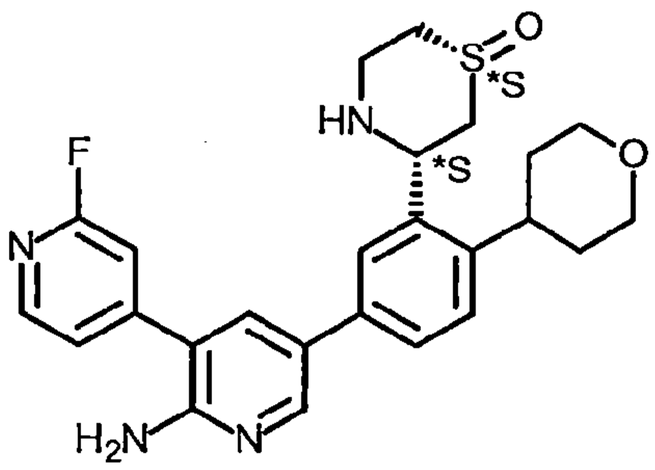
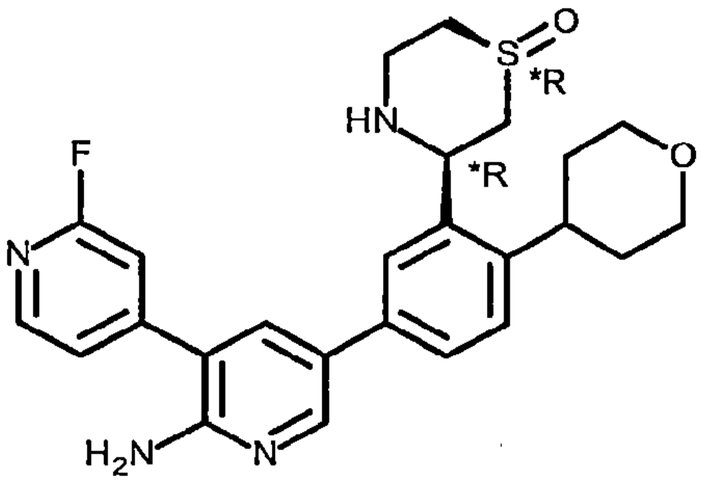
化合物	結構	量	產率
Co. **2** 從中間體16開始	 $[\alpha]_d$：- 26.5°（589 nm，c 0.43 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.> 300°C（梅特勒-托利多MP50）	0.197 g	95%
Co.3 從中間體23開始		0.105 g	80%

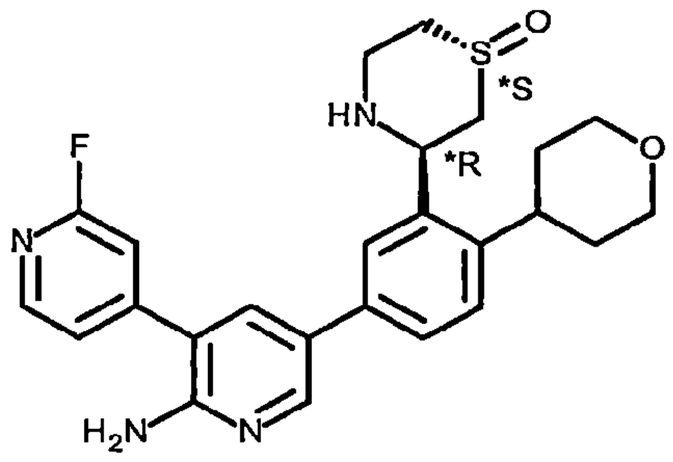
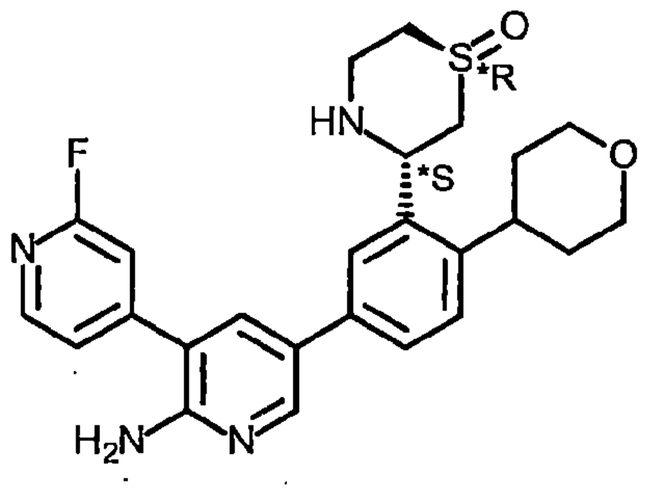
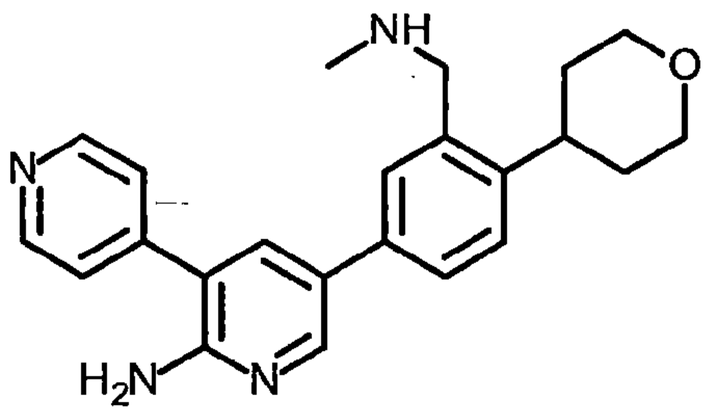
化合物	結構	量	產率
	$[\alpha]_d$：- 34°（589 nm，c 0.11 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.=245°C（梅特勒-托利多MP50）		
Co.4 從中間體 24開始	 $[\alpha]_d$：- 11.9°（589 nm，c 0.186 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.=257°C（梅特勒-托利多MP50）	0.12 g	92%
Co.**5a** 從中間體 103開始	 $[\alpha]_d$：- 7.42°（589 nm，c 0.31 w/v %，DMF，20°C）	0.064 g	35%
Co.**5b** 從中間體 103開始	 $[\alpha]_d$：+7.2°（589 nm，c 0.25 w/v %，	0.055 g	30%

化合物	結構	量	產率
	DMF，20°C）		
Co.6 從中間體 103和25 開始	 m.p.= 196.5°C（梅特勒-托利多MP50）	0.088 g	32%
Co.7a 從中間體 104和18 開始	 $[\alpha]_d$：+ 7.78°（589 nm，c 0.18 w/v %， DMF，20°C）	0.024 g	28%
Co.7b 從中間體 104和18 開始	 $[\alpha]_d$：-10.43°（589 nm，c 0.23 w/v %， DMF，20°C）	0.024 g	28%

化合物	結構	量	產率
Co.8a 從中間體 103和26 開始	 $[\alpha]_d$：+ 6.32°（589 nm，c 0.19 w/v %，DMF，20°C）	0.024 g	17%
Co.8b 從中間體 103和26 開始	 $[\alpha]_d$：-6.09°（589 nm，c 0.23 w/v %，DMF，20°C）	0.035 g	25%
Co.9 從中間體 104和109 開始	2種反式形式的外消旋混合物  和  m.p.= 218.3°C（梅特勒-托利多MP50）	0.080 g	36%

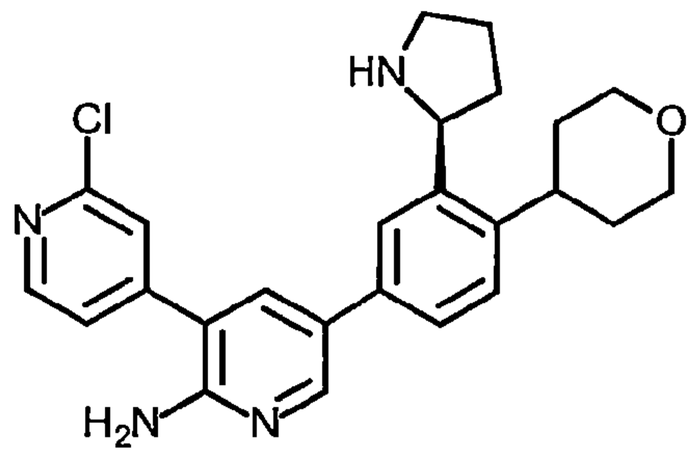
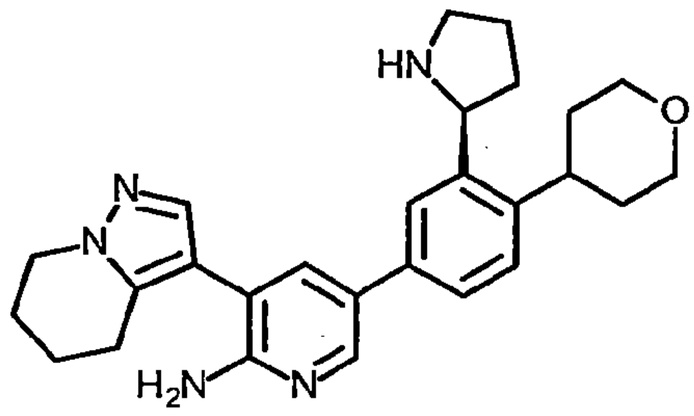
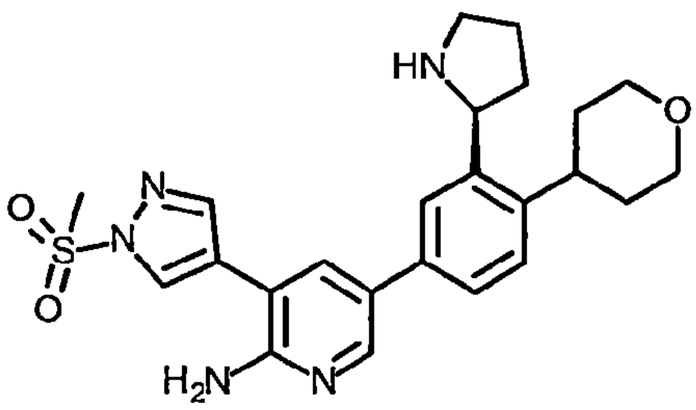
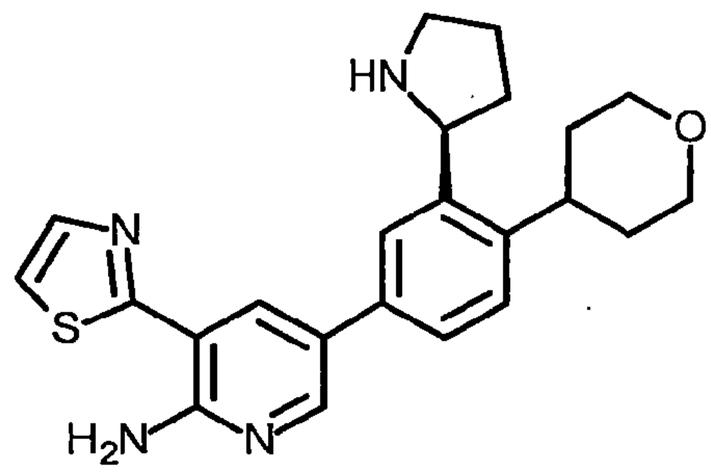
化合物	結構	量	產率
Co.10 從中間體 104和108 開始	2種順式形式的外消旋混合物  和 	0.014 g	14%
Co.11 從中間體 104和115 開始	 m.p.= 245°C（梅特勒-托利多MP50）	0.163 g	43%
Co.12 從中間體 104和119 開始	 m.p.= 196°C（梅特勒-托利多MP50）	0.21 g	36%
Co.13 從中間體 149和104 開始	 m.p.= 257°C（梅特勒-托利多MP50）	0.07 g	21%

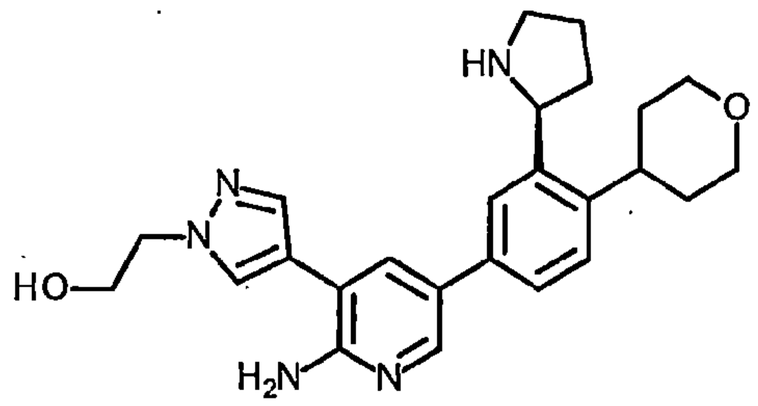
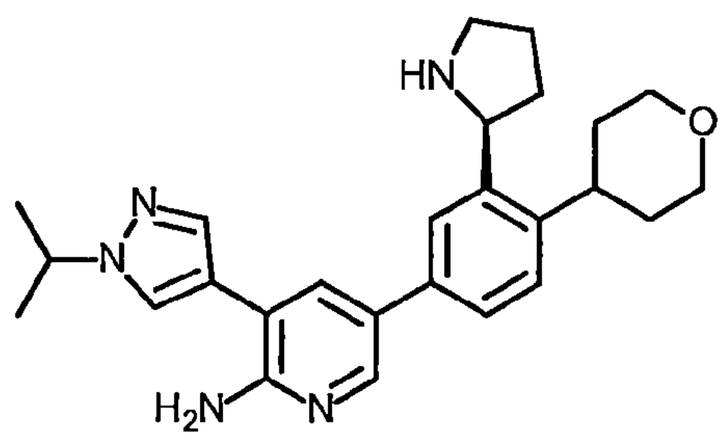
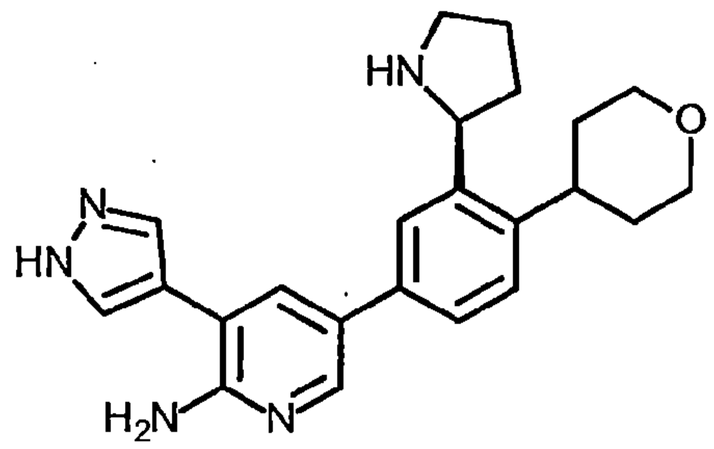
化合物	結構	量	產率
Co.14 從中間體153和104開始	 m.p.= 263°C（梅特勒-托利多MP50）	0.14 g	54%
Co.15 從中間體155和104開始	 m.p.> 300°C（梅特勒-托利多MP50）	0.03 g	16%
Co. 15a 從中間體145和18開始	 $[\alpha]_d$：+29.6°（589 nm，c 0.22，w/v %，DMF，20°C）	0.039 g	10 %
Co. 15b 從中間體145和18開始	 $[\alpha]_d$：-9°（589 nm，c 0.2，w/v %，DMF，20°C）	0.037 g	9.5%

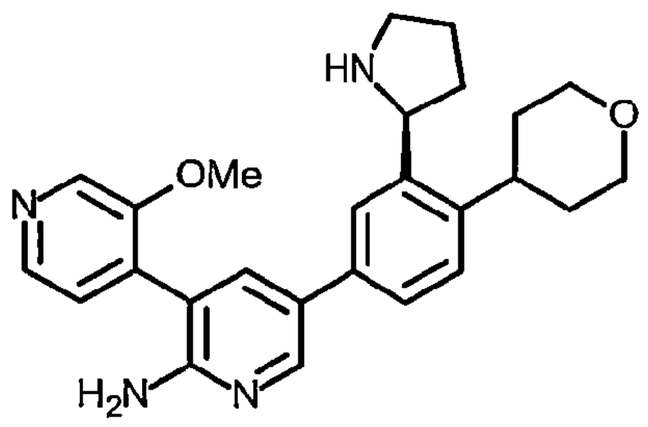
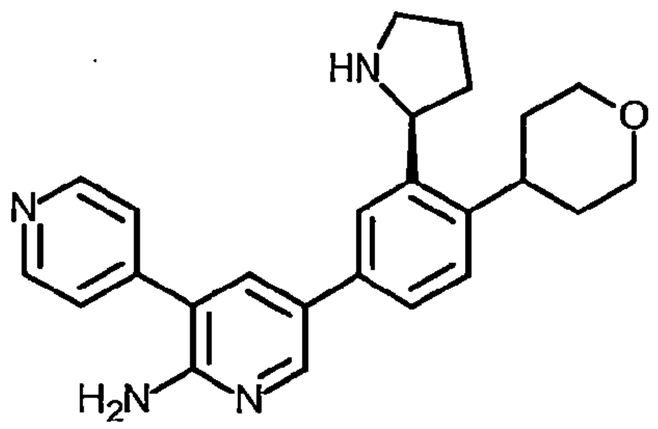
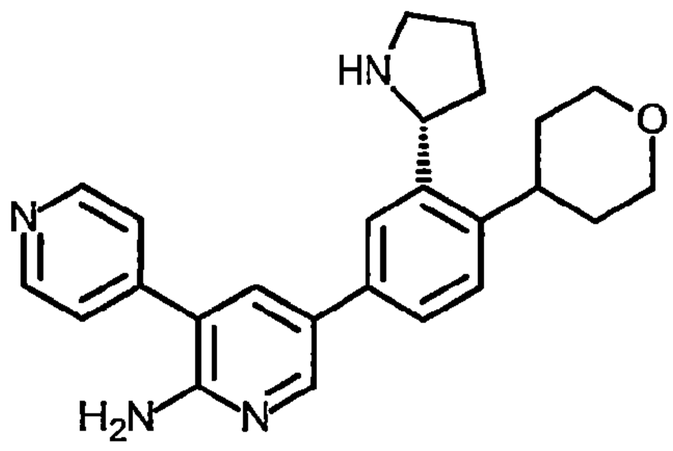
化合物	結構	量	產率
Co. 15c 從中間體 145和18 開始	 $[\alpha]_d$：-4.4°（589 nm，c 0.23，w/v %，DMF，20°C）	0.026 g	6.7%
Co. 15d 從中間體 145和18 開始	 $[\alpha]_d$：+9°（589 nm，c 0.19，w/v %，DMF，20°C）	0.028 g	7.2%
Co.16 從中間體 167和104 開始	 m.p. = 265°C（梅特勒-托利多MP50）	0.065 g	32%

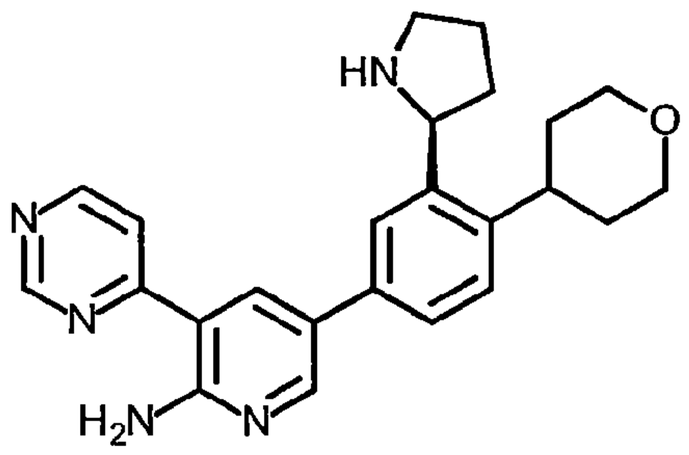
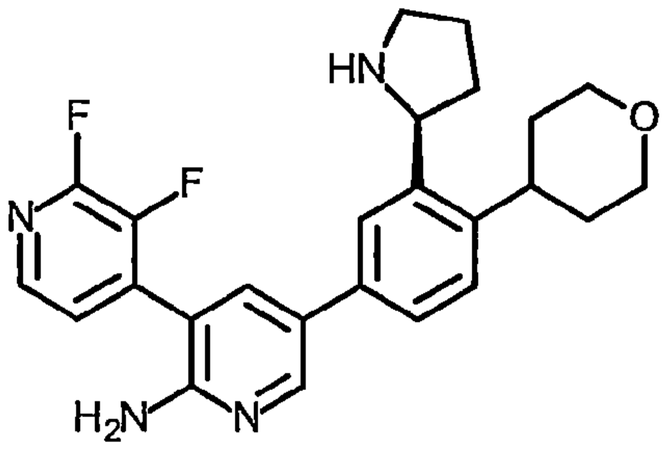
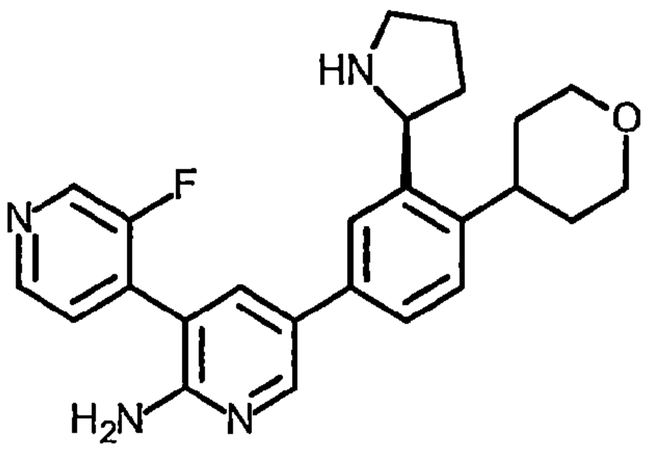
【0332】藉由與合成Co. 1（第二方法）所使用的類似的反應方案，已經製備了列於下表中的化合物。

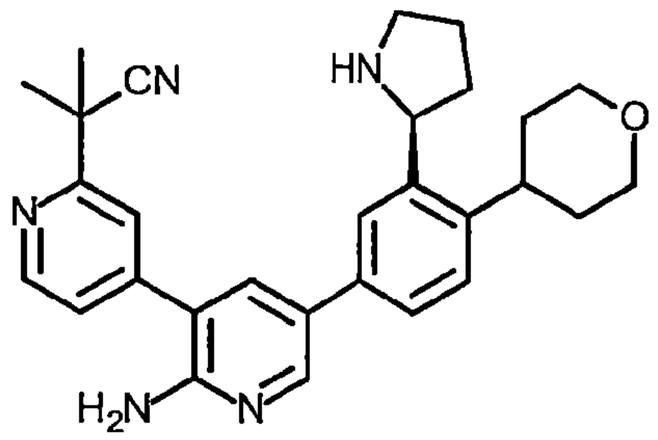
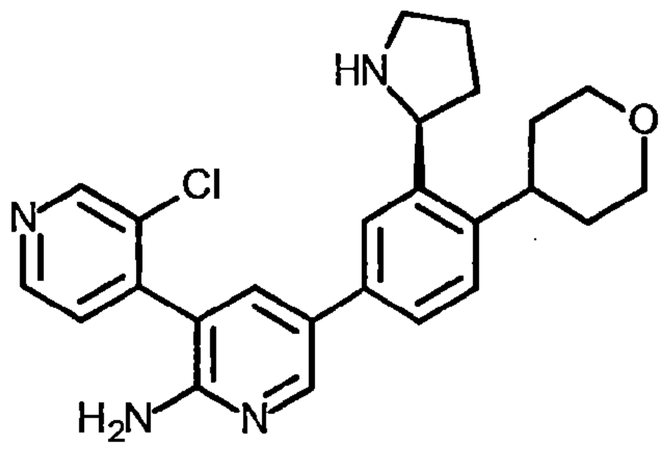
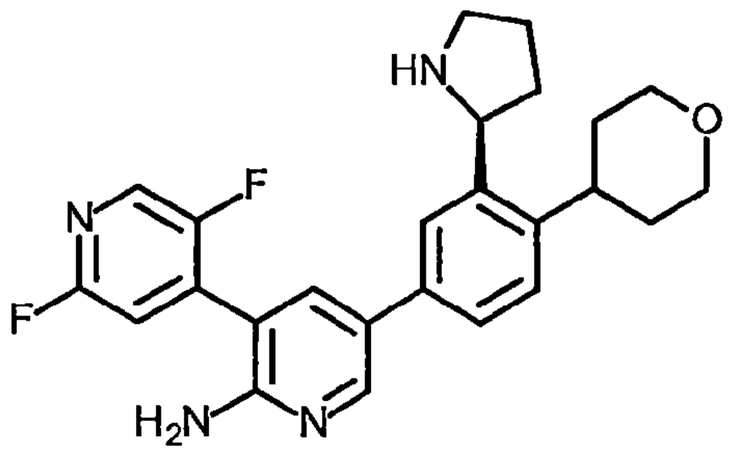
化合物	結構	量	產率

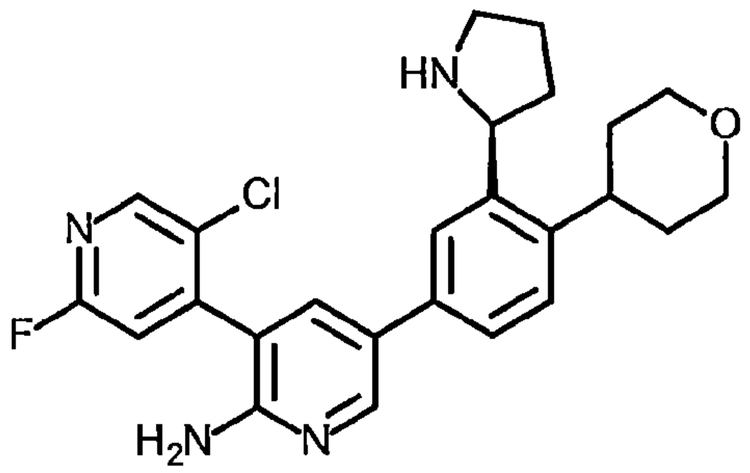
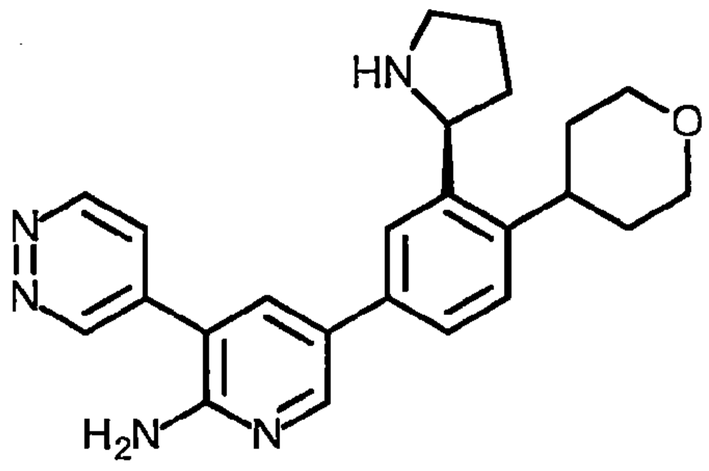
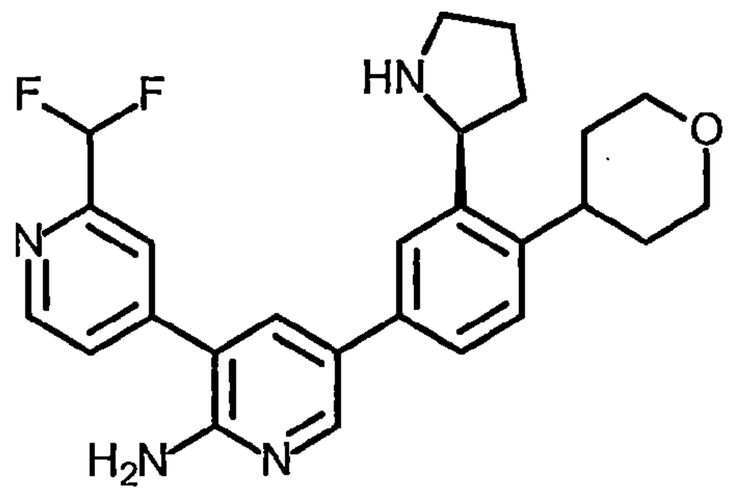
化合物	結構	量	產率
Co. **17** 從中間體30開始	 $[\alpha]_d$：- 36.4°（589 nm，c 0.25 w/v %，DMF，20°C）	0.241 g	70%
Co. **18** 從中間體31開始	 $[\alpha]_d$：- 45°（589 nm，c 0.24 w/v %，DMF，20°C）	0.052 g	40%
Co. **19** 從中間體32開始	 $[\alpha]_d$：- 55°（589 nm，c 0.18 w/v %，DMF，20°C）	0.019 g	23%
Co. **20** 從中間體33開始	 $[\alpha]_d$：- 39.6°（589 nm，c 0.23 w/v	0.026 g	77%

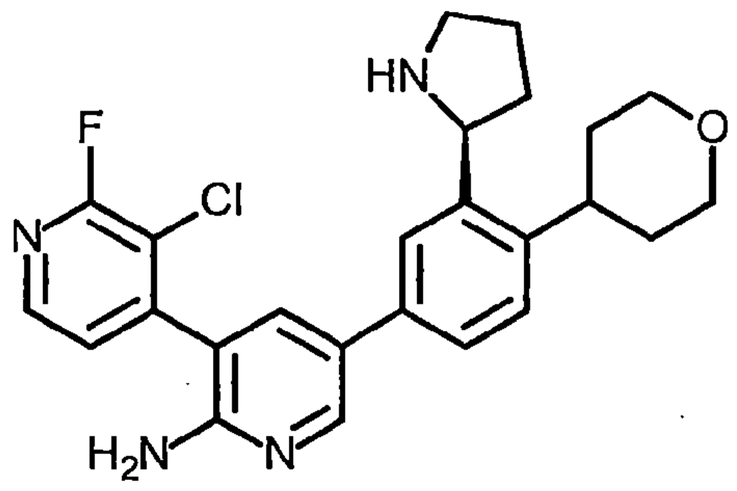
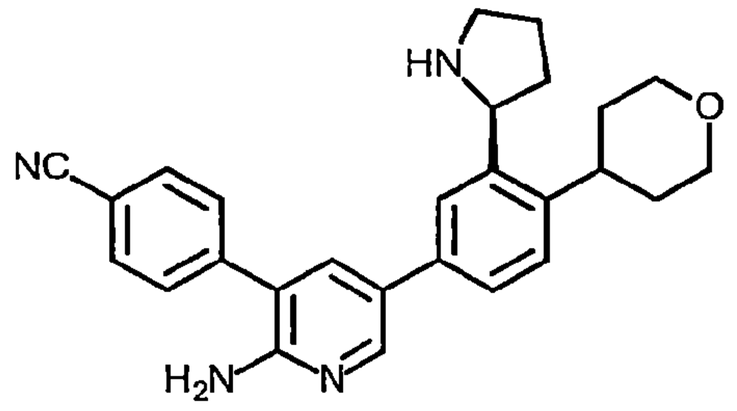
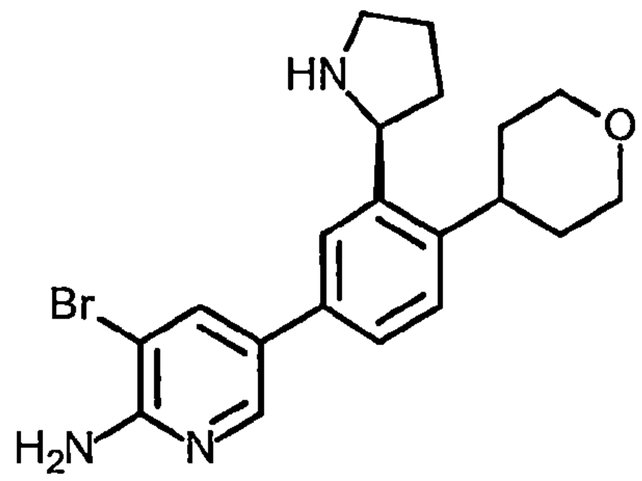
化合物	結構	量	產率
	%，DMF，20°C）		
Co. 21 從中間體34開始	 $[\alpha]_d$：-41.8°（589 nm，c 0.22 w/v %，DMF，20°C）	0.024 g	45%
Co. 22 從中間體35開始	 $[\alpha]_d$：-40.9°（589 nm，c 0.22 w/v %，DMF，20°C）；m.p.= 191.7°C（DSC）	0.026 g	55%
Co. 23 從中間體36開始	 $[\alpha]_d$：-46.5°（589 nm，c 0.2 w/v %，DMF，20°C）；m.p.= 223.4°C	0.026 g	38%

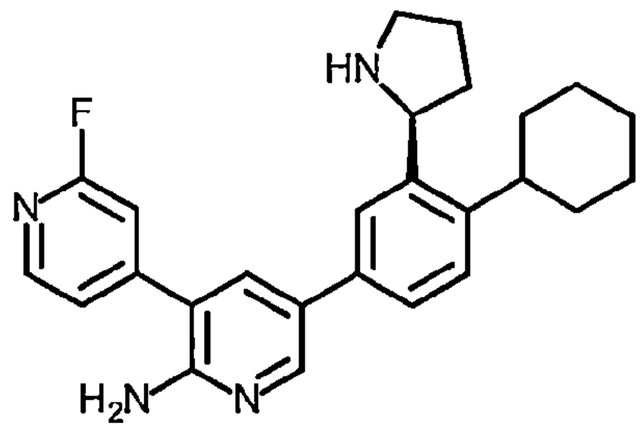
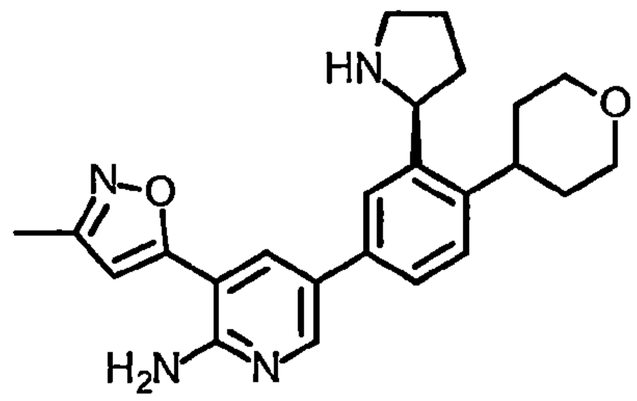
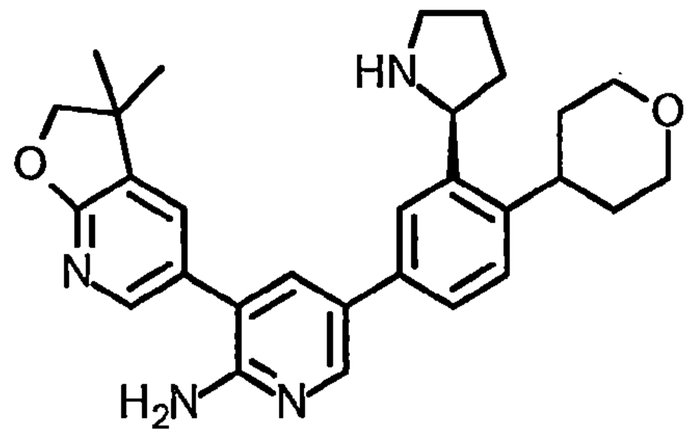
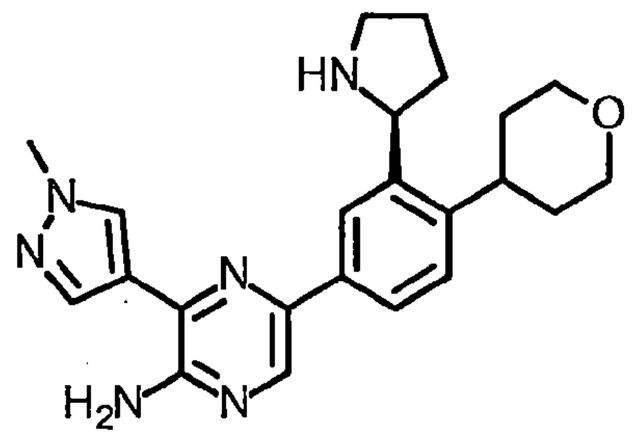
化合物	結構	量	產率
	（DSC）		
Co. **24** 從中間體37開始	 $[\alpha]_d$：- 36.1°（589 nm，c 0.31 w/v %，DMF，20°C）；m.p.= 217.5°C（DSC）	0.025 g	42%
Co. **25** 從中間體38開始	 $[\alpha]_d$：- 44.4°（589 nm，c 0.25 w/v %，DMF，20°C）；m.p.= 238.1°C（DSC）	0.057 g	56%
Co. **25b**	 $[\alpha]_d$：+ 36°（589 nm，c 0.28 w/v %，DMF，20°C）	0.033 g	26%

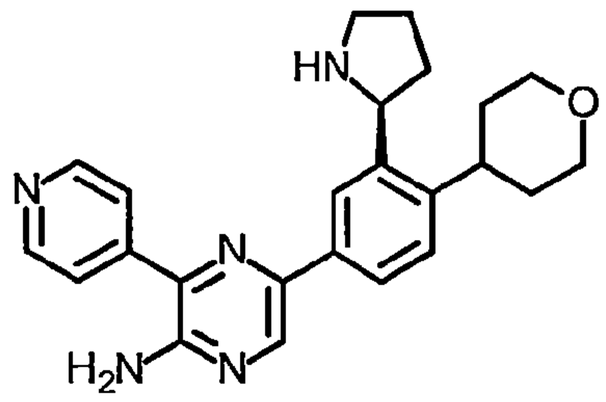
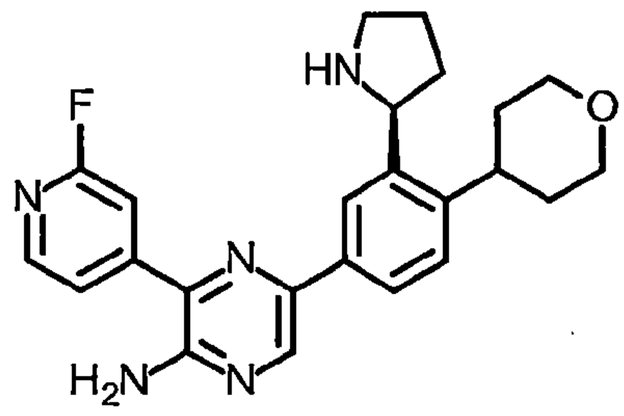
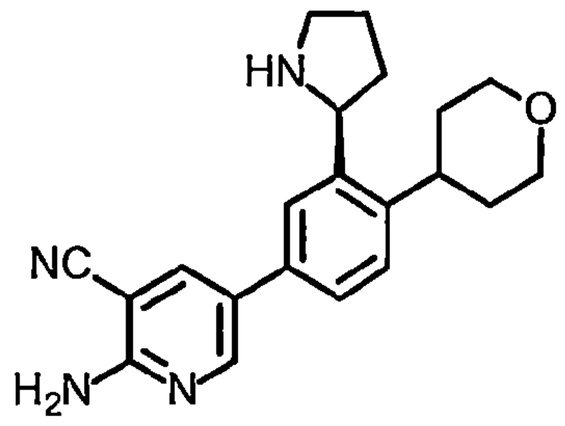
化合物	結構	量	產率
Co. **26** 從中間體64開始	 $[\alpha]_d$：-21.7°（589 nm，c 0.12 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.=201°C （梅特勒-托利多MP50）	0.065 g	85%
Co. **27** 從中間體65開始	 $[\alpha]_d$：-94.8°（589 nm，c 0.25 w/v %，DMF，20°C）；m.p.>300°C （梅特勒-托利多MP50）	0.068 g	83%
Co. **28** 從中間體66開始	 $[\alpha]_d$：-29.6°（589 nm，c 0.36 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.=230°C （梅特勒-托利多MP50）	0.052 g	46 %

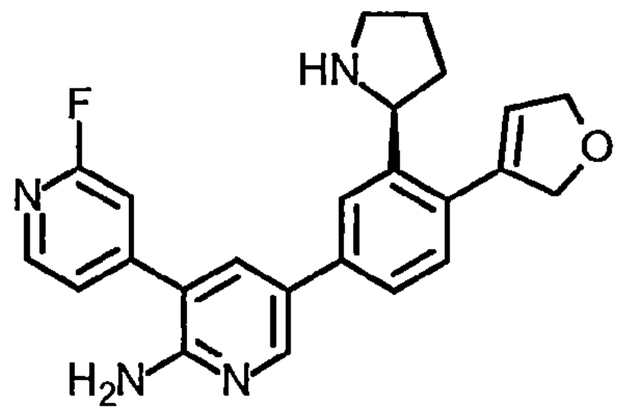
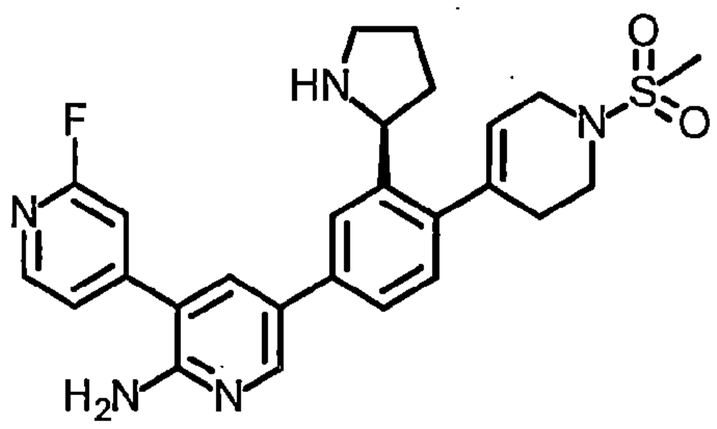
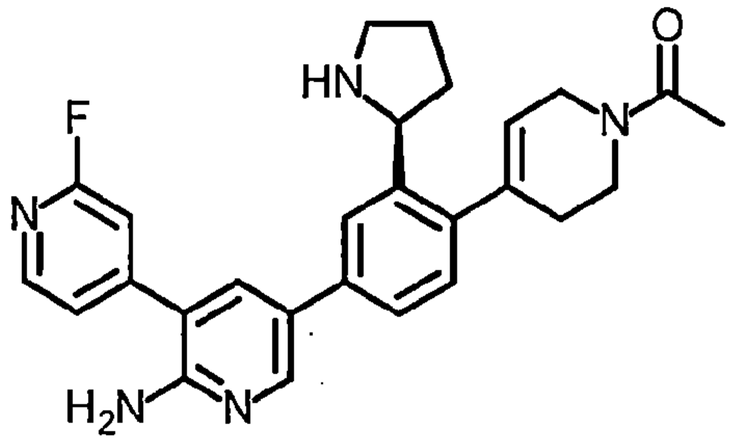
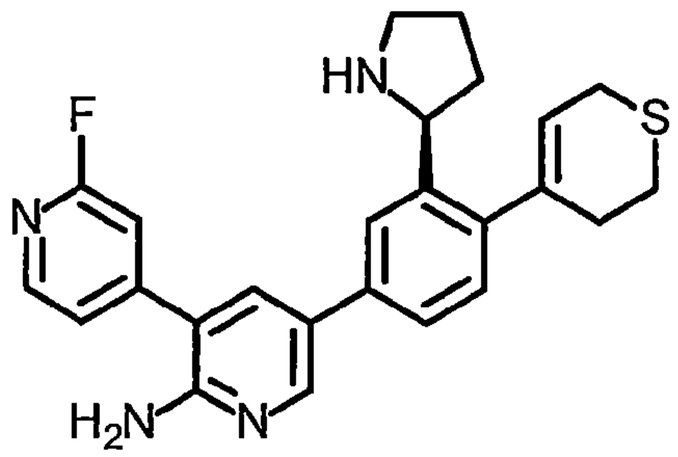
化合物	結構	量	產率
Co. 29 從中間體67開始	 $[\alpha]_d$：- 18.2°（589 nm，c 0.39 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.= 228°C（梅特勒-托利多MP50）	0.11 g	68%
Co. 30 從中間體68開始	 $[\alpha]_d$：- 23.9°（589 nm，c 0.27 w/v %，MeOH，23°C）；m.p. > 300°C（梅特勒-托利多MP50）	0.088 g	71%
Co. 31 從中間體69開始	 $[\alpha]_d$：- 25.5°（589 nm，c 0.093 w/v %，MeOH，23°C）；m.p. = 225°C（梅特勒-托利多MP50）	0.085 g	68%

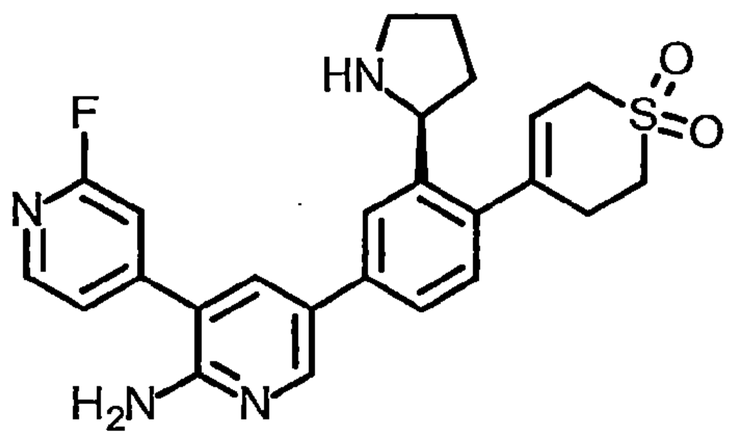
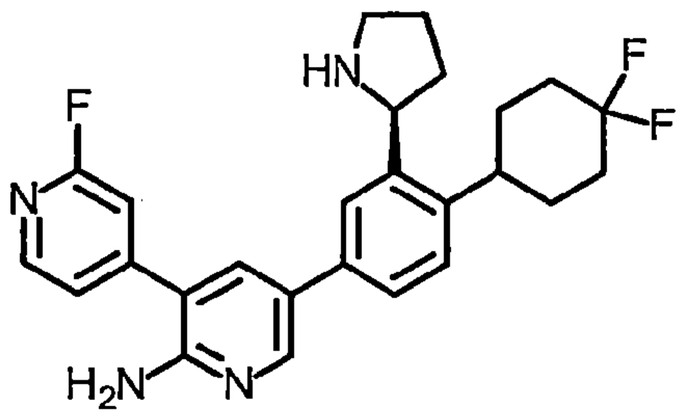
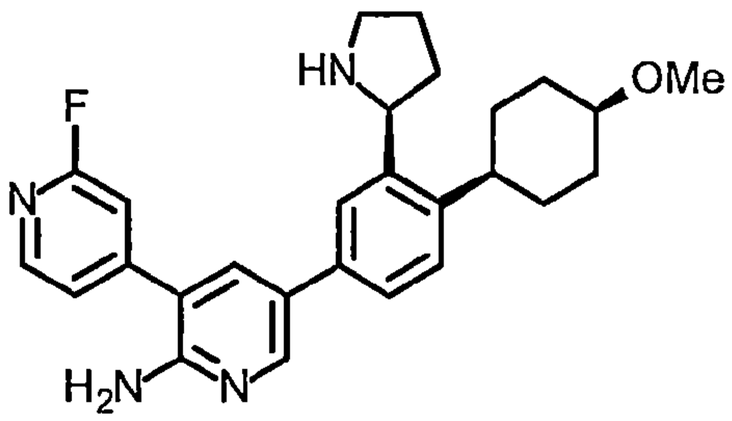
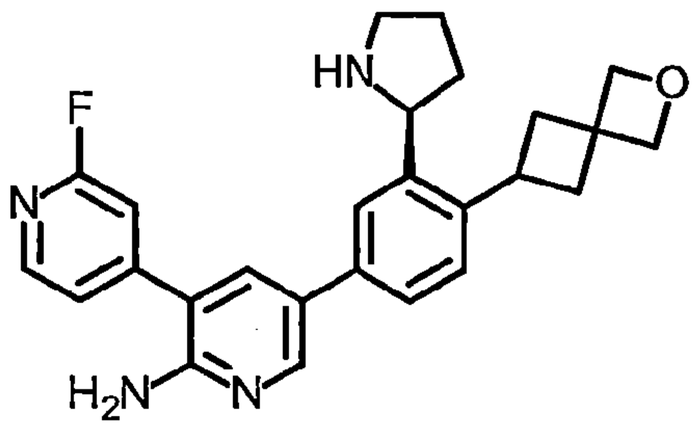
化合物	結構	量	產率
Co. **32** 從中間體70開始	 $[\alpha]_d$：-28.1°（589 nm，c 0.73 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.＝221.6°C （梅特勒-托利多MP50）	0.093 g	49%
Co. **33** 從中間體71開始	 $[\alpha]_d$：-23.1°（589 nm，c 0.73 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.＝240°C （梅特勒-托利多MP50）	0.071 g	39%
Co. **34** 從中間體72開始		0.007 g	21%

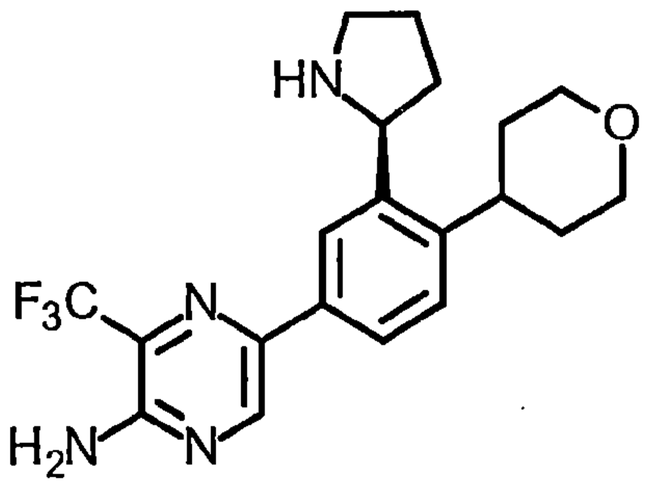
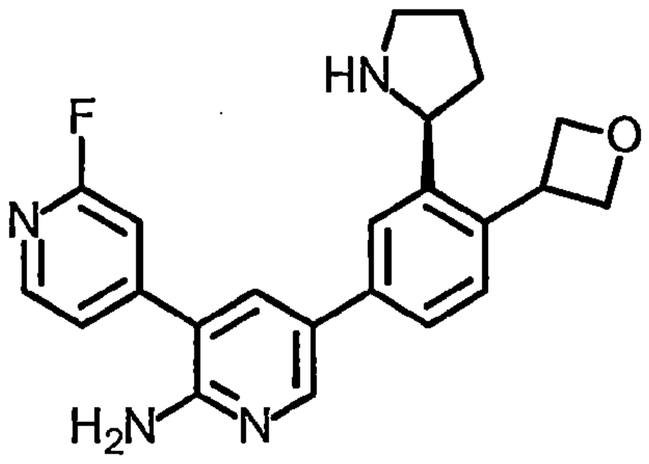
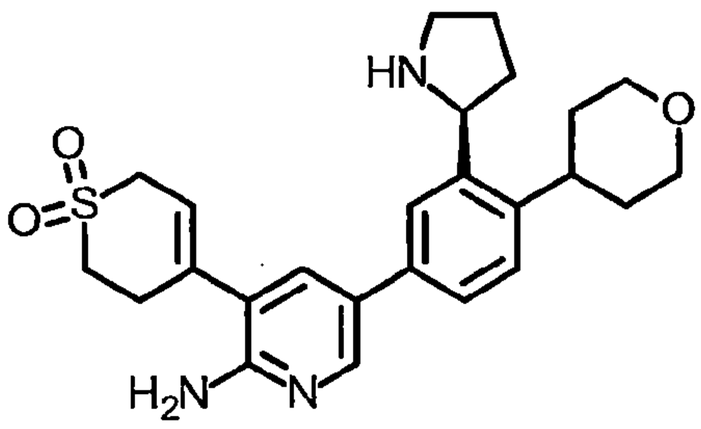
化合物	結構	量	產率
Co. 35 從中間體73開始	 [α]$_d$：- 16.6°（589 nm，c 0.53 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.＝218°C（梅特勒-托利多MP50）	0.049 g	82%
Co. 36 從中間體74開始	 [α]$_d$：- 22.6°（589 nm，c 0.1 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.＝231.6°C（梅特勒-托利多MP50）	0.049 g	82%
Co. 37 從中間體27開始	 [α]$_d$：- 42.1°（589 nm，c 0.24 w/v %，DMF，20°C）；m.p.＝173°C（梅特勒-托利多MP50）	0.052 g	65%

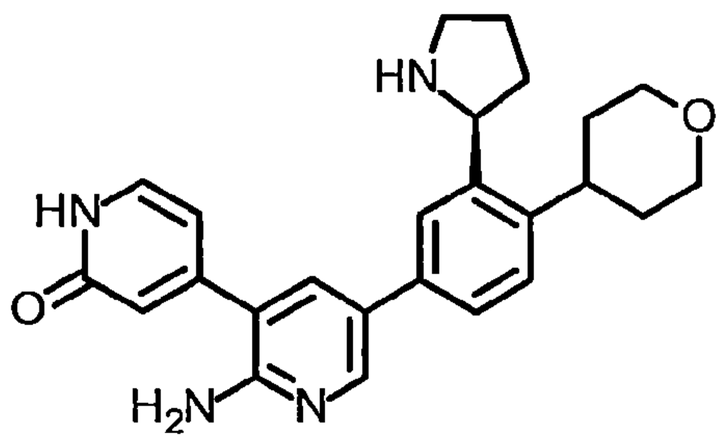
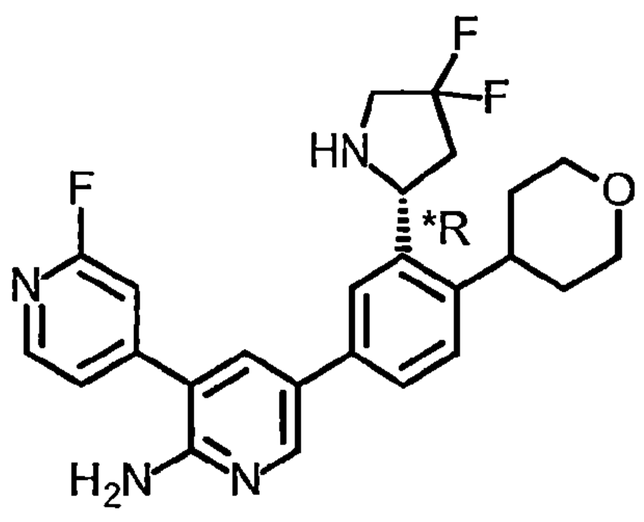
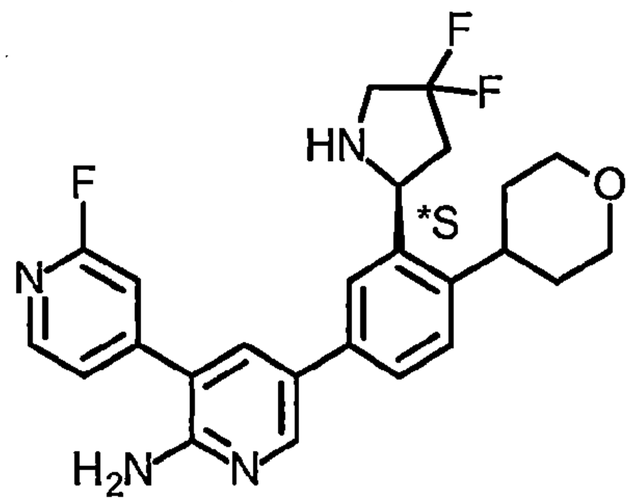
化合物	結構	量	產率
Co. 38 從中間體75開始		0.015 g	37%
Co.39 從中間體76開始	 $[\alpha]_d$：- 18.7°（589 nm，c 0.13 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.= 184.8°C （梅特勒-托利多MP50）	0.075 g	64%
Co. 40 從中間體77開始		0.04 g	22%
Co. 41 從中間體78開始	 $[\alpha]_d$：- 33.9°（589 nm，c 0.1 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.= 216.5°C	0.1 g	49%

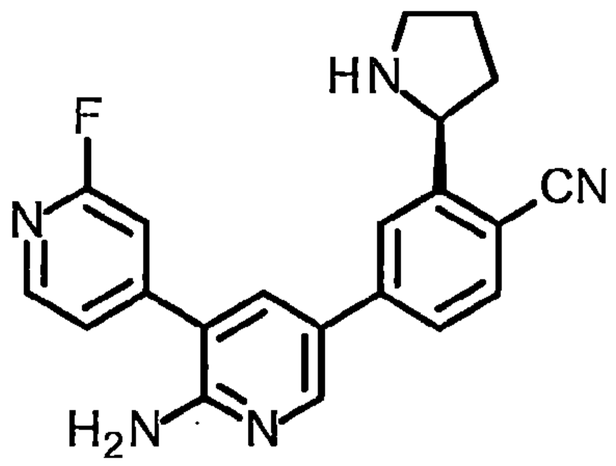
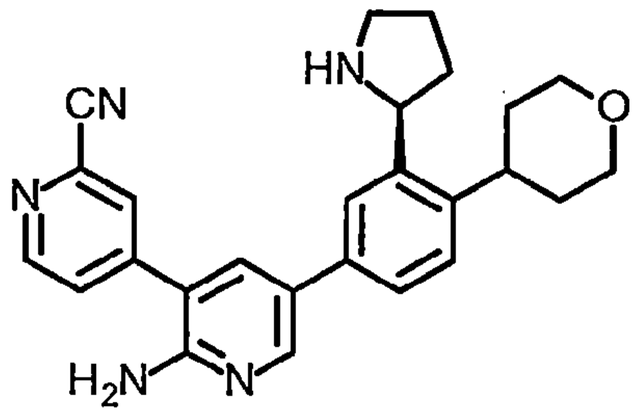
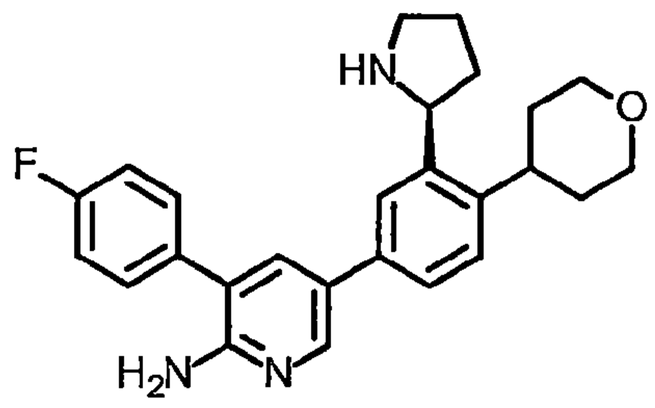
化合物	結構	量	產率
	（梅特勒-托利多MP50）		
Co. **42** 從中間體79開始	 $[\alpha]_d$：- 37.47°（589 nm，c 0.13 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.=262°C （梅特勒-托利多MP50）	0.03 g	68%
Co. **43** 從中間體80開始	 $[\alpha]_d$：- 24.8°（589 nm，c 0.08 w/v %，MeOH，23°C）；m.p.=217°C （梅特勒-托利多MP50）	0.063 g	80%
Co. **44** 從中間體82開始	 $[\alpha]_d$：- 56.8°（589 nm，c 0.19 w/v %，DMF，20°C）；m.p.=206°C （DSC）	0.404 g	27%

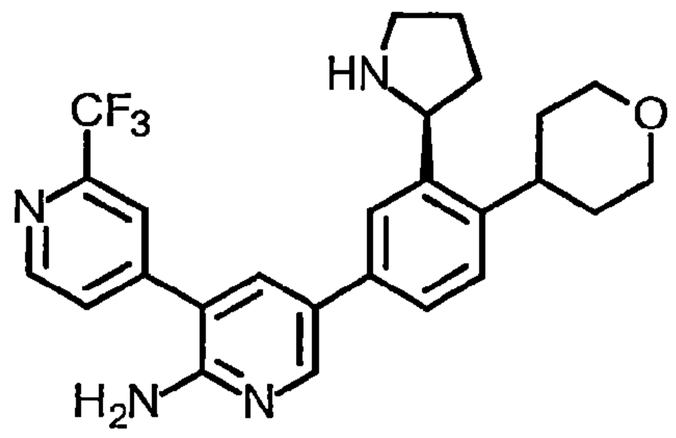
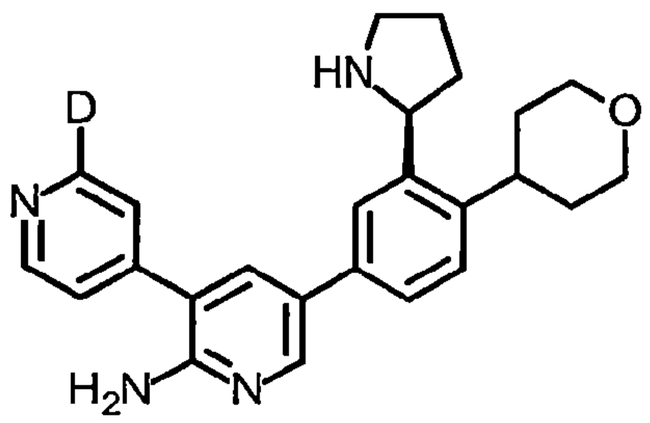
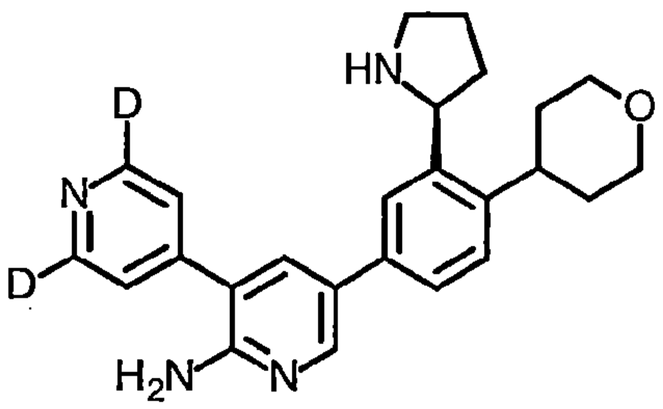
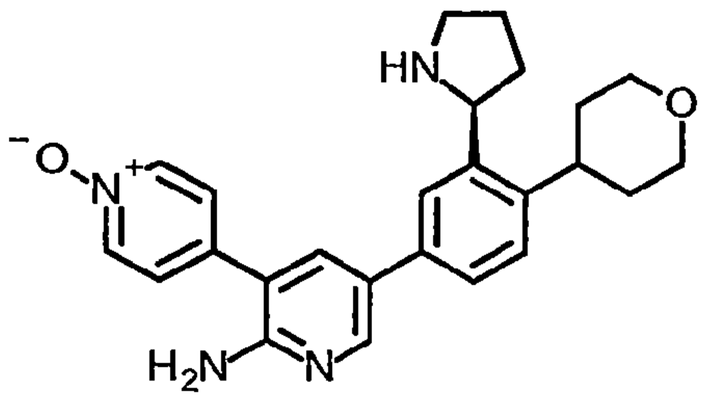
化合物	結構	量	產率
Co. **45** 從中間體122開始	 $[\alpha]_d$：- 50.4°（589 nm，c 0.28 w/v %，DMF，20°C）；m.p.= 206.7°C（DSC）	0.25 g	95%
Co. **46** 從中間體123開始	 m.p.= 224°C（DSC）	0.33 g	53%
Co. **47** 從中間體124開始		0.1 g	22%
Co. **48** 從中間體125開始	 m.p.= 208°C（DSC）	0.41 g	97%

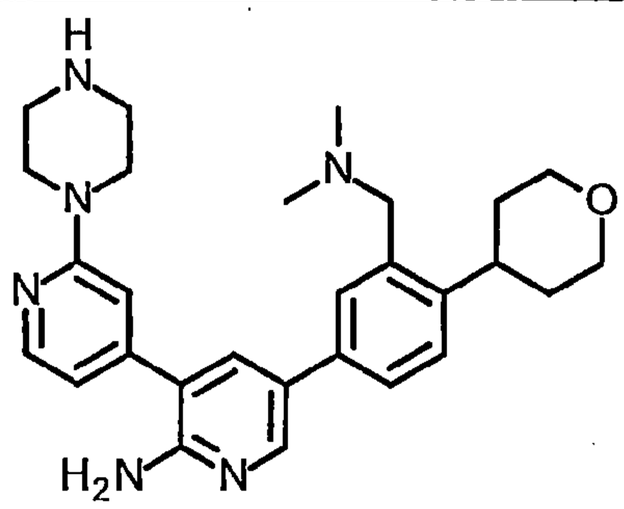
化合物	結構	量	產率
Co. **49** 從中間體126開始		0.05 g	29%
Co. **50** 從中間體129開始	 m.p.= 219°C（DSC）	0.036 g	38%
Co. **51** 從中間體130開始		0.018 g	49%
Co. **52** 從中間體131開始	 $[\alpha]_d$：- 26.2°（589 nm，c 0.29 w/v %，DMF，20°C）；m.p.= 222°C（DSC）	0.016 g	26%

化合物	結構	量	產率
Co. **53** 從中間體133開始	 $[\alpha]_d$：- 44.55°（589 nm，c 0.11 w/v %，DMF，20°C）	0.019 g	40%
Co. **54** 從中間體132開始	 $[\alpha]_d$：- 90°（589 nm，c 0.42 w/v %，DMF，20°C）	0.02 g	13%
Co. **55** 從中間體39開始	 $[\alpha]_d$：- 33.7°（589 nm，c 0.27 w/v %，DMF，20°C）	0.045 g	20%
Co. **56** 從中間體40開始		0.019 g	20%

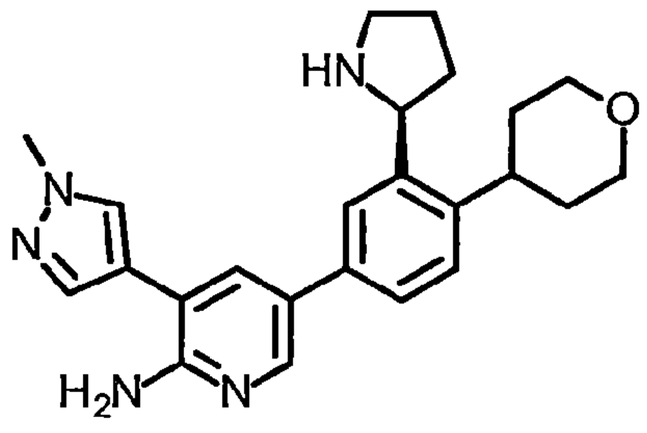
化合物	結構	量	產率
Co. 57 從中間體41開始	 $[\alpha]_d$：- 30.5°（589 nm，c 0.22 w/v %，DMF，20°C）	0.039 g	40%
Co. 58 從中間體142開始	 $[\alpha]_d$：+ 26.8°（589 nm，c 0.22 w/v %，DMF，20°C）；m.p.= 216°C（DSC）	0.039 g	21%
Co. 59 從中間體142開始		0.045 g	24%

化合物	結構	量	產率
	$[\alpha]_d$：- 23.9°（589 nm，c 0.26 w/v %，DMF，20°C）；m.p.= 215°C（DSC）		
Co. **60** 從中間體143開始		0.076 g	49%
Co. **61** 從中間體42開始	 $[\alpha]_d$：- 29.3°（589 nm，c 0.15，w/v %，DMF，20°C）	0.072 g	39%
Co. **62** 從中間體43開始	 $[\alpha]_d$：- 35.83°（589 nm，c 0.26 w/v %，DMF，20°C）；m.p.= 216°C（DSC）	0.102 g	52%

化合物	結構	量	產率
Co. 63 從中間體44開始	 $[\alpha]_d$：-40°（589 nm，c 0.1，w/v %，DMF，20°C）；m.p.=213°C（DSC）	0.084 g	46%
Co. 64 從中間體160開始		0.04 g	33 %
Co. 65 從中間體162開始		0.106 g	65%
Co. 66 從中間體84開始	 $[\alpha]_d$：-32.2°（589 nm，c 0.27，w/v %，DMF，20°C）；m.p.>260°C（科夫勒）	0.110 g	48%

化合物	結構	量	產率
Co.67 從中間體166開始	 m.p.= 185°C（科夫勒）	0.05 g	48%

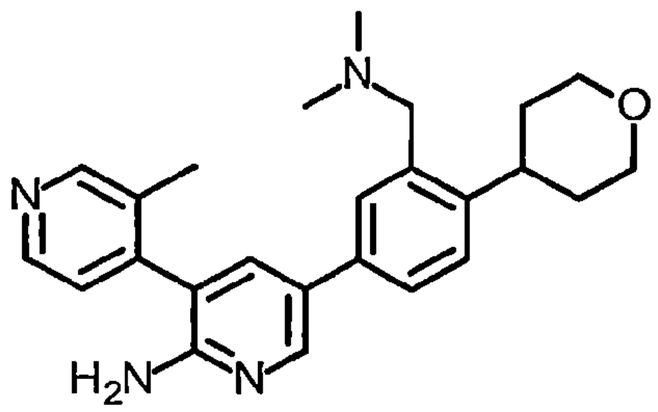
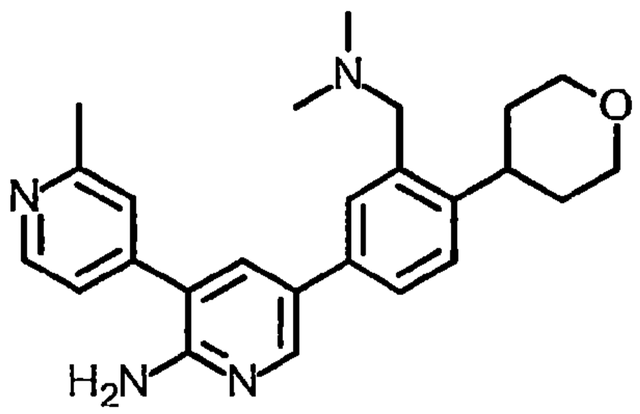
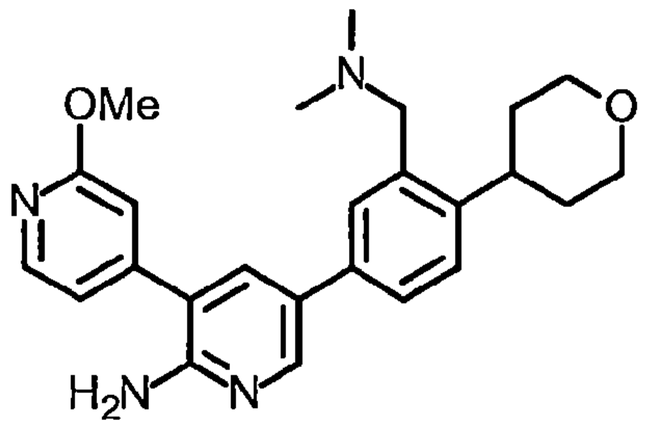
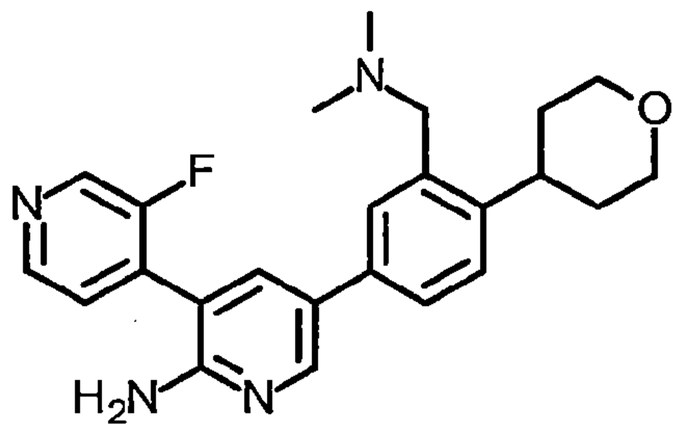
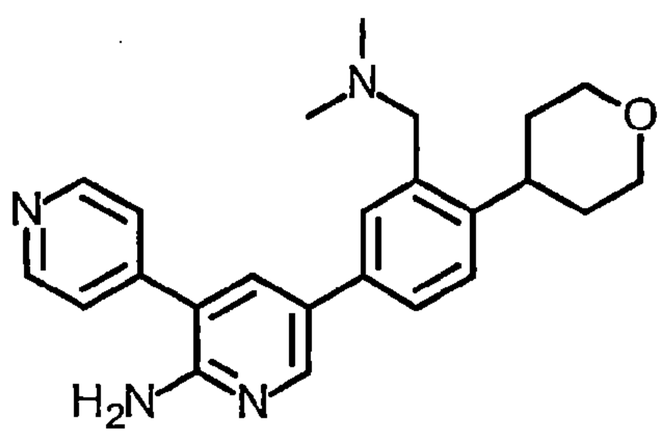
Co.68的合成：

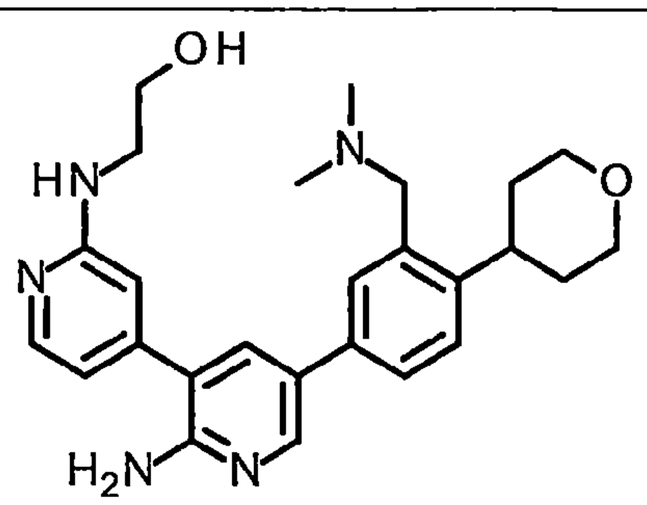
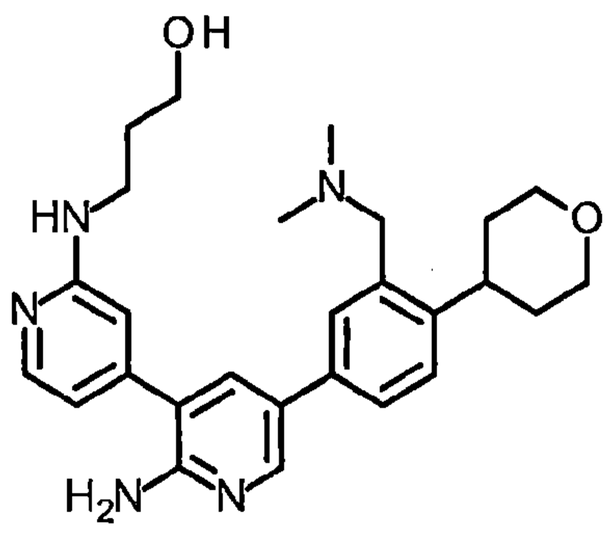


【0333】將碳酸鈉（119 mg，1.12 mmol）添加至中間體**89**（200 mg，0.497 mmol）、1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸皮那醇酯（124 mg，0.6 mmol）在水（1.16 mL）和1,4-二噁烷（5.8 mL）中的溶液中。將混合物用氮氣流脫氣5 min，然後添加PdCl2(dppf)（34 mg，0.041 mmol）。將反應混合物在90°C下在密封管中攪拌過夜。將反應混合物冷卻至rt，添加水和AcOEt。將水層用乙酸乙酯萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（12 g SiOH 15-40 μm Interchim，流動相：DCM/MeOH/NH_4OH 97/3/0至90/10/0.1）進行純化。收集純的級分並蒸發直至乾燥，以給出80 mg的**Co.68**（39%），將其吸收到Et_2O中。將沈澱物過濾出並且乾燥，產生53 mg的**Co.68**（26%）。

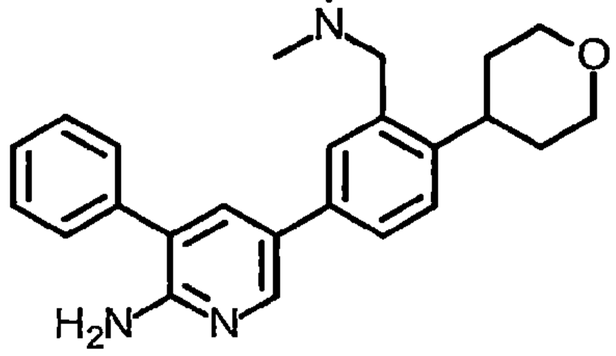
【0334】藉由類似的反應方案，已經製備了列於下表中的化合物：

化合物	結構	量	產率

化合物	結構	量	產率
Co. **69** 從中間體 165 開始	 m.p.= 236°C（科夫勒）	0.023 g	22%
Co. **70** 從中間體 165 開始	 m.p.= 225°C	0.057 g	55%
Co. **71** 從中間體 165 開始	 m.p.= 222°C（科夫勒）	0.056 g	52%
Co.72 從中間體 165 開始	 m.p.= 234°C（科夫勒）	0.063 g	60%
Co.73 從中間體 165 開始		0.064 g	80%

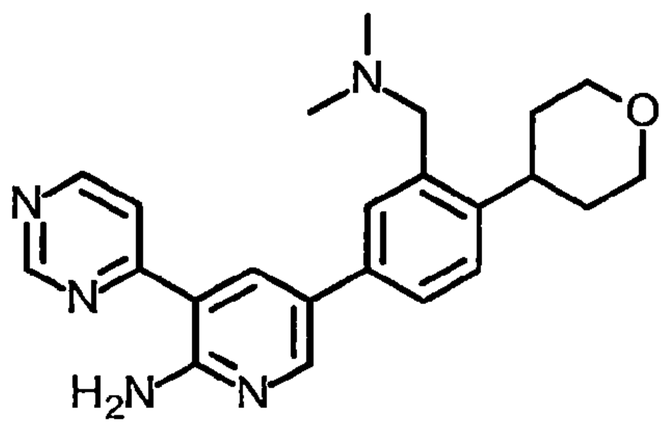
化合物	結構	量	產率
	m.p.= 227°C（DSC）		
Co.74 從中間體 165 和 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶-2-基胺基)乙醇開始		0.039 g	34%
Co.75 從中間體165和 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡啶-2-基胺基)丙-1-醇開始	 m.p.= 170°C（科夫勒）	0.071g	60%

Co.76的合成：



【0335】 將密封管中的中間體**164**（0.119 g，0.345 mmol）、5-溴-3苯基吡啶-2-胺（0.08 g，0.321 mmol）、$PdCl_2$(dppf)（0.028 g，0.0345 mmol）和碳酸鈉（0.11 g，1.034 mmol）在1,4-二噁烷（1.5 mL）和水（0.4 mL）中的混合物在120°C下使用一個具有功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波（Biotage Initiator EXP 60）攪拌30 min。將反應混合物倒入水和碳酸鉀中，用AcOEt萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（24 g的SiOH 30 μm Interchim，梯度從100% DCM至90% DCM 10% CH_3OH 0.1% NH_4OH）進行純化。收集級分並蒸發至乾燥並將殘餘物在DIPE中結晶。將沈澱物過濾出並乾燥，產生**Co.76**（0.028 g，21%）。m.p.= 173°C（科夫勒）。

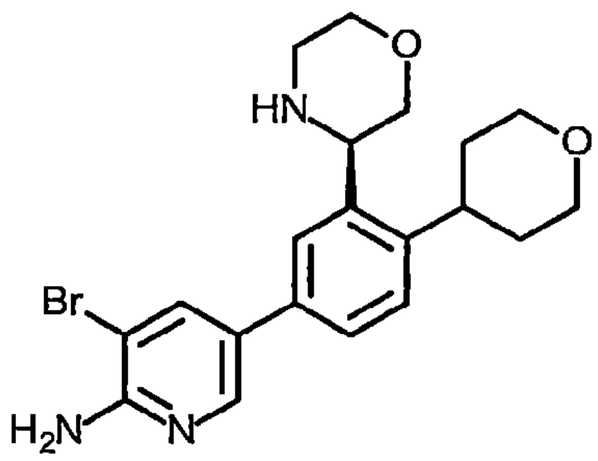
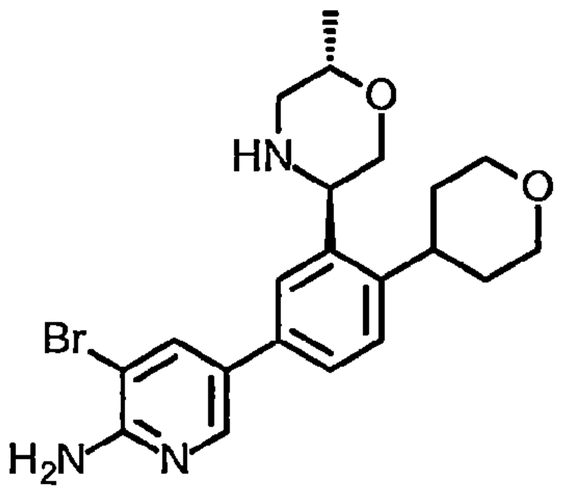
Co.77的合成：



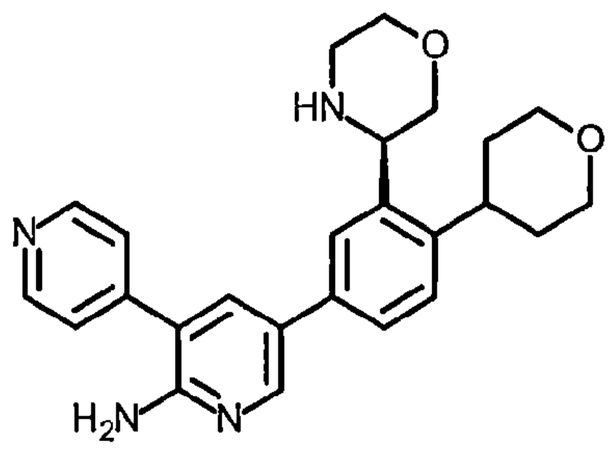
【0336】 將中間體**165**（0.100 g，0.26 mmol）、4-(三丁基甲錫烷基)嘧啶（0.114 g，0.307 mmol）、碘化亞銅（11.7 mg，0.062 mmol）、$Pd(PPh_3)_4$（0.021 g，0.018 mmol）和氯化鋰（0.016 g，0.384 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的混合物在130°C下在Biotage微波中攪拌20分鐘。將反應混合物倒入水中，用AcOEt萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（40 g的SiOH，95% DCM 5% CH_3OH 0.1% NH_4OH）進行純化。收集級分並蒸發至乾燥，產生**Co.77**（0.051 g，51%）。

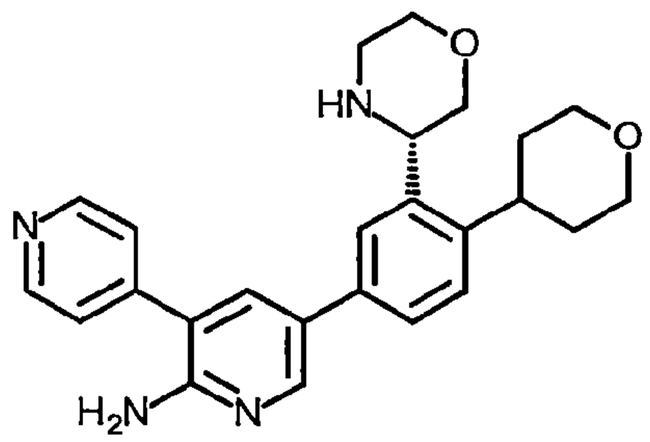
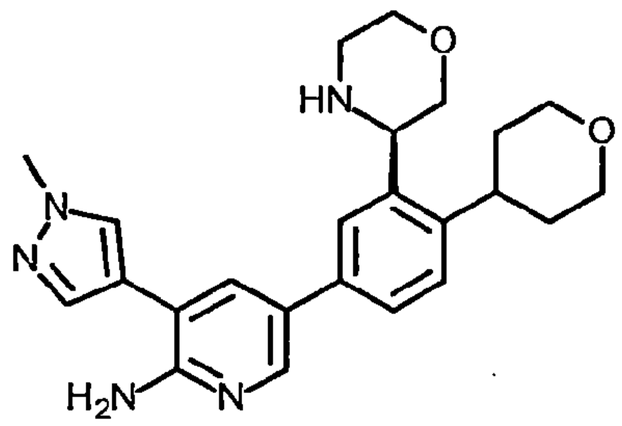
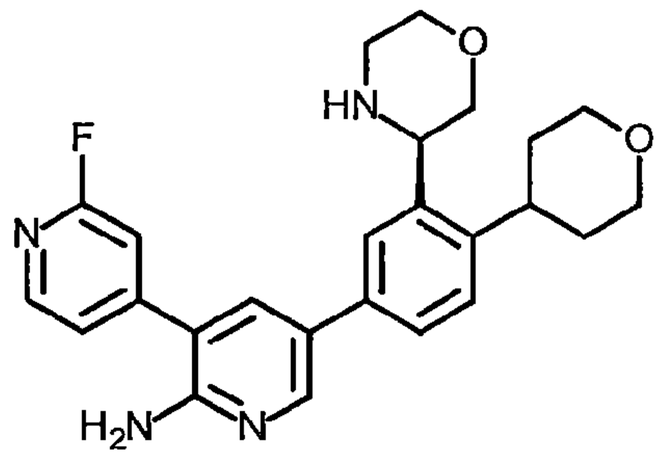
【0337】 藉由如中間體27的製備所述之類似反應方案，已經製備了列於下表中的化合物：

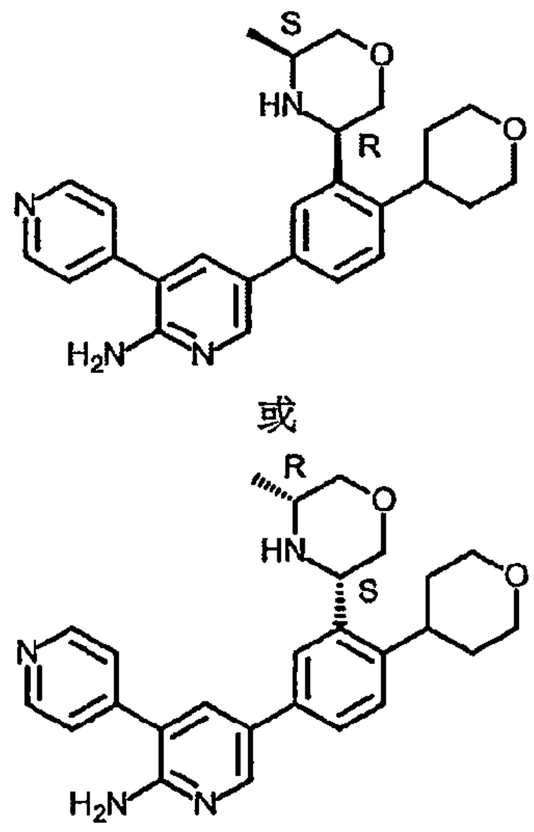
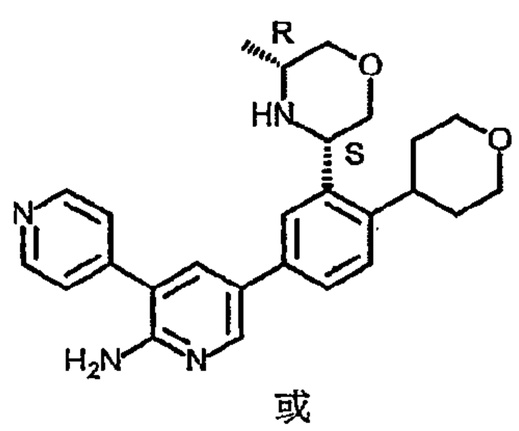
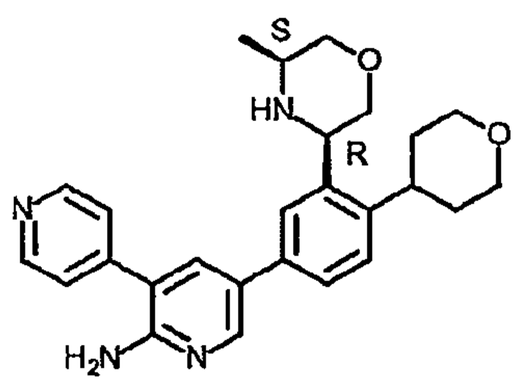
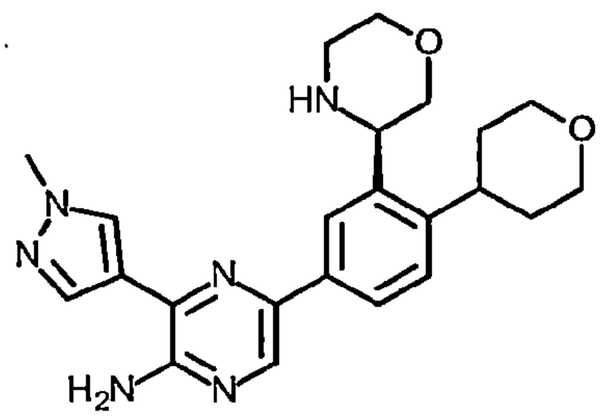
化合物	結構	量	產率

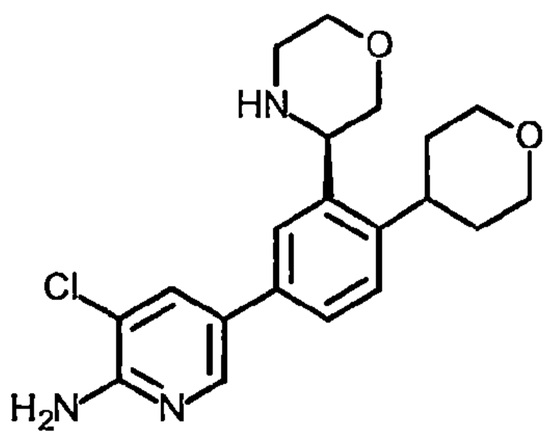
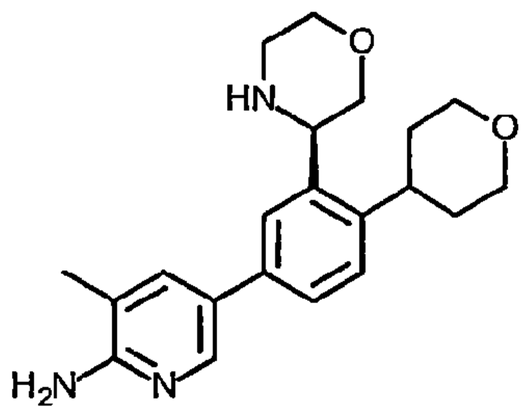
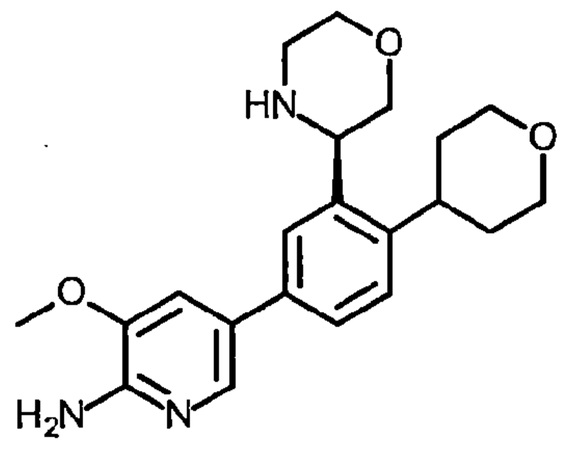
化合物	結構	量	產率
Co. **78** 從中間體 96 開始	 $[\alpha]_d$：- 77.8°（589 nm，c 0.27 w/v %，DMF，20°C）； m.p.= 208°C（DSC）	0.5 g	56%
Co. **79** 從中間體 97 開始		1.85 g	66%

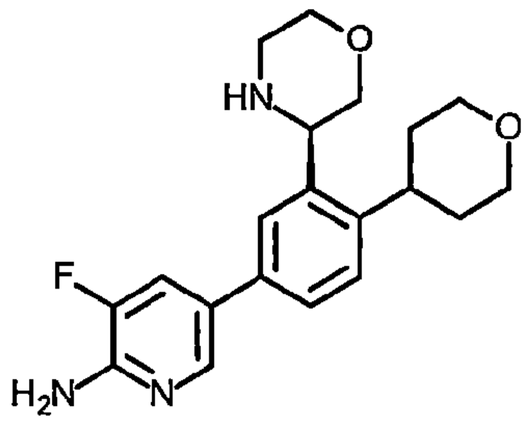
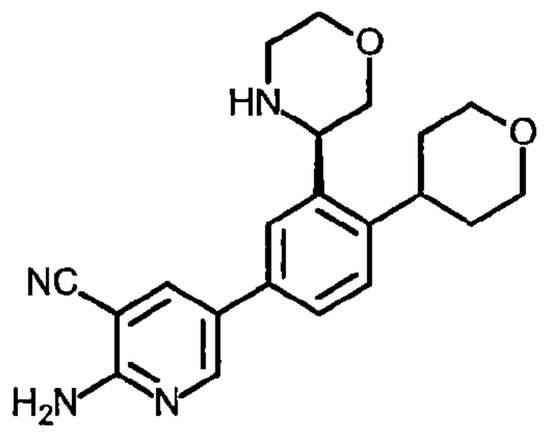
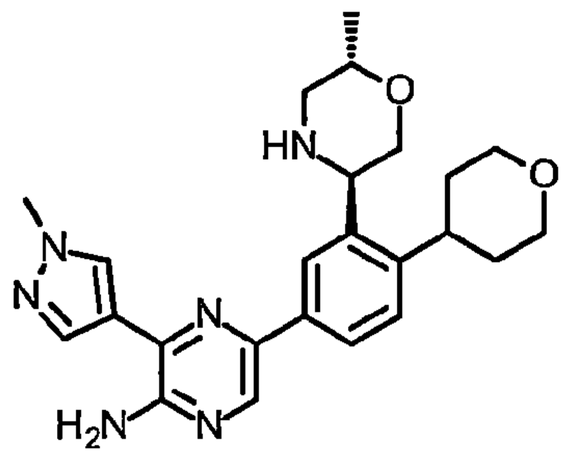
【0338】藉由與中間體 64 的製備類似的反應方案，已經製備了列於下表中的化合物：

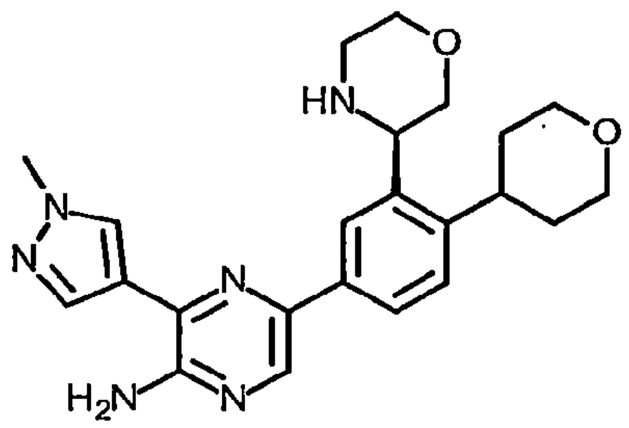
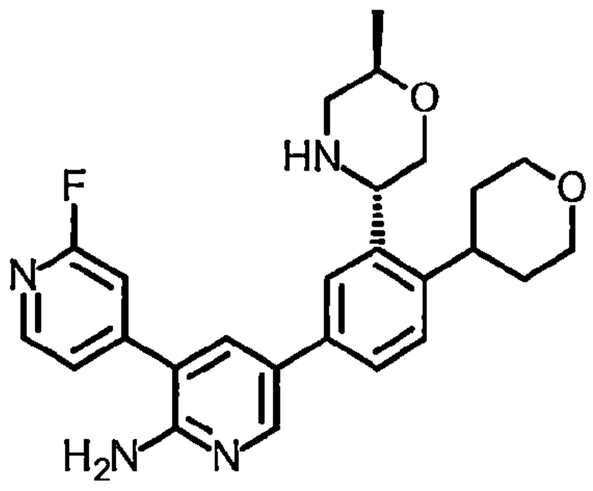
化合物	結構	量	產率
Co. **80a** 從中間體 98 和 5-溴-[3,4'-聯吡啶]-2-胺開始	 $[\alpha]_d$：- 28.4°（589 nm，c 0.26	0.07 g	24%

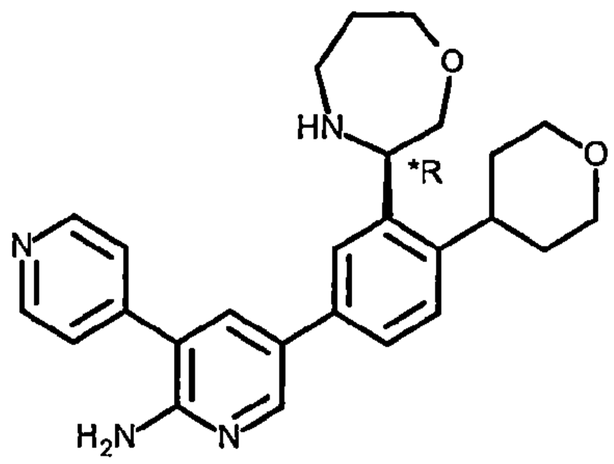
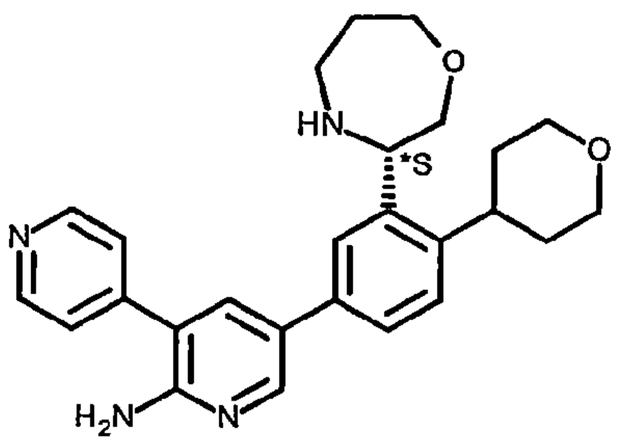
化合物	結構	量	產率
	w/v %，DMF，20°C）		
Co. **80b**	 $[\alpha]_d$：+48°（589 nm，c 0.11 w/v %，DMF，20°C）	0.022 g	17%
Co. **81** 從中間體 98 和 5-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺開始	 $[\alpha]_d$：- 70°（589 nm，c 0.21 w/v %，DMF，20°C）	0.025 g	10%
Co. **82** 從中間體 98 和 17 開始	 $[\alpha]_d$：- 73.25°（589 nm，c 0.24 w/v %，DMF，20°C）	0.072 g	36%

化合物	結構	量	產率
Co. 83a 從中間體 99 和 5-溴-[3,4'-聯吡啶]-2-胺開始	 或 $[\alpha]_d$：- 84.9°（589 nm，c 0.35 w/v %，DMF，20°C）	0.04 g	5%
Co. 83b	 或  $[\alpha]_d$：+82.2°（589 nm，c 0.35 w/v %，DMF，20°C）	0.036 g	4%
Co. 84 從中間體 98 和 2-吡啉胺，5-溴-3-(1-甲基-1H-		0.06 g	23%

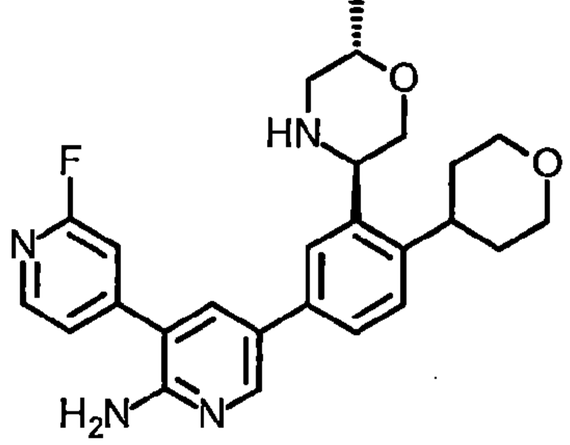
化合物	結構	量	產率
吡唑-4-基)開始	$[\alpha]_d$：- 79.6°（589 nm，c 0.26 w/v %，DMF，20°C） m.p.= 243°C（DSC）		
Co. **85** 從中間體 98 和 2-胺基吡啶，5-溴-3-氯開始	 $[\alpha]_d$：- 82.4°（589 nm，c 0.25 w/v %，DMF，20°C） m.p.= 213°C（DSC）	0.148 g	52%
Co. **86** 從中間體 98 和 2-胺基-5-溴-3-甲基吡啶開始	 $[\alpha]_d$：- 22.3°（589 nm，c 0.22 w/v %，DMF，20°C） m.p.= 266°C（DSC）	0.069 g	32%
Co. **87** 從中間體 98 和 5-溴-3-甲氧基吡啶-2-胺開始	 $[\alpha]_d$：- 78.9°（589 nm，c 0.19 w/v %，DMF，20°C） m.p.=	0.053 g	23%

化合物	結構	量	產率
	239°C（DSC）		
Co. **88** 從中間體 98 和 5-溴-3-氟吡啶-2-胺開始	 $[\alpha]_d$：-83.5°（589 nm，c 0.2 w/v %，DMF，20°C）m.p.= 225°C（DSC）	0.089 g	41%
Co. **89** 從中間體 98 和 2-胺基-5-溴煙腈開始	 $[\alpha]_d$：-108.3°（589 nm，c 0.24 w/v %，DMF，20°C）m.p.= 258°C（DSC）	0.086 g	39%
Co. **90** 從中間體 100a 和 5-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啡-2-胺開始	 $[\alpha]_d$：-45.6°（589 nm，c 0.16 w/v %，DMF，20°C）m.p.=	0.195 g	61%

化合物	結構	量	產率
	246°C（DSC）		
Co. 91 從中間體 98 和 5-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啡-2-胺開始	 $[\alpha]_d$：- 73.2°（589 nm，c 0.25 w/v %，DMF，20°C）m.p.= 242°C（DSC）	0.76 g	46%
Co. 92 從中間體 100b 和 17 開始	 $[\alpha]_d$：+ 60.6°（589 nm，c 0.17 w/v %，DMF，20°C）m.p.= 209°C（DSC）	0.052 g	19%

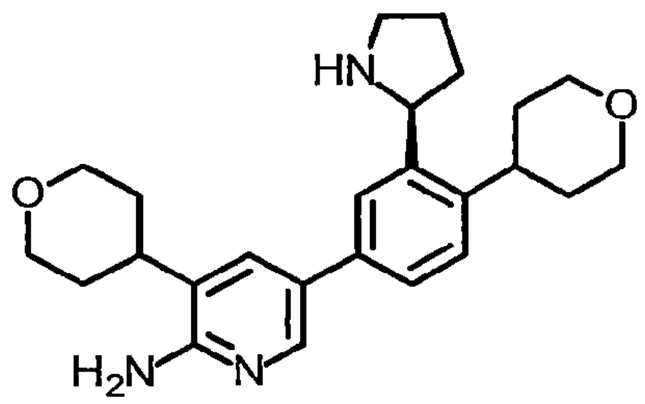
化合物	結構	量	產率
Co. 93a 從中間體 101 和 5-溴-[3,4'-聯吡啶]-2-胺開始		0.02 g	3.5 %
Co. 93b 從中間體 101 和 5-溴-[3,4'-聯吡啶]-2-胺開始		0.028 g	5 %

Co. 94的合成：



【0339】 將碳酸鈉（0.402 g，3.79 mmol）添加至**Co.79**（0.82 g，1.90 mmol）、2-氟吡啶-4-硼酸皮那醇酯（0.508 g，2.28 mmol）在水（1.8 mL）和1,4-二噁烷（18 mL）中的溶液中。將混合物用氮氣流脫氣5 min，然後添加$PdCl_2(dppf)$（0.085 g，0.104 mmol）。將反應混合物在90°C下在密封管中攪拌6小時。將反應混合物冷卻至rt，倒入水和K_2CO_3中。將水層用乙酸乙酯萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（40 g SiOH 15 μm Interchim，流動相：DCM/MeOH/NH_4OH 100/0/0至90/10/0.1）進行純化。收集純的級分並蒸發

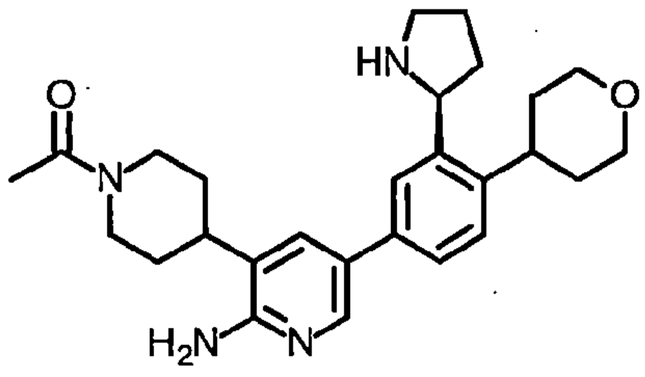
至乾燥。將化合物吸收到二異丙醚中，攪拌，過濾並乾燥，產生**Co.94**（0.735 g，85%）。$[\alpha]_d$：- 82.7°（589 nm，c 0.22 w/v %，DMF，20°C）。



Co.95的合成：

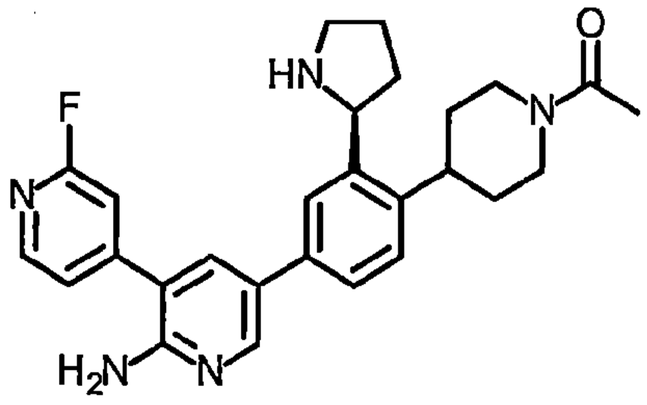
【0340】在冰浴下，向中間體**120**（0.240 g，0.331 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液中滴加三氟乙酸（2.54 mL）。將所得反應混合物在室溫攪拌3小時。將混合物在真空中蒸發並將粗混合物用$NaHCO_3$中和直至鹼性pH。將溶劑在真空中蒸發並將粗品藉由反相（柱：品牌Phenomenex；類型Gemini；I.D.（mm）100 x 21.2；粒徑5 um（C18））進行純化。方法：從81%的H_2O（25 mM NH_4HCO_3）- 19%（ACN : MeOH 1 : 1）至45%的H_2O（25 mM NH_4HCO_3）- 55%（ACN : MeOH 1 : 1）。收集所希望的級分並且將溶劑在真空中蒸發。將固體用乙腈洗滌並在高真空下在60°C下蒸發三次直至出現白色固體，以給出純的**Co.95**（0.062 g，45%）。$[\alpha]_d$：- 19.3°（589 nm，c 0.13 w/v %，甲醇，23°C）。m.p. = 223°C（梅特勒-托利多MP50）

藉由類似的反應方案，製備列於下表中的化合物：

化合物	結構	量	產率
Co. 96 從中間體 159 開始	 $[\alpha]_d$：- 44.6°（589 nm，c 0.12	0.115 g	75%

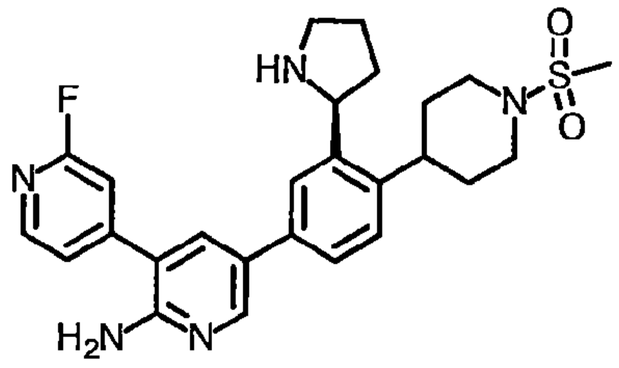
化合物	結構	量	產率
	w/v %，MeOH，23°C）m.p.= 237°C（梅特勒-托利多 MP50）		

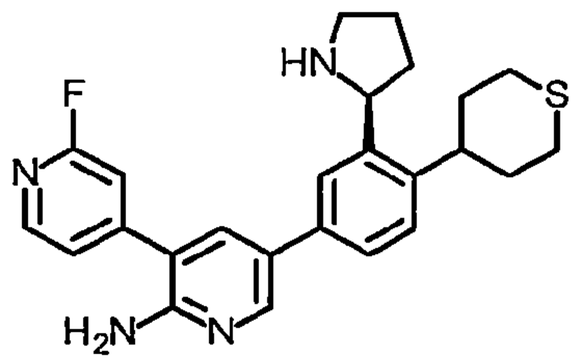
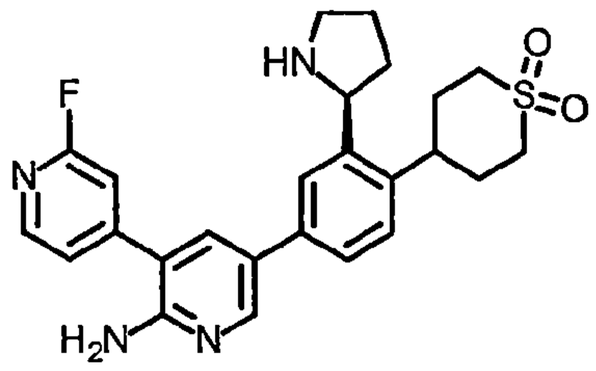
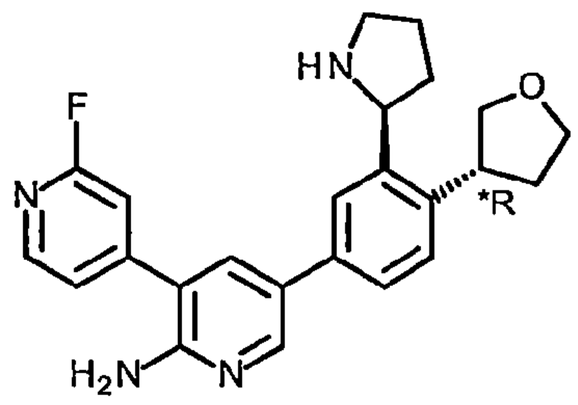
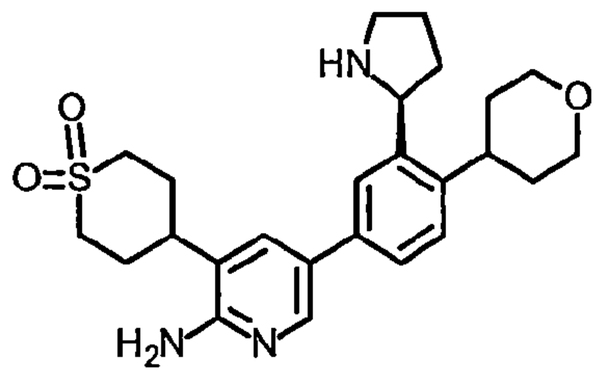
Co.97的合成：

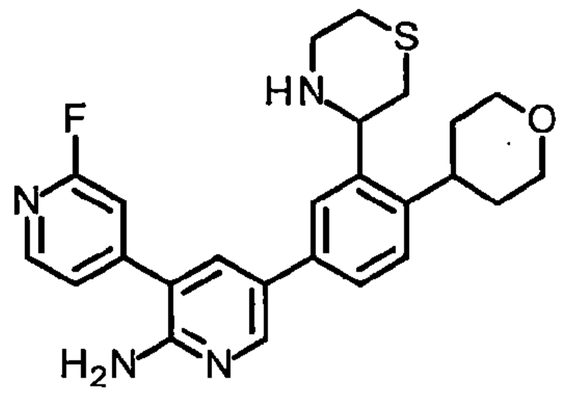


【0341】將**Co.47**（0.324 g，0.709 mmol）、Pd/C 10%（0.3 g，0.282 mmol）在THF（10 mL）中的混合物在10巴壓力下在55°C下氫化過夜。將反應混合物經矽藻土過濾，用DCM洗滌並蒸發濾液。將殘餘物藉由製備型LC（12 g SiOH 40 µm不規則，流動相：DCM/MeOH/NH_4OH 95/5/1至90/10/1）進行純化。收集純的級分並蒸發至乾燥。將化合物吸收到二異丙醚中，攪拌，過濾並乾燥，產生**Co.97**（0.08 g，25%）。$[\alpha]_d$：- 30.71°（589 nm，c 0.28 w/v %，DMF，20°C）。

【0342】藉由類似的反應方案，已經製備了列於下表中的化合物：

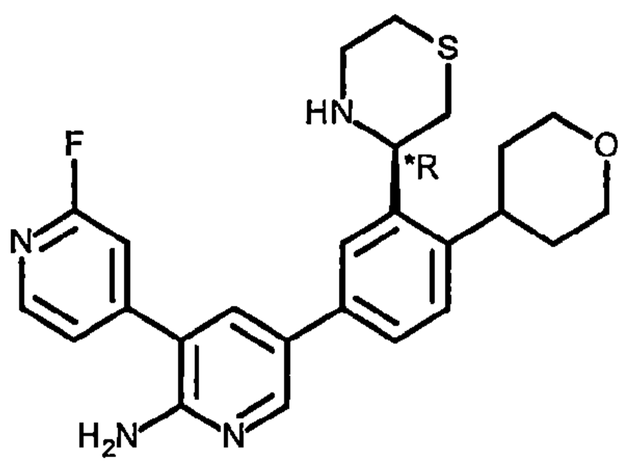
化合物	結構	量	產率
Co. **98** 從 Co.46 開始	 $[\alpha]_d$：- 16.8°（589 nm，c 0.28 w/v %，DMF，20°C）	0.1 g	35%

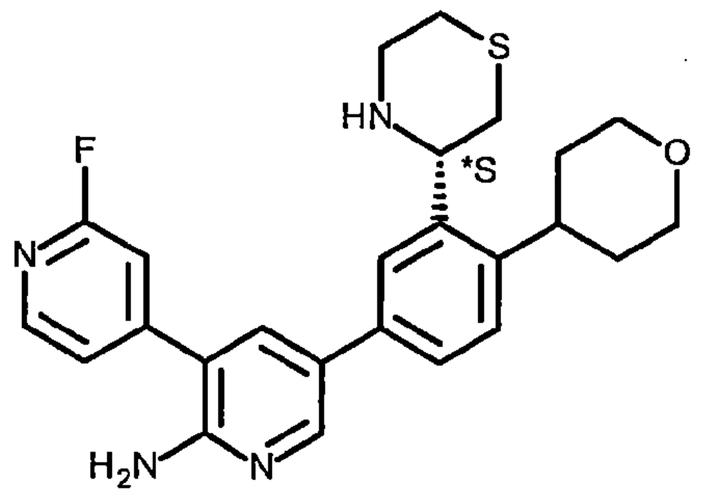
化合物	結構	量	產率
Co. 99 從 Co.48 開始	 m.p.= 222°C（DSC）	0.097 g	27 %
Co. 100 從 Co. 49 開始		0.15 g	45%
Co. 101 從 Co. 45 開始		0.05 g	20%
Co. 102 從 Co. 55 開始	 $[\alpha]_d$：- 33.7°（589 nm，c 0.27 w/v %，DMF，20°C）	0.024g	28%

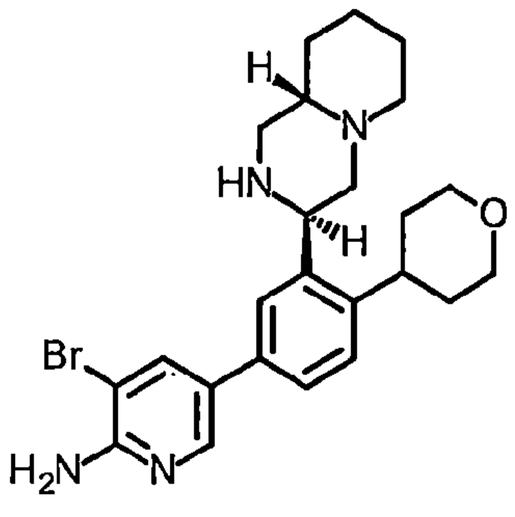
Co.103的合成： 

【0343】將中間體**90**（1.45 g，3.84 mmol）和分子篩4A（0.2 g）添加至在DCM（16 mL）中的SLAP TM（0.78 g，4.8 mmol）中。將反應混合物在rt下攪拌5 h，經celite©過濾。將濾液蒸發直至乾燥以得到亞胺，將亞胺添加至$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$（35 mg，0.0384 mmol）、三氟甲烷磺酸銅(II)（1.39 g，3.85 mmol）和三氟甲烷磺酸鉍(III)（1.26 g，1.93 mmol）在MeCN（80 mL）中的溶液中。在藍光（34W - Hepatochem光反應器 – 用Kessil燈照射）下，將反應混合物在rt下攪拌16 h。將反應混合物倒入H_2O和K_2CO_3中並用DCM萃取。將有機層經MgSO4乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（固定相：不規則SiOH 15-40 μm 80和40 g GraceResolv，梯度從DCM/MeOH/NH_4OH 98/2/0至95/5/0.1）純化兩次。收集級分並蒸發直至乾燥，產生**Co.103**（1.09 g，63%）。

【0344】藉由如Co.103的製備所述之類似的反應方案，已經製備了列於下表中的化合物：

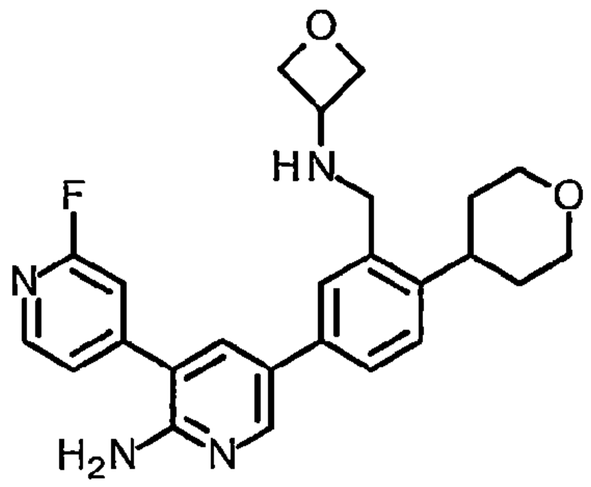
化合物	結構
Co. 103a	 $[\alpha]_d$：- 40.8°（589 nm，c 0.26 w/v %，DMF，20°C）

化合物	結構
Co. 103b	 $[\alpha]_d$：+77.7°（589 nm，c 0.26 w/v %，DMF，20°C）

Co.104的合成： 

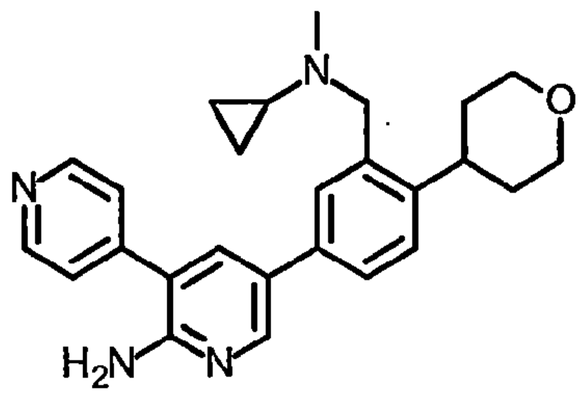
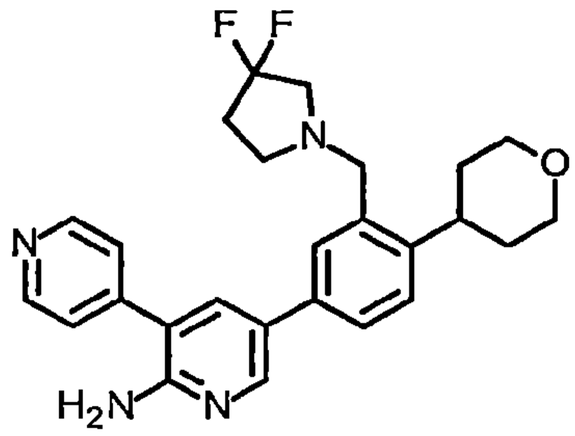
【0345】將中間體**86**（100 mg，0.28 mmol）、SLAP氫吡啶并吡咑（55 mg，0.28 mmol）、分子篩（30 mg）在DCM（7 mL）中的混合物在rt下攪拌5 h。將亞胺經矽藻土濾出，將濾液蒸發。添加乙腈（4 mL）、三氟甲醇（1 mL）和DCM（3 mL）並且然後添加光催化劑$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$（2.5 mg）。在藍光（34W - Hepatochem光反應器 – 用Kessil燈照射）下，將反應混合物在rt下攪拌16 h。添加水和AcOEt，萃取水相，將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發。經由製備型LC（固定相：不規則SiOH 40 μm 4 g，流動相：98/2至90/10/1 DCM/MeOH/NH_4OH）進行第一次純化，隨後經由反向（固定相：YMC-actus Triart C18 10 μm 30*150 mm，流動相：梯度從65% NH_4HCO_3 0.2%，35% ACN至25% NH4HCO3 0.2%，75% ACN）進行第二次純化，產生**Co. 104**（15 mg，11%）。

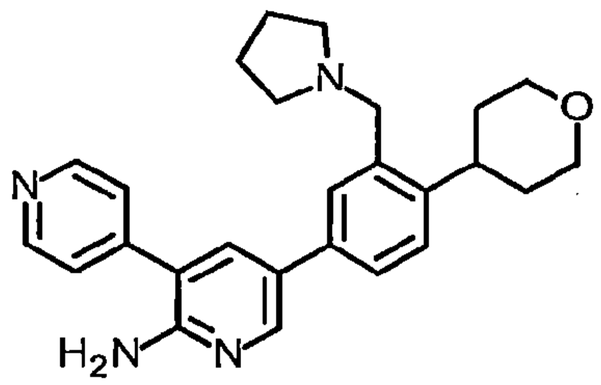
Co.105的合成：

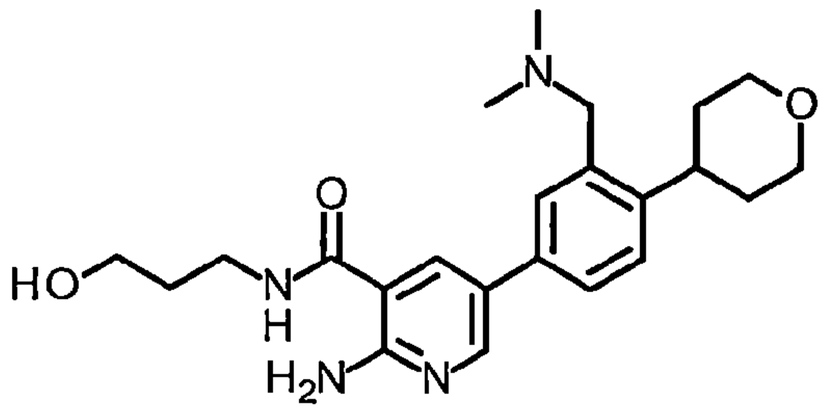


【0346】在室溫下，將三乙醯氧基硼氫化鈉（0.168 g，0.8 mmol）分部分地添加至中間體**90**（0.150 g，0.4 mmol）、3-氧雜環丁烷胺（0.090 g，1.2 mmol）在DCM（3mL）中的混合物中。將反應混合物攪拌15小時。添加水並將混合物用碳酸鉀鹼化。將有機層進行萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型LC（12 g的SiOH 15 µm Interchim，梯度從100% DCM至90% DCM 10% CH_3OH 0.1% NH_4OH）進行純化。收集級分並蒸發至乾燥，並將該化合物在二異丙醚中結晶，過濾並乾燥以給出**Co.105**（0.085 g，49%）。

【0347】藉由類似的反應方案，已經製備了列於下表中的化合物：

化合物	結構	量	產率
Co. 106 從中間體 91 開始	 m.p.= 245°C（DSC）	0.023 g	13%
Co. 107 從中間體 91 開始		0.02 g	11%

化合物	結構	量	產率
Co. **108** 從中間體 91 開始		0.026 g	26%

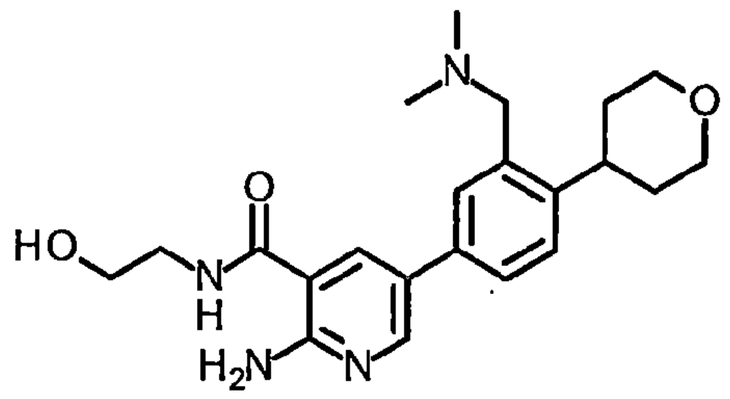
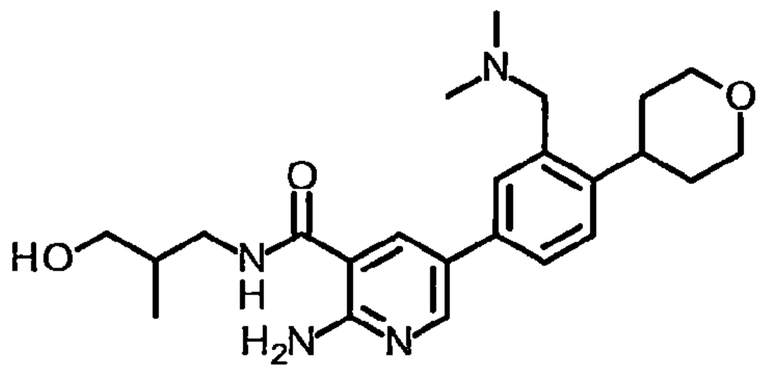


Co.109的合成：

【0348】將胺基丙醇（0.045 mL，0.59 mmol）添加至中間體**169**（0.15 g，0.422 mmol）、DIPEA（0.147 mL，0.84 mmol）、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽（0.121 g，0.63 mmol）、HOBt（0.086 g，0.63 mmol）在DCM（3.2 mL）和DMSO（1.5 mL）中的攪拌溶液中。將反應混合物在rt下攪拌過夜。為完成該反應，添加1.5當量的1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽、1.5當量的HOBt、1.4當量的胺基丙醇、2當量的DIPEA。在rt下14 h之後，將反應混合物用水（5 mL）和DCM（20 mL）稀釋。分離各層並且用DCM（3 x 5 mL）萃取水相。將有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由快速層析法（二氧化矽，梯度：0-100% DCM-DCM/MeOH（4/1））進行純化。收集所希望的級分並蒸發，產生Co. **109**（0.092 g，52%）。m.p.= 203°C

【0349】藉由類似的反應方案，已經製備了列於下表中的化合物：

化合物	結構	量	產率

化合物	結構	量	產率
Co. 110 從中間體 169 開始	 m.p.=272°C（MP50梅特勒-托利多）	0.060 g	35%
Co. 111 從中間體 169 開始	 m.p.=228°C（MP50梅特勒-托利多）	0.075 g	41%

分析部分

旋光度（OR）

【0350】在20°C或23°C下，在珀金埃爾默公司（Perkin Elmer）的341數位旋光計上，在λ = 589 nm（即，鈉D線）下，使用0.2 mL細胞（l = 1 dm）測量旋光度，並以$[\alpha]_D$（以g/100 mL溶劑計的濃度）給出。

LCMS（液相層析/質譜）

LCMS一般程序

【0351】使用LC泵、二極體陣列（DAD）或UV檢測器以及如在對應之方法中所指定的柱進行高效液相層析法（HPLC）測量。如果必要的話，包括其他檢測器（參見下文之方法表格）。

【0352】將來自柱的流帶至配置有大氣壓離子源的質譜儀（MS）。設置調諧參數（例如掃描範圍、停留時間等）以便獲得允許鑒定化合物的標稱單一

同位素分子量（MW）的離子在技術人員的知識內。利用適當的軟體進行數據獲取。

【0353】 藉由其實驗保留時間（R_t）和離子描述化合物。如果未在數據表中不同地指定，那麼報導的分子離子對應於$[M+H]^+$（質子化的分子）和/或$[M-H]^-$（去質子的分子）。在該化合物不是直接可電離的情況下，指定加合物類型（即$[M+NH_4]^+$、$[M+HCOO]^-$等）。對於具有多種同位素模式的分子（Br、Cl等）來說，報導的值係針對最低同位素質量獲得的值。獲得的所有結果具有通常與所使用之方法相關的實驗不確定性。

【0354】 在下文中，「MSD」意指質量選擇性檢測器，「DAD」為二極體陣列檢測器。

【0355】 表：LCMS方法代碼（以mL/min表示流量；以°C表示柱溫度（T）；以分鐘表示執行時間）。

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量 柱溫	執行時間
1	安捷倫（Agilent）：1100-DAD和MSD	YMC：Pack ODS-AQ（3 μm，4.6 x 50 mm）	A：在水中的HCOOH 0.1%，B：CH_3CN	在4.8 min內95% A至5% A，保持1 min，在0.2 min內返回至95% A。	2.6 35 60	6
2	安捷倫1290 Infinity DAD TOF-LC/MS G6224A	YMC-裝（YMC-pack）ODS-AQ C18（50 x 4.6 mm，3 μm）	A：在H_2O中的0.1% HCOOH B：CH_3CN	ISET 2V1.0模擬安捷倫泵 G1312A V1.0 從94.51% A開始，在4.8 min內至5% A，保持1.0 min，在0.2 min內至95% A	2.6 35	6

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量 柱溫	執行時間
3	沃特世（Waters）：Acquity UPLC® - DAD和Quattro Micro™	沃特世：BEH C18（1.7 µm，2.1 x 100 mm）	A：95% CH_3COONH_4 7 mM/5% CH_3CN，B：CH_3CN	84.2% A持續0.49 min，在2.18 min內至10.5% A，保持1.94 min，在0.73 min內返回至84.2% A，保持0.73 min。	0.343 40	6.2
4	沃特世：Acquity® H-Class - DAD和SQD2™	沃特世：BEH C18（1.7 µm，2.1 x 100 mm）	A：95% CH_3COONH_4 7 mM/5% CH_3CN，B：CH_3CN	在2.18 min內從84.2% A至10.5% A，保持1.96 min，在0.73 min內返回至84.2% A，保持0.73 min。	0.343 40	6.1
5	沃特世：Acquity® UPLC - DAD和Quattro™	沃特世HSS® T3（1.8 µm，2.1x100 mm）	A：CH_3COONH_4 7 mM 95%/CH3CN 5%，B：CH_3CN	99% A/1% B持續0.5 min，在3.5 min內至15% A，保持2 min，在0.5 min內返回至99% A/1% B，保持1.5 min。	0.35 40 40	8

熔點

【0356】對於許多化合物來說，用 DSC 1 STAR^{e}系統（來自梅特勒-托利多（方法 1）或梅特勒-托利多 MP50（方法 2）或科夫勒工作臺（方法 3））來確定熔點（m.p.）。使用 10°C/分鐘直至 350°C 的溫度梯度來測量熔點。藉由峰值給出熔點。

【0357】分析測量的結果示於表 3 中。

[表 3]：保留時間（R_t）以 min 計，$[M+H]^+$峰（質子化分子），LCMS 方法和 m.p.（熔點以°C 計）（n.d.意指未確定）。

化合物編號	R_t	$[M+H]^+$	LCMS 方法	m.p.（°C）	m.p.方法
1	2.03	419.3	3	218	1
2	2.02	420.3	3	> 300	2
6	1.53	430.2	1	196	2
9	1.44	415.2	1	218	2
10	1.42	415.2	1	n.d.	
11	1.79	403.3	3	245	2
12	1.59	403.3	3	196	2
13	1.20	398.1	1	257	2
14	1.46	399.1	1	263	2
15	1.60	399.1	1	> 300	2
16	1.35	375.1	1	265	2
17	2.10	435.2	3	n.d.	
18	2.09	444.2	3	n.d.	
19	2.08	468.2	3	n.d.	
20	2.34	407.2	3	n.d.	
21	1.76	434.2	3	n.d.	
22	2.16	432.2	3	192	1

化合物編號	R_t	$[M+H]^+$	LCMS 方法	m.p.（°C）	m.p.方法
23	1.78	390.1	3	223	1
24	1.92	431.2	3	218	1
25	1.90	401.2	3	238	1
26	1.90	402.3	3	201	2
27	1.82	437.2	1	> 300	2
28	n.d.	419.2	1	230	2
29	1.79	468.2	1	228	2
31	1.79	437.2	1	225	2
32	1.86	453.1	1	222	2
33	1.37	402.2	1	240	2
34	2.17	451.2	3	n.d.	
35	1.88	453.1	1	218	2
36	1.74	425.1	1	232	2
37	2.16	404.0	3	173	1
38	2.84	417.2	3	n.d.	
39	2.07	405.3	3	185	
40	2.13	471.6	4	n.d.	

化合物編號	R_t	$[M+H]^+$	LCMS方法	m.p.（°C）	m.p.方法
41	1.82	405.2	1	217	2
43	2.03	420	1	217	2
44	1.90	349.2	3	206	1
45	2.05	403.1	3	207	1
46	2.11	494.2	3	224	1
47	1.96	458.2	3	227	1
48	2.37	433.1	3	208	1
49	1.94	465.1	3	n.d.	
50	2.49	453.2	3	219	1
51	2.34	447.3	3	n.d.	
52	2.07	472.2 [M+CH_3CN]$^+$	3	222	1
53	2.21	393.1	3	219	1
54	1.86	391	3	n.d.	
55	1.67	454.5	4	n.d.	
56	1.44	417.5	4	n.d.	
57	1.47	417.5	4	n.d.	
58	2.57	455.5	4	216	1
59	2.55	455.5	4	215	1
60	1.85	360.1	3	n.d.	

化合物編號	R_t	$[M+H]^+$	LCMS方法	m.p.（°C）	m.p.方法
61	2.06	426.3	3	n.d.	
62	2.33	418.2	3	216	1
63	2.27	469.3	3	213	1
64	1.91	402.2	3	n.d.	
65	1.78	403	4	n.d.	
66	2.56	417.4	5	> 260	3
67	1.79	473.6	4	185	3
68	1.73	404.6	4	n.d.	
69	2.02	403.6	4	236	3
70	2.19	403.1	3	225	3
71	2.45	419.1	3	222	3
72	2.04	407.5	4	234	3
73	2.04	389.1	3	227	1
74	1.81	448.6	4	n.d.	
75	2.00	462.2	3	170	3
76	2.67	388	3	173	3
77	2.12	390.1	3	n.d.	
78	2.32	418.1	3	208	1
79	2.45	474.9 [M+CH_3CN]$^+$	3	176	1

化合物編號	R_t	$[M+H]^+$	LCMS方法	m.p.（°C）	m.p.方法
81	2.05	420.1	3	n.d.	
82	2.30	435.2	3	n.d.	
84	1.98	421.2	3	243	1
85	2.25	374	3	213	1
86	2.05	354	3	266	1
87	2.03	370	3	239	1
88	2.08	358	3	225	1
89	2.10	406.0 [M+CH_3CN]$^+$	3	258	1
90	2.11	435.2	3	246	1
92	2.46	449.2	3	209	1
94	2.46	449.2	3	205	1
95	1.91	408.4	3	223	2
96	1.37	449.4	1	237	2
98	2.11	496.4	3	n.d.	
99	2.41	435.1	3	222	1
100	1.94	467.1	3	n.d.	
101	1.99	405.1	3	n.d.	
102	1.80	456.2	3	n.d.	
105	2.25	435.2	3	n.d.	

化合物編號	R_t	$[M+H]^+$	LCMS方法	m.p.（°C）	m.p.方法
106	2.91	415.2	3	245	1
107	2.75-2.79	451.2	3	n.d.	
108	2.06	415.2	3	n.d.	
109	1.16	413.3	2	203	2
110	1.05	399.2	2	272	2
111	1.26	427.3	2	228	2
103a	2.55	451.3	3	n.d.	
103b	2.55	451.3	3	n.d.	
15a	1.97	508.3 [M+CH_3CN]$^+$	3	n.d.	
15b	1.97	467.2	3	n.d.	
15c	2.02	467.2	3	n.d.	
15d	2.02	467.2	3	n.d.	
1b	1.63	419	1	n.d.	
25b	1.89	401.2	3	n.d.	
5a	2.32	445.2	3	n.d.	
5b	2.32	445.1	3	n.d.	
7a	2.47	459.2	3	n.d.	
7b	2.46	459.2	3	n.d.	

化合物編號	R_t	$[M+H]^+$	LCMS方法	m.p.（°C）	m.p.方法
80a	2.05	417.2	3	n.d.	
80b	2.05	417.3	3	n.d.	
83a	2.17	431.4	3	n.d.	
83b	2.20	431.3	3	n.d.	

化合物編號	R_t	$[M+H]^+$	LCMS方法	m.p.（°C）	m.p.方法
8a	2.09	427.2	3	n.d.	
8b	2.08	427.2	3	n.d.	
93a	1.88	431.6	4	n.d.	
93b	1.89	431.6	4	n.d.	

NMR

【0358】如下進行一些NMR實驗：使用配備有具有z梯度的Bruker 5 mm BBFO探頭的Bruker Avance 500光譜儀，並且在針對質子的500 MHz和針對碳的125 MHz下操作。化學位移（d）以百萬分率（ppm）報告。J值以Hz表示。

【0359】如下進行一些NMR實驗：在環境溫度下（298.6 K）使用Bruker Avance III 400光譜儀，使用內部氘鎖，並且配備有具有z梯度的反向雙共振（^{1}H, ^{13}C, SEI）探頭，並且在針對質子的400 MHz下操作。化學位移（d）以百萬分率（ppm）報告。J值以Hz表示。

[表4]：^{1}H NMR結果

化合物編號	^{1}H NMR結果

化合物編號	^{1}H NMR 結果
1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28-8.37 (m, 2H), 7.76 (d, *J*=1.98 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=2.44 Hz, 1H), 7.52 (td, *J*=1.56, 5.11 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=2.06, 8.01 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.32 (t, *J*=7.78 Hz, 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.05-3.19 (m, 2H), 2.88 (td, *J*=7.67, 9.54 Hz, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.66-1.88 (m, 4H), 1.51-1.65 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, 1H)
25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 - 8.68 (m, 2H), 8.36 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 3H), 7.36 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.62 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H), 3.96 (br d, *J*=11.1 Hz, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 3.07-3.18 (m, 2H), 2.19 - 2.30 (m, 1H), 1.85 - 2.03 (m, 2H), 1.61 - 1.82 (m, 4H), 1.56 (br d, *J*=12.7 Hz, 1H)
41	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.32 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.12 (br s, 2H), 4.39 (br t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.88 - 4.02 (m, 5H), 3.49 (br t, *J*=11.3 Hz, 2H), 3.09 - 3.21 (m, 2H), 2.89 - 3.02 (m, 1H), 2.11 - 2.23 (m, 1H), 1.68 - 1.96 (m, 4H), 1.54 - 1.68 (m, 2H), 1.43 - 1.54 (m, 1H)

化合物編號	^{1}H NMR 結果
44	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.33 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.89 - 4.00 (m, 2H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 3.06 - 3.20 (m, 2H), 2.83 - 2.94 (m, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.08 - 2.22 (m, 1H), 1.66 - 1.90 (m, 4H), 1.50 - 1.65 (m, 2H), 1.44 (dq, *J*=11.7, 8.4 Hz, 1H)
73	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 8.32 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=5.7 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J*=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.96 (br dd, *J*=11.0, 3.5 Hz, 2H), 3.38 - 3.52 (m, 4H), 3.12 - 3.26 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.70 (qd, *J*=12.3, 3.8 Hz, 2H), 1.58 - 1.64 (m, 2H)
78	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.12 (dd, *J*=9.9, 2.7 Hz, 1H), 3.96 (td, *J*=10.7, 3.8 Hz, 2H), 3.76 (br d, *J*=9.5 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J*=10.9, 2.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.56 (m, 3H), 3.25 (d, *J*=10.4 Hz 1H), 3.10 - 3.19 (m, 1H), 2.97 (td, J=12, 2.8 Hz, 1H), 2.91 (d, *J*=11 Hz, 1H), 2.77 (br s, 1H), 1.79 (qd, *J*=12.3, 4.3 Hz, 1H), 1.60 - 1.73 (m, 2H), 1.56 (br d, *J*=12.6 Hz, 1H)

化合物編號	^{1}H NMR 結果
84	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.14 (br dd, *J*=9.8, 2.2 Hz, 1H), 3.89 - 4.02 (m, 5H), 3.78 (br d, *J*=10.7 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J*=10.7, 2.5 Hz, 1H), 3.46 - 3.59 (m, 3H), 3.25-3.35 (m, 1H, 部分被溶劑峰遮蔽), 3.15 - 3.23 (m, 1H), 2.88 - 3.02 (m, 2H), 2.72 (br s, 1H), 1.81 (qd, *J*=12.3, 4.3 Hz, 1H), 1.62 - 1.74 (m, 2H), 1.58 (br d, *J*=12.9 Hz, 1H)
94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 - 8.34 (m, 2H), 7.78 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.52 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 4.10 (br d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.91 - 4.01 (m, 2H), 3.68 (br dd, *J*=11.0, 2.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.64 (m, 1H), 3.51 (br t, *J*=11.1 Hz, 2H), 3.26 - 3.26 (m, 1H, 部分被溶劑峰遮蔽), 3.07 - 3.21 (m, 1H), 2.98 (br d, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.65 (m, 1H), 1.60 - 1.85 (m, 3H), 1.55 (br d, *J*=12.6 Hz, 1H), 1.09 (d, *J*=6.2 Hz, 3H)

藥理學部分

HPK1 激酶測定

【0360】 在桿狀病毒/昆蟲細胞表現系統中，產生了由具有 N-末端麩胱甘肽 S-轉移酶（GST）標籤的全長人 Hpk1 組成的重組融合蛋白。藉由麩胱甘肽 瓊脂糖親和層析從細胞裂解物中純化 GST-Hpk1 蛋白。使用 ADP Glo™ 激酶測定套組（kit）（普洛麥格公司（Promega），V9101）確定激酶抑制作用。藉由在二甲亞碸（DMSO）中進行連續稀釋來製備測試化合物，並將 0.1 μl 的每種稀釋液點樣到 384 孔白色 Proxiplate（珀金埃爾默公司，6008289）上。將含有 Hpk1

蛋白的 8 μl 激酶測定緩衝液（40 mM Tris pH 7.5、2 mM 二硫蘇糖醇（DTT）、0.05%牛血清白蛋白、5 mM $MgCl_2$）轉移到每個孔中，並在室溫下孵育 30-45 分鐘。藉由添加 2 μl 含 75 μM ATP 的激酶測定緩衝液來開始酶促反應。120 分鐘之後，藉由添加 3 μl 的 ADP Glo™試劑（普洛麥格公司，V9101）並在室溫下孵育 45 分鐘來停止反應。添加 6 μl 激酶檢測試劑（普洛麥格公司，V9101）並在室溫下孵育至少 20 分鐘後，將板轉移到 EnVision 讀板器（珀金埃爾默公司）上進行發光檢測，並確定 IC_{50} 值。

SLP76 磷酸化測定

【0361】藉由檢測在經工程化以表現 Hpk1 和 SLP76 的 HEK293 細胞的裂解液中的 S376 處的 SLP76 磷酸化，確定細胞中 Hpk1 的抑制作用。在細胞培養基中製備測試化合物的連續稀釋液，並將 20 μl 轉移到在 180 μl 培養基中的、含有 HEK293 細胞的 96 孔板的每個孔內。在 37°C/5% CO_2 下孵育 4 小時後，去除培養基，將板放在冰上，並用冷的最小必需培養基洗滌細胞，然後使細胞在冰上在 90 μl 冷的哺乳動物蛋白提取試劑（賽默科技公司（Thermo Scientific），78501）中裂解 30 分鐘。將細胞裂解物轉移至另一個 96 孔板，在 3000 rcf（4°C）下離心 10 分鐘，並將 30 μl 轉移至 96 孔高結合板（MSD，L15XB-3）中。在 4°C 下塗覆過夜後，去除細胞裂解物，用鹼性緩衝液（TBS，0.2%吐溫-20）洗滌孔，並在室溫下向每個孔中添加封閉液（含有 3% MSD 阻斷劑 A 的鹼性緩衝液），持續 1 小時。去除封閉液，用鹼性緩衝液洗滌孔，並添加在含有 1% MSD 阻斷劑的 25 μl 鹼性緩衝液中的檢測抗體（SLP76 pS376）至每個孔中。在室溫下孵育 2 h 後，去除檢測抗體，用鹼性緩衝液洗滌孔四次，添加 25 μl 在含有 1% MSD 阻斷劑 A 的鹼性緩衝液中的 SULFO 標籤標記的山羊抗兔二級抗體（MSD，R32AB-1）至每個孔中並在室溫下放置 1 小時。將孔用鹼性緩衝液洗滌 4 次，添加 150 μl 讀出緩衝液 T 至每個孔中，並在 Mesoscale 讀板器（MSD）中讀板。IC_{50}

值係藉由以下確定的：對從表現 Hpk1 和 SLP76 的 HEK293 細胞（用各種濃度的測試化合物處理）的裂解物中獲得的電化學發光訊號減去從僅表現 SLP76 的 HEK293 細胞獲得的訊號進行曲線擬合。

【0362】 表：HPK1 激酶測定和 SLP76 磷酸化測定的數據。Co. No.意指化合物編號。

化合物編號	生化 Hpk1（pIC_{50}）	pSLP76（HEK293）（pIC_{50}）
1	8.12	6.42
2	7.38	6.06
3	7.27	5.25
4	7.37	5.43
5a	7.99	6.11
5b	6.04	n.d.
7a	7.92	6.87
7b	5.71	5.14
8a	8.2	6.46
8b	6.87	5.16
9	7.37	5.67
10	8.18	6.55
11	7.45	5.3
12	6.95	5.13
13	6.73	5.05

化合物編號	生化 Hpk1（pIC_{50}）	pSLP76（HEK293）（pIC_{50}）
14	6.08	< 5
15	6.24	< 5
15a	5.03	< 5
15b	6.7	< 5
15c	6.2	< 5
15d	5.16	< 5
17	7.8	5.8
18	7.75	5.81
19	8.37	6.01
20	8.5	6.77
21	7.73	5.16
22	8.56	6.47
23	8.99	6.52
24	7.88	6.05
25	8.01	6.37

化合物編號	生化 Hpk1 (pIC_{50})	pSLP76 (HEK293) (pIC_{50})
25b	6.02	<5
26	8.69	6.61
27	8.24	6.62
28	7.99	6.5
29	7.42	5.22
30	7.55	6.31
31	7.69	5.98
32	7.55	5.73
33	7.84	5.64
34	7.76	5.74
35	8.09	6.17
36	8.1	6.16
37	8.14	6.19
38	8.12	5.89
39	8.63	6.56
40	8.05	5.96
41	8.34	6.21
42	7.61	5.7
43	7.67	< 5
44	8.03	6.47

化合物編號	生化 Hpk1 (pIC_{50})	pSLP76 (HEK293) (pIC_{50})
45	7.38	5.95
46	7.45	5.99
47	7.61	5.87
48	7.6	5.88
49	7.62	5.6
50	7.7	5.61
51	7.74	6.26
52	7.41	6.07
53	7.8	6.01
54	6.34	< 5
55	7.02	< 5
56	7.45	< 5
57	7.58	< 5
58	5.06	< 5
59	7.11	5.25
60	6.6	< 5
61	7.46	5.4
62	7.5	5.97
63	7.23	5.27
64	7.77	6.42

化合物編號	生化 Hpk1 (pIC_{50})	pSLP76 (HEK293) (pIC_{50})
65	7.57	5.92
66	7.07	< 5
67	7.33	5.78
68	8.2	5.85
69	6.5	n.d.
70	6.94	5.36
71	7.38	5.69
72	7.39	5.64
73	7.37	5.81
74	7.25	5.73
75	7.38	5.64
76	7.46	5.71
77	7.85	5.59
78	8.09	6.04
79	7.59	6.1
80a	7.84	6.07
80b	5.43	< 5
81	7.81	6.09
82	8.06	6.9
83a	7.35	5.87

化合物編號	生化 Hpk1 (pIC_{50})	pSLP76 (HEK293) (pIC_{50})
83b	5.24	n.d.
84	7.6	6.32
85	7.42	5.94
86	6.92	5.4
87	7.32	5.96
88	6.95	5.38
89	7.67	6.07
90	7.45	5.91
92	5.71	< 5
93a	6.79	5.34
93b	7.73	5.91
94	7.89	6.24
95	7.36	5.65
96	6.84	5.1
98	7.58	6.14
99	7.67	6.19
100	7.71	5.73
101	8.43	6.16
102	6.53	< 5
103a	8.11	5.71

化合物編號	生化 Hpk1 (pIC_{50})	pSLP76 (HEK293) (pIC_{50})
103b	6.22	< 5
104	7.23	5.1
105	6.42	<5
106	6.75	5.13

化合物編號	生化 Hpk1 (pIC_{50})	pSLP76 (HEK293) (pIC_{50})
107	6.08	n.d.
108	6.93	5.12
110	7.05	5.33
111	6.96	5.23

【符號說明】

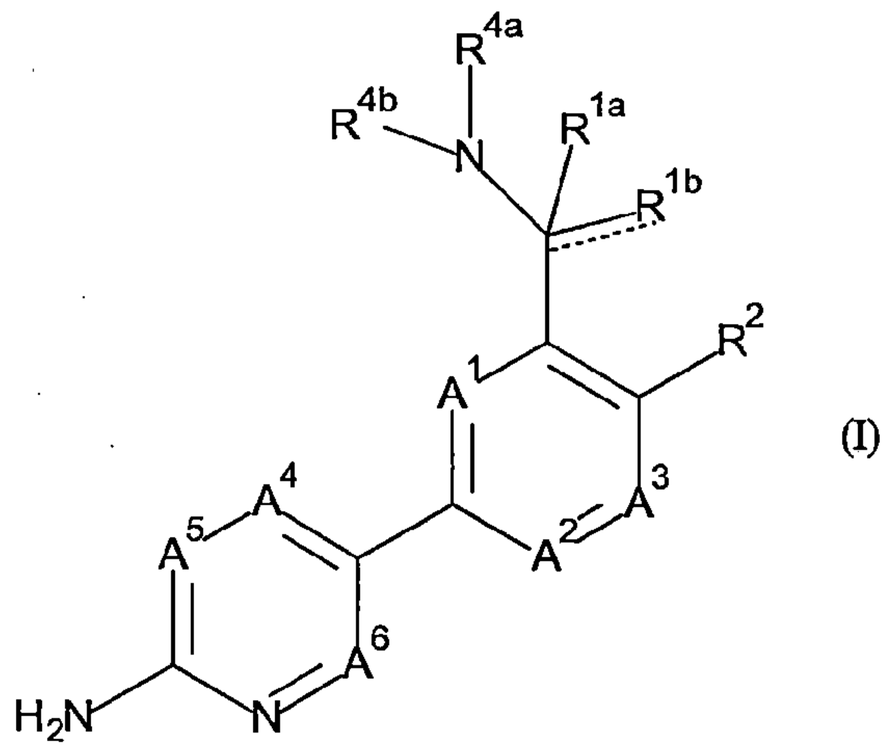
【0363】無

【生物材料寄存】

【0364】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (I) 之化合物



(I)

，

或其互變異構物或立體異構形式，其中

指向R^{1b}的虛線鍵係視需要的鍵，當R^{1b}和R^{4b}一起形成如本文所定義的單環或二環芳族雜環基時，可以存在該鍵；

A^1表示CH或N；A^2表示CH；A^3表示CH或N；

其條件係A^1和A^3中只有一個表示N；

A^4表示CH或N；A^5表示CR^{3a}；A^6表示CH；

R^{1a}表示氫；

R^{1b}表示氫或CH_3；

R^{4a}表示氫、C_{1-4}烷基或C_{3-6}環烷基；

R^{4b}表示氫、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基或

含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O和S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

或

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環5員芳族雜環基或單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員芳族或完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、$-O-R^7$、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-NR^{6c}R^{6d}$、$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在視需要的另外的氮原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

其條件係在R^{1b}和R^{4b}結合在一起的情況下，R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在；

或

R^{4a}和R^{4b}一起連同它們所附接的N-原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環5員芳族雜環基或單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員芳族或完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-S(=O)$_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在氮原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、S(=O)$_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

在R^{4a}和R^{4b}結合在一起的情況下，R^{1a}表示氫且R^{1b}表示氫；

R^2選自由以下組成之群組：氰基；鹵基；-C(=O)-$NR^{8a}R^{8b}$；

-CH_2-$NR^{8c}R^{8d}$；Het^b；-P(=O)-(C_{1-4}烷基)$_2$；-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基；-S(=O)(=NR^x)-C_{1-4}烷基；

視需要被1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{1-6}烷基：鹵基、-OH、氰基和-O-C_{1-4}烷基；

視需要被1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵基、-OH、氰基和-O-C_{1-4}烷基；以及

視需要被1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{3-6}環烯基：鹵基、-OH、氰基和-O-C_{1-4}烷基；

R^{3a}表示氫、鹵基、R^7、-O-R^7、氰基、-C(=O)-$NR^{6e}R^{6f}$、Het^a或視需要被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的苯基：鹵基、氰基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、被一個氰基取代的C_{1-4}烷基和被1個、2個或3個鹵基原子取代的C_{1-4}烷基；

Het^a表示各自含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環5員、6員或7員芳族雜環基或碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地

選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)($=NR^x$)；或

含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的二環6員至12員芳族或非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)($=NR^x$)；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或非芳族雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在氮原子上的所述單環或二環、芳族或非芳族雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}和R^{6f}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；視需要被一個-OR^5取代的C_{3-6}環烷基；以及

視需要被一個-OR^5取代的C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基的同一個碳原子上的兩個氫原子可以一起形成C_{3-6}環烷基；

R^5表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{8a}、R^{8c}和R^{8d}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；

視需要被一個-OH或-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-4}烷基；和視需要被一個-OH或-O-C_{1-4}烷基取代的C_{3-6}環烷基；

R^{8b}選自由以下組成的組：視需要被一個-OH或-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-4}烷基；和視需要被一個-OH或-O-C_{1-4}烷基取代的C_{3-6}環烷基；

或

R^{8a}和R^{8b}或R^{8c}和R^{8d}一起連同它們所附接的N-原子一起形成含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；其中在一個或多個碳原子上的所述單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、$-O-R^7$、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$、$-NR^{6c}R^{6d}$和$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$；

其中在氮原子上的所述單環完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$-S(=O)_2-R^7$、$-C(=O)-R^7$和$-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$；

每個Het^c獨立地表示含有1個、2個或3個雜原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

每個Het^d獨立地表示含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

Het^b表示含有1個、2個或3個雜原子的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；或

含有1個、2個或3個雜原子的二環6員至12員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或$S(=O)(=NR^x)$；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、非芳族雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-S(=O)$_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$和-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$；

其中在氮原子上的所述單環或二環非芳族雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、-S(=O)$_2$-R^7、-C(=O)-R^7和-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$；

每個R^7獨立地表示視需要被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵基、-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；或視需要被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵基、-OH、-O-C_{1-4}烷基和氰基；

每個R^x獨立地表示氫或C_{1-4}烷基；

或其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物或溶劑化物。

【請求項2】如請求項1所述之化合物，其中

指向R^{1b}的虛線鍵係視需要的鍵，當R^{1b}和R^{4b}一起形成如本文所定義的單環芳族雜環基時，可以存在該鍵；

A^1表示CH或N；A^2表示CH；A^3表示CH或N；

其條件係A^1和A^3中只有一個表示N；

A^4表示CH；A^5表示CR^{3a}；A^6表示CH；

R^{1a}表示氫；

R^{1b}表示氫；

R^{4a}表示氫或C_{1-4}烷基；

R^{4b}表示C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基或

含有1個、2個或3個氧原子的碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基；

或

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環5員芳族雜環基或單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：鹵基和R^7；

其條件係在R^{1b}和R^{4b}結合在一起的情況下，R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在；

或

R^{4a}和R^{4b}一起連同它們所附接的N-原子一起形成含有1個N-原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基；其中在一個或多個碳原子上的所述單環完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個取代基取代；

在R^{4a}和R^{4b}結合在一起的情況下，R^{1a}表示氫且R^{1b}表示氫；

R^2選自由以下組成之群組：氰基；Het^b；和視需要被1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{3-6}環烷基：鹵基和-O-C_{1-4}烷基；

R^{3a}表示鹵基、R^7、-O-R^7、氰基、-C(=O)-$NR^{6e}R^{6f}$、Het^a或視需要被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的苯基：鹵基和氰基；

Het^a表示各自含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環5員、6員或7員芳族雜環基或碳連接的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或

含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的二環6員至12員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N或O組成之群組；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或非芳族雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、$-O-R^7$、$-NR^{6c}R^{6d}$和Het^c；

其中在氮原子上的所述單環或二環、芳族或非芳族雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$-S(=O)_2-R^7$和$-C(=O)-R^7$；

R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}和R^{6f}各自獨立地選自由以下組成之群組：氫；和視需要被一個$-OR^5$取代的C_{1-4}烷基；

R^5表示氫；

每個Het^c獨立地表示含有1個、2個或3個氮原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基；

Het^b表示含有1個、2個或3個雜原子的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；或

含有1個、2個或3個雜原子的二環6員至12員非芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；

其中在氮原子上的所述單環或二環非芳族雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：$-S(=O)_2-R^7$和$-C(=O)-R^7$；

每個R^7獨立地表示視需要被1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代的C_{1-4}烷基：鹵基、-OH和氰基。

【請求項3】 如請求項1或2所述之化合物，其中

指向 R^{1b}的虛線鍵不存在；

A^1表示CH或N；A^2表示CH；A^3表示CH；

A^4表示CH；A^5表示CR^{3a}；A^6表示CH；

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)；

其中在一個碳原子上的所述單環完全飽和的雜環基可以被1個選自由以下組成之群組之取代基取代：鹵基和R^7；

其條件係R^{4a}表示氫；且R^{1a}表示氫；

R^2表示Het^b；

R^{3a}表示鹵基、氰基或Het^a；

Het^a表示含有1個、2個或3個雜原子的碳連接的單環5員、6員或7員芳族雜環基，每個雜原子獨立地選自由N、O或S組成之群組；其中所述S-原子可以被取代以形成S(=O)或$S(=O)_2$；

其中在一個碳原子上的所述單環芳族雜環基可以被鹵基取代基取代；

其中在一個氮原子上的所述單環芳族雜環基可以被R^7取代；

Het^b表示含有1個氧原子的單環4員、5員、6員或7員非芳族雜環基；

每個R^7表示C_{1-4}烷基。

【請求項4】 如請求項1所述之化合物，其中

R^{1b}和R^{4b}一起連同它們所附接的原子一起形成各自含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的單環5員芳族雜環基或單環4員、5員、6員或7員完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)(=NR^x)；或

含有1個N-原子和視需要1個或2個另外的雜原子的二環6員至12員芳族或完全飽和的雜環基，每個另外的雜原子獨立地選自由N、O、S組成之群組；其中所述視需要的S-原子可以被取代以形成S(=O)、$S(=O)_2$或S(=O)(=NR^x)；

其中在一個或多個碳原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個、2個或3個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：-OH、CN、鹵基、R^7、-O-R^7、-$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-$NR^{6c}R^{6d}$、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^c；

其中在視需要的另外的氮原子上的所述單環或二環、芳族或完全飽和的雜環基可以被總共1個或2個各自獨立地選自由以下組成之群組之取代基取代：R^7、$S(=O)_2$-R^7、-C(=O)-R^7、-C(=O)-$NR^{6a}R^{6b}$和Het^d；

其條件係R^{4a}表示氫；並且

R^{1a}表示氫或當指向R^{1b}的虛線鍵係鍵時R^{1a}不存在。

【請求項5】 如請求項1所述之化合物，其中該化合物選自化合物1-111，

其互變異構物和立體異構形式，

及其藥學上可接受的加成鹽、N-氧化物和溶劑化物。

【請求項6】 一種藥物組成物，該藥物組成物包含根據請求項1至5中任一項所述之化合物及藥學上可接受的載體或稀釋劑。

【請求項7】 一種用於製備如請求項6所述之藥物組成物之方法，該方法包括：將藥學上可接受的載體與治療有效量的如請求項1至5中任一項所述之化合物混合。

【請求項8】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或如請求項6所述之藥物組成物，用於作為藥物使用。

【請求項9】 如請求項1至5中任一項所述之化合物或如請求項6所述之藥物組成物，用於在預防或治療癌症和病毒感染中使用。

【請求項10】 如請求項9所述之用於在預防或治療癌症中使用的化合物或藥物組成物，其中癌症選自肺癌、黑色素瘤、頭頸癌、食道癌、膀胱癌和尿路上皮癌、肝癌、腎癌、前列腺癌和造血系統癌。

【請求項11】 如請求項9所述之用於在預防或治療慢性病毒感染中使用的化合物或藥物組成物。

【請求項12】 一種治療或預防選自癌症和病毒感染的障礙之方法，該方法包括向有需要的受試者施用治療有效量的如請求項1至5中任一項所述之化合物或如請求項6所述之藥物組成物。

【請求項13】 如請求項12所述之方法，其中該障礙係癌症。

【請求項14】 如請求項12所述之方法，其中該障礙係慢性病毒感染。