



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108697710 B

(45) 授权公告日 2022.02.18

(21) 申请号 201780007786.1

西蒙·理查德·格林 G·海恩德

(22) 申请日 2017.01.20

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108697710 A

代理人 黄登高

(43) 申请公布日 2018.10.23

(30) 优先权数据

16152416.0 2016.01.22 EP

16159651.5 2016.03.10 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.07.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/051150 2017.01.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/125530 EN 2017.07.27

(73) 专利权人 杨森制药有限公司

地址 比利时贝尔瑟

(72) 发明人 I·斯坦斯菲尔德

O·A·G·奎伊罗勒

V·S·邦塞勒特

格哈德·马克斯·格罗斯

埃德加·雅各比 L·米尔波尔

J·J·库拉戈维斯基

C·马克勒奥德 S·E·马恩

(51) Int.Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2009/158011 A1, 2009.12.30

WO 2010/042337 A1, 2010.04.15

审查员 包宁疆

权利要求书12页 说明书380页

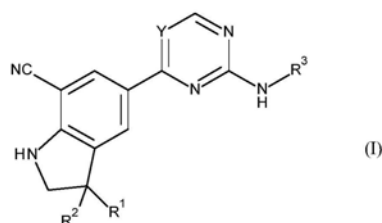
(54) 发明名称

作为NIK抑制剂的新颖的经取代的氨基吡啶
啉衍生物

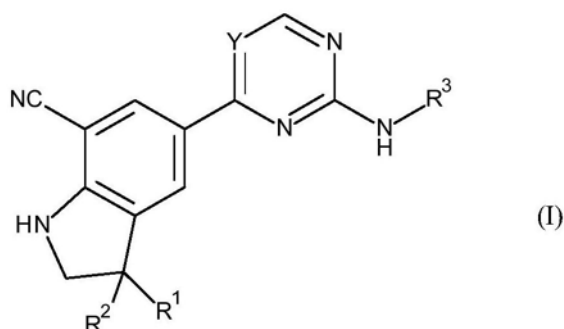
(57) 摘要

本发明涉及可用于在哺乳动物中进行治疗和/或预防的药物试剂,并且具体来说涉及NF- κ B诱导激酶(NIK-也称为MAP3K14)之抑制剂,该等抑制剂可用于治疗如下疾病,比如癌症、炎症障碍、代谢失调以及自体免疫疾病。本发明还针对包含此类化合物之药物组合物;并且针对此类化合物或药物组合物用于预防或治疗疾病之用途,该等疾病比如癌症、炎症障碍、包括肥胖症和糖

尿病之代谢失调、以及自体免疫疾病。



1. 一种具有式 (I) 之化合物、其互变异构体或立体异构形式:



其中

R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

Y 表示 CR^4 ;

R^4 表示氢或卤素;

R^5 表示卤素、 Het^{3a} 、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、或 $-OR^7$;

R^{6a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

R^{6b} 表示氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基; $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基; $-C(=O)-Het^4$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基; 被一个选自下组的取代基取代的 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基, 该组由以下各项组成: $-OH$ 和 $-NR^{16a}R^{16b}$; 或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基, 该组由以下各项组成: $-OH$ 和 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基;

R^7 表示氢、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C(=O)-R^9$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、 $-P(=O)_2-OH$ 、 $-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ 烷基- Ar^1 、或 $-C_{1-4}$ 烷基- Het^{3b} ;

R^{8a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

R^{8b} 表示氢、 C_{1-4} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

R^9 表示 C_{1-6} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-6} 烷基, 该组由以下各项组成: $-NH_2$ 、 $-COOH$ 和 Het^6 ;

R^{16a} 和 R^{16b} 各自独立地表示氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基, 该组由以下各项组成: 卤素; 氰基; C_{1-6} 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基; $-S(=O)(=N-R^{20a})-C_{1-4}$ 烷基; 被一个、两个或三个卤素原子取代的 $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ; C_{3-6} 环烷基; $-O-C_{3-6}$ 环烷基; Het^{1a} ; $-O-Het^{1b}$; R^{18} ; R^{21} ; $-P(=O)-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$; $-NR^{17a}R^{17b}$; 被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基; 被一个、两个或三个 $-OH$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基; 被一个 R^{13} 取代基 C_{1-4} 烷基; 被一个 R^{18} 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{2-6} 烯基; 被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; 和被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 炔基;

R^{10} 表示 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 或 Het^2 ;

R^{18} 表示含有一个、两个或三个 N-原子的 5-元芳香族环; 其中所述 5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

R^{21} 表示 3,6-二氢-2H-吡喃-4-基或 1,2,3,6-四氢-4-吡啶基, 其中 1,2,3,6-四氢-4-吡啶基在 N-原子上可以任选地被 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代;

Het^{1a}、Het^{1c}和Het^{1d}各自独立地表示4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;或表示6-至11-元二环的饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,该杂环基含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基或所述6-至11-元二环的饱和的杂环基在可能的情况下在一个、两个或三个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;并且

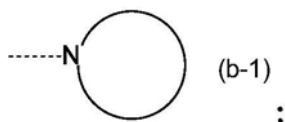
其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基或所述6-至11-元二环的饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、C₁₋₄烷基、氰基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)和-N(C₁₋₄烷基)₂;

Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}、Het⁴、Het⁷和Het⁸各自独立地表示4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}、Het⁴、Het⁷和Het⁸含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在可能的情况下在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;并且

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、C₁₋₄烷基、氰基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)和-N(C₁₋₄烷基)₂;

Het²表示具有式(b-1)之杂环基:



(b-1)表示N-连接的4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;或表示N-连接的6-至11-元二环的饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基和Het⁷;并且

其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、氰基、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂和C₁₋₄烷基-OH;

R^{11b}表示氢;Het^{1e};C₁₋₄烷基;-C₁₋₄烷基-Het⁵;-C₁₋₄烷基-Het⁸;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基,该组由以

下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;

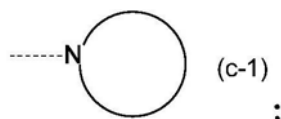
R¹³表示-O-C₁₋₄烷基、-C(=O)NR^{15a}R^{15b}、-NR^{19a}R^{19b}、C₃₋₆环烷基、Het^{1d}、或-C(=O)-Het^{1f};

R¹²表示-OH、-O-C₁₋₄烷基、-NR^{14a}R^{14b}、-C(=O)NR^{14c}R^{14d}、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基、-S(=O)(=N-R^{20b})-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、Ar²、或Het^{1c};

Ar¹表示任选地被一个羟基取代的苯基;

Ar²表示任选地被一个C₁₋₄烷基取代的苯基;

Het^{3a}、Het^{3b}、Het⁵、Het⁶和Het^{1f}各自独立地表示具有式(c-1)之杂环基:



(c-1)表示N-连接的4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基取代;并且

其中(c-1)在一个或两个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基;

R^{11a}、R^{14a}、R^{14c}、R^{15a}、R^{17a}和R^{19a}各自独立地表示氢或C₁₋₄烷基;

R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}、R^{17b}和R^{19b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;-C(=O)-C₁₋₄烷基;被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;被一个选自下组的取代基取代的-C(=O)-C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;或-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;

R^{20a}和R^{20b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;

p代表1或2;

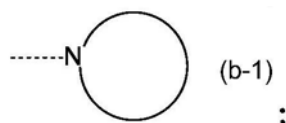
或其药学上可接受的加成盐。

2.如权利要求1所述的化合物,其中

R⁵表示Het^{3a}、-NR^{6a}R^{6b}、或-OR⁷;

R³表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基;C₁₋₆烷基;-O-C₁₋₄烷基;-C(=O)-R¹⁰;-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;-S(=O)(=N-R^{20a})-C₁₋₄烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的-O-C₁₋₄烷基;-O-C₁₋₄烷基-R¹²;C₃₋₆环烷基;-O-C₃₋₆环烷基;Het^{1a};-O-Het^{1b};R¹⁸;R²¹;-P(=O)-(C₁₋₄烷基)₂;-NH-C(=O)-C₁₋₄烷基;-NH-C(=O)-Het^{1g};-NR^{17a}R^{17b};被一个、两个或三个卤素原子取代的C₁₋₄烷基;被一个、两个或三个-OH取代基取代的C₁₋₄烷基;被一个R¹³取代的C₁₋₄烷基;被一个R¹⁸取代的C₁₋₄烷基;C₂₋₆烯基;和被一个R¹³取代的C₂₋₆烯基;

Het²表示具有式(b-1)之杂环基:



(b-1)表示N-连接的4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O、

S、S(=O)_p和N的另外的杂原子；或表示N-连接的6-至11-元二环的饱和的杂环基，该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环，任选地含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子；

其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下，所述一个或两个N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基取代；并且

其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：卤素、-OH、氰基、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂和C₁₋₄烷基-OH；

R^{11b}表示氢；Het^{1e}；C₁₋₄烷基；-C₁₋₄烷基-Het⁵；被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基，该组由以下各项组成：卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基；C₃₋₆环烷基；或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基，该组由以下各项组成：卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基；并且

R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}、R^{17b}和R^{19b}各自独立地表示氢；C₁₋₄烷基；C₃₋₆环烷基；或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基，该组由以下各项组成：卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基。

3. 如权利要求1所述的化合物，其中

R⁵表示卤素、-NR^{6a}R^{6b}、或-OR⁷；

R^{6a}表示氢；

R^{6b}表示-C(=O)-C₁₋₄烷基；或-S(=O)₂-C₁₋₄烷基；

R⁷表示氢、-C₁₋₄烷基-NR^{8a}R^{8b}、-C(=O)-R⁹、-S(=O)₂-OH、或-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄烷基-Ar¹；

R^{8a}表示氢；

R^{8b}表示C₃₋₆环烷基；

R³表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基，该组由以下各项组成：卤素；氰基；C₁₋₆烷基；-O-C₁₋₄烷基；-C(=O)-R¹⁰；-S(=O)₂-C₁₋₄烷基；-O-C₁₋₄烷基-R¹²；C₃₋₆环烷基；-O-C₃₋₆环烷基；Het^{1a}；-O-Het^{1b}；R¹⁸；-P(=O)-(C₁₋₄烷基)₂；-NH-C(=O)-C₁₋₄烷基；-NH-C(=O)-Het^{1g}；-NR^{17a}R^{17b}；被一个、两个或三个卤素原子取代的C₁₋₄烷基；被一个、两个或三个-OH取代基取代的C₁₋₄烷基；被一个R¹³取代的C₁₋₄烷基；被一个R¹³取代的C₂₋₆烯基；和被一个R¹³取代的C₂₋₆炔基；

R¹⁸表示含有一个、两个或三个N-原子的5-元芳香族环；其中所述5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：C₁₋₄烷基；

Het^{1a}、Het^{1c}和Het^{1d}各自独立地表示4-至7-元单环的饱和的杂环基，该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子；

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在可能的情况下在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、和被一个-O-C₁₋₄烷基取代的C₁₋₄烷基；并且

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：-OH、卤素、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基和-N(C₁₋₄烷基)₂；

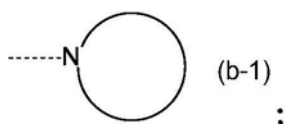
Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}、Het⁷和Het⁸各自独立地表示4-至7-元单环的饱和的杂环基，该杂环

基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}、Het⁷和Het⁸含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子;

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在可能的情况下在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基;并且

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH和卤素;

Het²表示具有式(b-1)之杂环基:



(b-1) 表示N-连接的4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O和N的另外的杂原子;或表示N-连接的6-至11-元二环的饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有一个或两个另外的N-原子;

其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基和Het⁷;并且

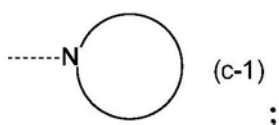
其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、氰基、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷基-OH;

R^{11b}表示Het^{1e};C₁₋₄烷基;-C₁₋₄烷基-Het⁵;-C₁₋₄烷基-Het⁸;被一个、两个或三个OH取代基取代的C₁₋₄烷基;或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基,该组由以下各项组成:卤素和-OH;

R¹²表示-OH、-O-C₁₋₄烷基、-NR^{14a}R^{14b}、-C(=O)NR^{14c}R^{14d}、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、Ar²、或Het^{1c};

Ar¹表示苯基;

Het⁵、Het⁶和Het^{1f}各自独立地表示具有式(c-1)杂环基:



(c-1) 表示N-连接的4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O和N的另外的杂原子;

其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基取代;并且

R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}、R^{17b}和R^{19b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;-C(=O)-C₁₋₄烷基;任选地被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;或-S(=O)₂-C₁₋₄烷基。

4. 如权利要求1或2所述的化合物,其中R⁵表示-NR^{6a}R^{6b}或-OR⁷;

R^{6a}表示氢;

R^{6b}表示-C(=O)-C₁₋₄烷基;或-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;

R^7 表示氢、 $-C(=O)-R^9$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、或 $-C(=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ 烷基- Ar^1 ;

R^9 表示 C_{1-4} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: $-NH_2$ 、 $-COOH$ 和 Het^6 ;

R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ; C_{3-6} 环烷基; $-O-C_{3-6}$ 环烷基; Het^{1a} ; $-O-Het^{1b}$; R^{18} ; $-P(=O)-(C_{1-4}烷基)_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$; 被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基; 被一个、两个或三个 $-OH$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基; 和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基;

R^{10} 表示 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 或 Het^2 ;

R^{18} 表示含有一个、两个或三个N-原子的5-元芳香族环;其中所述5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基;

Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 各自独立地表示4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子;

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在可能的情况下在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个 $-O-C_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基;并且

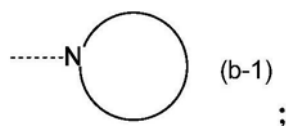
其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-OH$ 、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$;

Het^{1b} 、 Het^{1e} 、和 Het^{1g} 各自独立地表示4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述 Het^{1b} 、 Het^{1e} 和 Het^{1g} 含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子;

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在可能的情况下在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;并且

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个 $-OH$ 取代基取代;

Het^2 表示具有式(b-1)之杂环基:



(b-1)表示N-连接的4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个另外的N-原子;或表示N-连接的6-至11-元二环的饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有一个或两个另外的N-原子;

其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代;并且

其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-OH$ 、氰基和 C_{1-4} 烷基- $-OH$;

R^{11b} 表示 Het^{1e} ; C_{1-4} 烷基; $-C_{1-4}$ 烷基- Het^5 ; 被一个、两个或三个 $-OH$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基,该组由以下各项组成:卤素和-OH;

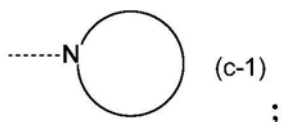
R¹³表示-O-C₁₋₄烷基、-C(=O)NR^{15a}R^{15b}、-NR^{19a}R^{19b}、C₃₋₆环烷基、Het^{1d}、或-C(=O)-Het^{1f};

R¹²表示-OH、-O-C₁₋₄烷基、-NR^{14a}R^{14b}、-C(=O)NR^{14c}R^{14d}、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、Ar²、或Het^{1c};

Ar¹表示苯基;

Ar²表示任选地被一个C₁₋₄烷基取代的苯基;

Het⁵、Het⁶和Het^{1f}各自独立地表示具有式(c-1)杂环基:



(c-1)表示N-连接的4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O和N的另外的杂原子;

其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基取代;

R^{11a}、R^{14a}、R^{14c}、R^{15a}和R^{19a}各自独立地表示氢或C₁₋₄烷基;

R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}和R^{19b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个-O-C₁₋₄烷基取代的C₁₋₄烷基。

5.如权利要求1或2所述的化合物,其中

R⁴表示氢;

R⁵表示-OR⁷;

R⁷表示氢或-C(=O)-R⁹;

R⁹表示C₁₋₄烷基;

R³表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基;C₁₋₆烷基;-O-C₁₋₄烷基;-C(=O)-R¹⁰;-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;-O-C₁₋₄烷基-R¹²;-O-C₃₋₆环烷基;-O-Het^{1b};-NH-C(=O)-Het^{1g};和被一个R¹³取代的C₁₋₄烷基;

R¹⁰表示-NR^{11a}R^{11b}或Het²;

Het^{1g}表示4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述Het^{1g}含有一个或两个N-原子;

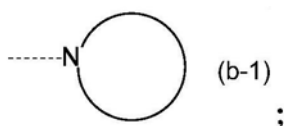
其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在可能的情况下在一个或两个环N-原子上可以任选地被C₁₋₄烷基取代基取代;

Het^{1b}表示4-至7-元单环的饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述Het^{1b}含有一个或两个N-原子;

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在可能的情况下在一个或两个环N-原子上可以任选地被C₁₋₄烷基取代基取代;并且

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在一个环C-原子上可以任选地被一个卤素取代基取代;

Het²表示具有式(b-1)之杂环基:



(b-1) 表示N-连接的4-至7-元单环的饱和的杂环基

其中 (b-1) 在一个C-原子上可以任选地被一个-OH取代基取代；

R^{11b} 表示 C_{1-4} 烷基；

R^{13} 表示 -O- C_{1-4} 烷基；

R^{12} 表示 -O- C_{1-4} 烷基；并且

R^{11a} 表示氢。

6. 如权利要求1或2所述的化合物，其中

R^4 表示氢；

R^5 表示 -OR⁷；

R^7 表示氢或 -C(=O)- R^9 ；

R^9 表示 C_{1-4} 烷基；

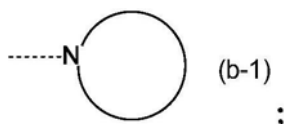
R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基，该组由以下各项组成：卤素；氰基； C_{1-6} 烷基；-O- C_{1-4} 烷基；-C(=O)- R^{10} ；-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基；-O- C_{1-4} 烷基- R^{12} ；-NH-C(=O)-Het^{1g}；和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{10} 表示 -NR^{11a}R^{11b} 或 Het²；

Het^{1g} 表示4-至7-元单环的饱和的杂环基，该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上，所述Het^{1g}含有一个或两个N-原子；

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在可能的情况下在一个或两个环N-原子上可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代基取代；

Het² 表示具有式 (b-1) 之杂环基：



(b-1) 表示N-连接的4-至7-元单环的饱和的杂环基

其中 (b-1) 在一个C-原子上可以任选地被一个-OH取代基取代；

R^{11b} 表示 C_{1-4} 烷基；

R^{13} 表示 -O- C_{1-4} 烷基；

R^{12} 表示 -O- C_{1-4} 烷基；并且

R^{11a} 表示氢。

7. 如权利要求1或2所述的化合物，其中

R^2 表示被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基；

R^4 表示氢；

R^5 表示 -OR⁷；

R^7 代表氢；并且

R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基，该组由以下各项组成：卤素；氰基；和 C_{1-6} 烷基。

8. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物, 其中

R^1 表示甲基;

R^2 表示甲基或 $-CH_2-OH$ 。

9. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物, 其中

R^4 是氢。

10. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物, 其中

R^5 表示 $-OR^7$; 并且

R^7 表示氢。

11. 如权利要求1或2所述的化合物, 其中

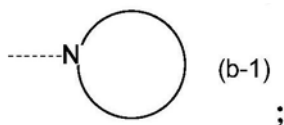
Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 各自独立地表示4-至7-元单环的饱和的杂环基, 该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O、S、 $S(=O)_p$ 和N的杂原子;

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在可能的情况下在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基, 该组由以下各项组成: $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基; 并且

其中所述4-至7-元单环的饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: $-OH$ 、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{烷基})$ 和 $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 。

12. 如权利要求1或2所述的化合物, 其中

Het^2 表示具有式(b-1)之杂环基:

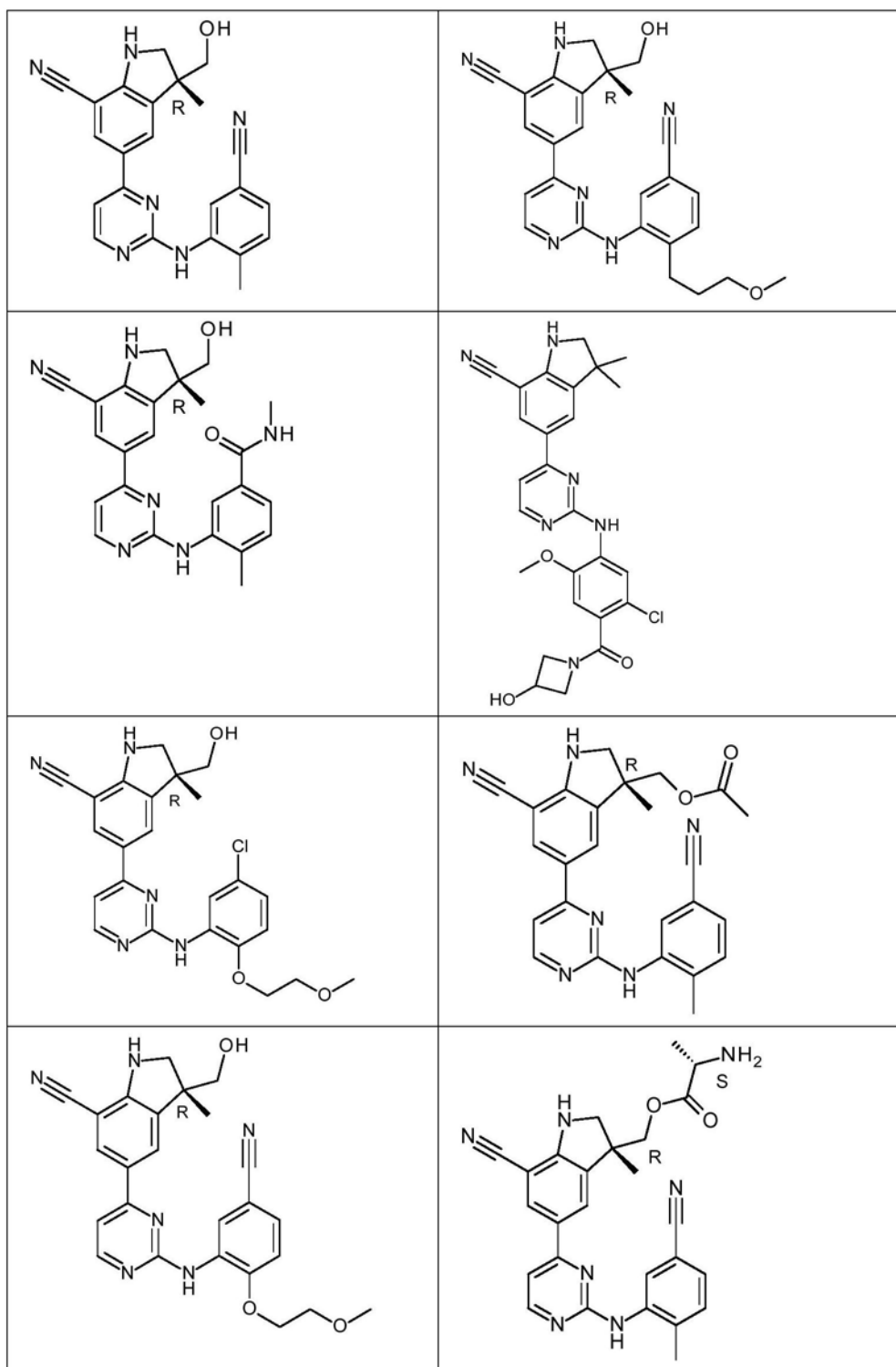


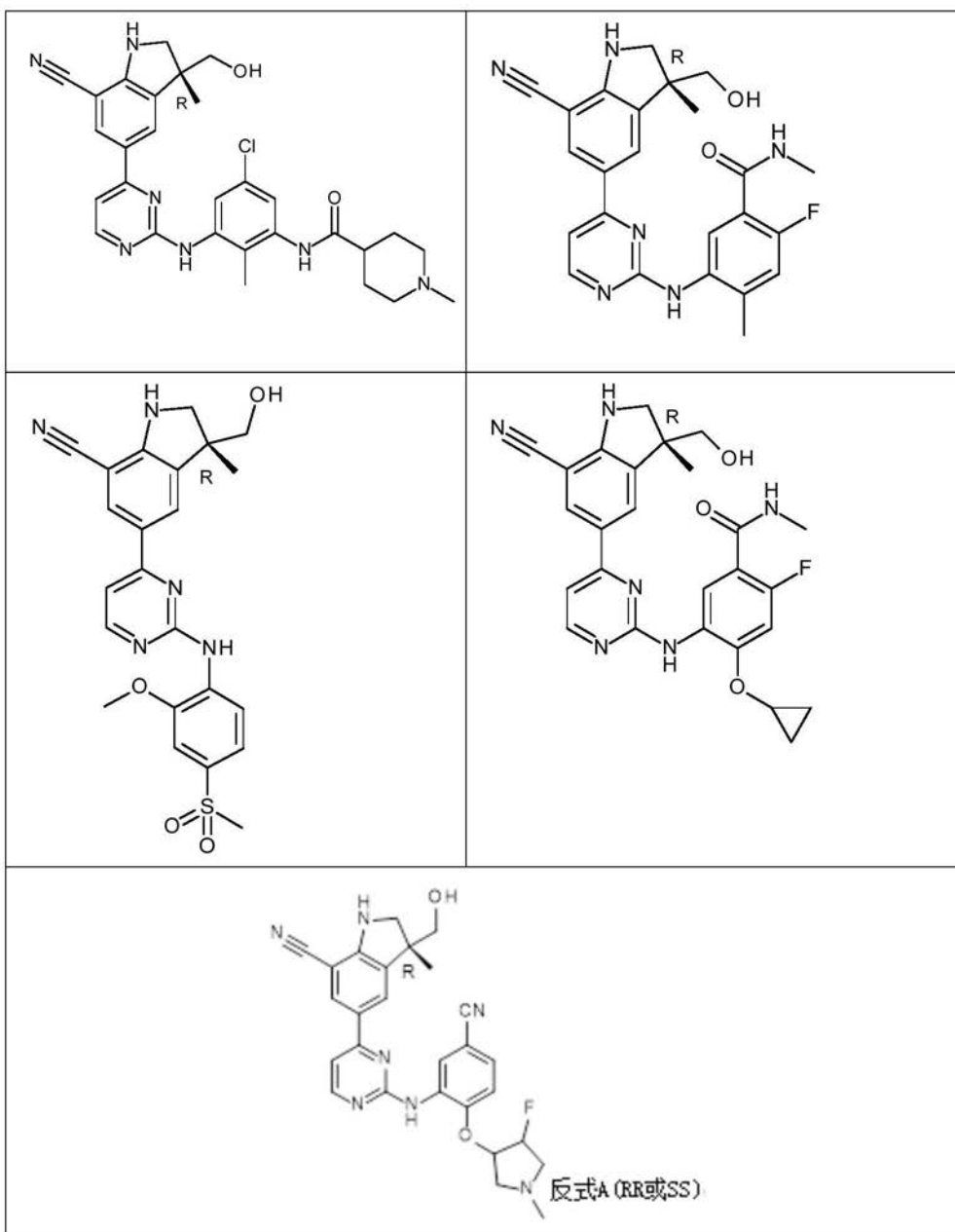
(b-1) 表示N-连接的4-至7-元单环的饱和的杂环基, 该杂环基任选地含有一个选自O、S、 $S(=O)_p$ 和N的另外的杂原子;

其中在(b-1)含有一个另外的N-原子的情况下, 所述N-原子可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代; 并且

其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、 $-OH$ 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 和 C_{1-4} 烷基- $-OH$ 。

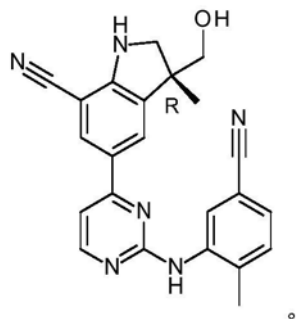
13. 如权利要求1所述的化合物, 其中该化合物选自





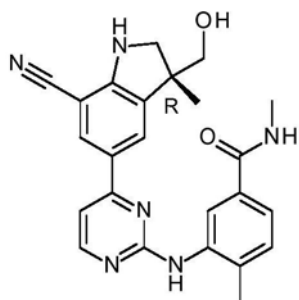
其互变异构体和立体异构形式、及其药学上可接受的加成盐。

14. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为



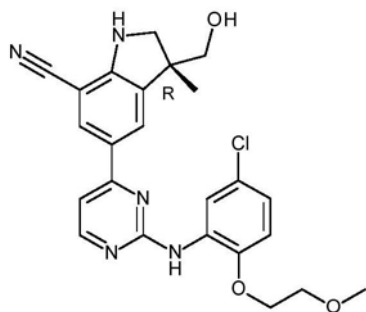
或其药学上可接受的加成盐。

15. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为



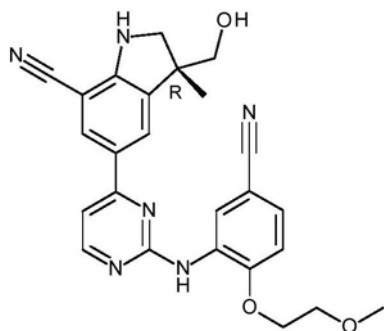
或其药学上可接受的加成盐。

16. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为



或其药学上可接受的加成盐。

17. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为



或其药学上可接受的加成盐。

18. 一种药物组合物,包含如权利要求1至17中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

19. 如权利要求1至17中任一项所述的化合物,用作药物。

20. 如权利要求1至17中任一项所述的化合物在制备用于预防或治疗癌症的药物中的应用。

21. 如权利要求20所述的应用,其中所述药物用于预防或者治疗B细胞恶性肿瘤。

22. 如权利要求21所述的应用,其中所述B细胞恶性肿瘤选自多发性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B-细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病。

23. 如权利要求18所述的药物组合物,用于预防或治疗癌症。

24. 如权利要求1至17中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防温血动物的细胞增生性疾病的药物中的应用,包括给予所述动物有效量的所述药物。

25. 如权利要求14-17中任一项所述的化合物在制备用于治疗血液恶性病的药物中的应用。

作为NIK抑制剂的新的经取代的氨基吡啶衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于在哺乳动物中进行治疗和/或预防之药物试剂,并且尤其涉及可用于治疗疾病(如癌症(特别是包括白血病、淋巴瘤和骨髓瘤的B细胞恶性肿瘤)、炎症障碍、包括肥胖症和糖尿病的代谢失调以及自体免疫疾病)的NF- κ B诱导激酶(NIK,也称为MAP3K14)抑制剂。本发明还针对包含此类化合物之药物组合物;并且针对此类化合物或药物组合物用于预防或治疗疾病之用途,该等疾病如癌症、炎症障碍、包括肥胖症和糖尿病的代谢失调以及自体免疫疾病。

背景技术

[0002] 本发明涉及可用于在哺乳动物中进行治疗和/或预防之药物试剂,并且具体说来涉及可用于治疗疾病(如癌症和炎症障碍)的NF- κ B诱导激酶(NIK-也称为MAP3K14)抑制剂。核因子- κ B(NF- κ B)系调节参与免疫应答、细胞增殖、细胞黏着、细胞凋亡以及癌发生的不同基因的表现之转录因子。NF- κ B依赖性转录活化系藉由连续事件(包括磷酸化和蛋白质降解)进行的紧密控制的信号传导途径。NIK系调节NF- κ B途径活化的丝氨酸/苏氨酸激酶。存在两种NF- κ B信号传导途径,即标准的和非标准的。NIK对于非标准信号传导途径系必不可少的,其中它使IKK α 磷酸化,导致p100部分蛋白水解;释放p52,然后p52与RelB杂二聚,易位到核并且介导基因表现。非标准途径仅由少数配体(如CD40配体、B-细胞活化因子(BAFF)、淋巴毒素 β 受体配体以及TNF相关的弱细胞凋亡诱导剂(TWEAK))活化,并且NIK已经显示为由该等配体活化途径所需。由于其关键作用,因此NIK表现受到紧密调节。在正常非刺激条件下,NIK蛋白质水平非常低,这系由于其与一系列TNF受体相关因子(TRAF2和TRAF3)的相互作用,该等因子系泛素连接酶并且引起NIK降解。相信当配体刺激非标准途径时,被活化的受体现在为TRAF而竞争,使TRAF-NIK复合物解离并且从而增加NIK水平。(杜和里奇蒙,细胞介素与生长因子评论,2010,21,213-226(Thu and Richmond,Cytokine Growth F.R.2010,21,213-226))

[0003] 研究已经显示,阻断癌细胞中的NF- κ B信号传导途径可以导致细胞停止增殖、死亡以及变得对其他抗癌疗法的作用更敏感。NIK的作用已经在血液恶性病和实体肿瘤的发病机制中得以显示。

[0004] NF- κ B途径在多发性骨髓瘤中失调,这系由于一系列不同的遗传异常导致标准和非标准途径的参与(阿努西塔(Annuziata)等人,癌细胞(Cancer Cell)2007,12,115-130;基茨(Keats)等人,癌细胞(Cancer Cell)2007,12,131-144;杰姆琴科(Demchenko),血液(Blood)2010,115,3541-3552)。骨髓瘤患者样品时常具有增加的NIK活性水平。这可能是由于染色体扩增、易位(易位产生已经丧失TRAF结合域的NIK蛋白质)、突变(在NIK的TRAF结合域中)或TRAF丧失功能的突变。研究者已经证实,骨髓瘤细胞系可以依赖于NIK而增殖;在该等细胞系中,如果NIK活性藉由shRNA或者化合物抑制而降低,那么这将导致NF- κ B信号传导和诱导细胞死亡的失败(阿努西塔2007(Annuziata 2007))。

[0005] 以一种类似方式,TRAF突变和NIK水平增加还已经在来自霍奇金氏淋巴瘤

(Hodgkin lymphoma, HL) 患者的样品中可见。同样, 来源于HL患者的细胞系的增殖对shRNA和化合物两者对NIK功能的抑制敏感(拉农可罗(Ranuncolo)等人, 血液(Blood), 第一版论文, 2012, DOI 10.1182/血液-2012-01-405951)。

[0006] NIK水平还在成人T细胞白血病(ATL)细胞中有所提高并且用shRNA靶向NIK减少体内ATL生长(斋腾(Saitoh)等人, 血液(Blood) 2008, 111, 5118-5129)。已经证实, 由黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤中藉由重复发生的易位t(11;18)(q21;q21)产生的API2-MALT1融合癌蛋白诱导NF- κ B诱导激酶(NIK)在精氨酸325处蛋白水解裂解。NIK裂解产生C末端NIK片段, 该片段保持激酶活性并且对蛋白酶体降解具有抗性(由于丧失TRAF结合区)。这种截短的NIK的存在产生了组成型非标准的NF- κ B信号传导、增强的B细胞黏附以及细胞凋亡抗性。因此, NIK抑制剂可以代表用于难治型t(11;18)阳性MALT淋巴瘤之新型治疗方法(罗斯贝克(Rosebeck)等人, 科学(Science) 2011, 331, 468-472)。

[0007] 由于B-细胞活化因子(BAFF)藉由与固有的B-淋巴细胞刺激剂(BLyS)配体相互作用而组成型活化, NIK在弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)细胞中异常积累。人类DLBCL细胞系和患者肿瘤样品中的NIK积累表明, 组成型NIK激酶活化很可能是参与异常淋巴瘤肿瘤细胞增殖的关键信号传导机制。生长测定显示, 使用shRNA来抑制GCB-和ABC-样DLBCL细胞中的NIK激酶蛋白表现可减少体外淋巴瘤细胞生长, 暗示NIK诱导的NF- κ B途径活化在DLBCL增殖中具有显著作用(范(Pham)等人, 血液(Blood) 2011, 117, 200-210)。更最近, 在人和犬DLBCL中已经表征了TRAF3中的功能缺失突变(布谢尔(Bushell)等人, 血液(Blood) 2015, 125, 999-1005)。

[0008] 最近, 在非经典NF κ B信号通路(TRAF2、TRAF3、NIK、BIRC3)中的类似突变在依鲁替尼(ibrutinib)难治型套细胞淋巴瘤细胞系中发现(拉阿尔(Rahal)等人, 自然医药(Nat Med) 2014, 1, 87-92)。

[0009] 如所提及, NIK在肿瘤细胞增殖中的作用并不限于血液细胞, 有报导称NIK蛋白水平在一些胰脏癌细胞系中是稳定的, 并且如血液细胞中所见, 该等胰脏癌细胞系的增殖易受NIK siRNA治疗所影响(仁科(Nishina)等人, 生物化学与生物物理学研究通讯(Biochem. Bioph. Res. Co.), 2009, 388, 96-101)。NF- κ B的组成型活化优先参与基底样亚型乳癌细胞系的增殖, 包括提高特定细胞系中的NIK蛋白质水平(山本(Yamamoto)等人, 癌症科学(Cancer Sci), 2010, 101, 2391-2397)。在黑色素瘤肿瘤中, NIK表现的组织微阵列分析揭露, 当与良性组织相比时, NIK表现存在统计上显著的提高。此外, 使用shRNA技术敲低NIK, 所得缺乏NIK的黑色瘤细胞系在鼠异种移植模型中展现出减少的增殖、增加的细胞凋亡、延迟的细胞周期进程以及减少的肿瘤生长(杜(Thu)等人, 癌基因(Oncogene) 2012, 31(20), 2580-92)。大量证据表明, NF- κ B通常在非小细胞肺癌组织标本和细胞系中被组成型活化。藉由RNAi使NIK缺乏诱导细胞凋亡并且影响非贴壁依赖性NSCLC细胞生长的效率。

[0010] 另外, 研究已经显示, NF- κ B控制许多参与发炎的基因的表现, 并且发现NF- κ B信号传导在许多发炎性疾病(如类风湿性关节炎、发炎性肠病、败血症和其他发炎性疾病)中系慢性活性的。因此, 能够抑制NIK并且从而减少NF- κ B信号传导途径的药物试剂对于治疗观察到NF- κ B信号传导过度活化的疾病和病症具有治疗效益。

[0011] 失调的NF- κ B活性与结肠发炎和癌症相关, 并且已经显示, 缺乏Nlrp12的小鼠非常易受结肠炎和结肠炎相关的结肠癌影响。在此情形下, 研究显示, NLRP12藉由其与NIK和

TRAF3的相互作用和对NIK和TRAF3的调节而充当NF- κ B途径的负调节剂,并且充当与发炎和发炎相关肿瘤发生相关的关键途径的检验点(艾伦(Allen)等人,免疫学(mmunity)2012,36,742-754)。

[0012] 肿瘤坏死因子(TNF)- α 响应于疾病(如类风湿性关节炎和发炎性肠病)中的发炎性刺激而分泌。在结肠上皮细胞和小鼠胚胎成纤维细胞中的一系列实验中,TNF- α 介导细胞凋亡和发炎,藉由非标准NF- κ B活化途径刺激发炎级联,导致核RelB和p52增加。TNF- α 诱导TRAF的泛素化,它与NIK相互作用,引起磷酸化NIK的水平增加(巴特查里亚(Bhattacharyya)等人,生物化学杂志(J Biol.Chem.)2011,285,39511-39522)。

[0013] 炎症应答系慢性阻塞性肺病(COPD)的关键组分,因此,已经显示,NIK在使革兰氏阴性细菌不可分型流感嗜血杆菌(*Hemophilus influenza*)感染之后的疾病恶化中起关键作用(秀人(Shuto)等人,美国科学院院报(PNAS),2001,98,8774-8779)。同样地,香烟烟雾(CS)含有多种反应性氧/氮物质、反应性醛以及酮,它们被视为慢性发炎性肺病(如COPD和肺癌)的发病机制的最重要原因中的一些。增加的NIK和p-IKK α 水平已经在患有COPD的吸烟者和患者的周边肺中观察到。另外,已经显示,内源NIK响应于CS或TNF α 而募集到促炎性基因的启动子位点以诱导组蛋白的翻译后修饰,从而修饰基因表现谱(钟(Chung)等人,公共科学图书馆期刊(PLoS ONE)2011,6(8):e23488.doi:10.1371/journal.pone.0023488)。shRNA筛选用于氧化应激诱导的细胞死亡的体外模型(作为COPD的模型)中来询问人类可药化基因组siRNA库以便鉴别调节细胞对应激的响应的基因。NIK在这种筛选中被鉴定为用以调节慢性肺病中的上皮细胞凋亡的潜在新型治疗标靶的基因之一(威世德(Wixted)等人,体外毒理学(Toxicol.In Vitro)2010,24,310-318)。

[0014] 糖尿病个体可能受一系列与发炎相关的另外的表现困扰。一种此类并发症系心血管疾病,并且已经显示,在糖尿病性主动脉组织中p-NIK、p-IKK- α/β 以及p-I κ B- α 的水平提高(比塔尔(Bitar)等人,生命科学(Life Sci),2010,86,844-853)。以类似方式,NIK已经显示经由涉及TRAF3的机制调节肾近端管状上皮细胞的促炎性应答。这表明NF- κ B非标准途径活化在调节肾管状上皮中糖尿病诱导的发炎中的作用(赵(Zhao)等人,实验糖尿病研究(Exp.Diabetes Res)2011,1-9)。同一组研究者已经显示,NIK在非标准NF- κ B途径活化中起关键作用,体外诱导骨骼肌胰岛素抗性,表明NIK可能是用于治疗与肥胖和2型糖尿病中的发炎相关的胰岛素抗性的重要治疗标靶(乔杜里(Choudhary)等人,内分泌学(Endocrinology)2011,152,3622-3627)。

[0015] NF- κ B系类风湿性关节炎(RA)中自体免疫和骨破坏的重要组分。缺乏功能性NIK的小鼠不具有周边淋巴结、具有缺陷性B和T细胞以及NF- κ B配体刺激的破骨细胞生成的受体活化剂受损。阿雅(Aya)等人(临床研究杂志(J.Clin.Invest.)2005,115,1848-1854)使用Nik-/-小鼠研究了NIK在发炎性关节炎的鼠模型中的作用。血清转移关节炎模型藉由预先形成的抗体引发,并且在接受者中仅需要完整的嗜中性粒细胞和补体系统。虽然Nik-/-小鼠具有等效于Nik+/+对照的发炎,但它们显示表现出较少关节周破骨细胞生成和较少骨侵蚀。相比之下,Nik-/-小鼠完全可抗抗原诱导的关节炎(AIA),该关节炎需要完整抗原呈递和淋巴细胞功能但不需要淋巴结。另外,将Nik+/+脾细胞或T细胞转移到Rag2-/-小鼠中赋予AIA易感性,而转移Nik-/-细胞则不。Nik-/-小鼠还抗在表现KRN T细胞受体和H-2g7的小鼠中产生的关节炎的遗传自发形式。同一组使用转基因小鼠(具有缺乏TRAF3结合域(NT3)

的NIK的OC谱系表现)来展示NIK的组成型活化在基础条件下和响应于炎性刺激的情况下都驱使破骨细胞生成和骨骼再吸收增加(杨(Yang)等人,公共科学图书馆期刊(PLoS ONE) 2010,5(11):e15383.doi:10.1371/journal.pone.0015383)。因此,这个组推断,NIK在炎性性关节的免疫和骨破坏性组分中系重要的,并且代表了用于该等疾病的可能治疗标靶。

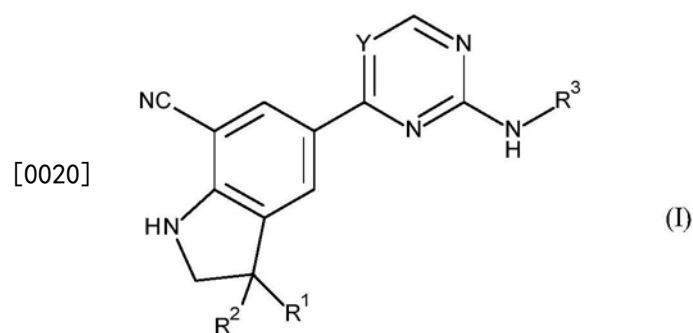
[0016] 还已经假设,操纵T细胞中NIK的水平可能具有治疗价值。降低T细胞中的NIK活性可以显著改善自体免疫应答和同种异体应答(如GVHD(移植物抗宿主疾病)和移植排斥)而不会像标准NF- κ B活化的抑制剂那样严重地损害免疫系统。

[0017] WO 2003030909描述了用于在癌症治疗中用作激酶抑制剂的由双环N-取代的2-和4-氨基嘧啶之制备。

[0018] WO 2002079197描述了4-芳基取代的2-嘧啶胺和2-吡啶胺,其可用作c-Jun N-末端激酶(JNK)和其他蛋白激酶的抑制剂。

发明内容

[0019] 本发明涉及新颖的具有式(I)之化合物、其互变异构体和立体异构形式,



[0021] 其中

[0022] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0023] R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0024] Y表示 CR^4 或N;

[0025] R^4 表示氢或卤素;

[0026] R^5 表示卤素、Het^{3a}、-NR^{6a}R^{6b}、或-OR⁷;

[0027] R^{6a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0028] R^{6b} 表示氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基;-C(=O)- C_{1-4} 烷基;-C(=O)-Het⁴;-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基;被一个选自下组的取代基取代的-C(=O)- C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-NR^{16a}R^{16b};或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基;

[0029] R^7 表示氢; C_{1-4} 烷基;- C_{1-4} 烷基-NR^{8a}R^{8b};-C(=O)-R⁹;-S(=O)₂-OH;-P(=O)₂-OH;-C(=O)-CH(NH₂)- C_{1-4} 烷基-Ar¹、或- C_{1-4} 烷基-Het^{3b};

[0030] R^{8a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0031] R^{8b} 表示氢; C_{1-4} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

[0032] R^9 表示 C_{1-6} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-6} 烷基,该组由以下各项组成:-NH₂;-COOH和Het⁶;

[0033] R^{16a} 和 R^{16b} 各自独立地表示氢; C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0034] R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基; $-S(=O)(=N-R^{20a})-C_{1-4}$ 烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的 $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ; C_{3-6} 环烷基; $-O-C_{3-6}$ 环烷基;Het^{1a}; $-O-Het^{1b}$; R^{18} ; R^{21} ; $-P(=O)-(C_{1-4}烷基)_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基$; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$; $-NR^{17a}R^{17b}$;被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基;被一个、两个或三个-OH取代基取代的 C_{1-4} 烷基;被一个 R^{13} 取代基 C_{1-4} 烷基;被一个 R^{18} 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{2-6} 烯基;被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基;和被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 炔基;

[0035] R^{10} 表示-OH、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 或Het²;

[0036] R^{18} 表示含有一个、两个或三个N-原子的5-元芳香族环;其中所述5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

[0037] R^{21} 表示3,6-二氢-2H-吡喃-4-基或1,2,3,6-四氢-4-吡啶基,其中1,2,3,6-四氢-4-吡啶基在N-原子上可以任选地被 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代;

[0038] Het^{1a}、Het^{1c}和Het^{1d}各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O、S、 $S(=O)_p$ 和N的杂原子的;或6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合的、螺和桥接的环,该杂环基含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、 $S(=O)_p$ 和N的杂原子;

[0039] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基或所述6-至11-元二环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个、两个或三个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和 $-O-C_{1-4}$ 烷基;并且

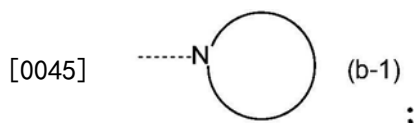
[0040] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基或所述6-至11-元二环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}烷基)$ 和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$;

[0041] Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}、Het⁴、Het⁷和Het⁸各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}、Het⁴、Het⁷和Het⁸含有一个或两个各自独立地选自O、S、 $S(=O)_p$ 和N的杂原子;

[0042] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和 $-O-C_{1-4}$ 烷基;并且

[0043] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}烷基)$ 和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$;

[0044] Het²表示具有式(b-1)之杂环基:



[0046] (b-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有选自O、S、S

(=O)_p和N的一个另外的杂原子,或表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的一个或两个另外的杂原子;

[0047] 其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基和Het⁷;并且

[0048] 其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、氰基、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂和C₁₋₄烷基-OH;

[0049] R^{11b}表示氢;Het^{1e};C₁₋₄烷基;-C₁₋₄烷基-Het⁵;-C₁₋₄烷基-Het⁸;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;

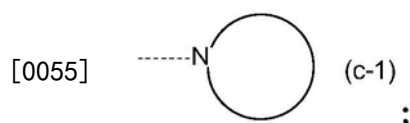
[0050] R¹³表示-O-C₁₋₄烷基、-C(=O)NR^{15a}R^{15b}、-NR^{19a}R^{19b}、C₃₋₆环烷基、Het^{1d}、或-C(=O)-Het^{1f};

[0051] R¹²表示-OH、-O-C₁₋₄烷基、-NR^{14a}R^{14b}、-C(=O)NR^{14c}R^{14d}、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基、-S(=O)(=N-R^{20b})-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、Ar²、或Het^{1c};

[0052] Ar¹表示任选地被一个羟基取代的苯基;

[0053] Ar²表示任选地被一个C₁₋₄烷基取代的苯基;

[0054] Het^{3a}、Het^{3b}、Het⁵、Het⁶和Het^{1f}各自独立地表示具有式(c-1)之杂环基:



[0056] (c-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0057] 其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基取代;并且

[0058] 其中(c-1)在一个或两个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基;

[0059] R^{11a}、R^{14a}、R^{14c}、R^{15a}、R^{17a}和R^{19a}各自独立地表示氢或C₁₋₄烷基;

[0060] R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}、R^{17b}和R^{19b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;-C(=O)-C₁₋₄烷基;被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;被一个选自下组的取代基取代的-C(=O)-C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;或-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;

[0061] R^{20a}和R^{20b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;

[0062] p代表1或2;

[0063] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0064] 本发明还涉及药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的具有式(I)之化合物,

其药学上可接受的加成盐、或溶剂化物,以及药学上可接受的载体和赋形剂。

[0065] 此外,本发明涉及具有式(I)化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物用作药物;并且涉及具有式(I)化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗或预防癌症、炎症障碍、自体免疫疾病以及代谢失调(如糖尿病和肥胖症)。

[0066] 在一个特定实施方式中,本发明涉及具有式(I)化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物用于治疗或预防血液恶性肿瘤或实体肿瘤。

[0067] 在一个特定实施方式中,所述血液恶性肿瘤选自下组,该组由以下各项组成:多发性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T-细胞白血病、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、弥漫性大B-细胞淋巴瘤以及套细胞淋巴瘤。在本发明的另一个特定实施方式中,该实体肿瘤选自下组,该组由以下各项组成:胰脏癌、乳癌、黑色素瘤以及非小细胞肺癌。

[0068] 本发明还涉及具有式(I)化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物与另一种药物试剂的组合之用途,用于治疗或预防癌症、炎症障碍、自体免疫疾病以及代谢失调(如糖尿病和肥胖症)。

[0069] 此外,本发明涉及用于制备根据本发明的药物组合物之方法,其特征在于药学上可接受的载体与治疗有效量的具有式(I)化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物紧密地混合。

[0070] 本发明还涉及包含具有式(I)化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物以及另外的药物试剂之产品,作为用于同时、分开或顺序地用于治疗或预防癌症、炎症障碍、自体免疫疾病以及代谢失调(如糖尿病和肥胖症)之组合制剂。

[0071] 此外,本发明涉及治疗或预防温血动物的细胞增生性疾病之方法,该方法包括向所述动物给予有效量的如在此定义的具有式(I)化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物、或者如在此定义的药物组合物或组合。

[0072] 本发明的一些化合物可以在体内代谢为更具活性的形式(前药)。

具体实施方式

[0073] 如在此所用的术语‘卤基’或‘卤素’代表氟、氯、溴以及碘。

[0074] 如在此所用的前缀‘C_{x-y}’ (其中x和y系整数)系指一个给定基团中碳原子的数目。因此,C₁₋₆烷基含有从1到6个碳原子,C₃₋₆环烷基含有从3到6个碳原子,等等。

[0075] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C₁₋₄烷基’代表具有从1到4个碳原子的直链或支链饱和烃基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0076] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C₁₋₆烷基’代表一个具有从1到6个碳原子的直链或支链饱和烃基,如关于C₁₋₄烷基定义的基团以及正戊基、正己基、2-甲基丁基等。

[0077] 如在此作为基团或基团的一部分使用的术语“C₂₋₆烯基”代表含有从2到6个碳原子并且含有碳-碳双键的直链或支链烃基,诸如但不限于:乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-丙烯-2-基、己烯基等。

[0078] 如在此用作基团或基团的一部分的术语“C₂₋₆炔基”代表具有从2至6个碳原子并且含有碳碳三键的直链或支链烃基。

[0079] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C₃₋₆环烷基’代表具有从3到6个碳原子的环状饱和烃基,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0080] 通常,每当术语“取代的”用于本发明时,除非另外指明或从上下文系清楚的,它意为指明在使用“取代的”的表述中指示的原子或基团上的一个或多个氢(特别是从1至4个氢、更特别是从1至3个氢、较佳的是1或2个氢、更佳的是1个氢)被选自所指示组的选择项替代,其条件系未超过正常的化合价,并且该取代导致了化学稳定的化合物(即足够稳健以承受从反应混合物分离至有用的纯度并且足够稳健以承受被配制到治疗剂中的化合物)。

[0081] 取代基和/或变量的组合系可容许的,只要这样的组合产生化学上稳定化合物即可。“稳定化合物”意欲指示足够稳健以经受住从反应混合物分离到适用纯度程度和配制为治疗剂的化合物。

[0082] 技术人员将理解术语“任选地取代的”系指使用“任选地取代的”表示的原子或基团可以是或可以不是取代的(这分别表示取代的或未取代的)。

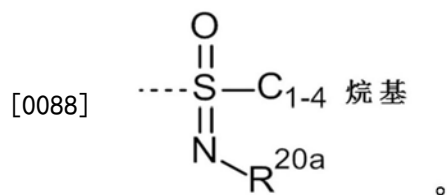
[0083] 当一个部分上存在两个或更多个取代基时,在可能情况下并且除非另外指明或上下文中是明确的,该等取代基可以取代相同原子上的氢,或者该等取代基可以取代在该部分不同原子上的氢原子。

[0084] 对于本领域技术人员显而易见的是,除非另有说明或从上下文可以清楚,否则杂环基基团上的取代基可以替代环碳原子上或环杂原子上的任何氢原子(例如氮原子上的氢可以被取代基替代),例如在饱和杂环基基团或如 R^{18} 的定义中所使用的5-元芳香族环中。

[0085] $C(=O)$ 或 $C(=O)$ 代表羰基部分。

[0086] $S(=O)_2$ 或 SO_2 表示磺酰基部分。

[0087] 技术人员将会理解 $-S(=O)(=N-R^{20a})-C_{1-4}$ 烷基对应于



[0089] 在本发明的上下文中,如果没有另外说明‘饱和’意指‘完全饱和’。

[0090] 如果没有另外说明, Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 可以藉由任何可用的环碳或环氮原子适当地附接至具有式(I)分子的剩余部分。

[0091] 如果没有另外说明,含有一个、两个或三个N-原子的5-元芳香族环(如在 R^{18} 的定义中所提及的)可以藉由任何可用的环碳或环氮原子附接至具有式(I)分子的剩余部分。

[0092] 可明确的是,在饱和的环部分中在两个环碳原子上被一个取代基取代的情况下,总共两个碳连接的取代基存在于该饱和的环部分(在各自碳原子上一个取代基)上。

[0093] 可明确的是,在饱和的环部分中在两个环碳原子上被两个取代基取代的情况下,总共四个碳连接的取代基存在于该饱和的环部分(在各自碳原子上两个取代基)上。

[0094] 可明确的是,在饱和的环部分中在三个环碳原子上被两个取代基取代的情况下,总共六个碳连接的取代基存在于该饱和的环部分(在各自碳原子上两个取代基)上。

[0095] 可明确的是,在饱和的环部分中在两个环N-原子上被一个取代基取代的情况下,总共两个N连接的取代基存在于该饱和的环部分(在各自N-原子上一个取代基)上。

[0096] 可明确的是,在可能的情况下饱和的环部分可以在碳原子和N-原子上都具有取代基,除非另有说明或者从上下文中清楚。

[0097] 在本发明的上下文中,二环饱和的杂环基基团包括稠合的、螺的和桥接的饱和杂

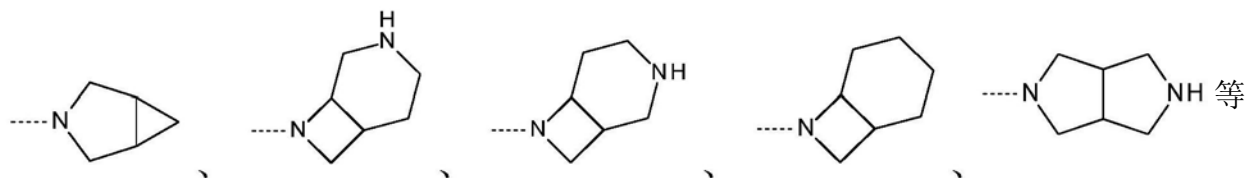
环。

[0098] 稠合的二环基团系共享两个原子和在该等原子之间的键的两个环。

[0099] 螺二环基团系在单个原子处连接的两个环。

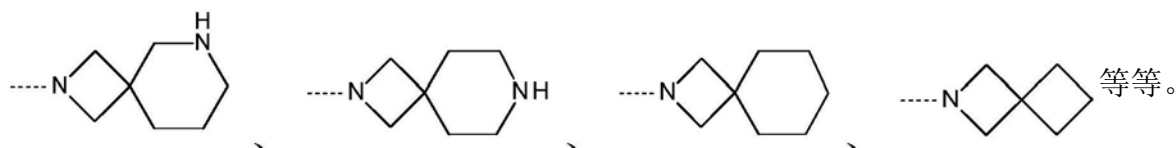
[0100] 桥接的二环基团系共享两个以上原子的两个环。

[0101] N-连接的6-至11-元稠合的二环饱和杂环基基团的实例包括但不限于

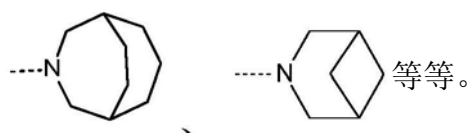


等。

[0102] N-连接的6-至11-元螺二环饱和杂环基基团实例包括但不限于



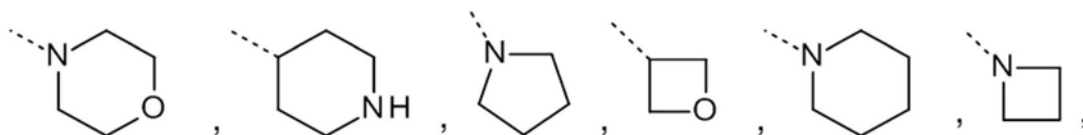
[0103] N-连接的6-至11-元桥接的二环饱和杂环基基团实例包括但不限于



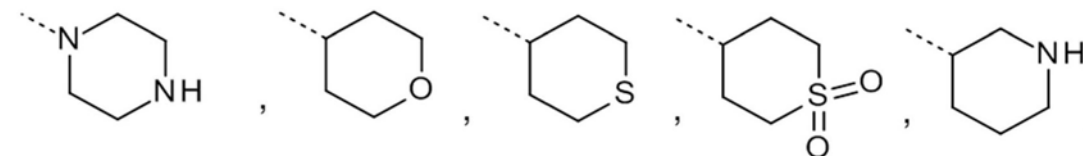
[0104] 技术人员将认识到, Het^{1a}、Het^{1c}和Het^{1d}的定义也包括C-连接的二环(藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分)。

[0105] 应当理解的是,在可能的情况下,根据任何实施方式,上文提及的示例性二环饱和杂环基基团在碳和/或氮原子上可以任选地被取代。

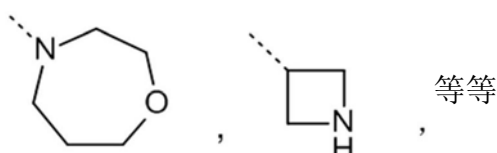
[0106] 含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子的4-至7-元单环饱和的杂环基部分的非限制性实例(如在Het^{1a}、Het^{1c}和Het^{1d}中的定义)如下所示:



[0107]



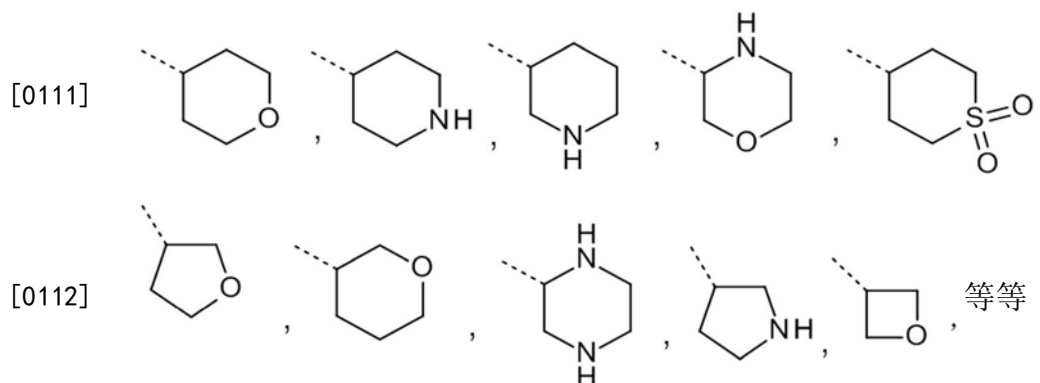
[0108]



[0109] 在可能的情况下,它们中的每个在根据任何实施方式的碳和/或氮原子上可以任选地被取代。

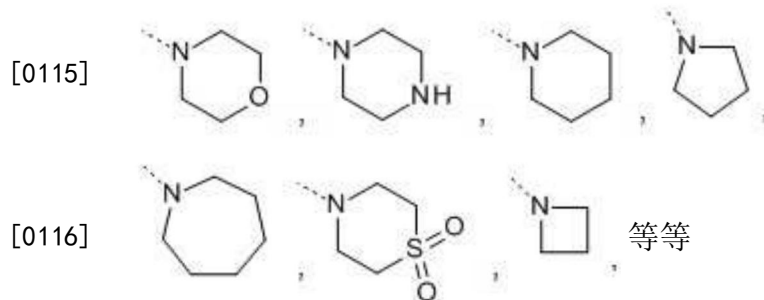
[0110] 藉由任何可用的环碳原子(C-连接)附接至具有式(I)之分子的剩余部分上并且含

有一个或两个独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子的4-至7-元单环饱和的杂环基部分的非限制性实例(如在Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}、Het⁴、Het⁷和Het⁸中的定义中)如下所示:



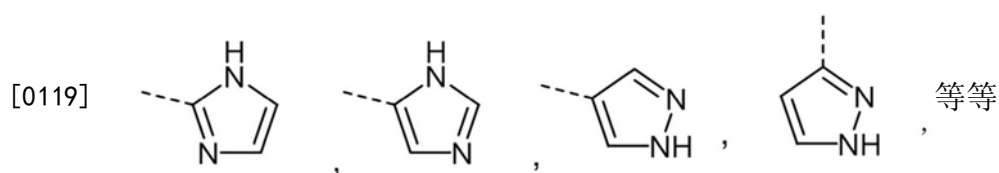
[0113] 在可能的情况下,它们中的每个在根据任何实施方式的碳和/或氮原子上可以任选地被取代。

[0114] 任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子的N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基部分的非限制性实例(如在(b-1)和(c-1)中的定义)如下所示:



[0117] 在可能的情况下,它们中的每个在根据任何实施方式的碳和/或氮原子上可以任选地被取代。

[0118] 如在R¹⁸的定义中提及的含有一个、两个或三个N-原子的5员芳香族环的非限制性实例如下所示:



[0120] 在可能的情况下,它们中的每个在根据任何实施方式的碳和/或氮原子上可以任选地被取代。

[0121] 每当取代基由化学结构表示时,“---”代表连接到式(I)分子的剩余部分的键。

[0122] 画在环系统中的线(例如“---”)指示该键可以附接至任何适合的环原子。

[0123] 当任何变量在任何成分中出现多于一次时,每条定义系独立的。

[0124] 当任何变量在任何式(例如式(I))中出现多于一次时,每条定义系独立的。

[0125] 如在此所用,术语“受试者”系指系或已经系治疗、观察或实验的对象的动物,较佳的是哺乳动物(例如猫、狗、灵长类动物或人类),更佳的是人类。

[0126] 如在此所用,术语“治疗有效量”意指活性化合物或药物试剂的引发组织系统(动物或人类)的生物或医药应答的量,该生物或医药应答正为研究者、兽医、医药医生或其他

临床医生所寻求,包括所治疗的疾病或障碍的症状的减轻或逆转。

[0127] 术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及任何直接或间接由指定量的指定成分的组合产生的产品。

[0128] 如在此所用,术语“治疗”旨在系指其中可能减缓、中断、遏制或阻止疾病的进展的所有过程,但未必指示所有症状都全部消除。

[0129] 如在此所用,术语“(本)发明的一种或多种化合物”或“根据(本)发明的一种或多种化合物”意指包括具有式(I)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0130] 如在此所用,任何具有仅仅显示为实线并且不显示为实楔形键或虚楔形键的键的式,或者另外表示为围绕一个或多个原子具有特殊构型(例如R,S)的式,考虑每种可能的立体异构体,或者两种或更多种立体异构体的混合物。

[0131] 在上文和下文中,术语“一种或多种具有式(I)化合物”意指包括其互变异构和其立体异构体形式。

[0132] 在上文或下文中,术语“立体异构体”、“立体异构形式”或“立体化学异构形式”可互换使用。

[0133] 本发明包括本发明的化合物呈纯立体异构体形式或呈两种或更多种立体异构体的混合物形式的所有立体异构体。

[0134] 对映异构体系作为彼此的不可重迭镜像的立体异构体。对映异构体对的1:1混合物系外消旋体或外消旋混合物。

[0135] 阻转异构体(Atropisomer)(或阻转异构体(atropoisomer))系具有特定空间构型的立体异构体,该特定空间构型由大位阻所致的围绕单键受限制的旋转所产生。式(I)化合物的所有阻转异构形式意欲包括在本发明的范围内。

[0136] 非对映体(或非对映异构体)为非对映体的立体异构体,即它们不以镜像形式相关。如果化合物含有双键,那么取代基可以呈E或Z构型。

[0137] 在二价环饱和的或部分饱和的基团上的取代基可以具有顺式-(cis-)或反式-(trans-)构型,例如,如果化合物包含双取代的环烷基,则取代基可以处于顺式或反式构型。

[0138] 因此,本发明包括对映异构体、阻转异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体以及其混合物,只要化学上可能即可。

[0139] 所有那些术语(即对映异构体、阻转异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体以及其混合物)的含义为熟练的人员所已知。

[0140] 绝对构型系根据嵌-英格-普洛(Cahn-Ingold-Prelog)系统指定的。不对称原子处的构型由R或S规定。绝对构型未知的经过拆分的立体异构体可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。举例来说,绝对构型未知的经过拆分的对映异构体可以取决于它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。

[0141] 当鉴别特定立体异构体时,这意指所述立体异构体实质上不含其他立体异构体,即与少于50%、较佳的是少于20%、更佳的是少于10%、甚至更佳的是少于5%、具体地少于2%并且最较佳的是少于1%的其他立体异构体相关。因此,当式(I)化合物例如规定为(R)时,这意指该化合物实质上不含(S)异构体;当式(I)化合物例如规定为E时,这意指该化合物实质上不含Z异构体;

[0142] 当式(I)化合物例如规定为顺式时,这意指该化合物实质上不含反式异构体。

[0143] 一些根据式(I)之化合物还能以其互变异构形式存在。尽管在以上式(I)中未明确指示,但是此类形式在它们可能存在的情况下旨在包括在本发明的范围内。由此得出,单一化合物可以按立体异构和互变异构形式存在。

[0144] 药学上可接受的加成盐包括酸加成盐和碱加成盐。可以藉由常规手段,例如藉由使游离酸或游离碱形式与一个或多个当量的适当的酸或碱、任选地在溶剂中或在其中该盐不可溶的介质中进行反应,接着使用标准技术(例如,在真空中,藉由冷冻干燥或藉由过滤)去除所述溶剂或所述介质来形成此类盐。还可以藉由将处于盐形式的本发明的化合物的相对离子与另一种相对离子进行交换,例如使用适合的离子交换树脂,来制备多种盐。

[0145] 如在上文或下文提及的药学上可接受的加成盐意在包括具有式(I)之化合物及其溶剂化物能够形成的有治疗活性的无毒的酸加成盐和碱加成盐形式。

[0146] 适当的酸包括例如,无机酸,如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸以及类似酸;或有机酸,例如像乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己胺基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸以及类似酸。相反地,可以藉由用适当的碱处理将所述盐形式转化为游离碱形式。

[0147] 还可以藉由用适当的有机和无机碱处理将包含酸性质子的具有式(I)之化合物及其溶剂化物转化为它们的无毒金属或胺加成盐形式。

[0148] 适当的碱盐形式包括,例如铵盐、碱金属及碱土金属盐,例如锂、钠、钾、镁、钙盐及类似物,以下有机碱的盐类:例如一级、二级及三级脂肪族与芳香族胺类例如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、口昆啶、吡啶、喹啉及异喹啉;苄星青霉素(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴胺盐(hydrabamine salt)、及以下氨基酸的盐类:例如像精氨酸、赖氨酸等。相反地,该盐形式可以藉由用酸处理而转化成游离酸形式。

[0149] 术语溶剂化物包括具有式(I)之化合物能够形成的其溶剂加成形式以及盐。这样的溶剂加成形式实例系例如水合物、醇化物等。

[0150] 如在以下描述的方法中制备的本发明的化合物可以合成为对映异构体的混合物形式,特别是对映异构体的外消旋混合物,该等对映异构体可以根据本领域中已知的拆分程序相互分离。分离具有式(I)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物的镜像异构形式的方式涉及使用手性固定相的液相色谱。所述纯立体化学异构形式还可以衍生自适当起始材料的相对应的纯立体化学异构形式,其条件系反应立体特异性地进行。较佳的是,如果特定立体异构体系所希望的,所述化合物将藉由立体定向的制备方法合成。该等方法将有利地使用对映异构体纯的起始材料。

[0151] 本发明还包括本发明的同位素标记的化合物,该等同位素标记的化合物与在此列举的那些相同,但是事实上一个或多个原子由具有原子质量或质量数不同于自然中通常发现(或自然中发现的最多的那一个)的原子质量或质量数的原子所代替。

[0152] 在此所指定的任何具体原子或元素的所有同位素和同位素混合物都被认为系在本发明范围之内,不论是天然存在的或是合成地产生的,具有天然丰度或呈同位素富集的形式。可以包含在本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的

同位素,诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{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 和 ^{82}Br 。较佳的是,放射性同位素选自下组: ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{18}F 。更佳的是,放射性同位素系 ^2H 。具体地说,氘化的化合物旨在包括在本发明的范围内。

[0153] 本发明的某些同位素标记的化合物(例如,用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)在化合物中系有用的并且用于底物组织分布测定。氘化(^3H)和碳-14(^{14}C)同位素系有用的,因为它们使得制备和可检测性变得容易。此外,用更重同位素(诸如氘)(即, ^2H)取代可以提供由于更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优点(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求)并且因此在一些环境下可以是较佳的。正电子发射同位素(诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F)对于正电子发射断层术(PET)研究系有用的以检查底物受体的占用率。

[0154] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0155] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0156] R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0157] Y表示 CR^4 ;

[0158] R^4 表示氢或卤素;

[0159] R^5 表示 Het^{3a} 、 $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、或 $-\text{OR}^7$;

[0160] R^{6a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0161] R^{6b} 表示氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基; $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基; $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^4$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基;被一个选自下组的取代基取代的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基,该组由以下各项组成: $-\text{OH}$ 和 $-\text{NR}^{16a}\text{R}^{16b}$;或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: $-\text{OH}$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0162] R^7 表示氢、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}$ 烷基- Ar^1 、或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- Het^{3b} ;

[0163] R^{8a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0164] R^{8b} 表示氢、 C_{1-4} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

[0165] R^9 表示 C_{1-6} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-6} 烷基,该组由以下各项组成: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 和 Het^6 ;

[0166] R^{16a} 和 R^{16b} 各自独立地表示氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0167] R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基; $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基; $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N}-\text{R}^{20a})-\text{C}_{1-4}$ 烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基; $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基- R^{12} ; C_{3-6} 环烷基; $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基; Het^{1a} ; $-\text{O}-\text{Het}^{1b}$; R^{18} ; R^{21} ; $-\text{P}(=\text{O})-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^{1g}$; $-\text{NR}^{17a}\text{R}^{17b}$;被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基;被一个、两个或三个 $-\text{OH}$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基;被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基;被一个 R^{18} 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{2-6} 烯基;和被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 烯基;

[0168] R^{10} 表示 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ 或 Het^2 ;

[0169] R^{18} 表示含有一个、两个或三个N-原子的5-元芳香族环;其中所述5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

[0170] R^{21} 表示3,6-二氢-2H-吡喃-4-基或1,2,3,6-四氢-4-吡啶基,其中1,2,3,6-四氢-

4-吡啶基在N-原子上可以任选地被C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基取代;

[0171] Het^{1a}、Het^{1c}和Het^{1d}各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;或6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合的、螺和桥接的环,该杂环基含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;

[0172] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基或所述6-至11-元二环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个、两个或三个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;并且

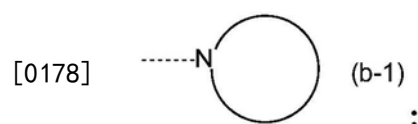
[0173] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基或所述6-至11-元二环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、C₁₋₄烷基、氰基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)和-N(C₁₋₄烷基)₂;

[0174] Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}和Het⁴各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}和Het⁴含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;

[0175] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;并且

[0176] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、C₁₋₄烷基、氰基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)和-N(C₁₋₄烷基)₂;

[0177] Het²表示具有式(b-1)之杂环基:



[0179] (b-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子,或表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0180] 其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基取代;并且

[0181] 其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、氰基、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂和C₁₋₄烷基-OH;

[0182] R^{11b}表示氢;Het^{1e};C₁₋₄烷基;-C₁₋₄烷基-Het⁵;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基,该组由以下各项组

成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;

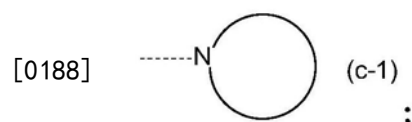
[0183] R¹³表示-O-C₁₋₄烷基、-C(=O)NR^{15a}R^{15b}、-NR^{19a}R^{19b}、C₃₋₆环烷基、Het^{1d}、或-C(=O)-Het^{1f};

[0184] R¹²表示-OH、-O-C₁₋₄烷基、-NR^{14a}R^{14b}、-C(=O)NR^{14c}R^{14d}、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基、-S(=O)(=N-R^{20b})-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、Ar²、或Het^{1c};

[0185] Ar¹表示任选地被一个羟基取代的苯基;

[0186] Ar²表示任选地被一个C₁₋₄烷基取代的苯基;

[0187] Het^{3a}、Het^{3b}、Het⁵、Het⁶和Het^{1f}各自独立地表示具有式(c-1)之杂环基:



[0189] (c-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0190] 其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基取代;并且

[0191] 其中(c-1)在一个或两个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基;

[0192] R^{11a}、R^{14a}、R^{14c}、R^{15a}、R^{17a}和R^{19a}各自独立地表示氢或C₁₋₄烷基;

[0193] R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}、R^{17b}和R^{19b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;

[0194] R^{20a}和R^{20b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;

[0195] p代表1或2;

[0196] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0197] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0198] R¹表示C₁₋₄烷基;

[0199] R²表示C₁₋₆烷基或被一个R⁵取代的C₁₋₆烷基;

[0200] Y表示CR⁴或N;

[0201] R⁴表示氢或卤素;

[0202] R⁵表示卤素、Het^{3a}、-NR^{6a}R^{6b}、或-OR⁷;

[0203] R^{6a}表示氢或C₁₋₄烷基;

[0204] R^{6b}表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;-C(=O)-C₁₋₄烷基;-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;被一个选自下组的取代基取代的-C(=O)-C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-NR^{16a}R^{16b};或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;

[0205] R⁷表示氢、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-NR^{8a}R^{8b}、-C(=O)-R⁹、-S(=O)₂-OH、-P(=O)₂-OH、-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄烷基-Ar¹、或-C₁₋₄烷基-Het^{3b};

[0206] R^{8a}表示氢或C₁₋₄烷基;

[0207] R^{8b}表示氢、C₁₋₄烷基、或C₃₋₆环烷基;

[0208] R^9 表示 C_{1-4} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: $-NH_2$ 、 $-COOH$ 和 Het^6 ;

[0209] R^{16a} 和 R^{16b} 各自独立地表示氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0210] R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基; $-S(=O)(=N-R^{20a})-C_{1-4}$ 烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的 $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ; C_{3-6} 环烷基; $-O-C_{3-6}$ 环烷基; Het^{1a} ; $-O-Het^{1b}$; R^{18} ; R^{21} ; $-P(=O)-(C_{1-4}烷基)_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基$; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$; $-NR^{17a}R^{17b}$;被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基;被一个、两个或三个 $-OH$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基;被一个 R^{13} 取代基 C_{1-4} 烷基;被一个 R^{18} 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{2-6} 烯基;被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基;和被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 炔基;

[0211] R^{10} 表示 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 或 Het^2 ;

[0212] R^{18} 表示含有一个、两个或三个N-原子的5-元芳香族环;其中所述5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

[0213] R^{21} 表示3,6-二氢-2H-吡喃-4-基或1,2,3,6-四氢-4-吡啶基,其中1,2,3,6-四氢-4-吡啶基在N-原子上可以任选地被 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代;

[0214] Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O、S、 $S(=O)_p$ 和N的杂原子;

[0215] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基;并且

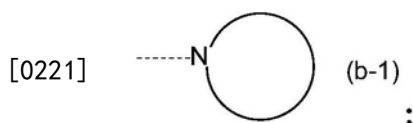
[0216] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-OH$ 、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}烷基)$ 和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$;

[0217] Het^{1b} 、 Het^{1e} 、 Het^{1g} 、 Het^7 和 Het^8 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述 Het^{1b} 、 Het^{1e} 、 Het^{1g} 、 Het^7 和 Het^8 含有一个或两个各自独立地选自O、S、 $S(=O)_p$ 和N的杂原子;

[0218] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基;并且

[0219] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-OH$ 、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}烷基)$ 和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$;

[0220] Het^2 表示具有式(b-1)之杂环基:



[0222] (b-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自

O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子,或表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0223] 其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基和Het⁷;并且

[0224] 其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、氰基、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂和C₁₋₄烷基-OH;

[0225] R^{11b}表示氢;Het^{1e};C₁₋₄烷基;-C₁₋₄烷基-Het⁵;-C₁₋₄烷基-Het⁸;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;

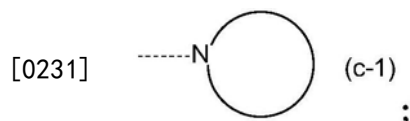
[0226] R¹³表示-O-C₁₋₄烷基、-C(=O)NR^{15a}R^{15b}、-NR^{19a}R^{19b}、C₃₋₆环烷基、Het^{1d}、或-C(=O)-Het^{1f};

[0227] R¹²表示-OH、-O-C₁₋₄烷基、-NR^{14a}R^{14b}、-C(=O)NR^{14c}R^{14d}、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基、-S(=O)(=N-R^{20b})-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、Ar²、或Het^{1c};

[0228] Ar¹表示任选地被一个羟基取代的苯基;

[0229] Ar²表示任选地被一个C₁₋₄烷基取代的苯基;

[0230] Het^{3a}、Het^{3b}、Het⁵、Het⁶和Het^{1f}各自独立地表示具有式(c-1)之杂环基:



[0232] (c-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0233] 其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基取代;并且

[0234] 其中(c-1)在一个或两个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基;

[0235] R^{11a}、R^{14a}、R^{14c}、R^{15a}、R^{17a}和R^{19a}各自独立地表示氢或C₁₋₄烷基;

[0236] R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}、R^{17b}和R^{19b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;-C(=O)-C₁₋₄烷基;被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;被一个选自下组的取代基取代的-C(=O)-C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;或-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;

[0237] R^{20a}和R^{20b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;

[0238] p代表1或2;

[0239] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0240] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构

形式,其中

[0241] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0242] R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0243] Y表示 CR^4 ;

[0244] R^4 表示氢或卤素;

[0245] R^5 表示Het^{3a}、-NR^{6a}R^{6b}、或-OR⁷;

[0246] R^{6a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0247] R^{6b} 表示氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基;-C(=O)- C_{1-4} 烷基;-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基;被一个选自下组的取代基取代的-C(=O)- C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-NR^{16a}R^{16b};或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基;

[0248] R^7 表示氢、 C_{1-4} 烷基、- C_{1-4} 烷基-NR^{8a}R^{8b}、-C(=O)-R⁹、-S(=O)₂-OH、-P(=O)₂-OH、-(C=O)-CH(NH₂)- C_{1-4} 烷基-Ar¹、或- C_{1-4} 烷基-Het^{3b};

[0249] R^{8a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0250] R^{8b} 表示氢、 C_{1-4} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

[0251] R^9 表示 C_{1-4} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-NH₂、-COOH和Het⁶;

[0252] R^{16a} 和 R^{16b} 各自独立地表示氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0253] R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基;-O- C_{1-4} 烷基;-C(=O)-R¹⁰;-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基;-S(=O)(=N-R^{20a})- C_{1-4} 烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的-O- C_{1-4} 烷基;-O- C_{1-4} 烷基-R¹²; C_{3-6} 环烷基;-O- C_{3-6} 环烷基;Het^{1a};-O-Het^{1b};R¹⁸;R²¹;-P(=O)-(C₁₋₄烷基)₂;-NH-C(=O)- C_{1-4} 烷基;-NH-C(=O)-Het^{1g};-NR^{17a}R^{17b};被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基;被一个、两个或三个-OH取代基取代的 C_{1-4} 烷基;被一个R¹³取代的 C_{1-4} 烷基;被一个R¹⁸取代的 C_{1-4} 烷基; C_{2-6} 烯基;和被一个R¹³取代的 C_{2-6} 烯基;

[0254] R^{10} 表示-OH、-O- C_{1-4} 烷基、-NR^{11a}R^{11b}或Het²;

[0255] R^{18} 表示含有一个、两个或三个N-原子的5-元芳香族环;其中所述5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

[0256] R^{21} 表示3,6-二氢-2H-吡喃-4-基或1,2,3,6-四氢-4-吡啶基,其中1,2,3,6-四氢-4-吡啶基在N-原子上可以任选地被 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代;

[0257] Het^{1a}、Het^{1c}和Het^{1d}各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;

[0258] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O- C_{1-4} 烷基;并且

[0259] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、-C(=O)- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)和-N(C_{1-4} 烷基)₂;

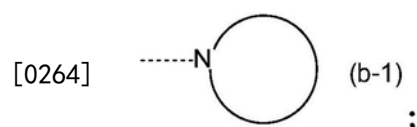
[0260] Het^{1b}、Het^{1e}、和Het^{1g}各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基藉由

任何可用的环碳原子附接至具有式 (I) 之分子的剩余部分上, 所述Het^{1b}、Het^{1e}、和Het^{1g}含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;

[0261] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基, 在可能的情况下, 在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基, 该组由以下各项组成: -OH和-O-C₁₋₄烷基; 并且

[0262] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: -OH、卤素、C₁₋₄烷基、氰基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)和-N(C₁₋₄烷基)₂;

[0263] Het²表示具有式 (b-1) 之杂环基:



[0265] (b-1) 表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基, 该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子, 或表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基, 该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环, 任选地含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0266] 其中在 (b-1) 含有一个或两个另外的N-原子的情况下, 所述一个或两个N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基取代; 并且

[0267] 其中 (b-1) 在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、-OH、氰基、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂和C₁₋₄烷基-OH;

[0268] R^{11b}表示氢; Het^{1e}; C₁₋₄烷基; -C₁₋₄烷基-Het⁵; 被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基, 该组由以下各项组成: 卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基; C₃₋₆环烷基; 或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基, 该组由以下各项组成: 卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;

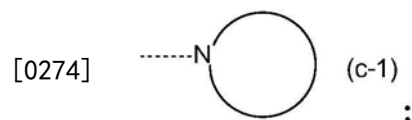
[0269] R¹³表示-O-C₁₋₄烷基、-C(=O)NR^{15a}R^{15b}、-NR^{19a}R^{19b}、C₃₋₆环烷基、Het^{1d}、或-C(=O)-Het^{1f};

[0270] R¹²表示-OH、-O-C₁₋₄烷基、-NR^{14a}R^{14b}、-C(=O)NR^{14c}R^{14d}、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基、-S(=O)(=N-R^{20b})-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、Ar²、或Het^{1c};

[0271] Ar¹表示任选地被一个羟基取代的苯基;

[0272] Ar²表示任选地被一个C₁₋₄烷基取代的苯基;

[0273] Het^{3a}、Het^{3b}、Het⁵、Het⁶和Het^{1f}各自独立地表示具有式 (c-1) 之杂环基:



[0275] (c-1) 表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基, 该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0276] 其中在 (c-1) 含有一个另外的N-原子的情况下, 所述另外的N-原子可以任选地被

C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基取代;并且

[0277] 其中(c-1)在一个或两个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基;

[0278] R^{11a}、R^{14a}、R^{14c}、R^{15a}、R^{17a}和R^{19a}各自独立地表示氢或C₁₋₄烷基;

[0279] R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}、R^{17b}和R^{19b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;

[0280] R^{20a}和R^{20b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;

[0281] p代表1或2;

[0282] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0283] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0284] R¹表示C₁₋₄烷基;

[0285] R²表示C₁₋₆烷基或被一个R⁵取代的C₁₋₆烷基;

[0286] Y表示CR⁴或N;

[0287] R⁴表示氢或卤素;

[0288] R⁵表示卤素、Het^{3a}、-NR^{6a}R^{6b}、或-OR⁷;

[0289] R^{6a}表示氢或C₁₋₄烷基;

[0290] R^{6b}表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;-C(=O)-C₁₋₄烷基;-C(=O)-Het⁴;-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;被一个选自下组的取代基取代的-C(=O)-C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-NR^{16a}R^{16b};或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;

[0291] R⁷表示氢、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-NR^{8a}R^{8b}、-C(=O)-R⁹、-S(=O)₂-OH、-P(=O)₂-OH、-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄烷基-Ar¹、或-C₁₋₄烷基-Het^{3b};

[0292] R^{8a}表示氢或C₁₋₄烷基;

[0293] R^{8b}表示氢、C₁₋₄烷基、或C₃₋₆环烷基;

[0294] R⁹表示C₁₋₄烷基、或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-NH₂、-COOH和Het⁶;

[0295] R^{16a}和R^{16b}各自独立地表示氢、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基;

[0296] R³表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基;C₁₋₆烷基;-O-C₁₋₄烷基;-C(=O)-R¹⁰;-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;-S(=O)(=N-R^{20a})-C₁₋₄烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的-O-C₁₋₄烷基;-O-C₁₋₄烷基-R¹²;C₃₋₆环烷基;-O-C₃₋₆环烷基;Het^{1a};-O-Het^{1b};R¹⁸;R²¹;-P(=O)-(C₁₋₄烷基)₂;-NH-C(=O)-C₁₋₄烷基;-NH-C(=O)-Het^{1g};-NR^{17a}R^{17b};被一个、两个或三个卤素原子取代的C₁₋₄烷基;被一个、两个或三个-OH取代基取代的C₁₋₄烷基;被一个R¹³取代基C₁₋₄烷基;被一个R¹⁸取代的C₁₋₄烷基;C₂₋₆烯基;被一个R¹³取代的C₂₋₆烯基;C₂₋₆炔基;和被一个R¹³取代的C₂₋₆炔基;

[0297] R¹⁰表示-OH、-O-C₁₋₄烷基、-NR^{11a}R^{11b}或Het²;

[0298] R¹⁸表示含有一个、两个或三个N-原子的5-元芳香族环;其中所述5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基;

[0299] R^{21} 表示3,6-二氢-2H-吡喃-4-基或1,2,3,6-四氢-4-吡啶基,其中1,2,3,6-四氢-4-吡啶基在N-原子上可以任选地被 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代;

[0300] Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子的;或6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合的、螺和桥接的环,该杂环基含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;

[0301] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基或所述6-至11-元二环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个、两个或三个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O- C_{1-4} 烷基;并且

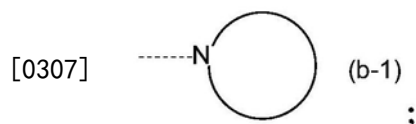
[0302] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基或所述6-至11-元二环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个各自独立地选自下组的一个取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、-C(=O)- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)和-N(C_{1-4} 烷基)₂;

[0303] Het^{1b} 、 Het^{1e} 、 Het^{1g} 、 Het^4 、 Het^7 和 Het^8 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述 Het^{1b} 、 Het^{1e} 、 Het^{1g} 、 Het^4 、 Het^7 和 Het^8 含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;

[0304] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O- C_{1-4} 烷基;并且

[0305] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、-C(=O)- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)和-N(C_{1-4} 烷基)₂;

[0306] Het^2 表示具有式(b-1)之杂环基:



[0308] (b-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子,或表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0309] 其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 Het^7 ;并且

[0310] 其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、氰基、 C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂和 C_{1-4} 烷基-OH;

[0311] R^{11b} 表示氢; Het^{1e} ; C_{1-4} 烷基;- C_{1-4} 烷基- Het^5 ;- C_{1-4} 烷基- Het^8 ;被一个、两个或三个

各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基;或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基;

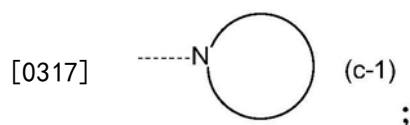
[0312] R^{13} 表示-O- C_{1-4} 烷基、-C(=O)NR^{15a}R^{15b}、-NR^{19a}R^{19b}、 C_{3-6} 环烷基、Het^{1d}、或-C(=O)-Het^{1f};

[0313] R^{12} 表示-OH、-O- C_{1-4} 烷基、-NR^{14a}R^{14b}、-C(=O)NR^{14c}R^{14d}、-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基、-S(=O)(=N-R^{20b})- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、Ar²、或Het^{1c};

[0314] Ar¹表示任选地被一个羟基取代的苯基;

[0315] Ar²表示任选地被一个 C_{1-4} 烷基取代的苯基;

[0316] Het^{3a}、Het^{3b}、Het⁵、Het⁶和Het^{1f}各自独立地表示具有式(c-1)之杂环基:



[0318] (c-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0319] 其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代;并且

[0320] 其中(c-1)在一个或两个环C-原子上可以任选地被一个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

[0321] R^{11a} 、 R^{14a} 、 R^{14c} 、 R^{15a} 、 R^{17a} 和 R^{19a} 各自独立地表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0322] R^{14b} 、 R^{14d} 、 R^{15b} 、 R^{17b} 和 R^{19b} 各自独立地表示氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基;-C(=O)- C_{1-4} 烷基;被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基;被一个选自下组的取代基取代的-C(=O)- C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基;或-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基;

[0323] R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地表示氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O- C_{1-4} 烷基;

[0324] p代表1或2;

[0325] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0326] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0327] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0328] R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0329] Y表示CR⁴;

[0330] R^4 表示氢或卤素;

[0331] R^5 表示Het^{3a}、-NR^{6a}R^{6b}、或-OR⁷;

[0332] R^{6a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0333] R^{6b} 表示氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基;-C(=O)- C_{1-4} 烷基;-C(=O)-Het⁴;-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基;被一个选自下组的取代基取代的-C(=O)- C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-NR^{16a}R^{16b};或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-S(=

0) -C_{1-4} 烷基;

[0334] R^7 表示氢、 C_{1-4} 烷基、 -C_{1-4} 烷基- $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、 -C(=O)-R^9 、 $\text{-S(=O)}_2\text{-OH}$ 、 $\text{-P(=O)}_2\text{-OH}$ 、 $\text{-C(=O)-CH(NH}_2\text{)-C}_{1-4}$ 烷基- Ar^1 、或 -C_{1-4} 烷基- Het^{3b} ;

[0335] R^{8a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0336] R^{8b} 表示氢、 C_{1-4} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

[0337] R^9 表示 C_{1-4} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: -NH_2 、 -COOH 和 Het^6 ;

[0338] R^{16a} 和 R^{16b} 各自独立地表示氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0339] R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基; -O-C_{1-4} 烷基; -C(=O)-R^{10} ; $\text{-S(=O)}_2\text{-C}_{1-4}$ 烷基; $\text{-S(=O)(=N-R}^{20a}\text{)-C}_{1-4}$ 烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的 -O-C_{1-4} 烷基; -O-C_{1-4} 烷基- R^{12} ; C_{3-6} 环烷基; -O-C_{3-6} 环烷基; Het^{1a} ; -O-Het^{1b} ; R^{18} ; R^{21} ; $\text{-P(=O)-(C}_{1-4}\text{烷基)}_2$; -NH-C(=O)-C_{1-4} 烷基; $\text{-NH-C(=O)-Het}^{1g}$; $\text{-NR}^{17a}\text{R}^{17b}$;被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基;被一个、两个或三个 -OH 取代基取代的 C_{1-4} 烷基;被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基;被一个 R^{18} 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{2-6} 烯基;和被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 烯基;

[0340] R^{10} 表示 -OH 、 -O-C_{1-4} 烷基、 $\text{-NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ 或 Het^2 ;

[0341] R^{18} 表示含有一个、两个或三个 N-原子的 5-元芳香族环;其中所述 5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

[0342] R^{21} 表示 3,6-二氢-2H-吡喃-4-基或 1,2,3,6-四氢-4-吡啶基,其中 1,2,3,6-四氢-4-吡啶基在 N-原子上可以任选地被 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代;

[0343] Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 各自独立地表示 4-至 7-元单环饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自 O、S、 S(=O)_p 和 N 的杂原子的;或 6-至 11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合的、螺和桥接的环,该杂环基含有一个、两个或三个各自独立地选自 O、S、 S(=O)_p 和 N 的杂原子;

[0344] 其中所述 4-至 7-元单环饱和的杂环基或所述 6-至 11-元二环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个、两个或三个环 N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: -OH 和 -O-C_{1-4} 烷基;并且

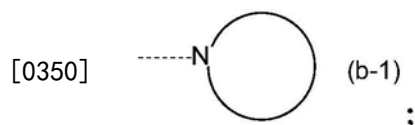
[0345] 其中所述 4-至 7-元单环饱和的杂环基或所述 6-至 11-元二环饱和的杂环基在一个、两个或三个环 C-原子上可以任选地被一个各自独立地选自下组的一个取代基取代,该组由以下各项组成: -OH 、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、 -C(=O)-C_{1-4} 烷基、 -O-C_{1-4} 烷基、 -NH_2 、 $\text{-NH(C}_{1-4}\text{烷基)}$ 和 $\text{-N(C}_{1-4}\text{烷基)}_2$;

[0346] Het^{1b} 、 Het^{1e} 、 Het^{1g} 和 Het^4 各自独立地表示 4-至 7-元单环饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式 (I) 之分子的剩余部分上,所述 Het^{1b} 、 Het^{1e} 、 Het^{1g} 和 Het^4 含有一个或两个各自独立地选自 O、S、 S(=O)_p 和 N 的杂原子;

[0347] 其中所述 4-至 7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环 N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: -OH 和 -O-C_{1-4} 烷基;并且

[0348] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{烷基})$ 和 $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$;

[0349] Het^2 表示具有式(b-1)之杂环基:



[0351] (b-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有选自O、S、S(=O)_p和N的一个另外的杂原子,或表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的一个或两个另外的杂原子;

[0352] 其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代;并且

[0353] 其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、氰基、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 和 C_{1-4} 烷基-OH;

[0354] R^{11b} 表示氢; Het^{1e} ; C_{1-4} 烷基; $-C_{1-4}$ 烷基- Het^5 ;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和 $-O-C_{1-4}$ 烷基; C_{3-6} 环烷基;或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

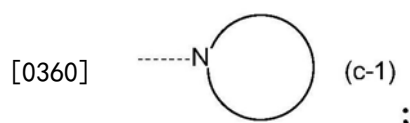
[0355] R^{13} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-NR^{19a}R^{19b}$ 、 C_{3-6} 环烷基、 Het^{1d} 、或 $-C(=O)-Het^{1f}$;

[0356] R^{12} 表示-OH、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、 $-C(=O)NR^{14c}R^{14d}$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)(=N-R^{20b})-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 Ar^2 、或 Het^{1c} ;

[0357] Ar^1 表示任选地被一个羟基取代的苯基;

[0358] Ar^2 表示任选地被一个 C_{1-4} 烷基取代的苯基;

[0359] Het^{3a} 、 Het^{3b} 、 Het^5 、 Het^6 和 Het^{1f} 各自独立地表示具有式(c-1)之杂环基:



[0361] (c-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0362] 其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基取代;并且

[0363] 其中(c-1)在一个或两个环C-原子上可以任选地被一个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

[0364] R^{11a} 、 R^{14a} 、 R^{14c} 、 R^{15a} 、 R^{17a} 和 R^{19a} 各自独立地表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0365] R^{14b} 、 R^{14d} 、 R^{15b} 、 R^{17b} 和 R^{19b} 各自独立地表示氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[0366] R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地表示氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O- C_{1-4} 烷基;

[0367] p代表1或2;

[0368] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0369] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0370] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0371] R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0372] Y表示 CR^4 或N;

[0373] R^4 表示氢或卤素;

[0374] R^5 表示卤素、- $NR^{6a}R^{6b}$ 、或- OR^7 ;

[0375] R^{6a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0376] R^{6b} 表示氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基;-C(=O)- C_{1-4} 烷基;-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基;被一个选自下组的取代基取代的-C(=O)- C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和- $NR^{16a}R^{16b}$;或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-OH和-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基;

[0377] R^7 表示氢; C_{1-4} 烷基;- C_{1-4} 烷基- $NR^{8a}R^{8b}$;-C(=O)- R^9 ;-S(=O)₂-OH;-P(=O)₂-OH、或-C(=O)-CH(NH₂)- C_{1-4} 烷基-Ar¹;

[0378] R^{8a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0379] R^{8b} 表示氢; C_{1-4} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

[0380] R^9 表示 C_{1-4} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:-NH₂和-COOH;

[0381] R^{16a} 和 R^{16b} 各自独立地表示氢; C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0382] R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基;-O- C_{1-4} 烷基;-C(=O)- R^{10} ;-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基;-S(=O)(=N- R^{20a})- C_{1-4} 烷基;被一个、两个或三个卤素原子取代的-O- C_{1-4} 烷基;-O- C_{1-4} 烷基- R^{12} ; C_{3-6} 环烷基;-O- C_{3-6} 环烷基;-P(=O)-(C₁₋₄烷基)₂;-NH-C(=O)- C_{1-4} 烷基;- $NR^{17a}R^{17b}$;被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基;被一个、两个或三个-OH取代基取代的 C_{1-4} 烷基;被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{2-6} 烯基;被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基;和被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 炔基;

[0383] R^{10} 表示-OH、-O- C_{1-4} 烷基、或- $NR^{11a}R^{11b}$;

[0384] R^{11b} 表示氢; C_{1-4} 烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基;或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基;

[0385] R^{13} 表示-O- C_{1-4} 烷基;-C(=O) $NR^{15a}R^{15b}$ 、- $NR^{19a}R^{19b}$ 、或 C_{3-6} 环烷基;

[0386] R^{12} 表示-OH、-O- C_{1-4} 烷基、- $NR^{14a}R^{14b}$ 、-C(=O) $NR^{14c}R^{14d}$ 、-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基、-S(=O)(=N- R^{20b})- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、或Ar²;

[0387] Ar¹表示任选地被一个羟基取代的苯基;

[0388] Ar²表示任选地被一个 C_{1-4} 烷基取代的苯基;

- [0389] R^{11a} 、 R^{14a} 、 R^{14c} 、 R^{15a} 、 R^{17a} 和 R^{19a} 各自独立地表示氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0390] R^{14b} 、 R^{14d} 、 R^{15b} 、 R^{17b} 和 R^{19b} 各自独立地表示氢； C_{1-4} 烷基； C_{3-6} 环烷基； $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由以下各项组成：卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基；被一个选自下组的取代基取代的 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基，该组由以下各项组成：卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基；或 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基；
- [0391] R^{20a} 和 R^{20b} 各自独立地表示氢； C_{1-4} 烷基； C_{3-6} 环烷基；或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由以下各项组成： $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基；
- [0392] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0393] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式，其中
- [0394] R^1 表示 C_{1-4} 烷基；
- [0395] R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0396] Y 表示 CR^4 ；
- [0397] R^4 表示氢或卤素；
- [0398] R^5 表示 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、或 $-OR^7$ ；
- [0399] R^{6a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0400] R^{6b} 表示氢； C_{1-4} 烷基； C_{3-6} 环烷基； $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基； $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基；被一个选自下组的取代基取代的 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基，该组由以下各项组成： $-OH$ 和 $-NR^{16a}R^{16b}$ ；或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由以下各项组成： $-OH$ 和 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基；
- [0401] R^7 表示氢、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C(=O)-R^9$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、 $-P(=O)_2-OH$ 、或 $-C(=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ 烷基- Ar^1 ；
- [0402] R^{8a} 表示氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0403] R^{8b} 表示氢、 C_{1-4} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基；
- [0404] R^9 表示 C_{1-4} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由以下各项组成： $-NH_2$ 和 $-COOH$ ；
- [0405] R^{16a} 和 R^{16b} 各自独立地表示氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；
- [0406] R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基，该组由以下各项组成：卤素；氰基； C_{1-6} 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基； $-C(=O)-R^{10}$ ； $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基； $-S(=O)(=N-R^{20a})-C_{1-4}$ 烷基；被一个、两个或三个卤素原子取代的 $-O-C_{1-4}$ 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ； C_{3-6} 环烷基； $-O-C_{3-6}$ 环烷基； $-P(=O)-(C_{1-4}烷基)_2$ ； $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基； $-NR^{17a}R^{17b}$ ；被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；被一个、两个或三个 $-OH$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基；被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基； C_{2-6} 烯基；和被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 烯基；
- [0407] R^{10} 表示 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、或 $-NR^{11a}R^{11b}$ ；
- [0408] R^{11b} 表示氢； C_{1-4} 烷基；被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由以下各项组成：卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基； C_{3-6} 环烷基；或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基，该组由以下各项组成：卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基；
- [0409] R^{13} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-NR^{19a}R^{19b}$ 、或 C_{3-6} 环烷基；
- [0410] R^{12} 表示 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、 $-C(=O)NR^{14c}R^{14d}$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)$

(=N-R^{20b})-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、或Ar²;

[0411] Ar¹表示任选地被一个羟基取代的苯基;

[0412] Ar²表示任选地被一个C₁₋₄烷基取代的苯基;

[0413] R^{11a}、R^{14a}、R^{14c}、R^{15a}、R^{17a}和R^{19a}各自独立地表示氢或C₁₋₄烷基;

[0414] R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}、R^{17b}和R^{19b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;

[0415] R^{20a}和R^{20b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;

[0416] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0417] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0418] R¹表示C₁₋₄烷基;

[0419] R²表示C₁₋₆烷基或被一个R⁵取代的C₁₋₆烷基;

[0420] Y表示CR⁴或N;

[0421] R⁴表示氢或卤素;

[0422] R⁵表示卤素、-NR^{6a}R^{6b}、或-OR⁷;

[0423] R^{6a}表示氢;

[0424] R^{6b}表示-C(=O)-C₁₋₄烷基;或-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;

[0425] R⁷表示氢、-C₁₋₄烷基-NR^{8a}R^{8b}、-C(=O)-R⁹、-S(=O)₂-OH、或-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄烷基-Ar¹;

[0426] R^{8a}表示氢;

[0427] R^{8b}表示C₃₋₆环烷基;

[0428] R⁹表示C₁₋₆烷基、或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₆烷基,该组由以下各项组成:-NH₂、-COOH和Het⁶;

[0429] R³表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基;C₁₋₆烷基;-O-C₁₋₄烷基;-C(=O)-R¹⁰;-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;-O-C₁₋₄烷基-R¹²;C₃₋₆环烷基;-O-C₃₋₆环烷基;Het^{1a};-O-Het^{1b};R¹⁸;-P(=O)-(C₁₋₄烷基)₂;-NH-C(=O)-C₁₋₄烷基;-NH-C(=O)-Het^{1g};-NR^{17a}R^{17b};被一个、两个或三个卤素原子取代的C₁₋₄烷基;被一个、两个或三个-OH取代基取代的C₁₋₄烷基;被一个R¹³取代的C₁₋₄烷基;被一个R¹³取代的C₂₋₆烯基;和被一个R¹³取代的C₂₋₆炔基;

[0430] R¹⁰表示-OH、-O-C₁₋₄烷基、-NR^{11a}R^{11b}或Het²;

[0431] R¹⁸表示含有一个、两个或三个N-原子的5-元芳香族环;其中所述5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基;

[0432] Het^{1a}、Het^{1c}和Het^{1d}各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子;

[0433] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、和被一个-O-C₁₋₄烷基取代的C₁₋₄烷基;并且

[0434] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地

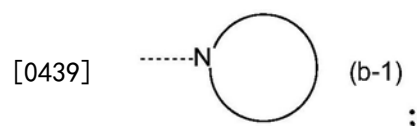
被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$;

[0435] Het^{1b} 、 Het^{1e} 、 Het^{1g} 、 Het^7 和 Het^8 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述 Het^{1b} 、 Het^{1e} 、 Het^{1g} 、 Het^7 和 Het^8 含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子;

[0436] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;并且

[0437] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH和卤素;

[0438] Het^2 表示具有式(b-1)之杂环基:



[0440] (b-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O和N的另外的杂原子,或表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有一个或两个另外的N-原子;

[0441] 其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 Het^7 ;并且

[0442] 其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷基-OH;

[0443] R^{11b} 表示 Het^{1e} ; C_{1-4} 烷基; $-C_{1-4}$ 烷基- Het^5 ; $-C_{1-4}$ 烷基- Het^8 ;被一个、两个或三个OH取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,该组由以下各项组成:卤素和-OH;

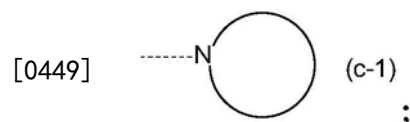
[0444] R^{13} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-NR^{19a}R^{19b}$ 、 C_{3-6} 环烷基、 Het^{1d} 、或 $-C(=O)-Het^{1f}$;

[0445] R^{12} 表示-OH、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、 $-C(=O)NR^{14c}R^{14d}$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 Ar^2 、或 Het^{1c} ;

[0446] Ar^1 表示苯基;

[0447] Ar^2 表示任选地被一个 C_{1-4} 烷基取代的苯基;

[0448] Het^5 、 Het^6 和 Het^{1f} 各自独立地表示具有式(c-1)杂环基:



[0450] (c-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O和N的另外的杂原子;

[0451] 其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代;

[0452] R^{11a} 、 R^{14a} 、 R^{14c} 、 R^{15a} 、 R^{17a} 和 R^{19a} 各自独立地表示氢或 C_{1-4} 烷基；

[0453] R^{14b} 、 R^{14d} 、 R^{15b} 、 R^{17b} 和 R^{19b} 各自独立地表示氢； C_{1-4} 烷基； C_{3-6} 环烷基； $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；任选地被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由以下各项组成： $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基；或 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基；

[0454] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0455] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式，其中

[0456] R^1 表示 C_{1-4} 烷基；

[0457] R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0458] Y 表示 CR^4 ；

[0459] R^4 表示氢或卤素；

[0460] R^5 表示 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、或 $-OR^7$ ；

[0461] R^{6a} 表示氢；

[0462] R^{6b} 表示 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；或 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基；

[0463] R^7 表示氢、 $-C(=O)-R^9$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、或 $-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ 烷基- Ar^1 ；

[0464] R^9 表示 C_{1-4} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由以下各项组成： $-NH_2$ 、 $-COOH$ 和 Het^6 ；

[0465] R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基，该组由以下各项组成：卤素；氰基； C_{1-6} 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基； $-C(=O)-R^{10}$ ； $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ； C_{3-6} 环烷基； $-O-C_{3-6}$ 环烷基； Het^{1a} ； $-O-Het^{1b}$ ； R^{18} ； $-P(=O)-(C_{1-4}烷基)_2$ ； $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基； $-NH-C(=O)-Het^{1g}$ ；被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；被一个、两个或三个 $-OH$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基；和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基；

[0466] R^{10} 表示 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 或 Het^2 ；

[0467] R^{18} 表示含有一个、两个或三个N-原子的5-元芳香族环；其中所述5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： C_{1-4} 烷基；

[0468] Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基，该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子；

[0469] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基，在可能的情况下，在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个 $-O-C_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基；并且

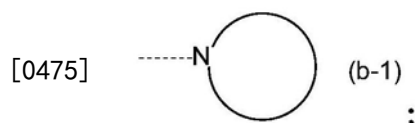
[0470] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： $-OH$ 、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ；

[0471] Het^{1b} 、 Het^{1e} 、和 Het^{1g} 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基，该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上，所述 Het^{1b} 、 Het^{1e} 和 Het^{1g} 含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子；

[0472] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基，在可能的情况下，在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；并且

[0473] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个-OH取代基取代；

[0474] Het²表示具有式(b-1)之杂环基：



[0476] (b-1) 表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个另外的N-原子,或表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有一个或两个另外的N-原子；

[0477] 其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基取代；并且

[0478] 其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、氰基和C₁₋₄烷基-OH；

[0479] R^{11b}表示Het^{1e}；C₁₋₄烷基；-C₁₋₄烷基-Het⁵；被一个、两个或三个OH取代基取代的C₁₋₄烷基；或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基,该组由以下各项组成:卤素和-OH；

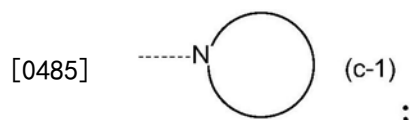
[0480] R¹³表示-O-C₁₋₄烷基、-C(=O)NR^{15a}R^{15b}、-NR^{19a}R^{19b}、C₃₋₆环烷基、Het^{1d}、或-C(=O)-Het^{1f}；

[0481] R¹²表示-OH、-O-C₁₋₄烷基、-NR^{14a}R^{14b}、-C(=O)NR^{14c}R^{14d}、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、Ar²、或Het^{1c}；

[0482] Ar¹表示苯基；

[0483] Ar²表示任选地被一个C₁₋₄烷基取代的苯基；

[0484] Het⁵、Het⁶和Het^{1f}各自独立地表示具有式(c-1)杂环基：



[0486] (c-1) 表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O和N的另外的杂原子；

[0487] 其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基取代；

[0488] R^{11a}、R^{14a}、R^{14c}、R^{15a}和R^{19a}各自独立地表示氢或C₁₋₄烷基；

[0489] R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}和R^{19b}各自独立地表示氢；C₁₋₄烷基；C₃₋₆环烷基；或被一个-O-C₁₋₄烷基取代的C₁₋₄烷基；

[0490] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0491] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0492] R¹表示C₁₋₄烷基；

[0493] R²表示C₁₋₆烷基或被一个R⁵取代的C₁₋₆烷基；

[0494] Y表示CR⁴；

[0495] R^4 表示氢或卤素；

[0496] R^5 表示 $-OR^7$ ；

[0497] R^7 表示氢或 $-C(=O)-R^9$ ；

[0498] R^9 表示 C_{1-4} 烷基；

[0499] R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基，该组由以下各项组成：卤素；氰基； C_{1-6} 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基； $-C(=O)-R^{10}$ ； $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ； C_{3-6} 环烷基； $-O-C_{3-6}$ 环烷基； Het^{1a} ； $-O-Het^{1b}$ ； $-P(=O)-(C_{1-4}烷基)_2$ ； $-NH-C(=O)-C_{1-4}烷基$ ； $-NH-C(=O)-Het^{1g}$ ；被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；被一个、两个或三个 $-OH$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基；和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基；

[0500] R^{10} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{11a}R^{11b}$ 或 Het^2 ；

[0501] Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基，该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子；

[0502] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基，在可能的情况下，在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个 $-O-C_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基；并且

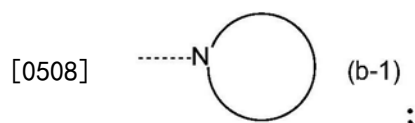
[0503] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ；

[0504] Het^{1b} 、 Het^{1e} 、和 Het^{1g} 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基，该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上，所述 Het^{1b} 、 Het^{1e} 和 Het^{1g} 含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子；

[0505] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基，在可能的情况下，在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；并且

[0506] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个 $-OH$ 取代基取代；

[0507] Het^2 表示具有式(b-1)之杂环基：



[0509] (b-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基，该杂环基任选地含有一个另外的N-原子，或表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基，该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环，任选地含有一个或两个另外的N-原子；

[0510] 其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下，所述一个或两个N-原子可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代；并且

[0511] 其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： $-OH$ 、氰基和 C_{1-4} 烷基- $-OH$ ；

[0512] R^{11b} 表示 Het^{1e} ； C_{1-4} 烷基；被一个、两个或三个 $-OH$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基，该组由以下各项组成：卤素

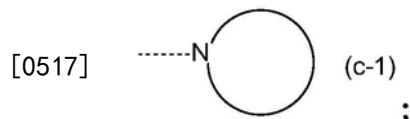
和-OH;

[0513] R^{13} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ 、 C_{3-6} 环烷基、 Het^{1d} 、或 $-C(=O)-Het^{1f}$;

[0514] R^{12} 表示-OH、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、 $-C(=O)NR^{14c}R^{14d}$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 Ar^2 、或 Het^{1c} ;

[0515] Ar^2 表示任选地被一个 C_{1-4} 烷基取代的苯基;

[0516] Het^{1f} 表示具有式(c-1)的杂环基:



[0518] (c-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O和N的另外的杂原子;

[0519] 其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代;

[0520] R^{11a} 、 R^{14a} 、 R^{14c} 和 R^{15a} 各自独立地表示氢或 C_{1-4} 烷基;

[0521] R^{14b} 、 R^{14d} 和 R^{15b} 各自独立地表示氢; C_{1-4} 烷基;或 C_{3-6} 环烷基;

[0522] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0523] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0524] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0525] R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0526] Y表示 CR^4 ;

[0527] R^4 表示氢;

[0528] R^5 表示 $-OR^7$;

[0529] R^7 表示氢或 $-C(=O)-R^9$;

[0530] R^9 表示 C_{1-4} 烷基;或被一个 $-NH_2$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

[0531] R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-R^{12}$; $-O-C_{3-6}$ 环烷基; $-O-Het^{1b}$; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$;和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0532] R^{10} 表示 $-NR^{11a}R^{11b}$ 或 Het^2 ;

[0533] Het^{1g} 表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述 Het^{1g} 含有一个或两个N-原子;

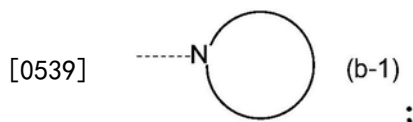
[0534] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代基取代;

[0535] Het^{1b} 表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述 Het^{1b} 含有一个或两个N-原子;

[0536] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代基取代;并且

[0537] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个环C-原子上可以任选地被一个卤素取代基取代;

[0538] Het^2 表示具有式(b-1)之杂环基:



[0540] (b-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基

[0541] 其中(b-1)在一个C-原子上可以任选地被一个-OH取代基取代;

[0542] R^{11b} 表示 C_{1-4} 烷基;

[0543] R^{13} 表示-O- C_{1-4} 烷基;

[0544] R^{12} 表示-O- C_{1-4} 烷基;

[0545] R^{11a} 表示氢;

[0546] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0547] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0548] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0549] R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0550] Y表示 CR^4 ;

[0551] R^4 表示氢;

[0552] R^5 表示-OR⁷;

[0553] R^7 表示氢或-C(=O)- R^9 ;

[0554] R^9 表示 C_{1-4} 烷基;

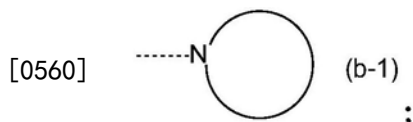
[0555] R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基;-O- C_{1-4} 烷基;-C(=O)- R^{10} ;-S(=O)₂- C_{1-4} 烷基;-O- C_{1-4} 烷基- R^{12} ;-NH-C(=O)- Het^{1g} ;和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0556] R^{10} 表示-NR^{11a} R^{11b} 或 Het^2 ;

[0557] Het^{1g} 表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述 Het^{1g} 含有一个或两个N-原子;

[0558] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代基取代;

[0559] Het^2 表示具有式(b-1)之杂环基:



[0561] (b-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基

[0562] 其中(b-1)在一个C-原子上可以任选地被一个-OH取代基取代;

[0563] R^{11b} 表示 C_{1-4} 烷基;

[0564] R^{13} 表示-O- C_{1-4} 烷基;

[0565] R^{12} 表示-O- C_{1-4} 烷基;

[0566] R^{11a} 表示氢;

[0567] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0568] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0569] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0570] R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0571] Y表示 CR^4 ;

[0572] R^4 表示氢;

[0573] R^5 表示 $-OR^7$;

[0574] R^7 表示氢或 $-C(=O)-R^9$;

[0575] R^9 表示 C_{1-4} 烷基;或被一个 $-NH_2$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

[0576] R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ; $-O-C_{3-6}$ 环烷基;和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0577] R^{10} 表示 $-NR^{11a}R^{11b}$;

[0578] R^{11b} 表示 C_{1-4} 烷基;

[0579] R^{13} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[0580] R^{12} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[0581] R^{11a} 表示氢;

[0582] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0583] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0584] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0585] R^2 表示 C_{1-6} 烷基或被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0586] Y表示 CR^4 ;

[0587] R^4 表示氢;

[0588] R^5 表示 $-OR^7$;

[0589] R^7 表示氢或 $-C(=O)-R^9$;

[0590] R^9 表示 C_{1-4} 烷基;

[0591] R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ; $-O-C_{3-6}$ 环烷基;和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0592] R^{10} 表示 $-NR^{11a}R^{11b}$;

[0593] R^{11b} 表示 C_{1-4} 烷基;

[0594] R^{13} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[0595] R^{12} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[0596] R^{11a} 表示氢;

[0597] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0598] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0599] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

- [0600] R^2 表示被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0601] Y表示 CR^4 ；
- [0602] R^4 表示氢；
- [0603] R^5 表示 $-OR^7$ ；
- [0604] R^7 表示氢或 $-C(=O)-R^9$ ；
- [0605] R^9 表示 C_{1-4} 烷基；或被一个 $-NH_2$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基；
- [0606] R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基，该组由以下各项组成：卤素；氰基； C_{1-6} 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基； $-C(=O)-R^{10}$ ； $-O-C_{3-6}$ 环烷基；和 $-O-Het^{1b}$ ；
- [0607] R^{10} 表示 $-NR^{11a}R^{11b}$ ；
- [0608] Het^{1b} 表示4-至7-元单环饱和的杂环基，该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上，所述 Het^{1b} 含有一个或两个N-原子；
- [0609] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基，在可能的情况下，在一个或两个环N-原子上可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代基取代；并且
- [0610] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个环C-原子上可以任选地被一个卤素取代基取代；
- [0611] R^{11b} 表示 C_{1-4} 烷基；
- [0612] R^{11a} 表示氢；
- [0613] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0614] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式，其中
- [0615] R^1 表示 C_{1-4} 烷基；
- [0616] R^2 表示被一个 R^5 取代的 C_{1-4} 烷基；
- [0617] Y表示 CR^4 ；
- [0618] R^4 表示氢；
- [0619] R^5 表示 $-OR^7$ ；
- [0620] R^7 表示氢；
- [0621] R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基，该组由以下各项组成：卤素；氰基； C_{1-6} 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基； $-C(=O)-R^{10}$ ； $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ； $-O-C_{3-6}$ 环烷基； $-O-Het^{1b}$ ； $-NH-C(=O)-Het^{1g}$ ；和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基；
- [0622] R^{10} 表示 $-NR^{11a}R^{11b}$ ；
- [0623] Het^{1b} 表示藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上的吡咯烷，其中N-原子被甲基取代并且一个环C-原子被一个卤素取代基取代；
- [0624] Het^{1g} 表示4-哌啶基(其中N-原子被甲基取代)；
- [0625] R^{11b} 表示 C_{1-4} 烷基；
- [0626] R^{13} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基；
- [0627] R^{12} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基；
- [0628] R^{11a} 表示氢；
- [0629] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0630] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构

形式,其中

[0631] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0632] R^2 表示被一个 R^5 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0633] Y表示 CR^4 ;

[0634] R^4 表示氢;

[0635] R^5 表示 $-OR^7$;

[0636] R^7 表示氢;

[0637] R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$;和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0638] 特别地 R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基; C_{1-6} 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基; $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ;和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0639] R^{10} 表示 $-NR^{11a}R^{11b}$;

[0640] Het^{1g} 表示4-哌啶基(其中N-原子被甲基取代);

[0641] R^{11b} 表示 C_{1-4} 烷基;

[0642] R^{13} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[0643] R^{12} 表示 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[0644] R^{11a} 表示氢;

[0645] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0646] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0647] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0648] R^2 表示被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0649] Y表示 CR^4 ;

[0650] R^4 表示氢;

[0651] R^5 表示 $-OR^7$;

[0652] R^7 表示氢或 $-C(=O)-R^9$;

[0653] R^9 表示 C_{1-4} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: $-NH_2$ 和 $-COOH$;

[0654] R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基;和 C_{1-6} 烷基;

[0655] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0656] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0657] R^1 表示 C_{1-4} 烷基;

[0658] R^2 表示被一个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0659] Y表示 CR^4 ;

[0660] R^4 表示氢;

- [0661] R^5 表示 $-OR^7$;
- [0662] R^7 表示氢;
- [0663] R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基;和 C_{1-6} 烷基;
- [0664] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0665] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中
- [0666] R^1 表示甲基;
- [0667] R^2 表示被一个 R^5 取代的甲基;
- [0668] Y表示 CR^4 ;
- [0669] R^4 表示氢;
- [0670] R^5 表示 $-OR^7$;
- [0671] R^7 表示氢或 $-C(=O)-R^9$;
- [0672] R^9 表示被一个 $-NH_2$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基;
- [0673] R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:氰基和 C_{1-6} 烷基;
- [0674] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0675] 本发明特别地涉及如在此定义的具有式(I)化合物、其互变异构体以及立体异构形式,其中
- [0676] R^1 表示甲基;
- [0677] R^2 表示被一个 R^5 取代的甲基;
- [0678] Y表示 CR^4 ;
- [0679] R^4 表示氢;
- [0680] R^5 表示 $-OR^7$;
- [0681] R^7 表示氢;
- [0682] R^3 表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:氰基和 C_{1-6} 烷基;
- [0683] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0684] 在一个实施方式中,本发明涉及那些式(I)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施方式中提及的其任何子组,其中
- [0685] R^5 表示 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、或 $-OR^7$;
- [0686] R^{6b} 表示氢; C_{1-4} 烷基; C_{3-6} 环烷基; $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基; $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基;被一个选自下组的取代基取代的 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基,该组由以下各项组成: $-OH$ 和 $-NR^{16a}R^{16b}$;或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: $-OH$ 和 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基;
- [0687] R^7 表示氢、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C(=O)-R^9$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、 $-P(=O)_2-OH$ 、或 $-C(=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ 烷基- Ar^1 。
- [0688] 本发明的另一个实施方式涉及那些具有式(I)之化合物以及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如在任何其他实施方式中提及的其任何子组,其中Y代表 CR^4 或N,特别地其中Y表示 CR^4 ;并且其中以下限制中的一个或多个适用:

[0689] (a) R^5 表示卤素、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、或 $-OR^7$ ；特别地 R^5 表示 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、或 $-OR^7$ ；

[0690] (b) R^{6a} 表示氢；

[0691] (c) R^{6b} 表示 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；或 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基；

[0692] (d) R^7 表示氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C(=O)-R^9$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、或 $-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ 烷基- Ar^1 ；特别地 R^7 表示氢、 $-C(=O)-R^9$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、或 $-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ 烷基- Ar^1 ；

[0693] (e) R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基，该组由以下各项组成：卤素；氰基； C_{1-6} 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基； $-C(=O)-R^{10}$ ； $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ； C_{3-6} 环烷基； $-O-C_{3-6}$ 环烷基； Het^{1a} ； $-O-Het^{1b}$ ； R^{18} ； $-P(=O)-(C_{1-4}烷基)_2$ ； $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基； $-NH-C(=O)-Het^{1g}$ ； $-NR^{17a}R^{17b}$ ；被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；被一个、两个或三个 $-OH$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基；被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基；被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 烯基；和被一个 R^{13} 取代的 C_{2-6} 炔基；

[0694] 特别地， R^3 表示任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基，该组由以下各项组成：卤素；氰基； C_{1-6} 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基； $-C(=O)-R^{10}$ ； $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基； $-O-C_{1-4}$ 烷基- R^{12} ； C_{3-6} 环烷基； $-O-C_{3-6}$ 环烷基； Het^{1a} ； $-O-Het^{1b}$ ； R^{18} ； $-P(=O)-(C_{1-4}烷基)_2$ ； $-NH-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基； $-NH-C(=O)-Het^{1g}$ ；被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；被一个、两个或三个 $-OH$ 取代基取代的 C_{1-4} 烷基；和被一个 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基；

[0695] (f) R^{18} 表示含有一个、两个或三个N-原子的5-元芳香族环；其中所述5-元芳香族环可以任选地被一个选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： C_{1-4} 烷基；

[0696] (g) Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基，该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子；

[0697] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基，在可能的情况下，在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、和被一个 $-O-C_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基；并且

[0698] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ ；

[0699] (h) Het^{1b} 、 Het^{1e} 、 Het^{1g} 、 Het^7 和 Het^8 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基，该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上，所述 Het^{1b} 、 Het^{1e} 、 Het^{1g} 、 Het^7 和 Het^8 含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子；

[0700] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基，在可能的情况下，在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立的选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；并且

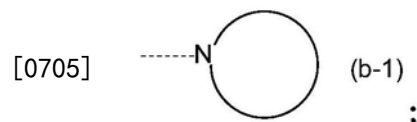
[0701] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： $-OH$ 和卤素；特别地 Het^{1b} 、 Het^{1e} 和 Het^{1g} 各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基，该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上，所述 Het^{1b} 、 Het^{1e} 和 Het^{1g} 含有一个或两个各自独立地选自O和N的杂原子；

[0702] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基，在可能的情况下，在一个或两个环N-原子

上可以任选地被各自独立的选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;并且

[0703] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个-OH取代基取代;

[0704] (i) Het^2 表示具有式(b-1)之杂环基:

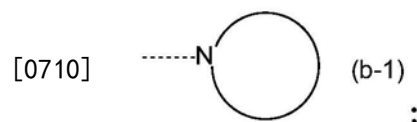


[0706] (b-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O和N的另外的杂原子,或表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有一个或两个另外的N-原子;

[0707] 其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 Het^7 ;并且

[0708] 其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷基-OH;

[0709] 特别地 Het^2 表示具有式(b-1)之杂环基:



[0711] (b-1)表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个另外的N-原子,或表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有一个或两个另外的N-原子;

[0712] 其中在(b-1)含有一个或两个另外的N-原子的情况下,所述一个或两个N-原子可以任选地被 C_{1-4} 烷基取代;并且

[0713] 其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、氰基和 C_{1-4} 烷基-OH;

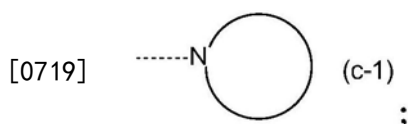
[0714] (j) R^{11b} 表示 Het^{1e} ; C_{1-4} 烷基; $-C_{1-4}$ 烷基- Het^5 ; $-C_{1-4}$ 烷基- Het^8 ; 被一个、两个或三个OH取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,该组由以下各项组成:卤素和-OH;特别地 R^{11b} 表示 Het^{1e} ; C_{1-4} 烷基; $-C_{1-4}$ 烷基- Het^5 ; 被一个、两个或三个OH取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,该组由以下各项组成:卤素和-OH;

[0715] (k) R^{13} 表示-O- C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ 、 $-NR^{19a}R^{19b}$ 、 C_{3-6} 环烷基、 Het^{1d} 、或 $-C(=O)-Het^{1f}$;

[0716] (l) R^{12} 表示-OH、-O- C_{1-4} 烷基、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、 $-C(=O)NR^{14c}R^{14d}$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 Ar^2 、或 Het^{1c} ;

[0717] (m) Ar^1 表示苯基;

[0718] (n) Het^5 、 Het^6 和 Het^{1f} 各自独立地表示具有式(c-1)之杂环基:



[0720] (c-1) 表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O和N的另外的杂原子;

[0721] 其中在(c-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述另外的N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基取代;

[0722] (o) R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}、R^{17b}和R^{19b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;-C(=O)-C₁₋₄烷基;被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;或-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;特别地R^{14b}、R^{14d}、R^{15b}和R^{19b}各自独立地表示氢;C₁₋₄烷基;C₃₋₆环烷基;或被一个-O-C₁₋₄烷基取代的C₁₋₄烷基。

[0723] 本发明的另一个实施方式涉及那些具有式(I)之化合物以及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如在任何其他实施方式中提及的其任何子组,其中Y代表CR⁴或N,特别地其中Y表示CR⁴;并且其中以下限制中的一个或多个适用:

[0724] (a) R⁴表示氢;

[0725] (b) R⁵表示-OR⁷;

[0726] (c) R⁷表示氢或-C(=O)-R⁹;

[0727] (d) R⁹表示C₁₋₄烷基;

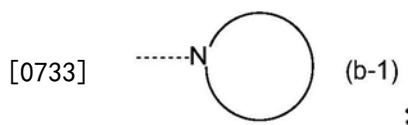
[0728] (e) R³表示被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素;氰基;C₁₋₆烷基;-O-C₁₋₄烷基;-C(=O)-R¹⁰;-S(=O)₂-C₁₋₄烷基;-O-C₁₋₄烷基-R¹²;-NH-C(=O)-Het^{1g};和被一个R¹³取代的C₁₋₄烷基;

[0729] (f) R¹⁰表示-NR^{11a}R^{11b}或Het²;

[0730] (g) Het^{1g}表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分上,所述Het^{1g}含有一个或两个N-原子;

[0731] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被C₁₋₄烷基取代基取代;

[0732] (h) Het²表示具有式(b-1)之杂环基:



[0734] (b-1) 表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基

[0735] 其中(b-1)在一个C-原子上可以任选地被一个-OH取代基取代;

[0736] (i) R^{11b}表示C₁₋₄烷基;

[0737] (j) R¹³表示-O-C₁₋₄烷基;

[0738] (k) R¹²表示-O-C₁₋₄烷基;

[0739] (l) R^{11a}表示氢。

[0740] 在一个实施方式中,本发明涉及具有式(I)之子组,在此命名为具有式(I')之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物:

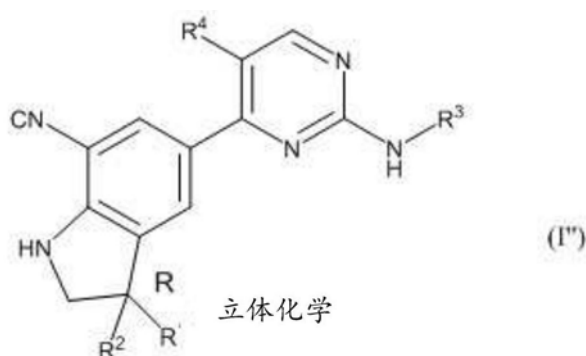
[0741]

[0742] 其中R¹表示C₁₋₄烷基；[0743] R²表示被一个R⁵取代的C₁₋₆烷基；[0744] 特别地其中R¹表示C₁₋₄烷基；[0745] R²表示被一个R⁵取代的C₁₋₆烷基；[0746] R⁵表示-OR⁷；[0747] 更特别地其中R¹表示C₁₋₄烷基；[0748] R²表示被一个R⁵取代的C₁₋₆烷基；[0749] R⁵表示-OR⁷；[0750] R⁷表示氢；

[0751] 并且其中所有其他变量根据任何其他实施方式来定义。

[0752] 在一个实施方式中,本发明涉及具有式 (I) 之子组,在此命名为具有式 (I') 之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物:

[0753]

[0754] 其中R¹表示C₁₋₄烷基；[0755] R²表示被一个R⁵取代的C₁₋₆烷基；[0756] 特别地其中R¹表示C₁₋₄烷基；[0757] R²表示被一个R⁵取代的C₁₋₆烷基；[0758] R⁵表示-OR⁷；[0759] 更特别地其中R¹表示C₁₋₄烷基；[0760] R²表示被一个R⁵取代的C₁₋₆烷基；[0761] R⁵表示-OR⁷；[0762] R⁷表示氢；

[0763] 并且其中所有其他变量根据任何其他实施方式来定义。

[0764] 在一个实施方式中,本发明涉及那些具有式 (I) 之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施方式中提及的其任何子组,其中

[0765] R^1 表示氢；

[0766] R^2 表示甲基或 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 。

[0767] 在一个实施方式中，本发明涉及那些具有式(I)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施方式中提及的其任何子组，其中

[0768] R^1 表示氢； R^2 表示 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 。

[0769] 在一个实施方式中，本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 R^3 表示被一个、两个或三个根据任何其他实施方式的取代基取代的苯基。

[0770] 在一个实施方式中，本发明涉及任何其他实施方式中提及的那些具有式(I)化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中

[0771] R^3 表示任选地被一个、两个或三个根据任何其他实施方式中的取代基取代的苯基，然而其条件系该取代基不选自下组，该组由以下各项组成： $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基； $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N}-\text{R}^{20a})-\text{C}_{1-4}$ 烷基；和 $-\text{P}(=\text{O})-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 。

[0772] 在一个实施方式中，本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 R^4 系氢或氟。

[0773] 在一个实施方式中，本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 R^4 系氢。

[0774] 在一个实施方式中，本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中

[0775] R^7 表示氢。

[0776] 在一个实施方式中，本发明涉及那些式(I)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施方式中提及的其任何子组，其中

[0777] R^5 表示 $-\text{OR}^7$ ；并且

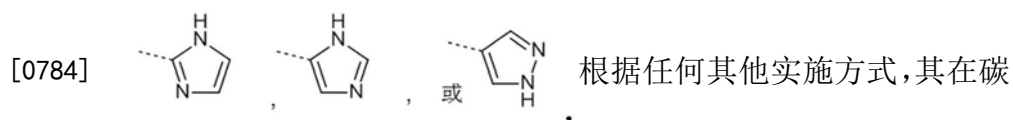
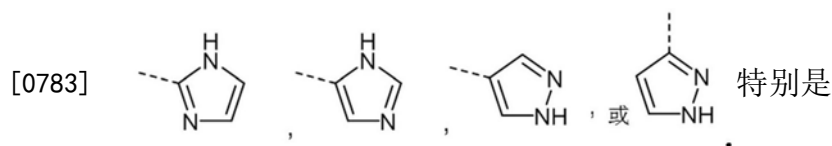
[0778] R^7 表示氢。

[0779] 在一个实施方式中，本发明涉及那些式(I)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物，或如任何其他实施方式中提及的其任何子组，其中

[0780] R^9 表示 C_{1-4} 烷基、或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由以下各项组成： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 和Het⁶。

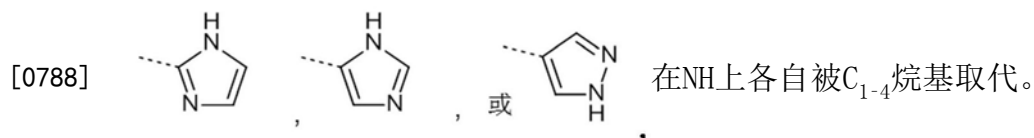
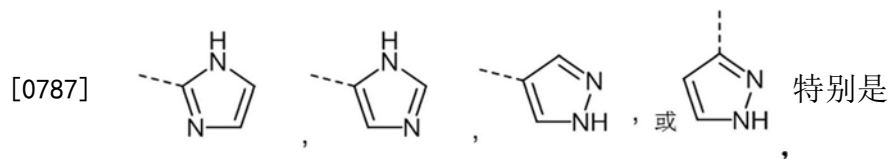
[0781] 在一个实施方式中，本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 R^{18} 经碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分。

[0782] 在一个实施方式中，本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 R^{18} 表示



[0785] 和/或氮原子上各自任选地被取代。

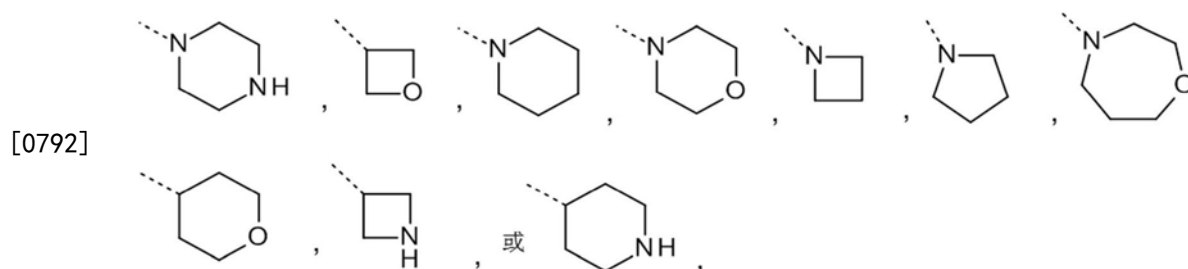
[0786] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{18} 表示



[0789] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 各自独立地表示吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、氮杂环丁烷基(azetidiny)、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、四氢呋喃基、或六氢-1,4-氧氮杂环庚三烯基,根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

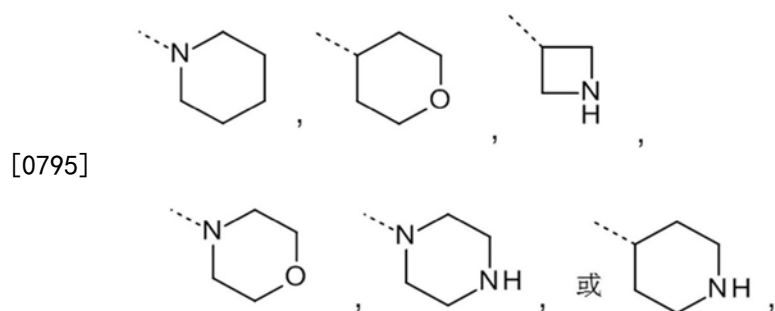
[0790] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 各自独立地表示吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、或六氢-1,4-氧氮杂环庚三烯基,根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0791] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het^{1a} 、 Het^{1c} 和 Het^{1d} 各自独立地表示



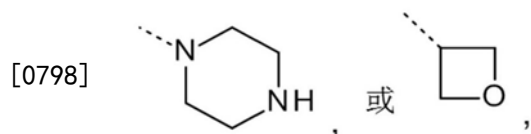
[0793] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0794] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het^{1a} 表示



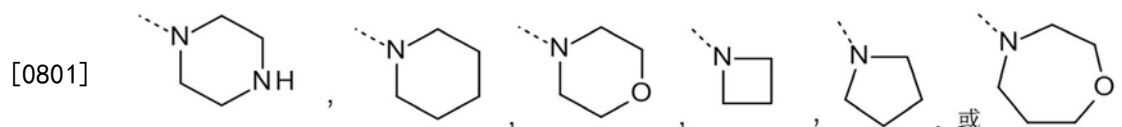
[0796] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0797] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het^{1c}表示



[0799] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0800] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het^{1d}表示

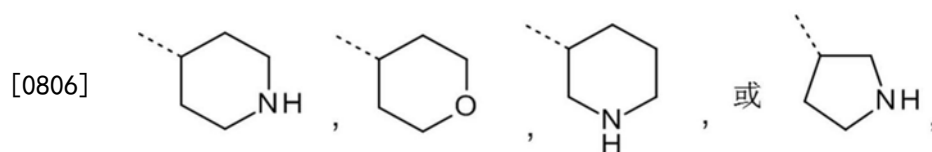


[0802] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0803] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}和Het⁴各自独立地表示吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、四氢呋喃基、或六氢-1,4-氧氮杂环庚三烯基,其藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分,根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

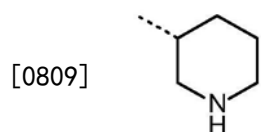
[0804] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}和Het⁴各自独立地表示哌啶基、四氢-2H-吡喃基、或吡咯烷基,其藉由任何可用的环碳原子附接至具有式(I)之分子的剩余部分,根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0805] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het^{1b}、Het^{1e}、Het^{1g}和Het⁴各自独立地表示



[0807] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

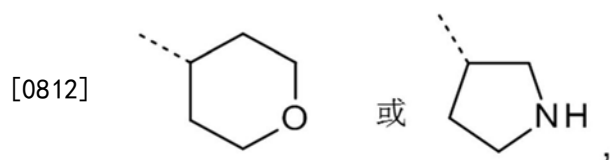
[0808] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het^{1g}表示



[0810] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上任选被取代。

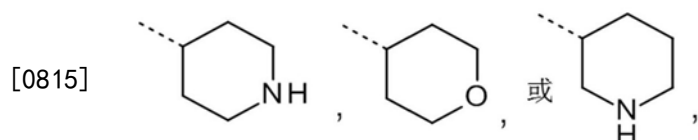
[0811] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化

合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het^{1e}表示



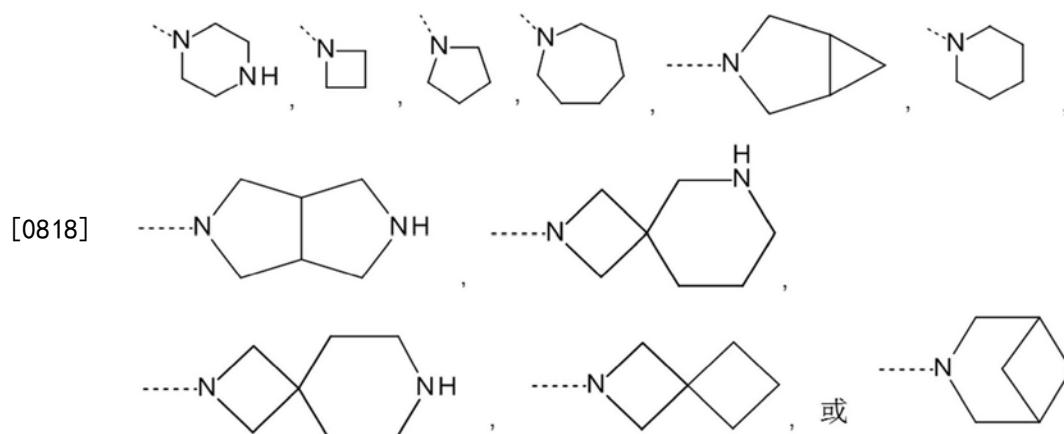
[0813] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0814] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het^{1b}表示



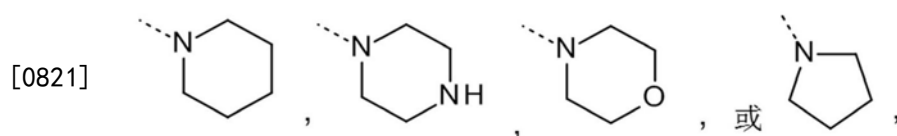
[0816] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0817] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het²表示



[0819] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0820] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het^{3a}、Het^{3b}、Het⁵、Het⁶和Het^{1f}各自独立地表示

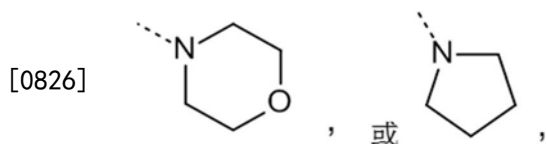


[0822] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0823] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het⁴表示吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、或1,1-二氧化硫代吡喃基;

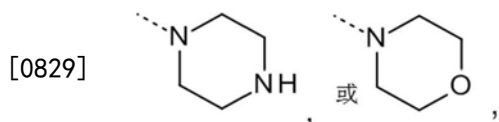
[0824] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0825] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het⁵表示



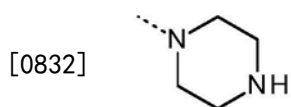
[0827] 根据任何其他实施方式各自任选地被取代。

[0828] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het⁶表示



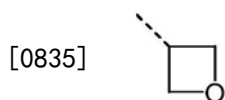
[0830] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0831] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het^{1f}表示



[0833] 根据任何其他实施方式,其在碳和/或氮原子上各自任选地被取代。

[0834] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het⁷和Het⁸各自独立地表示



[0836] 根据任何其他实施方式,其在碳原子上任选地被取代。

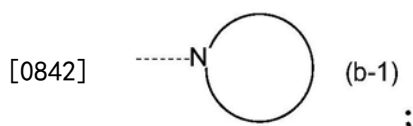
[0837] 在一个实施方式中,本发明涉及任何其他实施方式中所提及的那些具有式(I)化合物和其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het^{1a}、Het^{1c}和Het^{1d}各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;

[0838] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;并且

[0839] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、C₁₋₄烷基、氰基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)和-N(C₁₋₄烷基)₂。

[0840] 在一个实施方式中,本发明涉及那些式(I)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施方式中提及的其任何子组,其中

[0841] Het²表示具有式(b-1)之杂环基:



[0843] (b-1) 表示N-连接的4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基任选地含有一个选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0844] 其中在(b-1)含有一个另外的N-原子的情况下,所述N-原子可以任选地被C₁₋₄烷基取代;并且

[0845] 其中(b-1)在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、氰基、C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂和C₁₋₄烷基-OH。

[0846] 在一个实施方式中,本发明涉及那些式(I)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施方式中提及的其任何子组,其中

[0847] Het^{1a}表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子的;或6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,含有一个、两个或三个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;

[0848] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基或所述6-至11-元二环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个或两个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;并且

[0849] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基或所述6-至11-元二环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、C₁₋₄烷基、氰基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)和-N(C₁₋₄烷基)₂;

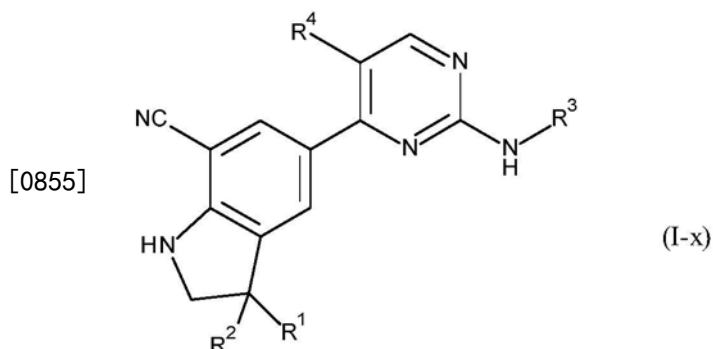
[0850] Het^{1c}和Het^{1d}各自独立地表示4-至7-元单环饱和的杂环基,该杂环基含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的杂原子;或在Het^{1c}和Het^{1d}藉由N-原子附接至具有式(I)之分子的剩余残基上的情况下,Het^{1c}和Het^{1d}也可以表示N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基,该杂环基包括稠合环、螺环和桥接环,任选地含有一个或两个各自独立地选自O、S、S(=O)_p和N的另外的杂原子;

[0851] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基或所述N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基,在可能的情况下,在一个、两个或三个环N-原子上可以任选地被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、和被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH和-O-C₁₋₄烷基;并且

[0852] 其中所述4-至7-元单环饱和的杂环基或所述N-连接的6-至11-元二环饱和的杂环基在一个、两个或三个环C-原子上可以任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-OH、卤素、C₁₋₄烷基、氰基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)和-N(C₁₋₄烷基)₂。

[0853] 在一个实施方式中,本发明涉及那些具有式(I)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施方式中提及的其任何子组,其中Y表示CR⁴。

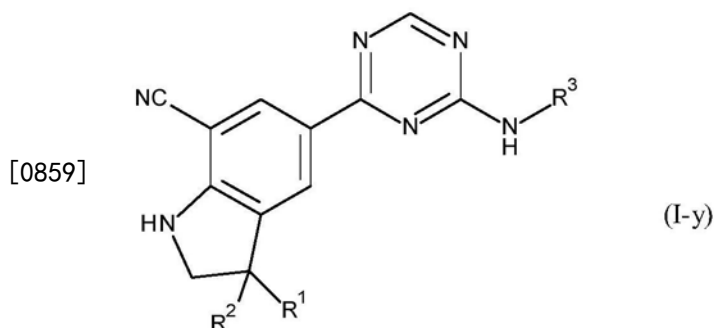
[0854] 在一个实施方式中,本发明涉及具有式(I)之子组,在此命名为具有式(I-x)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物:



[0856] 并且其中所有变量根据任何其他实施方式来定义。

[0857] 在一个实施方式中,本发明涉及那些具有式(I)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或如任何其他实施方式中提及的其任何子组,其中Y表示N。

[0858] 在一个实施方式中,本发明涉及式(I)之子组,在此命名为具有式(I-y)之化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物:



[0860] 并且其中所有变量根据任何其他实施方式来定义。

[0861] 在一个实施方式中,本发明涉及如在通用反应方案中定义的具有式(I)之子组。

[0862] 在一个实施方式中,具有式(I)之化合物选自下组,该组由以下各项组成:化合物1、4、45、66、68、73、74、110、125、138、155、156和232,其互变异构体和立体异构形式,以及其游离碱、任何药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0863] 在一个实施方式中,具有式(I)化合物选自下组,该组由以下各项组成:化合物1、4、45、66、68、73、74、110、125、138、155、156和232。

[0864] 在一个实施方式中,具有式(I)之化合物选自下组,该组由以下各项组成:化合物1、138、155、156和232,其互变异构体和立体异构形式,以及其游离碱、任何药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0865] 在一个实施方式中,具有式(I)之化合物选自下组,该组由以下化合物组成:1、138、155、156和232。

[0866] 在一个实施方式中,具有式(I)之化合物选自下组,该组由以下各项组成:化合物1、4、45、66、68、73、74、110和125,其互变异构体和立体异构形式,以及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

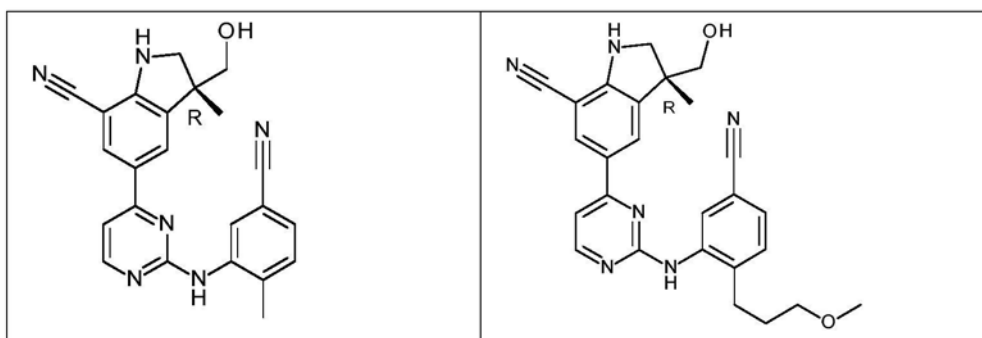
[0867] 在一个实施方式中,具有式(I)化合物选自下组,该组由以下各项组成:化合物1、4、45、66、68、73、74、110和125。

[0868] 在一个实施方式中,具有式(I)化合物选自下组,该组由以下各项组成:示例的化合物中任一者,其互变异构体及立体异构形式,以及其游离碱、任何药学上可接受的加成盐

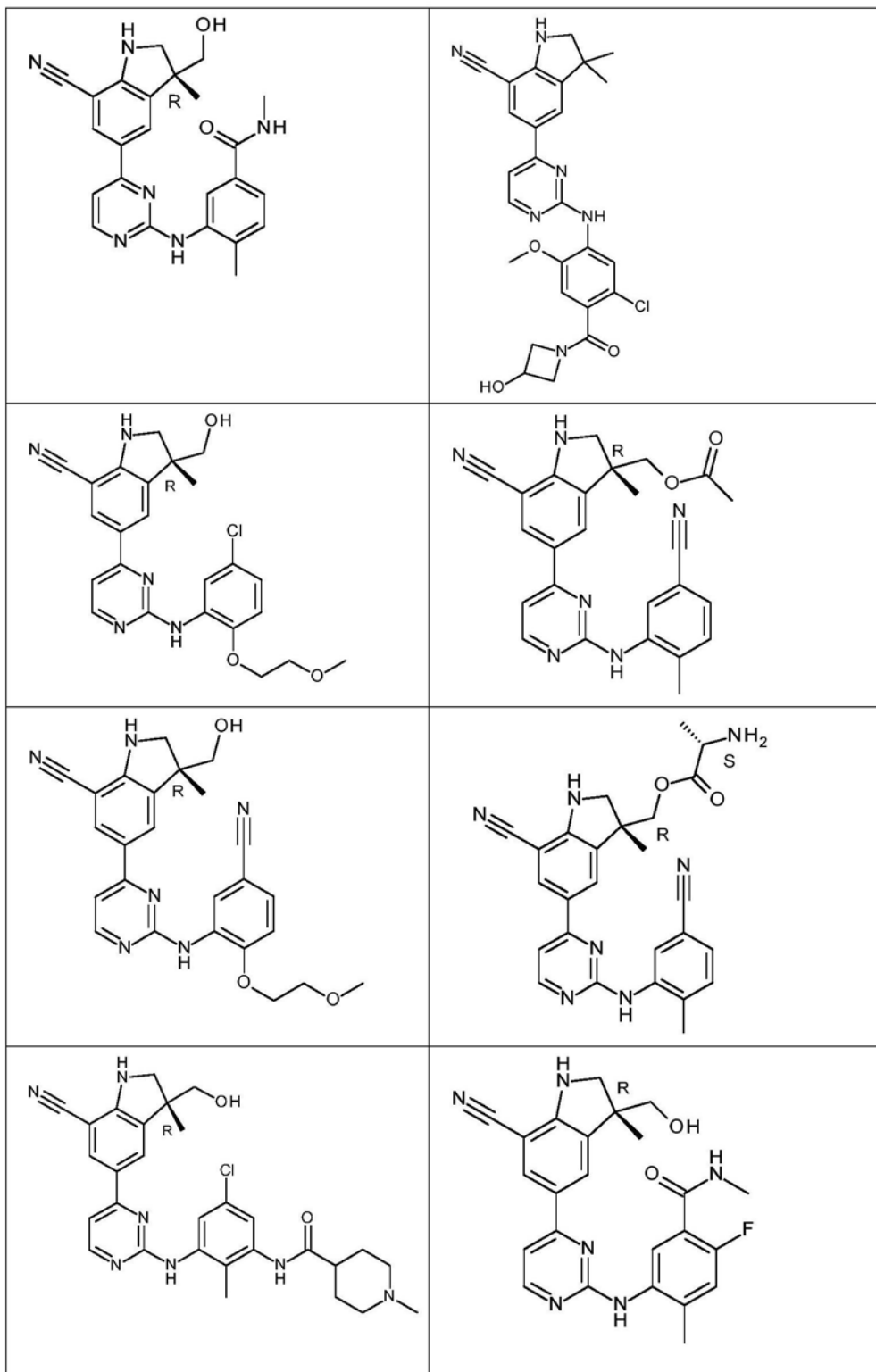
和溶剂化物。

[0869] 在实施方式中,具有式(I)的化合物选自下组,该组由以下各项组成:

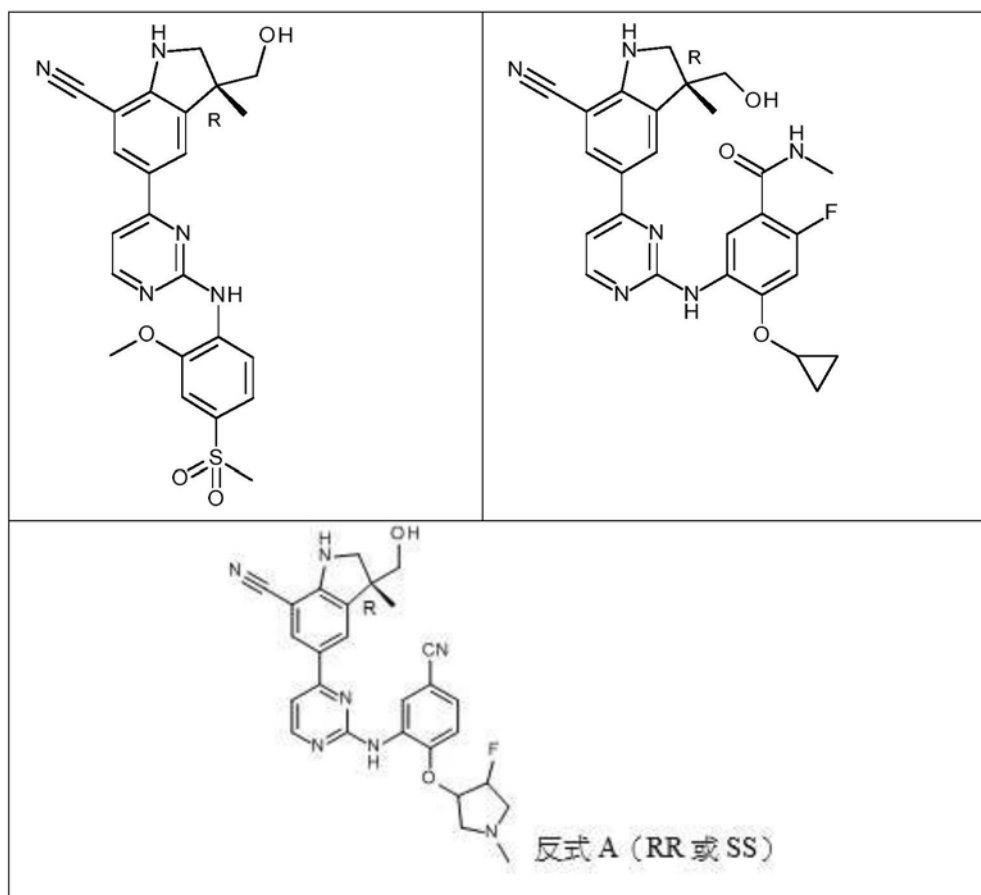
[0870]



[0871]



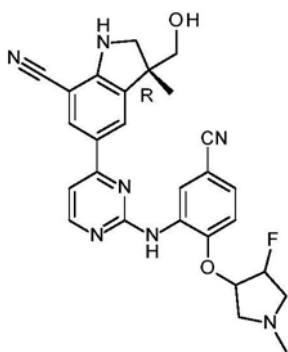
[0872]



[0873] 其互变异构体及立体异构形式, 以及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0874] 在一个实施方式中, 具有式 (I) 之化合物选自下组, 该组由以下各项组成:

[0875]



[0876] 其互变异构体及立体异构形式, 以及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0877] 以上指示的实施方式的所有可能组合都视为包涵在本发明的范围内。

[0878] 用于制备具有式 (I) 之化合物之方法

[0879] 在这一部分中, 如在所有其他部分中, 除非上下文另有说明, 否则提及式 (I) 还包括所有其他的子组和其实例, 如在此所定义的。

[0880] 具有式 (I) 之化合物的一些典型实例的一般制备在下文以及在具体实例中进行了描述, 并且通常制备自可商购的或藉由本领域技术人员常用的标准合成过程制备的起始材料。以下方案仅意在代表本发明的实例并且决不意在是本发明的限制。

[0881] 可替代地, 还可以藉由将如在下面的通用方案中所描述的类似反应试验方案与有机化学领域的普通技术人员常用的标准合成过程组合来制备本发明的化合物。

[0882] 技术人员将认识到,对于具有式(I)化合物(其中Y系 CR^4),以下方案中所示的官能化反应也可以对化合物(其中Y系N)进行。技术人员将认识到这一点,例如但不限于,方案2和方案18的步骤3和4。

[0883] 本技术人员将认识到,在方案中描述的反应中,尽管并不总是明确地显示,但是保护在终产物中所希望的反应性官能团(例如羟基、氨基、或羧基基团)可能是必要的,以避免它们参与不希望的反应。例如在方案6中,在嘧啶基上的NH部分可以用叔丁氧基羰基保护基团保护。通常,可根据标准实践使用常规保护基团。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段除去保护基团。这在具体的实例中进行说明。

[0884] 技术人员将认识到,在方案里所描述的反应中,在惰性气氛(例如在 N_2 气氛下)下进行反应或许是可取的或必要的。

[0885] 技术人员可明确的是,可能需要在反应处理(指的是分离和纯化化学反应的一种或多种产物所必须的一系列操作,例如像淬灭、柱层析、萃取)前,冷却反应混合物。

[0886] 技术人员将认识到,在搅拌下加热该反应混合物可增加反应产出。在一些反应中,可使用微波加热替代常规的加热以缩短整个反应时间。

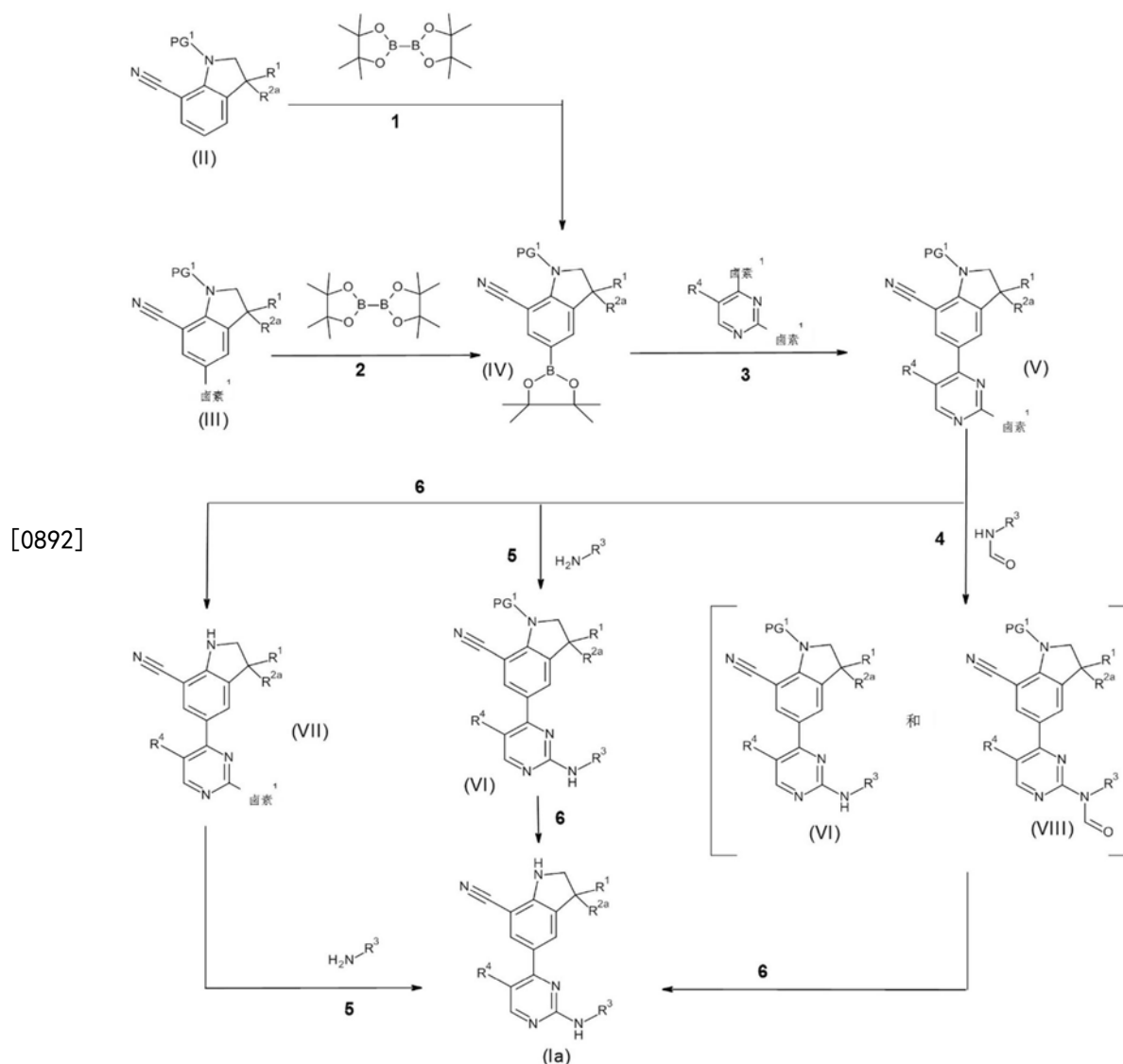
[0887] 技术人员将认识到在以下方案中示出的另一序列的化学反应也可能导致所希望的具有式(I)之化合物。

[0888] 技术人员将认识到,下面的方案中展示的中间体和最终化合物可以根据本领域技术人员熟知的方法被进一步官能化。

[0889] 方案1

[0890] 通常,具有式(I)之化合物(其中 R^2 系 R^{2a} (系 C_{1-6} 烷基),Y系 CR^4 ,并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(Ia)之化合物)可以根据以下反应方案1制备。在方案1中,卤素¹定义为Cl、Br或I;并且 PG^1 表示适当的保护基团(例如叔-(丁氧基羰基))。方案1中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0891] 在方案1中,以下反应条件适用:



[0893] 1: 在适当的温度 (例如80℃) 下, 在适当的配体 (例如4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基)、适当的催化剂 (例如双(1,5-环辛二烯)-μ-甲氧基二铱(I) ([Ir(OCH₃)(C₈H₁₂)₂]) 和适当的溶剂 (例如庚烷) 的存在下;

[0894] 2: 在适当的温度 (例如85℃) 下, 在适当的催化剂 (例如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) 任选地与二氯甲烷复合物)、适当的碱 (例如乙酸钾) 和适当的溶剂 (例如1,4-二氧六环) 存在下;

[0895] 3: 在适当的温度 (例如85℃) 下, 在适当的催化剂 (例如四钯(Pd(PPh₃)₄))、适当的碱 (例如碳酸钠) 和适当的溶剂 (例如1,4-二氧六环) 的存在下;

[0896] 4: 在适当的温度 (例如室温) 下, 在适当的碱 (例如氢化钠) 和适当的溶剂 (例如二甲基甲酰胺) 的存在下;

[0897] 5: 在适当的温度 (例如100℃) 下, 在适当的催化剂 (例如乙酸钯(Pd(OAc)₂))、适当的配体 (例如2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-二萘基(BINAP))、适当的碱 (例如碳酸铯) 和适当的溶剂 (例如1,4-二氧六环) 的存在下, 任选地在微波下启动;

[0898] 或可替代地, 在适当的温度 (例如95℃) 下, 在适当的酸 (例如对甲苯磺酸) 和适当的溶剂 (例如1,4-二氧六环) 的存在下;

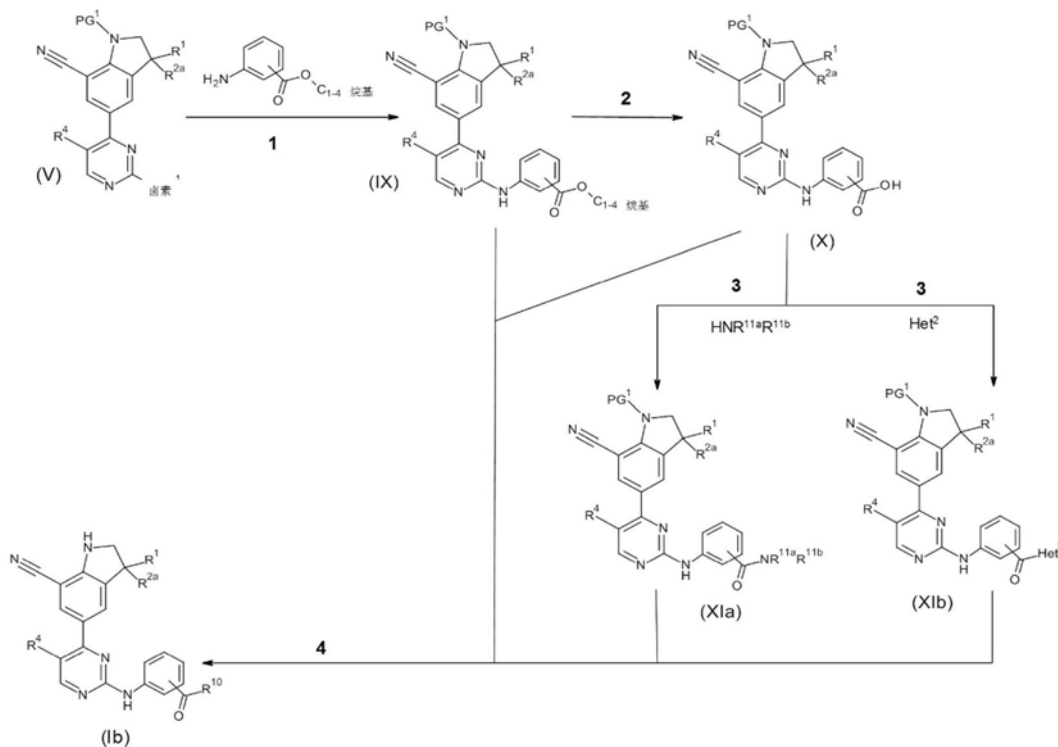
[0899] 6: 在适当的温度 (例如0℃或室温或回流温度) 下, 在适当的酸 (例如三氟乙酸或水性盐酸) 与适当的溶剂 (例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环) 的存在下, 或可替代地, 在二氧化硅的存在下在适当的溶剂 (例如甲苯) 中、在适当的温度 (例如125℃) 下以及适当的时间 (例如3小时)。

[0900] 方案2

[0901] 通常, 具有式 (I) 之化合物 (其中 R^2 系 R^{2a} (系 C_{1-6} 烷基), R^3 系被 $-C(=O)-R^{10}$ 取代的苯基并且根据本发明的范围任选被其他取代基取代, Y 系 CR^4 , 并且其中所有其他系如变量根据本发明范围所定义的, 在此命名为具有式 (Ib) 之化合物) 可以根据以下反应方案2制备。在方案2中, 卤素¹定义为Cl、Br或I; PG^1 表示适当的保护基团 (例如叔-(丁氧基羰基))。方案2中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0902] 在方案2中, 以下反应条件适用:

[0903]



[0904] 1: 在适当的温度 (例如100℃) 下, 在适当的催化剂 (例如乙酸钯 ($Pd(OAc)_2$))、适当的配体 (例如2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-二萘基 (BINAP))、适当的碱 (例如碳酸铯) 和适当的溶剂 (例如1,4-二氧六环) 的存在下, 任选地在微波下启动;

[0905] 2: 在适当的温度 (例如70℃) 下, 在适当的碱 (例如氢氧化锂) 和适当的溶剂 (例如四氢呋喃和水的混合物) 的存在下;

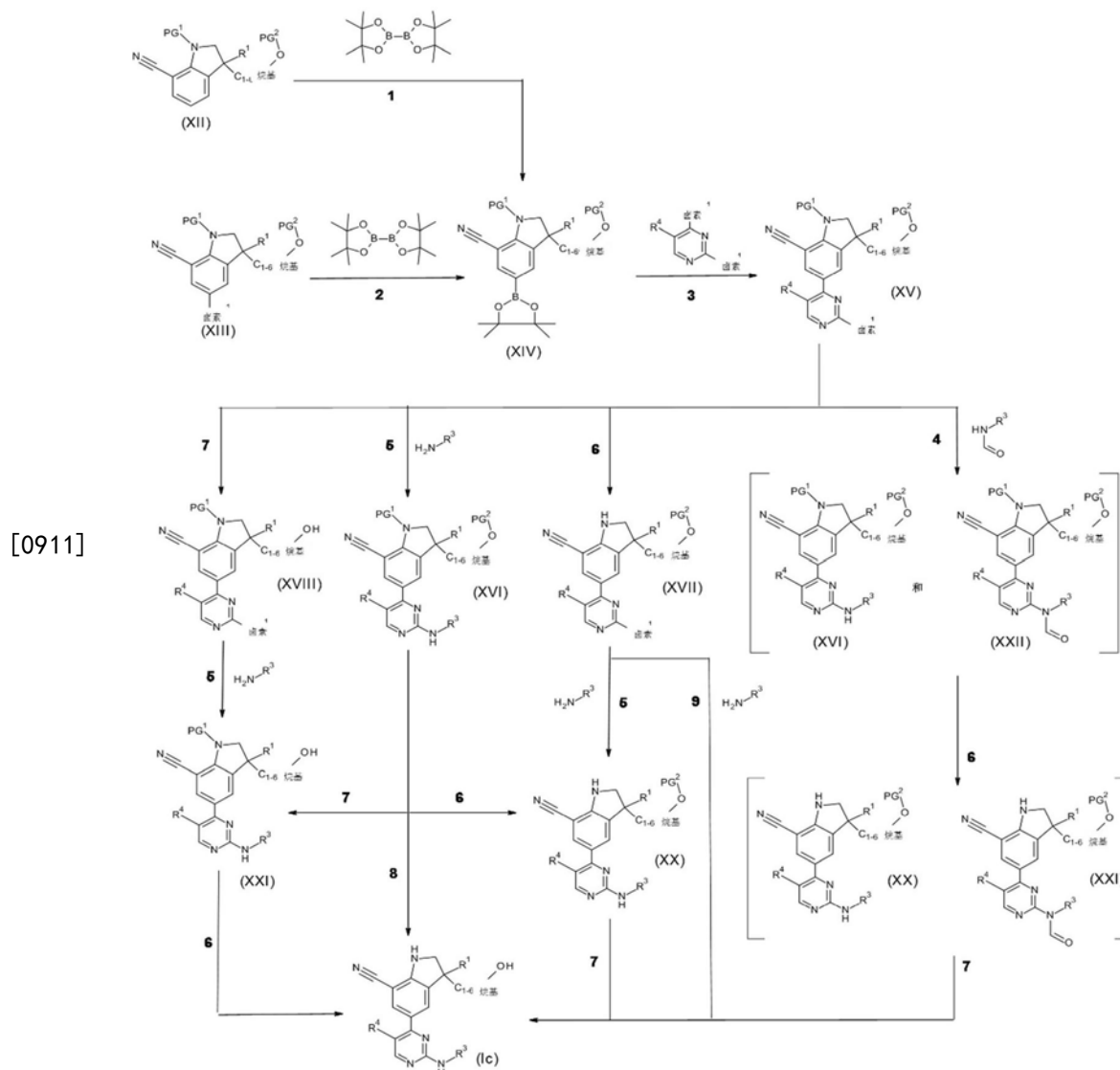
[0906] 3: 在适当的温度 (例如室温) 下, 在适当的偶合试剂 (例如1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐 (HATU))、适当的碱 (例如N,N-二异丙基乙胺) 和适当的溶剂 (例如二甲基甲酰胺) 的存在下;

[0907] 4: 在适当的温度 (例如0℃或室温或回流温度) 下, 在适当的酸 (例如三氟乙酸或水性盐酸) 与适当的溶剂 (例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环) 和适当的时间 (例如3小时) 存在下。

[0908] 方案3

[0909] 通常,具有式(I)之化合物(其中 R^2 系 R^{2b} (系被一个OH取代的 C_{1-6} 烷基),Y系 CR^4 ,并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(Ic)之化合物)可以根据以下反应方案3制备。在方案3中,卤素¹定义为Cl、Br或I;PG¹表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基),并且PG²表示适当的保护基团(例如叔丁基-二甲基硅基)。方案3中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0910] 在方案3中,以下反应条件适用:



[0912] 1:在适当的温度(例如80℃)下,在适当的配体(例如4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基)、适当的催化剂(例如双(1,5-环辛二烯)二-μ-甲氧基二铱(I) ([Ir(OCH₃)(C₈H₁₂)₂]₂)) 和适当的溶剂(例如庚烷)的存在下;

[0913] 2:在适当的温度(例如85℃)下,在适当的催化剂(例如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II) 任选地与二氯甲烷复合物)、适当的碱(例如乙酸钾)和适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)的存在下;

[0914] 3:在适当的温度(例如85℃)下,在适当的催化剂(例如四钯(Pd(PPh₃)₄))、适当的碱(例如碳酸钠)和适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)的存在下;

[0915] 4:在适当的温度(例如室温)下,在适当的碱(例如氢化钠)和适当的溶剂(例如二

甲基甲酰胺)的存在下;

[0916] 5:在适当的温度(例如100℃)下,在适当的催化剂(例如乙酸钯($\text{Pd}(\text{OAc})_2$))、适当的配体(例如2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-二萘基(BINAP))、适当的碱(例如碳酸铯)和适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)的存在下,任选地在微波下启动;

[0917] 6:在适当的温度(例如0℃或室温或回流温度)下,在适当的酸(例如三氟乙酸或水性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)的存在下,或可替代地,在二氧化硅的存在下在适当的溶剂(例如甲苯)中、在适当的温度(例如125℃)下以及适当的时间(例如3小时);

[0918] 7:在适当的温度(例如室温)下,在适当的脱硅烷化剂(例如四-正丁基氟化铵)和适当的溶剂(例如2-甲基四氢呋喃或四氢呋喃)的存在下;

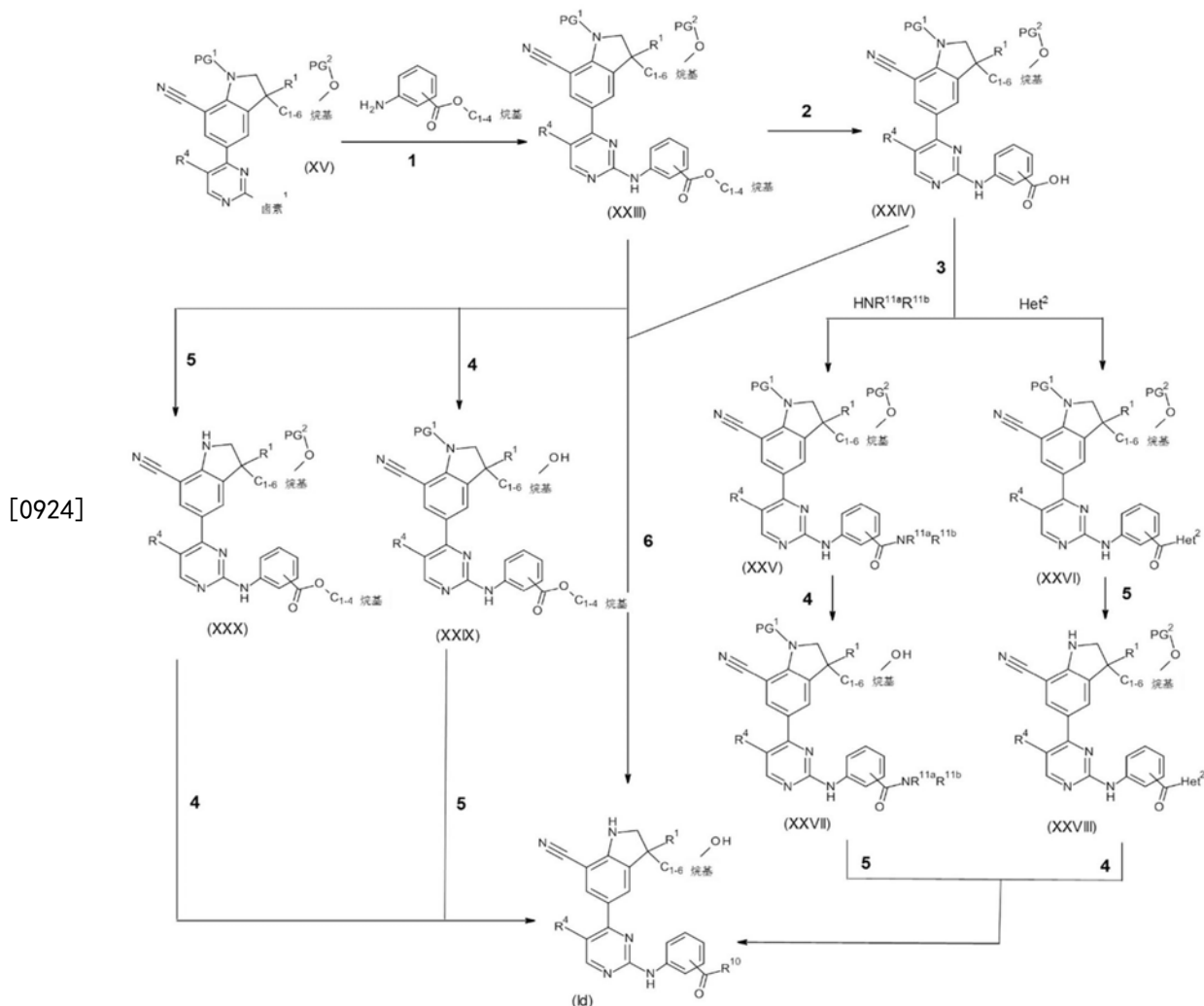
[0919] 8:在适当的温度(例如回流温度)下,在适当的酸(例如水性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)和适当的时间(例如6小时)的存在下;

[0920] 9:在适当的温度(例如95℃)下,在适当的酸(例如对甲苯磺酸)和适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)的存在下。

[0921] 方案4

[0922] 通常,具有式(I)之化合物(其中 R^2 系 R^{2b} (系被一个OH取代的 C_{1-6} 烷基), R^3 系被-C(=O)- R^{10} 取代的苯基并且根据本发明的范围任选被其他取代基取代, Y 系 CR^4 ,并且其中所有其他系如变量根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(Id)之化合物)可以根据以下反应方案4制备。在方案4中,卤素¹定义为Cl、Br或I; PG^1 表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基),并且 PG^2 表示适当的保护基团(例如叔丁基-二甲基硅基)。方案4中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0923] 在方案4中,以下反应条件适用:



[0925] 1:在适当的温度(例如100℃)下,在适当的催化剂(例如乙酸钯(Pd(OAc)₂))、适当的配体(例如2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-二萘基(BINAP))、适当的碱(例如碳酸铯)和适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)的存在下,任选地在微波下启动;

[0926] 2:在适当的温度(例如70℃)下,在适当的碱(例如氢氧化锂)和适当的溶剂(例如四氢呋喃和水的混合物)的存在下;

[0927] 3:在适当的温度(例如室温)下,在适当的偶合试剂(例如1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(HATU))、适当的碱(例如N,N-二异丙基乙胺)和适当的溶剂(例如二甲基甲酰胺)的存在下;

[0928] 4:在适当的温度(例如室温)下,在适当的脱硅烷化剂(例如四-正丁基氟化铵)和适当的溶剂(例如2-甲基四氢呋喃或四氢呋喃)的存在下;

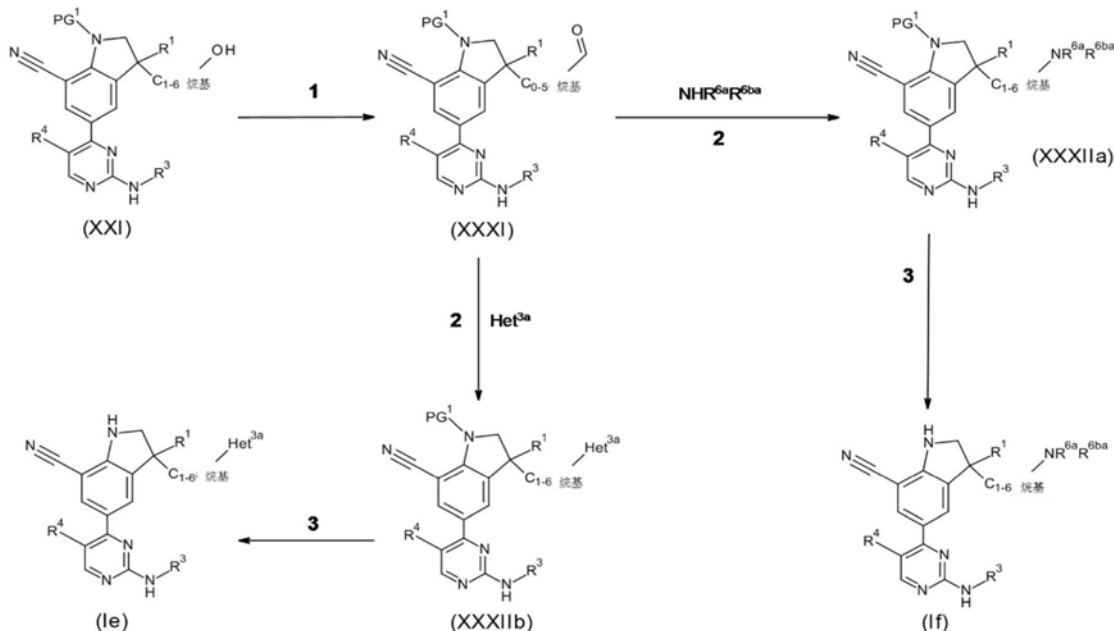
[0929] 5:在适当的温度(例如0℃或室温或回流温度)下,在适当的酸(例如三氟乙酸或水性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)的存在下,或可替代地,在二氧化硅的存在下在适当的溶剂(例如甲苯)中、在适当的温度(例如125℃)下以及适当的时间(例如3小时)。

[0930] 6:在适当的温度(例如回流温度)下,在适当的酸(例如水性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)和适当的时间(例如6小时)的存在下。

[0931] 方案5

[0932] 通常,具有式(I)之化合物(其中 R^2 系 R^{2c} (系被一个 Het^{3a} 或 $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 取代的 C_{1-6} 烷基(其中 R^{6b} 系 R^{6ba} (系 H 、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基)), Y 系 CR^4 ,并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(Ie)和式(If)之化合物)可以根据以下反应方案5制备。在方案5中, PG^1 表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基))。方案5中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0933] 在方案5中,以下反应条件适用:



[0935] 1:在适当的温度(例如 -78°C)下,在草酰氯和二甲亚砜作为试剂、适当的碱(例如 N,N -二异丙基乙胺)和适当的溶剂(例如二氯甲烷)的存在下;

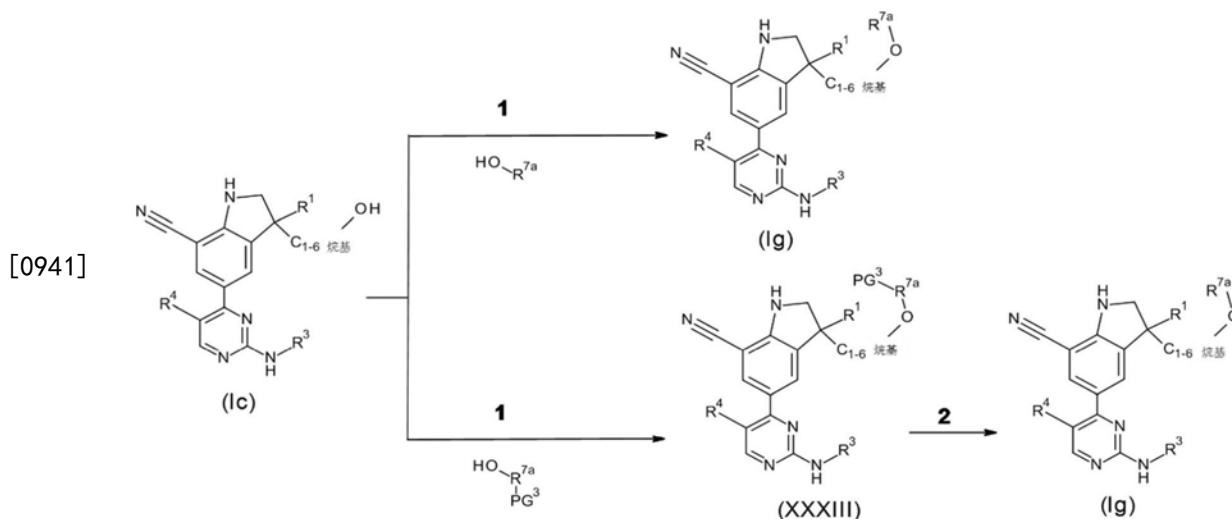
[0936] 2:在适当的温度(例如室温)下,在适当的酸(例如乙酸)、适当的还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠)和适当的溶剂(例如二氯乙烷)的存在下;

[0937] 3:在适当的温度(例如 0°C 或室温或回流温度)下,在适当的酸(例如三氟乙酸或水性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)的存在下,或可替代地,在二氧化硅的存在下在适当的溶剂(例如甲苯)中、在适当的温度(例如 125°C)下以及适当的时间(例如3小时)。

[0938] 方案6

[0939] 通常,具有式(I)之化合物(其中 R^2 系被一个 OR^{7a} 取代的 C_{1-6} 烷基(R^{7a} 系 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}$ 烷基- Ar^1), Y 系 CR^4 ,并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(Ig)之化合物)可以根据以下反应方案6制备。在方案6中, PG^3 表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基)、叔丁基或苄基)。方案6中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0940] 在方案6中,以下反应条件适用:



[0942] 1: 在适当的温度(例如室温)下,在适当的偶合试剂(例如1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(HATU))的存在下,在适当的碱(例如N,N-二异丙基乙胺)和适当的溶剂(例如四氢呋喃和二甲基甲酰胺的混合物)的存在下,并且任选地随后使用适当的酸(例如盐酸)在适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)中去保护步骤;

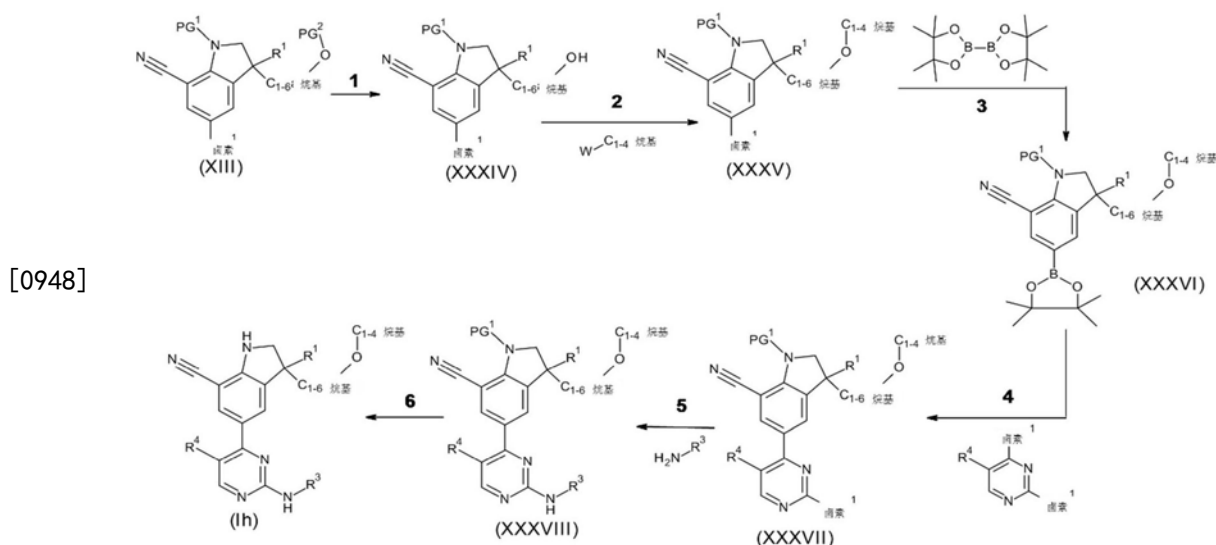
[0943] 2: 在适当的温度(例如0℃或室温)下,在适当的酸(例如三氟乙酸或水性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)的存在下,或可替代地,在二氧化硅的存在下在适当的溶剂(例如甲苯)中、在适当的温度(例如125℃)下以及适当的时间(例如3小时)。

[0944] 方案7

[0945] 通常,具有式(I)之化合物(其中R²系被一个OR^{7b}取代的C₁₋₆烷基(R^{7b}系C₁₋₄烷基),Y系CR⁴,并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(Ih)之化合物)可以根据以下反应方案7制备。在方案7中,卤素¹定义为Cl、

[0946] Br和I;PG¹表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基))并且PG²表示适当的保护基团(例如叔丁基-二甲基硅基;W表示离去基团(例如甲烷磺酸酯或甲苯磺酸酯或卤素(Cl、Br或I)。方案7中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0947] 在方案7中,以下反应条件适用:



[0949] 1:在适当的温度(例如室温)下,在适当的脱硅烷化剂(例如四-正丁基氟化铵)和适当的溶剂(例如2-甲基四氢呋喃或四氢呋喃)的存在下;

[0950] 2:在适当的温度(例如室温)下,在适当的碱例如(氢化钠)和适当的溶剂(例如二甲基甲酰胺)的存在下;

[0951] 3:在适当的温度(例如85℃)下,在适当的催化剂(例如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)任选地与二氯甲烷复合物)、适当的碱(例如乙酸钾)和适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)存在下;

[0952] 4:在适当的温度(例如80℃)下,在适当的催化剂(例如四钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$))、适当的碱(例如碳酸钠)和适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)的存在下;

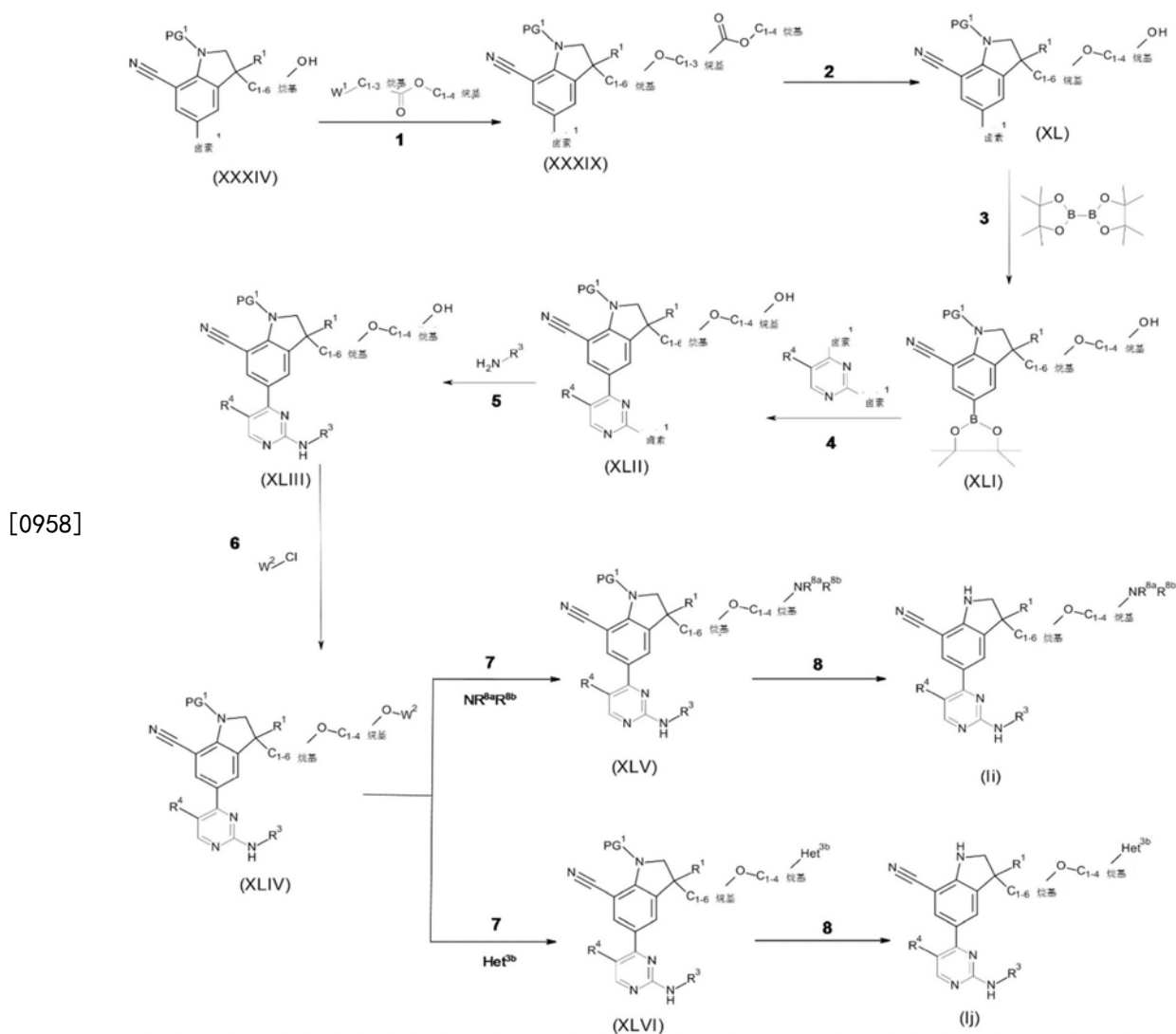
[0953] 5:在适当的温度(例如100℃)下,在适当的催化剂(例如乙酸钯($\text{Pd}(\text{OAc})_2$))、适当的配体(例如2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-二萘基(BINAP))、适当的碱(例如碳酸铯)和适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)的存在下,任选地在微波下启动;

[0954] 6:在适当的温度(例如0℃或室温或回流温度)下,在适当的酸(例如三氟乙酸或水性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)的存在下,或可替代地,在二氧化硅的存在下在适当的溶剂(例如甲苯)中、在适当的温度(例如125℃)下以及适当的时间(例如3小时)。

[0955] 方案8

[0956] 通常,具有式(I)之化合物(其中 R^2 系被一个 OR^{7c} 取代的 C_{1-6} 烷基(R^{7c} 系 C_{1-4} 烷基- $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 或 C_{1-4} 烷基-Het^{3b}),Y系 CR^4 ,并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(Ii)和式(Ij)之化合物)可以根据以下反应方案8制备。在方案8中,卤素¹定义为Cl、Br或I;PG¹表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基));W¹表示离去基团(例如甲烷磺酸酯或甲苯磺酸酯或卤素(Cl、Br或I));W²表示离去基团(例如甲磺酰基或甲苯磺酰基)。方案8中的所有其他变量都根据本发明范围进行定义。

[0957] 在方案8中,以下反应条件适用:



[0959] 1:在适当的温度(例如室温)下,在适当的碱例如(氢化钠)和适当的溶剂(例如二甲基甲酰胺)的存在下;

[0960] 2:在适当的温度(例如55℃)下,在还原剂(例如硼氢化钠)和适当的溶剂(例如四氢呋喃和甲醇的混合物)的存在下;

[0961] 3:在适当的温度(例如100℃)下,在适当的催化剂(例如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)任选地与二氯甲烷复合物)、适当的碱(例如乙酸钾)和适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)存在下;

[0962] 4:在适当的温度(例如85℃)下,在适当的催化剂(例如四钯(Pd(PPh₃)₄))、适当的碱(例如碳酸钠)和适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)的存在下;

[0963] 5:在适当的温度(例如120℃)下,在适当的催化剂(例如乙酸钯(Pd(OAc)₂))、适当的配体(例如2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-二萘基(BINAP))、适当的碱(例如碳酸铯)和适当的溶剂(例如1,4-二氧六环)的存在下,任选地在微波下启动;

[0964] 6:在适当的温度(例如5℃)下,在适当的碱(例如三乙胺)和适当的溶剂(例如二氯甲烷)的存在下;

[0965] 7:在适当的温度(例如80℃)下,在适当的溶剂(例如乙腈)的存在下;

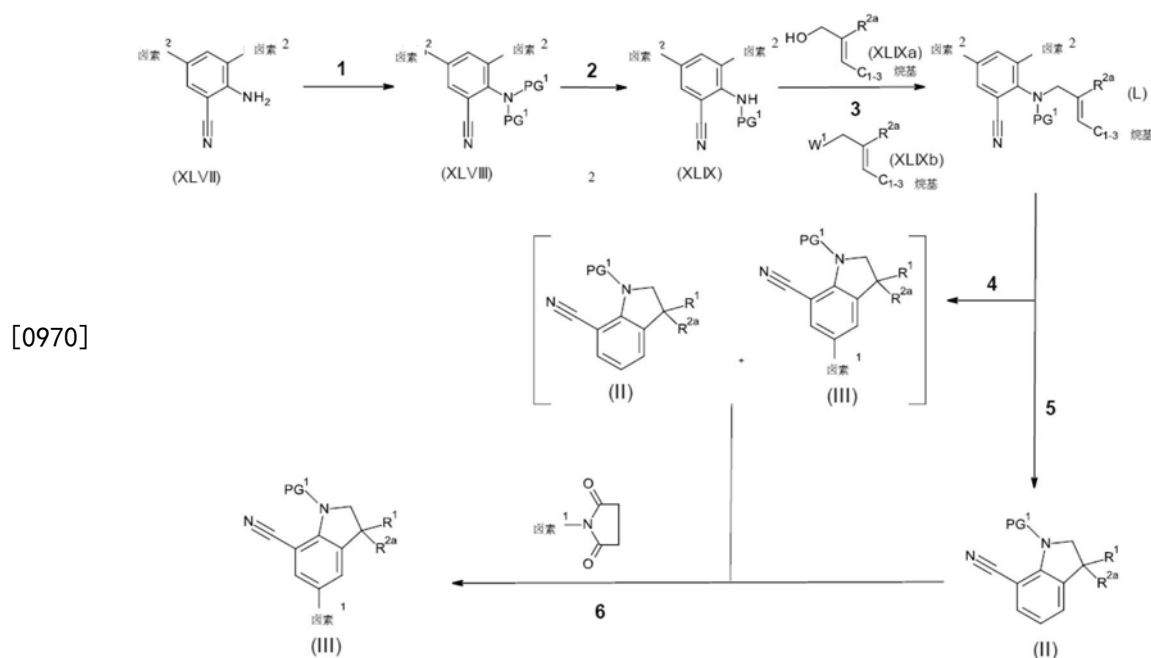
[0966] 8:在适当的温度(例如0℃或室温或回流温度)下,在适当的酸(例如三氟乙酸或水

性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)的存在下,或可替代地,在二氧化硅的存在下在适当的溶剂(例如甲苯)中、在适当的温度(例如125℃)下以及适当的时间(例如3小时)。

[0967] 方案9

[0968] 通常,具有式(II)和(III)中间体(其中 R^2 系 R^{2a} (系 C_{1-6} 烷基),并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(II)和(III)之化合物)可以根据以下反应方案9制备。在方案9中,卤素¹定义为Cl、Br、I;卤素²定义为Cl、Br、I;PG¹表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基));W¹表示离去基团(例如甲烷磺酸酯或甲苯磺酸酯或卤素(Cl、Br或I))。方案9中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0969] 在方案9中,以下反应条件适用:



[0971] 1:在适当的温度(例如45℃)下,在适当的试剂(例如二碳酸二叔丁酯)的存在下,在适当的催化剂(例如4-二甲基氨基吡啶(DMAP))和适当的溶剂(例如二氯甲烷)的存在下;

[0972] 2:在适当的温度(例如65℃)下,在适当的溶剂(例如甲醇)的存在下;

[0973] 3:在(XLIXa)之情况下,在适当的温度(例如在室温)下,在三-n-丁基膦和1,1'-偶氮二羰基)哌啶以及适当的溶剂(例如2-甲基四氢呋喃)的存在下;

[0974] 在(XLIXb)之情况下,在适当的温度(例如80℃)下,在适当的碱(例如碳酸钾)、适当的添加剂(例如碘化钠)、在适当的溶剂(例如乙腈)的存在下;

[0975] 4:在适当的温度(例如85℃)下,在乙酸钠、甲酸钠和氯化四乙胺,适当的催化剂(例如乙酸钯(Pd(OAc)₂))和适当的溶剂(例如二甲基甲酰胺)的存在下;

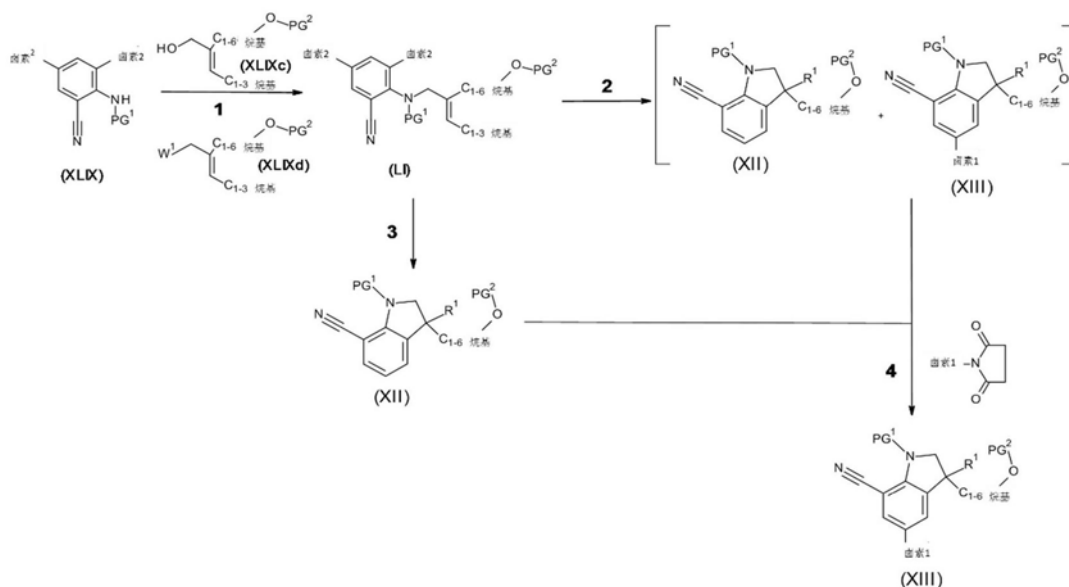
[0976] 5:在适当的温度(例如60℃)下,在乙酸钠、脱水的甲酸钠、和氯化四乙胺,适当的催化剂(例如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)任选地与二氯甲烷复合物)和适当的溶剂(例如二甲基甲酰胺)的存在下;

[0977] 6:在适当的温度(例如40℃)下,在N-卤素-琥珀酰亚胺和适当的溶剂(例如乙腈)的存在下。可替代地,在适当的试剂(例如1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲、在适当的溶剂(例如乙腈)的存在下。

[0978] 方案10

[0979] 通常,具有式 (XII) 和 (XIII) 中间体 (其中 R^2 系 R^{2b} (系被一个OH取代的 C_{1-6} 烷基),并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式 (XII) 和 (XIII) 之化合物) 可以根据以下反应方案10制备。在方案10中,卤素¹定义为Cl、Br、I;卤素²定义为Cl、Br、I;PG¹表示适当的保护基团 (例如叔(丁氧基羰基),并且PG²表示适当的保护基团 (例如叔丁基-二甲基硅基)。方案10中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0980] 在方案10中,以下反应条件适用:



[0981]

[0982] 1:在 (XLIXc) 之情况下,在适当的温度 (例如在室温下),在三-n-丁基膦和1,1'-偶氮二羰基)哌啶和适当的溶剂 (例如2-甲基四氢呋喃) 的存在下;

[0983] 在 (XLIXd) 之情况下,在适当的温度 (例如80℃) 下,在适当的碱 (例如碳酸钾)、适当的添加剂 (例如碘化钠)、在适当的溶剂 (例如乙腈) 的存在下;

[0984] 2:在适当的温度 (例如85℃) 下,在乙酸钠、甲酸钠和氯化四乙胺,适当的催化剂 (例如乙酸钯 (Pd(OAc)₂)) 和适当的溶剂 (例如二甲基甲酰胺) 的存在下;

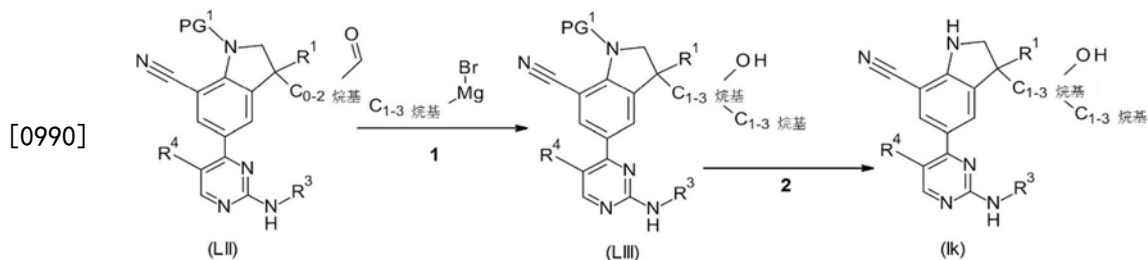
[0985] 3:在适当的温度 (例如60℃) 下,在乙酸钠、脱水的甲酸钠、和氯化四乙胺,适当的催化剂 (例如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯 (II) 任选地与二氯甲烷复合物) 和适当的溶剂 (例如二甲基甲酰胺) 的存在下;

[0986] 4:在适当的温度 (例如40℃) 下,在N-卤素-琥珀酰亚胺和适当的溶剂 (例如乙腈) 的存在下。可替代地,在适当的试剂 (例如1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲、在适当的溶剂 (例如乙腈) 的存在下。

[0987] 方案11

[0988] 通常,具有式 (I) 之化合物 (其中 R^2 系如在方案11中所示,Y系 CR^4 ,并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式 (Ik) 之化合物) 可以根据以下反应方案11制备。在方案11中,PG¹表示适当的保护基团 (例如叔(丁氧基羰基))。方案11中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0989] 在方案11中,以下反应条件适用:



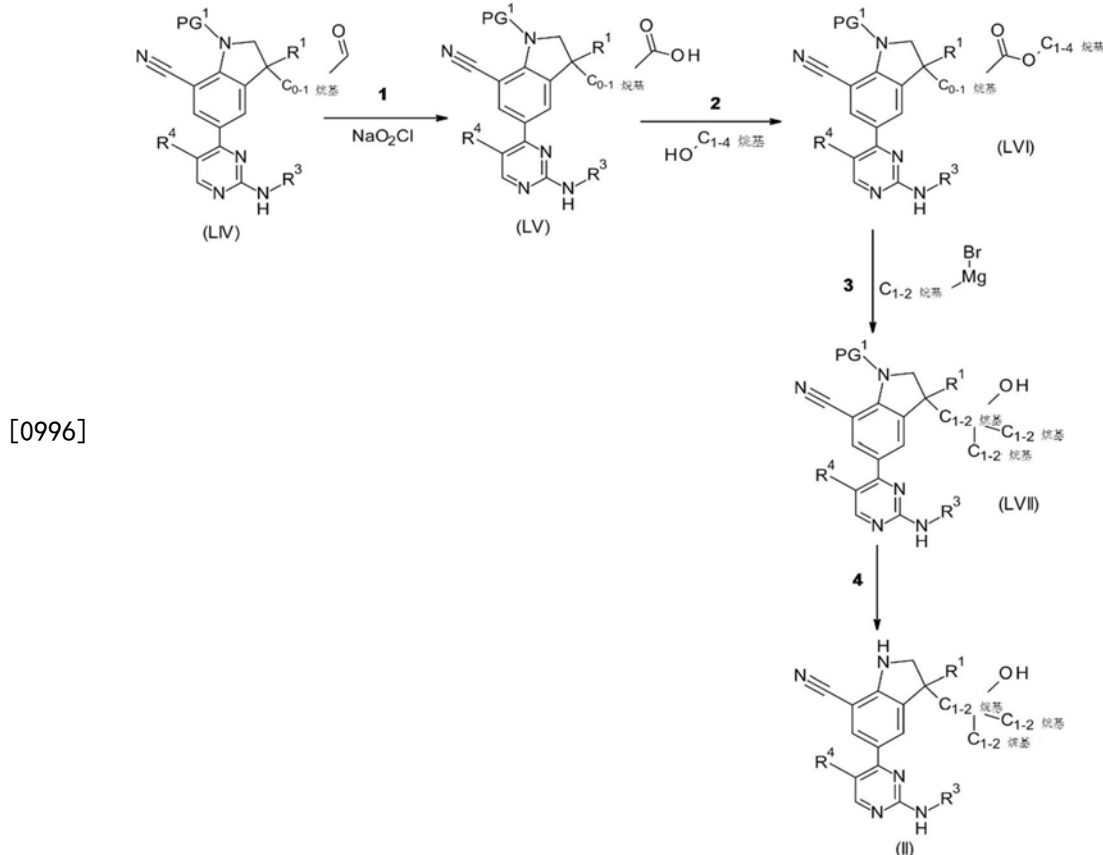
[0991] 1:在适当的温度(例如在室温)下,以及适当的溶剂(例如四氢呋喃);

[0992] 2:在适当的温度(例如0℃或室温或回流温度)下,在适当的酸(例如三氟乙酸或水性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)的存在下,或可替代地,在二氧化硅的存在下在适当的溶剂(例如甲苯)中、在适当的温度(例如125℃)下以及适当的时间(例如3小时)。

[0993] 方案12

[0994] 通常,具有式(I)之化合物(其中R²系如在方案12中所示,Y系CR⁴,并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(I1)的化合物)可以根据以下反应方案12制备。在方案12中,PG¹表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基))。方案12中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[0995] 在方案12中,以下反应条件适用:



[0997] 1:在适当的温度(例如在室温)下,在叔丁基醇、2-甲基-2-丁烯、磷酸二氢钠和蒸馏水的存在下;

[0998] 2:在适当的温度(例如在室温)下,在1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)和二甲基氨基吡啶(DMAP)、适当的碱(例如DIPEA)

和适当的溶剂(例如二甲基甲酰胺)的存在下;

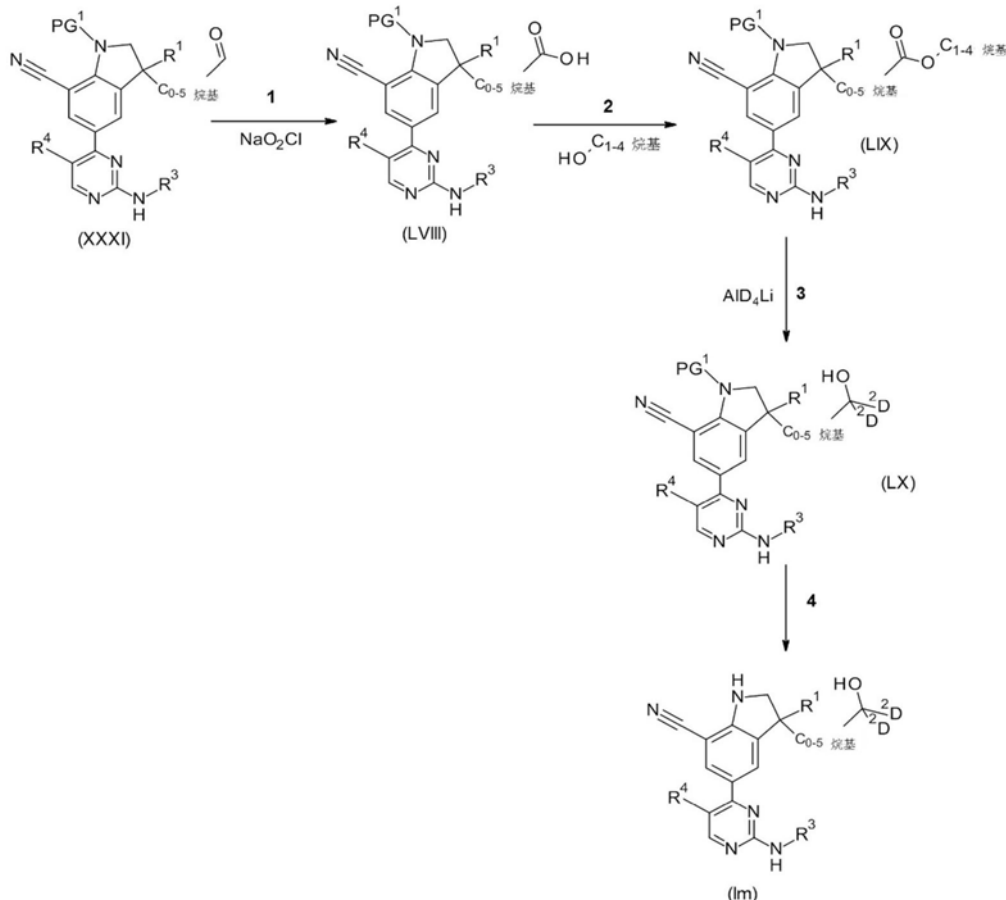
[0999] 3:在适当的温度(例如在室温)下,以及适当的溶剂(例如四氢呋喃);

[1000] 4:在适当的温度(例如0℃或室温或回流温度)下,在适当的酸(例如三氟乙酸或水性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)的存在下,或可替代地,在二氧化硅的存在下在适当的溶剂(例如甲苯)中、在适当的温度(例如125℃)下以及适当的时间(例如3小时)。

[1001] 方案13

[1002] 通常,具有式(I)之化合物(其中 R^2 系如在方案13中所示, Y 系 CR^4 ,并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(I_m)之化合物)可以根据以下反应方案13制备。在方案13中, PG^1 表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基))。方案13中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[1003] 在方案13中,以下反应条件适用:



[1004]

[1005] 1:在适当的温度(例如在室温)下,在叔丁基醇、2-甲基-2-丁烯、磷酸二氢钠和蒸馏水的存在下;

[1006] 2:在适当的温度(例如在室温)下,在1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)和二甲基氨基吡啶(DMAP)、适当的碱(例如DIPEA)和适当的溶剂(例如二甲基甲酰胺)的存在下;

[1007] 3:在适当的(温度例如在0℃)下,以及适当的溶剂(例如四氢呋喃(“ AlD_4Li ”系指氘化锂铝));

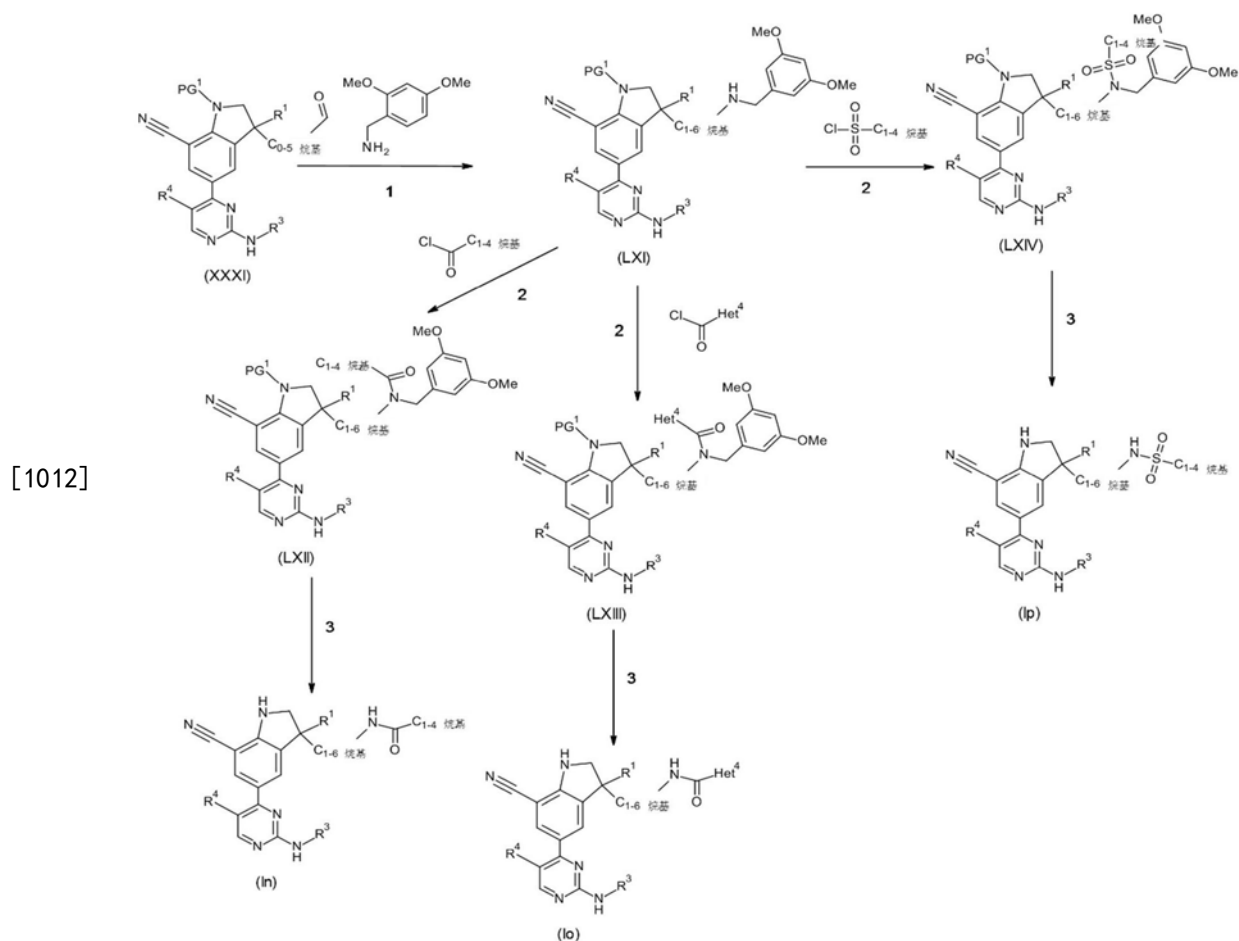
[1008] 4:在适当的温度(例如0℃或室温或回流温度)下,在适当的酸(例如三氟乙酸或水

性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)的存在下,或可替代地,在二氧化硅的存在下在适当的溶剂(例如甲苯)中、在适当的温度(例如125℃)下以及适当的时间(例如3小时)。

[1009] 方案14

[1010] 通常,具有式(I)之化合物(其中 R^2 系被一个 Het^{3a} 或 $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ (其中 R^{6a} 系 H , R^{6b} 系 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基; $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^4$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基)取代的 C_{1-6} 烷基, Y系 CR^4 , 并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的, 在此命名为具有式(In)、式(Io)和式(Ip)之化合物)可以根据以下反应方案14制备。在方案14中, PG^1 表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基))。方案14中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[1011] 在方案14中, 以下反应条件适用:



[1013] 1: 在适当的温度(例如在室温)下, 在适当的酸(例如乙酸)的存在下, 在适当的还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠)、在适当的溶剂(例如二氯乙烷)的存在下;

[1014] 2: 在适当的温度(例如在室温)下, 在适当的碱(例如三乙胺)、在适当的溶剂(例如四氢呋喃)的存在下;

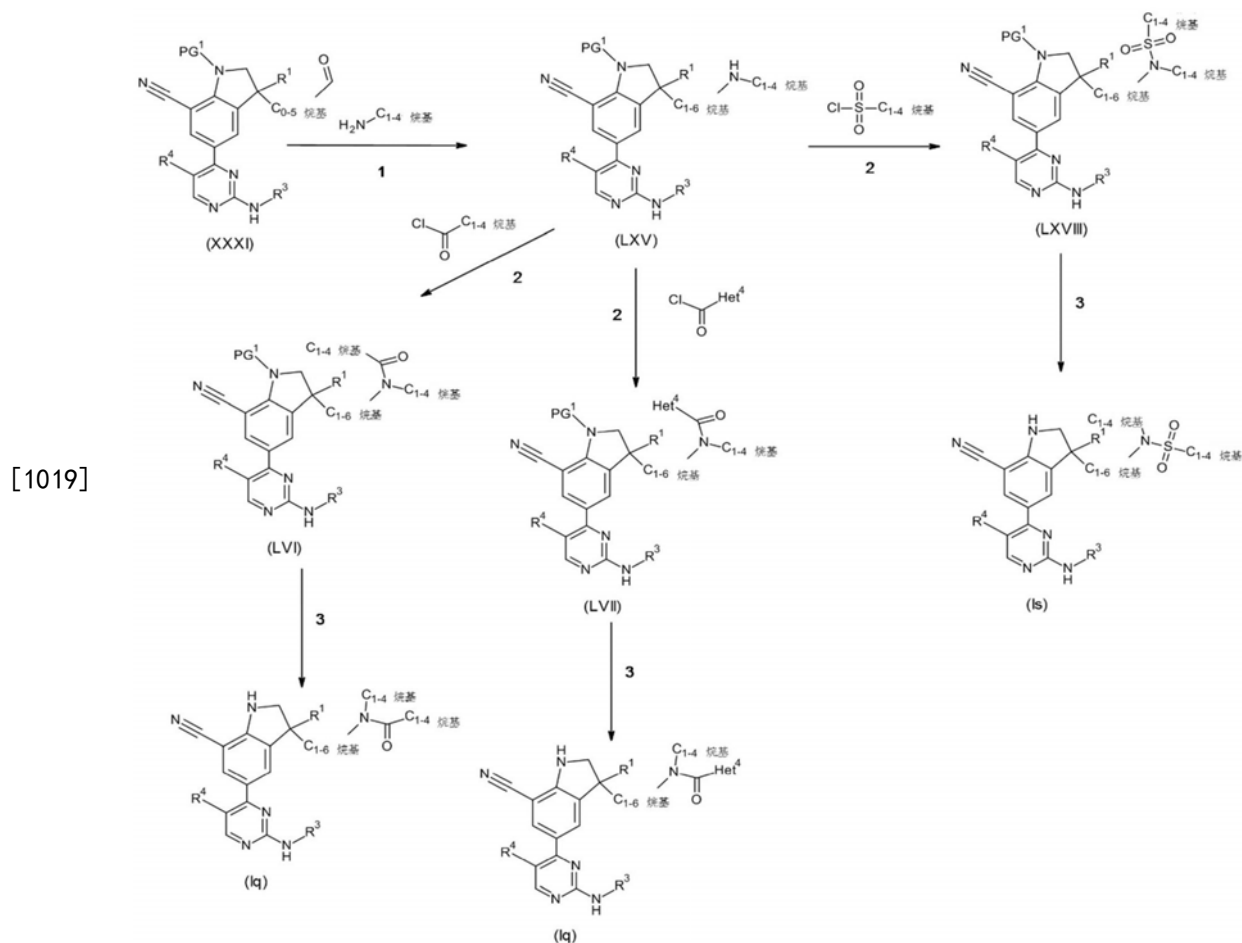
[1015] 3: 在适当的温度(例如在室温)下, 在适当的酸例如三氟乙酸、在适当的溶剂(例如二氯甲烷)的存在下。

[1016] 方案15

[1017] 通常, 具有式(I)之化合物(其中 R^2 系被一个 Het^{3a} 或 $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ (其中 R^{6a} 系 C_{1-4} 烷基, R^{6b} 系 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基; $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^4$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基)取代的 C_{1-6} 烷基, Y系 CR^4 , 并且其中

所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(Iq)、式(Ir)和式(Is)之化合物)可以根据以下反应方案15制备。在方案15中,PG¹表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基))。方案15中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[1018] 在方案15中,以下反应条件适用:



[1020] 1:在适当的温度(例如在室温)下,在适当的酸(例如乙酸)的存在下,在适当的还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠)、在适当的溶剂(例如二氯乙烷)的存在下;

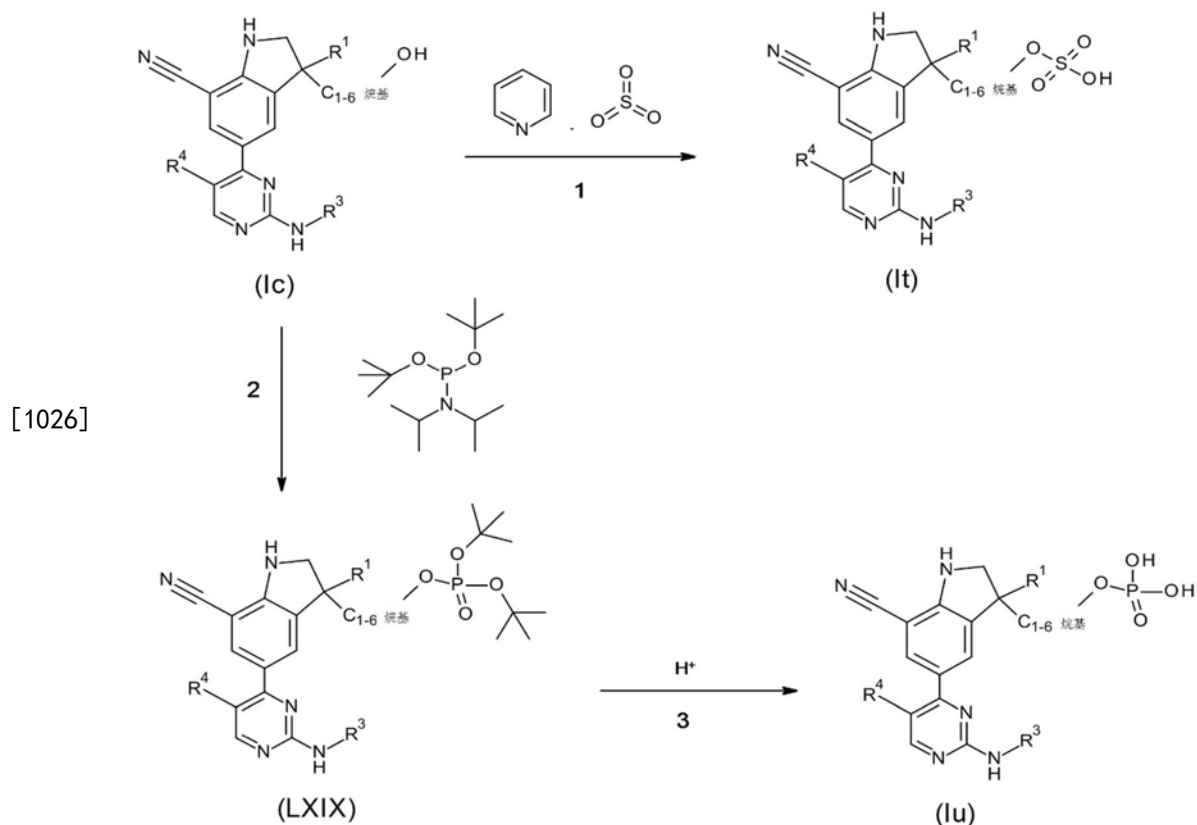
[1021] 2:在适当的温度(例如在室温)下,在适当的碱(例如三乙胺)、在适当的溶剂(例如四氢呋喃)的存在下;

[1022] 3:在适当的温度(例如在室温)下,在适当的酸例如三氟乙酸、在适当的溶剂(例如二氯甲烷)的存在下。

[1023] 方案16

[1024] 通常,具有式(I)之化合物(其中R²系被一个OR^{7d}(R^{7d}系-S(=O)₂-OH或-P(=O)(OH)₂)取代的C₁₋₆烷基,Y系CR⁴,并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(It)和式(Iu)之化合物)可以根据以下反应方案16制备。方案16中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[1025] 在方案16中,以下反应条件适用:



[1027] 1: 在适当的温度 (例如在室温) 下, 在适当的溶剂 (例如四氢呋喃) 中, 在适当的碱 (例如氢氧化钠) 的存在下;

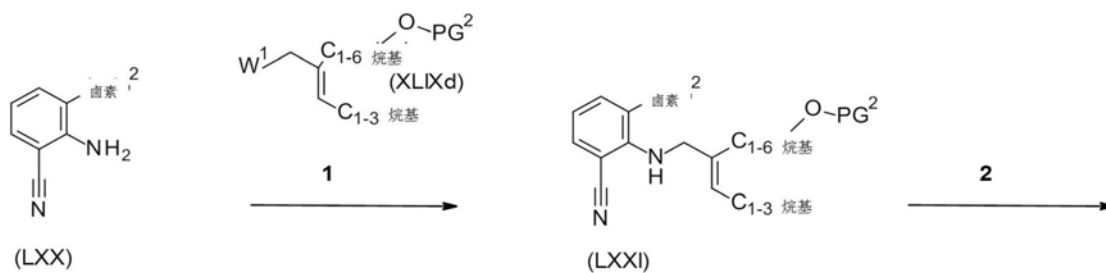
[1028] 2: 在适当的试剂 (例如四唑) 的存在下, 在适当的氧化剂 (例如间氯过氧苯甲酸)、适当的溶剂 (例如乙腈) 的存在下;

[1029] 3: 在适当的温度 (例如在室温) 下, 在适当的酸 (例如盐酸)、适当的溶剂 (例如乙腈) 的存在下。

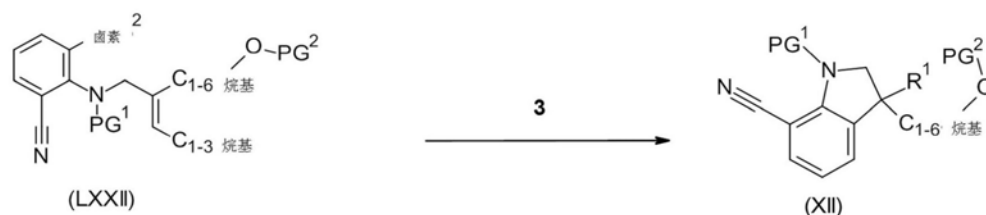
[1030] 方案17

[1031] 通常, 具有式 (XII) 之中间体 (其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的) 可以根据以下反应方案17制备。

[1032] 在方案17中, 以下反应条件适用:



[1033]



[1034] 1:在适当的温度(范围在-5℃和5℃之间)下,在适当的碱(例如叔丁醇钠)、在适当的溶剂(例如四氢呋喃)的存在下;

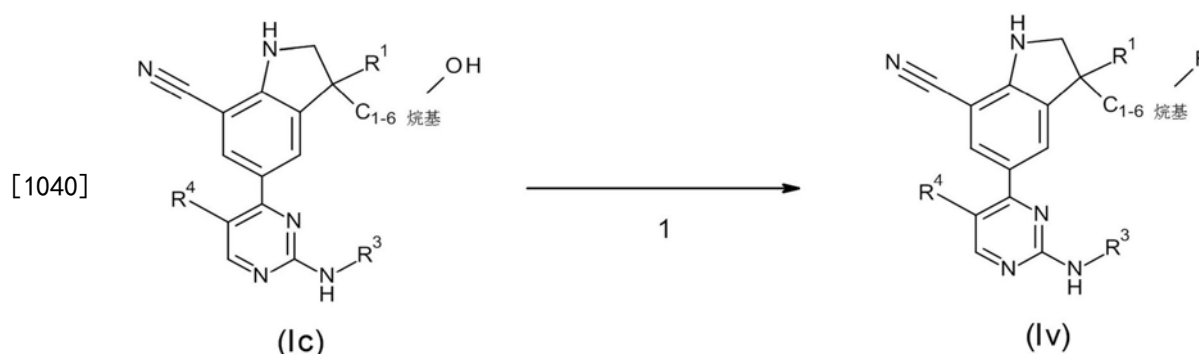
[1035] 2:在适当的温度(范围在65℃和70℃之间)下,在适当的试剂(例如二碳酸二叔丁酯)的存在下,在适当的催化剂(例如4-二甲基氨基吡啶(DMAP))和适当的溶剂(例如四氢呋喃)的存在下;

[1036] 3:在适当的温度(范围在45℃和50℃之间)下,在乙酸钠、脱水的甲酸钠和氯化四乙胺,适当的催化剂(例如乙酸钡或[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钡(II)任选地与二氯甲烷复合物)以及适当的溶剂(例如二甲基甲酰胺)的存在下。

[1037] 方案18

[1038] 通常,具有式(I)之化合物(其中R²系被一个R⁵(R⁵系氟)取代的C₁₋₆烷基,Y系CR⁴,并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(Iv)之化合物)可以根据以下反应方案18制备。方案18中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[1039] 在方案18中,以下反应条件适用:



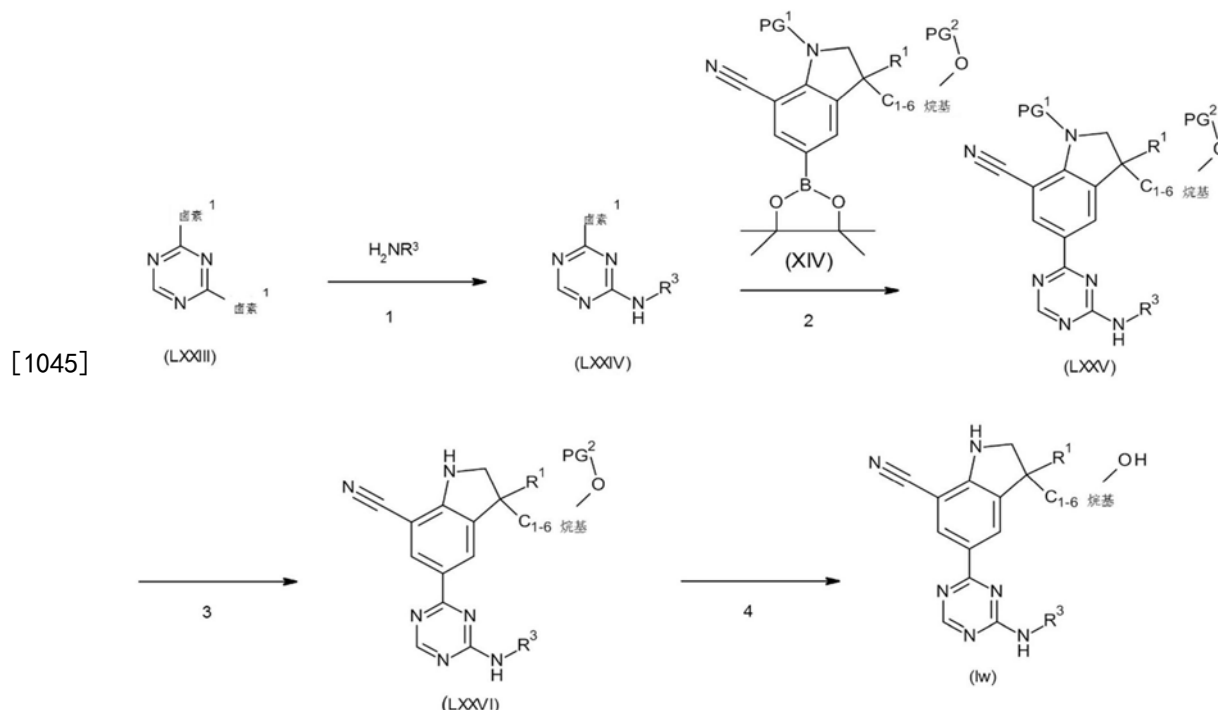
[1041] 1:在适当的氟化试剂(例如二乙基氨基三氟化硫)、适当的溶剂(例如二氯甲烷)的存在下,在适当的温度(例如室温)。

[1042] 方案19

[1043] 通常,具有式(I)之化合物(其中R²系R^{2b}(系被一个OH取代的C₁₋₆烷基,Y系N,并且其

中所有其他变量系根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(Iw)之化合物)可以根据以下反应方案19制备。在方案19中,卤素¹定义为Cl、Br或I;PG¹表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基),并且PG²表示适当的保护基团(例如叔丁基-二甲基硅基)。方案19中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[1044] 在方案19中,以下反应条件适用:



[1046] 1:在适当的碱(例如二异丙基乙胺)、在适当的溶剂(例如乙腈)的存在下;

[1047] 2:在适当的催化剂(例如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)任选地与二氯甲烷复合物)、适当的碱(例如碳酸氢盐的水性溶液)的存在下,在适当的温度(例如80℃)下;

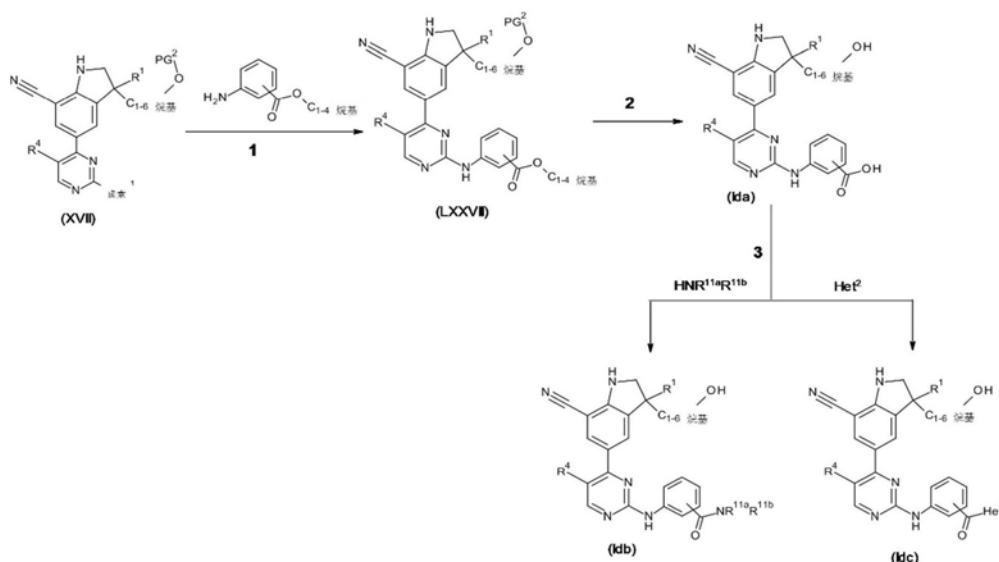
[1048] 3:在适当的温度(例如0℃或室温或回流温度)下,在适当的酸(例如三氟乙酸或水性盐酸)与适当的溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或1,4-二氧六环)的存在下,或可替代地,在二氧化硅的存在下在适当的溶剂(例如甲苯)中、在适当的温度(例如125℃)下以及适当的时间(例如3小时);

[1049] 4:在适当的温度(例如室温)下,在适当的脱硅烷化剂(例如四-n-丁基氟化铵)和适当的溶剂(例如2-甲基四氢呋喃或四氢呋喃)的存在下。

[1050] 方案20

[1051] 通常,具有式(I)之化合物(其中R²系R^{2b}(系被一个OH取代的C₁₋₆烷基),R³系被-C(=O)-R¹⁰取代的苯基并且根据本发明的范围任选被其他取代基取代,Y系CR⁴,并且其中所有其他系如变量根据本发明范围所定义的,在此命名为具有式(Ida)、(Idb)和(Idc)之化合物),可以根据以下反应方案20制备。在方案20中,卤素¹定义为Cl、Br或I;PG¹表示适当的保护基团(例如叔(丁氧基羰基),并且PG²表示适当的保护基团(例如叔丁基-二甲基硅基)。方案20中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[1052] 在方案20中,以下反应条件适用:



[1053]

[1054] 1: 在适当的温度 (例如 120°C) 下, 在适当的催化剂 (例如乙酸钯 (Pd(OAc)₂))、适当的配体 (例如 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-二萘基 (BINAP))、适当的碱 (例如碳酸铯) 和适当的溶剂 (例如 1,4-二氧六环) 的存在下, 任选地在微波下启动;

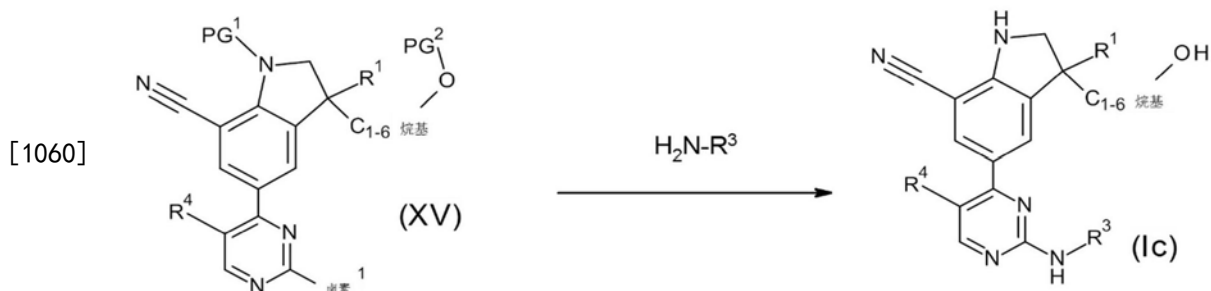
[1055] 2: 在适当的温度 (例如 60°C) 下, 在适当的碱 (例如氢氧化锂) 的存在下和适当的溶剂 (例如四氢呋喃和水的混合物);

[1056] 3: 在适当的温度 (例如室温) 下, 在适当的偶合试剂 (例如 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐 (HATU))、适当的碱 (例如 N,N-二异丙基乙胺) 和适当的溶剂 (例如二甲基甲酰胺或二氯甲烷) 的存在下。

[1057] 方案 21

[1058] 通常, 具有式 (I) 之化合物 (其中 R² 系 R^{2b} (系被一个 OH 取代的 C₁₋₆ 烷基), Y 系 CR⁴, 并且其中所有其他变量系根据本发明范围所定义的, 在此命名为具有式 (Ic) 之化合物) 可以根据以下反应方案 21 制备。方案 21 中的所有其他变量都根据本发明范围或如上文进行定义。

[1059] 在方案 21 中, 以下反应条件适用:



[1060]

[1061] 1: 在适当的温度 (例如 90°C) 下, 在适当的酸 (例如对甲苯磺酸) 和适当的溶剂 (例如 1,4-二氧六环) 的存在下。

[1062] 将理解的是, 在存在适当官能团时, 具有不同式的化合物或用于其制备的任何中间物可以藉由一种或多种标准合成方法采用缩合、取代、氧化、还原或裂解反应来进一步衍生。具体取代方法包括常规烷基化、芳基化、杂芳基化、酰化、磺酰化、卤化、硝化、甲酰化以及偶合程序。

[1063] 具有式(I)之化合物能以对映异构体的可以遵循领域已知的拆分程序与彼此分离的外消旋混合物形式合成。具有式(I)之外消旋化合物(含有碱性氮原子)可藉由与合适的手性酸反应而转化成相应的非镜像异构盐形式。所述非镜像异构盐形式随后例如藉由选择性或分步结晶法分离,且藉由碱使对映异构体从其中释出。分离式(I)化合物的镜像异构形式的替代性方式涉及使用一种手性固定相的液相色谱法。所述纯立体化学异构形式还可以衍生自适当起始物质的相对应的纯立体化学异构形式,其条件系反应立体特异性地进行。

[1064] 在本发明的化合物的制备中,中间物的远程官能团(例如伯或仲胺)的保护可能是必需的。这样的保护的需要将取决于远程官能团的性质和制备方法的条件而不同。适合的胺基保护基(NH-Pg)包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苯甲氧基羰基(CBz)以及9-芴基亚甲基氧基羰基(Fmoc)。这样的保护的需要容易由本领域技术人员确定。关于保护基和其用途的一般说明,参看T.W.格林和P.G.M.伍兹,有机合成中的保护基,第4版,威利,霍博肯,新泽西,2007(T.W.Greene and P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,4th ed.,Wiley,Hoboken,New Jersey,2007)。

[1065] 药理

[1066] 已经发现,本发明的化合物抑制NF- κ B诱导激酶(NIK,也称为MAP3K14)。本发明的一些化合物可以在体内经历代谢为更具活性的形式(前药)。因此,根据本发明的化合物和包含此类化合物的药物组合物可以适用于治疗或预防疾病,如癌症、炎症障碍、代谢失调(包括肥胖症和糖尿病)以及自体免疫疾病。具体地说,根据本发明的化合物和其药物组合物可以适用于治疗血液恶性肿瘤或实体肿瘤。在具体的实施方式中,所述血液恶性肿瘤选自下组,该组由以下各项组成:多发性骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T-细胞白血病、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、弥漫性大B-细胞淋巴瘤和套细胞淋巴瘤(在特定实施方式套细胞淋巴瘤)。在本发明的另一个特定实施方式中,该实体肿瘤选自下组,该组由以下各项组成:胰脏癌、乳癌、黑色素瘤以及非小细胞肺癌。

[1067] 可以被治疗(或抑制)的癌症的实例包括但不限于一种癌瘤,例如膀胱癌、乳癌、结肠癌(例如结肠直肠癌,如结肠腺癌和结肠腺瘤)、肾癌、尿道上皮癌、子宫癌、表皮癌、肝癌、肺癌(例如腺癌、小细胞肺癌以及非小细胞肺癌、鳞状肺癌)、食管癌、头颈癌、胆囊癌、卵巢癌、胰脏癌(例如外分泌胰脏癌)、胃癌、胃肠癌(也称为胃癌)(例如胃肠间质肿瘤)、子宫颈癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、前列腺癌或皮肤癌(例如鳞状细胞癌或隆凸性皮肤纤维肉瘤);垂体癌,一淋巴系造血肿瘤,例如白血病、急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、B-细胞淋巴瘤(例如弥漫性大B-细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤)、T-细胞白血病/淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、毛细胞淋巴瘤或伯克特氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma);一骨髓系造血肿瘤,例如白血病、急性和慢性骨髓性白血病、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、骨髓增生性病症、骨髓增生性综合症、骨髓发育不良综合症或前髓细胞性白血病;多发性骨髓瘤;甲状腺滤泡癌;肝细胞癌,一间充质源肿瘤(例如尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)),例如纤维肉瘤或横纹肌肉瘤;一种中枢或周边神经系统肿瘤,例如星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤(多形性神经胶质母细胞瘤)或神经鞘瘤;黑色素瘤;精原细胞瘤;畸形癌;骨肉瘤;着色性干皮病;角化棘皮瘤;甲状腺滤泡癌;或卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)。

[1068] 可以治疗(或抑制)的癌症的具体实例包括B细胞恶性肿瘤(例如多发性骨髓瘤、霍

奇金氏淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B-细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病),在非经典NF κ B信号传导途径(例如在NIK (MAP3K14)、TRAF3、TRAF2、BIRC2或BIRC3基因中)中具有突变。

[1069] 因此,本发明涉及具有式(I)化合物、其互变异构体和立体异构形式以及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,用作药剂。

[1070] 本发明还涉及具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物或根据本发明的药物组合物的用途,用于制造药剂。

[1071] 本发明还涉及具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物或根据本发明的药物组合物,用于治疗、预防、改善、控制或降低哺乳动物(包括人类)的与NF- κ B诱导激酶功能障碍相关的病症的风险,该等病症的治疗或预防受NF- κ B诱导激酶的抑制影响或促进。

[1072] 此外,本发明涉及具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物或根据本发明的药物组合物的用途,用于制造用于治疗、预防、改善、控制或降低哺乳动物(包括人类)的与NF- κ B诱导激酶功能障碍相关的病症的风险的药剂,该等病症的治疗或预防受NF- κ B诱导激酶的抑制影响或促进。

[1073] 本发明还涉及具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物,用于治疗或预防上文中提及的疾病中任一者。

[1074] 本发明还涉及具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物,用于治疗或预防上文中提及的疾病中任一者。

[1075] 本发明还涉及具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物之用途,用于制造用于治疗或预防上文中提及的疾病病状中任一者的药剂。

[1076] 可以将本发明的化合物给予哺乳动物(较佳的是人类)用于治疗或预防在上文中提及的任何一种疾病。

[1077] 鉴于具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物的效用,提供了一种治疗罹患上文中提及的疾病中任一者的温血动物(包括人类)的方法。

[1078] 所述方法包括将治疗有效量的具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物给予(即全身性或局部给予)、较佳的是经口给予温血动物(包括人类)。

[1079] 因此,本发明还涉及一种用于治疗上文中提及的疾病中任一者之方法,包括将治疗有效量的根据本发明的化合物给予对其有需要的患者。

[1080] 本领域技术人员将认识到,本发明的化合物的治疗有效量系足以具有治疗活性的量,并且这个量取决于疾病类型、治疗性配制物中化合物的浓度以及患者的病状而特别不同。一般来说,本发明的化合物的待以治疗剂形式给予用于治疗在此提及的病症的量将由主治医生根据情况来确定。

[1081] 在此类疾病的治疗中,普通技术人员可以从下文提供的测试结果确定有效治疗日用量。有效治疗日用量应是从约0.005mg/kg到50mg/kg体重,特别是0.01mg/kg到50mg/kg体重,更特别是从0.01mg/kg到25mg/kg体重,较佳的是从约0.01mg/kg到约15mg/kg体重,更佳

的是从约0.01mg/kg到约10mg/kg体重,甚至更佳的是从约0.01mg/kg到约1mg/kg体重,最较佳的是从约0.05mg/kg到约1mg/kg体重。特别的有效治疗日用量应是从约10mg/kg体重至40mg/kg体重。特别的有效治疗日用量应是1mg/kg体重、2mg/kg体重、4mg/kg体重或8mg/kg体重。根据本发明的化合物(此处也称为活性成分)的达到治疗作用所需的量可以根据情况随例如具体化合物、给药途径、接受者的年龄和病状以及所治疗的具体病症或疾病而不同。治疗方法还可以包括按照每天一次与四次之间的摄取的方案来给予活性成分。在该等治疗方法中,根据本发明的化合物较佳的是在给予之前进行配制。如在此下文中所所述的,适合的药物配制物藉由已知程序使用熟知并且容易可用的成分来制备。

[1082] 本发明还提供了用于预防或治疗在此提及的病症之组合物。所述组合物包含治疗有效量的具有式(I)化合物、其互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[1083] 虽然有可能单独给予活性成分,但较佳的是将其以药物组合物形式呈递。因此,本发明进一步提供了药物组合物,该药物组合物包含根据本发明的化合物连同药学上可接受的载体或稀释剂。该载体或稀释剂在与该组合物的其他成分兼容的意义上必须是“可接受的”并且对于其接受者是无害的。

[1084] 可以藉由制药领域所熟知的任何方法来制备本发明的药物组合物,例如使用像在那罗(Gennaro)等人中所描述的那些方法。雷明顿药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences)(第18版,麦克出版公司(Mack Publishing Company),1990,参见尤其系部分8:药物制剂及其制造(Part 8:Pharmaceutical preparations and their Manufacture))。治疗有效量的呈碱形式或加成盐形式的作为活性成分的具体化合物与药学上可接受的载体组合成紧密混合物,该载体可以取决于给药所希望的制剂形式而采用多种多样的形式。该等药物组合物合意地呈整体剂型,较佳的是适用于全身性给予,如经口、经皮或肠胃外给予;或局部给予,如经由吸入、鼻用喷雾、滴眼剂或经由乳膏、凝胶、香波(shampoo)等。例如,在制备呈经口剂型的组合物时,可以使用任何常见药物介质,例如像在经口液体制剂(如悬浮液、糖浆、酏剂以及溶液)的情况下,系水、二醇、油、醇等;或在散剂、丸剂、胶囊以及片剂的情况下,系固体载体,如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、黏合剂、崩散剂等。片剂和胶囊由于其给药简易性而代表了最有利的经口单位剂型,在该情况下,显然使用固体药物载体。对于肠胃外组合物来说,载体通常将包括至少呈大部分的无菌水,但也可以包括其他成分例如以辅助溶解性。例如可制备注射溶液,其中该载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射悬浮液,在该情况下可以采用适当的液体载体、助悬剂以及类似物。在适合于经皮给予的组合物中,载体任选地包括渗透增强剂和/或适合的可湿润剂,任选地与小比例的具有任何性质的适合添加剂组合,该等添加剂不会对皮肤造成任何显着有害作用。所述添加剂可促进向皮肤给药和/或可有助于制备期望的组合物。该等组合物能够以不同方式,例如作为透皮贴剂(patch)、作为滴剂(spot-on)或作为软膏给予。

[1085] 尤其有利的是将以上提及的药物组合物配制成单位剂型以实现给药简易性和剂量均一性。如本说明书和申请专利范围中所用的单位剂型在此系指适合作为单位剂量的物理离散单位,每一单位含有经计算以与所需的药物载体结合而产生所希望的治疗作用的预定量的活性成分。此类单位剂型的实例系片剂(包括刻痕或包衣片剂)、胶囊、丸剂、散剂包、糯米纸囊剂(wafer)、可注射溶液或悬浮液、茶匙剂、汤匙剂以及类似剂型,及其分开的多

个。

[1086] 本发明化合物可以用于全身性给予,如经口、经皮或肠胃外给予;或局部给予,如经由吸入、鼻用喷雾、滴眼剂或经由乳膏、凝胶、香波等。化合物较佳的是经口给予。给药的确切剂量和频率取决于所用的具体式(I)化合物、所治疗的具体病状、所治疗的病状的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、病症程度和一般物理病状以及个体可以服用的如本领域技术人员所熟知的其他药物。此外,显而易见的是,所述有效每天量可以取决于所治疗的受试者的应答和/或取决于开处本发明的化合物的医生的评估而减少或增加。

[1087] 本发明的化合物可以单独或与一种或多种另外的治疗剂组合给予。组合疗法包括给予含有根据本发明的化合物和一种或多种另外的治疗剂的单一药物剂量配制物,以及给予根据本发明的化合物和每种另外的治疗剂(呈其自身单独药物剂量配制物形式)。举例来说,根据本发明的化合物和治疗剂可以按一种单一经口剂量组合物(如片剂或胶囊)形式一起给予患者,或每种药剂可以按单独经口剂量配制物形式给予。

[1088] 因此,本发明的实施方式涉及产品,该产品含有作为第一活性成分的根据本发明的化合物和作为其他活性成分的一种或多种药物,更具体地,与一种或多种抗癌剂或佐剂作为组合制剂用于同时、分开或顺序地用于治疗遭受癌症的患者。

[1089] 因此,为了治疗以上提及的病症,本发明的化合物可以有利地与一种或多种其他医药剂(也称为治疗试剂)、更具体地说与其他抗癌剂或癌症疗法中的佐剂组合使用。抗癌剂或佐剂(疗法中的支持剂)的实例包括但不限于:

[1090] - 铂配位化合物,例如顺铂(任选地与阿米福汀(amifostine)组合)、卡铂或奥沙利铂;

[1091] - 紫杉烷化合物,例如紫杉醇(paclitaxel)、紫杉醇蛋白结合颗粒(Abraxane™)或多西他赛(docetaxel);

[1092] - 拓扑异构酶I抑制剂,如喜树碱(camptothecin)化合物,例如伊立替康(irinotecan)、SN-38、拓扑替康(topotecan)、盐酸拓扑替康(topotecan hcl);

[1093] - 拓扑异构酶II抑制剂,如抗肿瘤表鬼臼毒素(antitumour epipodophyllotoxins)或鬼臼毒素(podophyllotoxin)衍生物,例如依托泊苷(etoposide)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)或替尼泊苷(teniposide);

[1094] - 抗肿瘤长春花生物碱,例如长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)或长春瑞滨(vinorelbine);

[1095] - 抗肿瘤核苷衍生物,例如5氟尿嘧啶(5fluorouracil)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、吉西他滨(gemcitabine)、盐酸吉西他滨(gemcitabine hcl)、卡培他滨(capecitabine)、克拉屈滨(cladribine)、氟达拉滨(fludarabine)、奈拉滨(nelarabine);

[1096] - 烷基化剂,如氮芥或亚硝基脲,例如环磷酰胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、卡莫司汀(carmustine)、噻替派(thiotepa)、马法兰(美法仑)(mephalan(melphalan))、洛莫司汀(lomustine)、六甲蜜胺(altretamine)、白消安(busulfan)、达喀尔巴嗪(dacarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)(任选地与美司钠(mesna)组合)、呱泊溴烷(pipobroman)、丙卡巴肼(procarbazine)、链佐星(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、尿嘧啶(uracil);

[1097] - 抗肿瘤蒽环霉素衍生物,例如道诺霉素(daunorubicin)、多柔比星

(doxorubicin) (任选地与右雷佐生 (dexrazoxane) 组合)、阿霉素脂质体 (doxil)、伊达比星 (idarubicin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、表柔比星 (epirubicin)、盐酸表柔比星 (epirubicin hcl)、戊柔比星 (valrubicin) ;

[1098] -靶向 IGF-1 受体的分子,例如鬼臼苦素 (picropodophilin) ;

[1099] -替曲卡星衍生物,例如替曲卡星 (tetrocarcin) A;

[1100] -糖皮质激素,例如强体松;

[1101] -抗体,例如曲妥珠单抗 (trastuzumab) (HER2 抗体)、利妥昔单抗 (rituximab) (CD20 抗体)、吉妥珠单抗 (gemtuzumab)、吉妥珠单抗奥唑米星 (gemtuzumab ozogamicin)、西妥昔单抗 (cetuximab)、帕妥珠单抗 (pertuzumab)、贝伐单抗 (bevacizumab)、阿仑单抗 (alemtuzumab)、艾库组单抗 (eculizumab)、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan) (ibritumomab tiuxetan)、诺非单抗 (nofetumomab)、帕尼单抗 (panitumumab)、托西莫单抗 (tositumomab)、CNT0 328;

[1102] -雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂或雌激素合成抑制剂,例如它莫西芬 (tamoxifen)、氟维司群 (fulvestrant)、托瑞米芬 (toremifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、芙仕得 (faslodex)、雷洛昔芬 (raloxifene) 或来曲唑 (letrozole) ;

[1103] -芳香酶抑制剂,如依西美坦 (such as exemestane)、阿那曲唑 (anastrozole)、来曲唑 (letrozole)、睾内酯 (testolactone) 以及伏氯唑 (vorozole) ;

[1104] -分化剂,如类视黄醇 (retinoids)、维生素 D 或视黄酸 (retinoic acid),和视黄酸代谢阻断剂 (RAMBA),例如异维甲酸 (accutane) ;

[1105] -DNA 甲基转移酶抑制剂,例如氮胞苷 (azacytidine) 或地西他滨 (decitabine) ;

[1106] -抗叶酸剂,例如培美曲塞二钠 (premetrexed disodium) ;

[1107] -抗生素,例如抗霉素 D (antinomycin D)、博莱霉素 (bleomycin)、丝裂霉素 C (mitomycin C)、放线菌素 (dactinomycin)、洋红霉素 (carminomycin)、道诺霉素 (daunomycin)、左旋咪唑 (levamisole)、普卡霉素 (plicamycin)、光神霉素 (mithramycin) ;

[1108] -抗代谢物,例如氯法拉滨 (clofarabine)、胺基喋呤 (aminopterin)、胞嘧啶阿拉伯糖苷 (cytosine arabinoside) 或甲胺喋呤 (methotrexate)、氮胞苷 (azacytidine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、氟尿苷 (floxuridine)、喷司他汀 (pentostatin)、硫鸟嘌呤 (thioguanine;) ;

[1109] -细胞凋亡诱导剂和抗血管生成剂,如 Bcl-2 抑制剂,例如 YC 137、BH 312、ABT 737、gossypol)、HA 14-1、TW 37 或癸酸;

[1110] -微管蛋白结合剂,例如康普瑞汀 (combrestatin)、秋水仙碱 (colchicines) 或诺考达唑 (nocodazole) ;

[1111] -激酶抑制剂 (例如 EGFR (上皮生长因子受体) 抑制剂、MTKI (多靶激酶抑制剂)、mTOR 抑制剂),例如夫拉平度 (flavoperidol)、甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate)、埃罗替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)、达沙替尼 (dasatinib)、拉帕替尼 (lapatinib)、二甲苯磺酸拉帕替尼 (lapatinib ditosylate)、索拉非尼 (sorafenib)、舒尼替尼 (sunitinib)、马来酸舒尼替尼 (sunitinib maleate)、坦罗莫司 (temsirolimus) ;

[1112] -法呢基转移酶 (farnesyltransferase) 抑制剂,例如替吡法尼 (tipifarnib) ;

[1113] -组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂,例如丁酸钠、辛二酰苯胺异羟肟酸

(suberoylanilide hydroxamic acid) (SAHA)、缩肽 (FR 901228)、NVP-LAQ824、R306465、奎西诺他 (quisinostat)、曲古霉素A (trichostatin A)、伏立诺他 (vorinostat) ;

[1114] -泛素-蛋白酶体 (ubiquitinproteasome) 途径抑制剂, 例如PS-341、万珂 (Velcade) (MLN-341) 或硼替佐米 (bortezomib) ;

[1115] -曲贝替定 (Yondelis) ;

[1116] -端粒酶 (Telomerase) 抑制剂, 例如端粒抑素 (telomestatin) ;

[1117] -基质金属蛋白酶抑制剂, 例如 (batimastat)、马立马司他 (marimastat)、普林司他 (prinostat) 或美他司他 (metastat) ;

[1118] -重组白细胞介素, 例如阿地白介素 (aldesleukin)、地尼白介素迪夫托斯、干扰素 α 2a (interferon alfa 2a)、干扰素 α 2b (interferon alfa 2b)、聚乙二醇化干扰素 α 2b (peginterferon alfa 2b) ;

[1119] -MAPK抑制剂;

[1120] -类视黄素 (Retinoid), 例如阿利维A酸 (alitretinoin)、贝瑟罗汀 (bexarotene)、维甲酸 (tretinoin) ;

[1121] -三氧化二砷;

[1122] -天冬酰胺酶;

[1123] -类固醇, 例如丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、诺龙 (nandrolone) (癸酸盐、苯丙酸盐)、地塞米松 (dexamethasone) ;

[1124] -促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂, 例如阿巴瑞克 (abarelix)、乙酸戈舍瑞林 (goserelin acetate)、乙酸组胺瑞林 (histrelin acetate)、乙酸亮丙立德 (leuprolide acetate) ;

[1125] -沙立度胺 (Thalidomide)、来那度胺 (lenalidomide) ;

[1126] -巯嘌呤 (Mercaptopurine)、米托坦 (mitotane)、帕米膦酸盐 (pamidronate)、培加酶 (pegademase)、培门冬酶 (pegaspargase)、拉布立酶 (rasburicase) ;

[1127] -BH3模拟物, 例如ABT-199;

[1128] -MEK抑制剂, 例如PD98059、AZD6244、CI-1040;

[1129] -群落刺激因子类似物, 例如非格司亭 (filgrastim)、乙二醇化非格司亭 (pegfilgrastim)、沙格司亭 (sargramostim); 红血球生成素 (erythropoietin) 或其类似物 (例如达贝泊汀 α (darbepoetin alfa)); 白细胞介素11 (interleukin 11); oprelvekin; 唑来膦酸盐 (zoledronate)、唑来膦酸 (zoledronic acid); 芬太尼 (fentanyl); 双膦酸盐; 帕利夫明 (palifermin) ;

[1130] -类固醇细胞色素P450 17 α -羟化酶-17,20-裂解酶抑制剂 (CYP17), 例如阿比特龙 (abiraterone)、乙酸阿比特龙。

[1131] 一种或多种其他医药剂与根据本发明的化合物可以同时 (例如以单独或单元组合形式) 或以任一顺序依序给予。在后一种情况下, 两种或更多种化合物将在一个时间段内并且以一定量和方式给予, 以便足以确保实现一种有利或协同作用。应了解, 组合的每种组分的较佳的给予方法和顺序以及对应的剂量和方案将取决于所给予的具体其他医药剂和本发明的化合物、其给药途径、所治疗的具体肿瘤以及所治疗的具体宿主。最佳给予方法和

顺序以及剂量和方案可以由本领域技术人员使用常规方法并且鉴于在此陈述的信息而容易地确定。

[1132] 当以组合形式给出时,根据本发明的化合物与一种或多种其他抗癌剂的重量比可以由本领域技术人员确定。所述比率以及确切的给予剂量和频率取决于所用的具体的根据本发明的化合物以及其他一种或多种抗癌剂、所治疗的具体病症、所治疗的病症的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、给药时间和一般身体状况、给药方式以及个体可以服用的其他药物,如本领域技术人员所熟知的。此外,显然该有效的每日用量可以降低或提高,这取决于所治疗的受试者的响应和/或取决于给出本发明化合物处方的医生的评估。本发明的具有式(I)之化合物与另一种抗癌剂的具体重量比可以在从1/10到10/1,更尤其从1/5到5/1,甚至更尤其从1/3到3/1的范围内。

[1133] 铂配位化合物有利地以1到500毫克/平方米(mg/m^2)、例如50到400 mg/m^2 体表面积的剂量给予,特别是对于顺铂,以约75 mg/m^2 的剂量给予,并且对于卡铂,以每个疗程约300 mg/m^2 给予。

[1134] 紫杉烷化合物有利地以50到400毫克/平方米(mg/m^2)、例如75到250 mg/m^2 体表面积的剂量给予,特别是对于太平洋紫杉醇,以约175到250 mg/m^2 的剂量给予,并且对于多西他赛,以每个疗程约75到150 mg/m^2 给予。

[1135] 喜树碱化合物有利地以0.1到400毫克/平方米(mg/m^2)、例如1到300 mg/m^2 体表面积的剂量给予,特别地对于伊立替康,以约100到350 mg/m^2 的剂量给予,并且对于拓扑替康,以每个疗程约1到2 mg/m^2 给予。

[1136] 抗肿瘤鬼臼毒素衍生物有利地以30到300毫克/平方米(mg/m^2)、例如50到250 mg/m^2 体表面积的剂量给予,特别对于依托泊苷,以约35到100 mg/m^2 的剂量给予,并且对于替尼泊苷,以每个疗程约50到250 mg/m^2 给予。

[1137] 抗肿瘤长春花生物碱有利地以2到30毫克/平方米(mg/m^2)体表面积的剂量给予,特别对于长春碱,以约3到12 mg/m^2 的剂量给予,对于长春新碱,以约1到2 mg/m^2 的剂量给予,并且对于长春瑞滨,以每个疗程约10到30 mg/m^2 的剂量给予。

[1138] 抗肿瘤核苷衍生物有利地以200到2500毫克/平方米(mg/m^2)、例如700到1500 mg/m^2 体表面积的剂量给予,特别对于5-FU,以200到500 mg/m^2 的剂量给予,对于吉西他滨,以约800到1200 mg/m^2 的剂量给予,并且对于卡培他滨,以每个疗程约1000到2500 mg/m^2 给予。

[1139] 烷基化剂(如氮芥或亚硝基脲)有利地以100到500毫克/平方米(mg/m^2)、例如120到200 mg/m^2 体表面积的剂量给予,特别对于环磷酰胺,以约100到500 mg/m^2 的剂量给予,对于苯丁酸氮芥,以约0.1到0.2 mg/kg 的剂量给予,对于卡莫司汀,以约150到200 mg/m^2 的剂量给予,并且对于洛莫司汀,以每个疗程约100到150 mg/m^2 的剂量给予。

[1140] 抗肿瘤蒽环霉素衍生物有利地以10到75毫克/平方米(mg/m^2)、例如15到60 mg/m^2 体表面积的剂量给予,特别对于多柔比星,以约40到75 mg/m^2 的剂量给予,对于道诺霉素,以约25到45 mg/m^2 的剂量给予,并且对于黄胆素(idarubicin),以每个疗程约10到15 mg/m^2 的剂量给予。

[1141] 抗雌激素剂有利地取决于具体药剂和所治疗的病症而以每天约1到100 mg 的剂量给予。它莫西芬有利地以一天两次5到50 mg ,较佳的是10到20 mg 的剂量经口给予,使该疗法持续充足时间以达到并且维持一种治疗作用。托瑞米芬有利地以一天一次约60 mg 的剂量经

口给予,使该疗法持续充足时间以达到并且维持一种治疗作用。阿那曲唑有利地以一天一次约1mg的剂量经口给予。屈洛昔芬有利地以一天一次约20-100mg的剂量经口给予。雷洛昔芬有利地以一天一次约60mg的剂量经口给予。依西美坦有利地以一天一次约25mg的剂量经口给予。

[1142] 抗体有利地以约1到5毫克/平方米(mg/m^2)体表面积剂量给予,或如果不同,那么如本领域中已知。曲妥珠单抗有利地以每个疗程1到5毫克/平方米(mg/m^2)、尤其2到4 mg/m^2 体表面积的剂量给予。

[1143] 该等剂量可以每个疗程给予例如一次、两次或更多次,可以例如每7、14、21或28天重复该疗程。

[1144] 以下实例进一步展示了本发明。

[1145] 实施例

[1146] 数种用于制备本发明的化合物的方法在以下实例中进行了展示。除非另外指出,所有的起始材料系从商业供货商获得并且不进行进一步纯化而使用。

[1147] 在下文中,该等术语:‘ACN’意指乙腈,‘AcOH’意指乙酸,‘AcCl’意指乙酰氯,‘Ar’意指氩,‘BINAP’意指2,2’-双(二苯基磷基)-1,1’-二萘基,‘BOC’或‘Boc’意指叔丁基氧基羰基,‘Boc₂O’意指二碳酸二叔丁酯,‘celite[®]’意指硅藻土,‘DCM’意指二氯甲烷,‘DIEA’或‘DIPEA’意指二异丙基乙胺,‘DiPE’意指二异丙基醚,‘h’意指一个或多个小时,‘min’意指一个或多个分钟,‘DMAP’意指二甲基氨基吡啶,‘DMF’意指二甲基甲酰胺,‘Et₂O’意指二乙醚,‘EtOAc’或‘AcOEt’意指乙酸乙酯,‘HPLC’意指高效液相色谱,‘IPrNH₂’意指异丙胺,‘iPrOH’意指异丙醇,‘KHMS’意指双(三甲基硅基)酰胺钾,‘HATU’意指1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐,‘LC/MS’意指液相色谱/质谱,‘LiHMS’意指双(三甲基硅基)酰胺锂,‘Me’意指甲基,‘Me-THF’意指2-甲基-四氢呋喃,‘MeOH’意指甲醇,‘NBS’意指N-溴代琥珀酰亚胺,‘NCS’意指N-氯代琥珀酰亚胺,‘NMR’意指核磁共振,‘Pd/C 10%’意指钯碳负载10%,‘Pd(OAc)₂’意指乙酸钯(II),‘Pd(PPh₃)₂Cl₂’意指双(三苯基膦)氯化钯(II),‘Pd(PPh₃)₄’意指四(三苯基膦)钯(0),‘Pd(dppf)Cl₂’或‘PdCl₂dppf’意指[1,1’-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II),‘Pd(t-Bu₃P)₂’意指双(三-叔丁基-膦)钯(0),‘rt’意指室温,‘SFC’意指超临界流体层析,‘ee’意指对应异构体过量,‘TBAF’意指氟化四丁基铵,‘tBDMS’、‘TBDS’或‘SMDBT’意指叔丁基二甲基硅基,‘TEA’或‘Et₃N’意指三乙胺,‘TFA’意指三氟乙酸,‘THF’意指四氢呋喃,‘CV’意指柱体积,‘Quant.’意指定量的,‘o/n’意指过夜,‘@’意指在,‘eq.’或‘equiv.’意指一个或多个当量,‘Psi’意指每平方英寸(压力)磅数,‘M.P.’、‘MP’或‘m.p.’意指熔点,‘OR’意指旋光度,‘DSC’意指差示扫描量热法。

[1148] 当立体中心用‘RS’表示时,这意指获得了外消旋混合物。化合物(像化合物39和化合物124(其具有两个立体中心,用‘RS’表示))获得为非对映异构体的混合物。

[1149] 本领域技术人员众所周知,保护基团(例如TBDS)可以常规地在多种溶剂(例如THF)中用TBAF除去。类似地,用于去除BOC保护基团的条件系本领域技术人员众所周知的,通常包括例如在溶剂(例如DCM)中的TFA,或在溶剂(例如二氧六环)中的HCl。

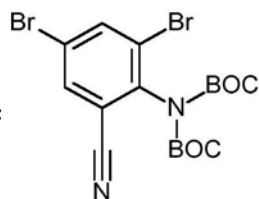
[1150] 本领域技术人员将意识到在实验方案的终末获得有机层的一些情况下,必要的是使用典型的干燥剂(比如MgSO₄)或藉由共沸蒸馏来干燥该有机层并且蒸发溶剂,然后将产

物用作下一反应步骤的起始材料。

[1151] A.中间体的制备

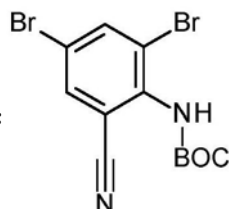
[1152] 实例A1

[1153] 中间体1的制备:



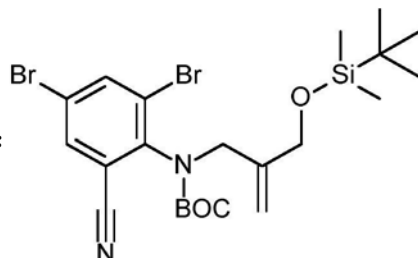
[1154] 向2,4-二溴-6-氰基苯胺 (200.00g, 724.82mmol) 和DMAP (17.71g, 144.96mmol) 在DCM (3L) 里的溶液中添加Boc₂O (474.58g, 2.17mol) 并且将该反应混合物在45℃下搅拌4h。将粗混合物相继地用饱和的NaHCO₃ (2x 1L) 和盐水 (2x 1L) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩以给出323g的中间体1 (56%产率, 黄色固体, 藉由LC/MS评估为86%纯度)。将该产物在下一个步骤中使用而未经任何进一步纯化。

[1155] 中间体2的制备:



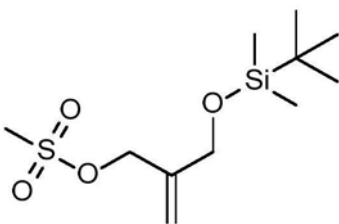
[1156] 将在MeOH (6L) 里的中间体1 (620.00g, 1.30mol) 和K₂CO₃ (539.02g, 3.90mol) 的混合物在65℃下搅拌3h。该反应混合物冷却至25℃, 过滤并在真空下浓缩。然后, 将残余物溶解在EtOAc (4L) 中并将机层用盐水 (2L) 洗涤, 经MgSO₄干燥并过滤。将滤液在真空下蒸发至1/8溶剂, 过滤以收集固体并在减压下干燥以给出300g的中间体2 (60%产率, 黄色固体)。将该产物在下一个步骤中使用而未经任何进一步纯化。

[1157] 中间体3的制备:



[1158] 将中间体2 (100.00g, 265.93mmol)、2-(((叔丁基-二甲基-硅基)氧基)甲基)丙-2-烯基-1-醇 (80.72g, 398.90mmol) 和三丁基膦烷 (107.61g, 531.86mmol) 溶解在THF (2L) 中并冷却至0℃。在N₂下逐滴添加1,1'-(偶氮二羰基)-二哌啶 (147.61g, 585.05mmol) 在THF (50mL) 中的溶液并在0℃下搅拌1h, 然后25℃搅拌12h。将所得混合物用石油醚 (3L) 研磨, 过滤并在真空下浓缩。然后, 将残余物溶解在EtOAc (6L) 中, 相继地用水 (2x2L) 和盐水 (2x 2L) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。三个反应 (各自100g) 平行进行。将所得残余物藉由硅胶柱层析 (SiO₂, 流动相: 石油醚/EtOAc, 10:1) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出350g的中间体3 (78%产率, 黄色油)。

[1159] 中间体3a的制备:



[1160] 在0℃下,将三乙胺(196.3mL;1.408mol)添加至2-(((叔丁基-二甲基-硅基)氧基)甲基)丙-2-烯基-1-醇(114g,563.3mmol)在DCM(1L)中的溶液中。将甲磺酰氯(56.0mL;704.2mmol)缓慢添加至该混合物中并将此混合物在0℃下搅拌2h。将该反应用饱和的水性NaHCO₃(100mL)溶液淬灭并用DCM(500mL*2)萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物藉由硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯从0/100至5/1)进行纯化以给出50g(32%;浅黄色油)的中间体3a。

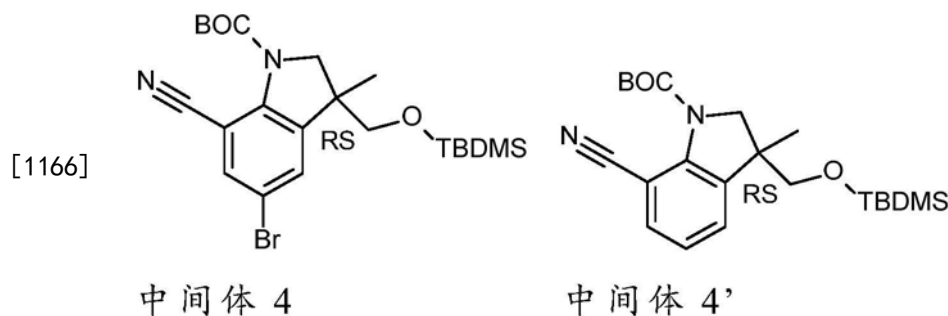
[1161] 中间体3a的替代制备:

[1162] 在0℃下,将1,3-羟基-2-亚甲基丙烷(100g)在干THF(200mL)中的溶液逐滴添加至氢化钠(0.95当量)在干THF(600mL)中的悬浮液中。在30min之后,将叔丁基二甲基氯硅基(0.95当量)在干THF(200mL)中的溶液逐滴添加至该混合物中。在约18小时之后,在0-5℃下,该反应完成(利用GC),并缓慢地添加水(500mL)保持温度在0-5℃之间。在相分离之后,将水性层用乙酸乙酯(500mL)反萃取并将合并的有机层用水(500mL)洗涤。将有机相浓缩成残余物,将该残余物藉由与THF共蒸发共沸干燥,得到252.7g的粗单TBDMS-保护的二醇。将一部分粗单TBDMS-保护的二醇(152.4g)溶解在干二氯甲烷(610mL)中并添加三乙胺(1.4当量)。然后将该混合物在0℃下搅拌30min,并且甲磺酸酐(1.2当量)作为在二氯甲烷(950mL)中的溶液添加,并将混合物在-5℃和5℃之间搅拌1h。添加另一等份的甲磺酸酐(0.1当量)和三乙胺(0.2当量),在另外的1小时之后,添加水(500mL)。在相分离之后,将有机层用水(500mL)洗涤两次并浓缩成残余物,将该残余物用THF再稀释并部分浓缩以获得中间体3a的溶液(311.1g,中间体3a系57重量%,在溶液中)。

[1163] 中间体3的替代制备:

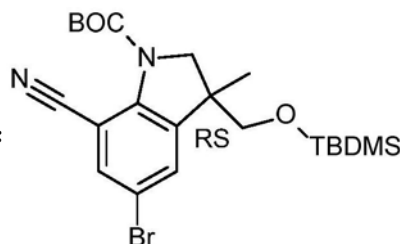
[1164] 将中间体2(140g;372.3mmol)溶解在乙腈(1.3L)中。添加中间体3a(104.4g;372.3mmol)、碳酸钾(128.6g;930.7mmol)和碘化钠(5.58g;37.2mmol)。将该混合物在80℃下搅拌12h,冷却并在减压下浓缩。将残余物溶解在水(1L)中,并用乙酸乙酯萃取(1L x 2)。将合并的有机相用盐水(1L)洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩以给出粗产物。将残余物藉由硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯从100/0至40/1)进行纯化以给出180g(86%;澄清的油)的中间体3。

[1165] 中间体4和中间体4'的制备:



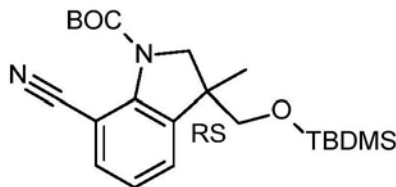
[1167] 将中间体3 (120.00g, 214.14mmol)、乙酸钠 (45.67g, 556.76mmol)、甲酸钠 (37.86g, 556.76mmol)、Pd(OAc)₂ (4.81g, 21.41mmol) 和氯化四乙胺 (44.35g, 267.67mmol) 在DMF (1.26L) 中的悬浮液在真空下脱气, 用Ar吹扫三次, 并在85℃下搅拌2h。将所得混合物通过硅藻土[®]垫过滤并将固体用DCM (2L) 洗涤。将滤液在真空下进行浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯 (4L) 中, 相继地用水 (2x 2L) 和盐水 (2x 2L) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。然后, 将残余物藉由硅胶柱层析 (SiO₂, 流动相: 石油醚/EtOAc, 15:1) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出中间体5和5' 的混合物。三个反应 (各自用100-120g的中间体3) 平行进行, 得到含有38% 中间体4 (藉由LC/MS评估) 的中间体4和4' 的混合物 (总共160g)。

[1168] 中间体4的替代制备:



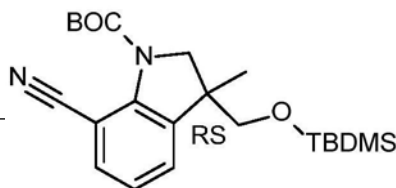
[1169] 向在CH₃CN (1.60L) 中的中间体4和4' 的混合物中添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (212.20g, 1.19mol) 并在40℃下搅拌16h。将溶剂藉由在减压下蒸发去除。将残余物溶解在乙酸乙酯 (2L) 中, 相继地用NaHCO₃ (2x 1L) 和盐水 (2x 1L) 洗涤, 经MgSO₄干燥并过滤。将滤液在真空下蒸发并藉由硅胶柱层析 (SiO₂, 流动相: 石油醚/EtOAc, 50:1) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出110.00g的中间体4 (56% 产率, 黄色油, 藉由LC/MS评估97% 纯度)。

[1170] 中间体4' 的替代制备A:



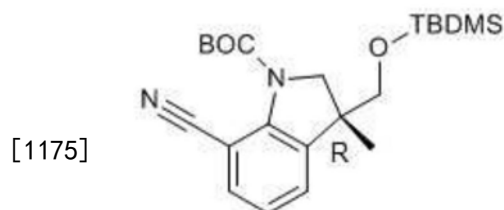
[1171] 在N₂下在室温下, 向中间体3 (295.00g, 473.70mmol)、乙酸钠 (101.05g, 1.23mol)、甲酸钠二水合物 (128.15g, 1.23mol) 和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II) 与二氯甲烷复合物 (19.34g, 23.70mmol) 在DMF (2L) 中的溶液中添加四-N-丁基氯化铵 (164.60g, 592.20mmol)。将该反应混合物在60℃下搅拌过夜, 然后通过硅藻土[®]垫过滤并将固体用DCM (400mL) 洗涤。将滤液在真空下进行浓缩。将所得残余物溶解在EtOAc (4L) 中, 并将有机层相继地用水 (2L) 和盐水 (2L) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以给出呈黑色油的粗产物。将此残余物藉由硅胶柱层析 (SiO₂, 流动相: 石油醚/EtOAc, 梯度从100:0至10:1) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出155g的中间体4' (70% 产率, 黄色油)。

[1172] 中间体4' 的替代制备B:



[1173] 将中间体550 (50.0g) 溶解在DMF (250mL) 中。添加脱水的甲酸钠 (2.6当量)、乙酸钠 (2.6当量)、氯化四乙胺 (1.25当量) 和乙酸钡 (0.05当量)。将混合物用氮气脱气 (3次) 并且然后温至45℃-50℃直至完全转化 (典型地藉由HPLC 24小时监测)。然后添加水 (350mL), 随后添加庚烷 (350mL)。将该混合物过滤并在相分离之后, 将水性层用庚烷 (350mL) 萃取。将合并的有机层用水 (250mL) 洗涤并且然后在硅藻土垫 (25g; 硅藻土) 上过滤。将滤液浓缩至100-150mL, 冷却至-10℃至-5℃持续2小时并过滤以得到37.6g的中间体4'。另外量的中间体4' 藉由以下来回收: 在硅胶垫上过滤母液除去杂质, 然后将滤液冷却至-10℃以结晶出另外量的中间体4'。

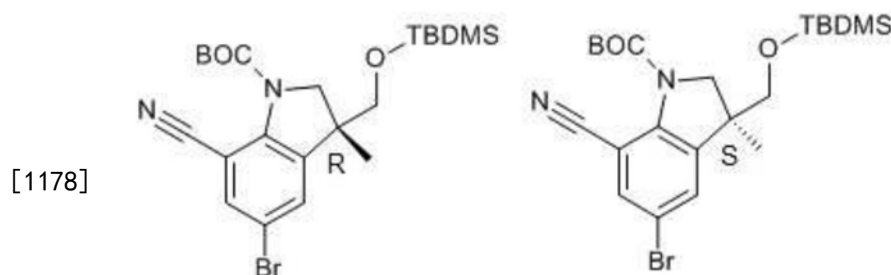
[1174] 中间体4' R的制备



中间体 4'R

[1176] 从中间体4' 的手性层析分离获得中间体4' R (柱CHIRALPAK IC 5cm*25cm; 流动相: 己烷/EtOH:80/20; 流速:60.0mL/min; 波长:UV 254nm; 温度:35℃)。

[1177] 中间体4R和中间体4S的制备:



中间体 4R

中间体 4S

[1179] 将中间体4 (500g) 经由正相手性分离 (固定相:Daicel Chiralpak IC 2000克10微米, 流动相:庚烷/EtOH, 等度80%庚烷, 20%EtOH) 进行纯化。将含有产物的级分混合并浓缩以得到266g的中间体4R (53%产率, ee>98%) 和225g的中间体4S (45%产率, ee>98%)。

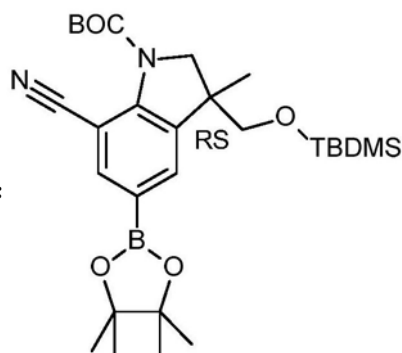
[1180] 可替代地, 中间体4 (10g) 藉由手性SFC (固定相:手性PAK IC 5μm 250x 30mm, 流动相:85%CO₂, 15% iPrOH) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥产生4.3g的中间体4R (43%产率, ee=100%) 和4.5g的中间体4S (45%产率, ee=100%)。

[1181] 中间体4R的替代制备:

[1182] 向中间体4' R (10.0g) 在ACN (100mL) 中的溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺 (0.75当量) 并将混合物在20℃下搅拌24-28小时, 藉由HPLC监测转化。在完全转化之后, 添加水性5%NaHCO₃ (250mL) 并将混合物搅拌30分钟。然后添加甲苯 (250mL), 并在室温下搅拌30min之后, 允许该混合物静置并且各层分离。将有机层用水 (100mL) 洗涤两次并直接用于下个步骤 (转化99.6%)。

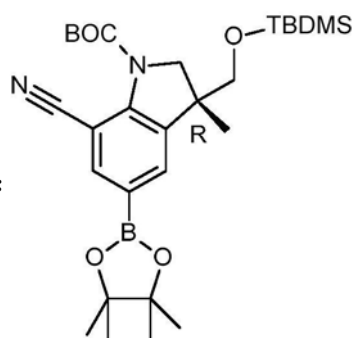
[1183] 实例A2

[1184] 中间体5的制备:



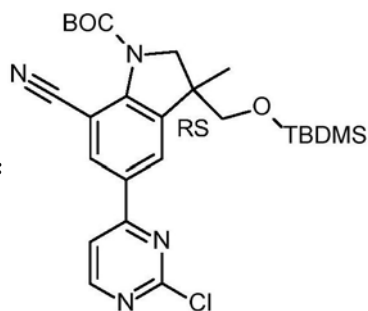
[1185] 向中间体4 (127.00g, 234.70mmol) 在1,4-二氧六环 (1.2L) 中的溶液中添加双(皮那醇并(pinacolato))二硼(74.50g, 293.40mmol) 和乙酸钾(69.11g, 704.24mmol)。然后, 添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II) (8.59g, 11.74mmol) 并在85℃下在N₂气氛下搅拌4h。将混合物冷却, 在EtOAc (2L) 和水 (500mL) 之间分段并通过硅藻土®垫过滤。有机层和水性层分离。将有机层相继地用水 (300mL)、盐水 (300mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。将残余物溶解在DCM/EtOAc (90:10, 600mL) 的混合物中, 藉由快速硅胶塞过滤, 用DCM/EtOAc (90:10, 3L) 洗涤。将滤液蒸发以给出125g的粗中间体5 (棕色油), 将其直接在下个步骤中使用。

[1186] 中间体5R的制备:



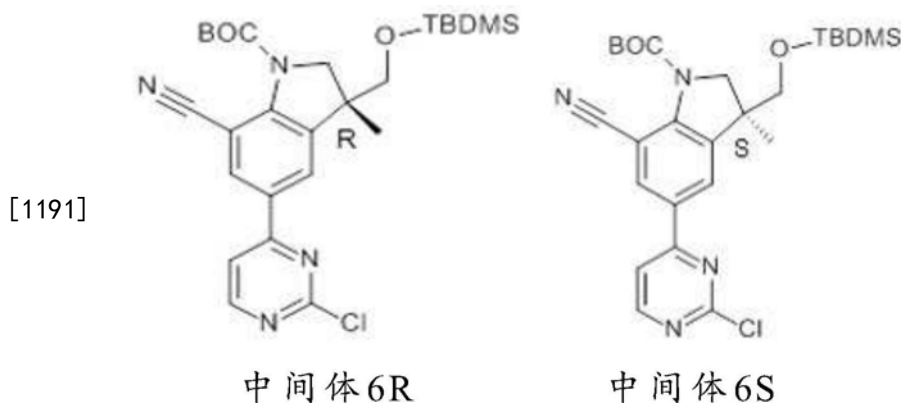
[1187] 向中间体4R (20.00g, 41.50mmol) 在1,4-二氧六环 (200mL) 中的溶液中添加双(皮那醇并)二硼(13.20g, 51.90mmol) 和乙酸钾(12.20g, 124.60mmol)。然后, 添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II) 与二氯甲烷 (1.70g, 2.08mmol) 复合物并在85℃下在N₂下搅拌4h。将混合物冷却, 在EtOAc (200mL) 和水 (100mL) 之间分段, 并通过硅藻土®垫过滤。有机层和水性层分离。将有机层相继地用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。将残余物溶解在DCM/EtOAc (90:10, 200mL) 的混合物中, 藉由快速硅胶塞过滤并用DCM/EtOAc (90:10, 1L) 的混合物洗涤。将滤液蒸发以给出25g的粗中间体5R (棕色油), 将其直接在下个步骤中使用。

[1188] 中间体6的制备:



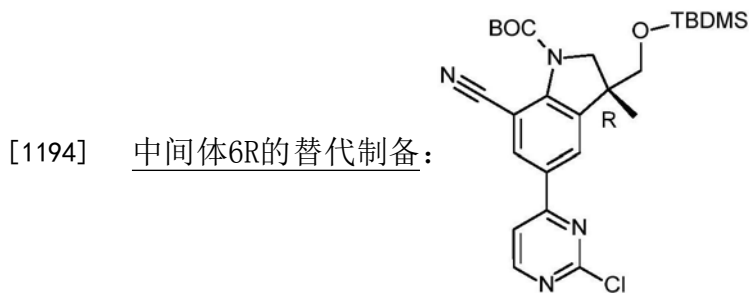
[1189] 将中间体5 (160.00g, 302.70mmol) 在1,4-二氧六环 (1.2L) 中的溶液中用 NaHCO_3 (76.30g, 908.10mmol) 在水 (400mL) 中的溶液处理。然后, 在 N_2 下添加2,4-二氯嘧啶 (67.64g, 545.06mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17.50g, 15.13mmol)。在80℃下在 N_2 下搅拌反应混合物。将混合物冷却, 在EtOAc (2L) 和水 (800mL) 之间分段, 并将混合物通过硅藻土®垫过滤。有机层和水性层分离。将有机层相继地用水 (800mL) 和盐水 (500mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。将残余物藉由快速硅胶柱层析 (SiO_2 , 流动相: 石油醚/EtOAc, 梯度从100:0至10:1) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出100g的中间体6 (71%产率, 在2步骤中, 黄色固体)。

[1190] 中间体6R和中间体6S的制备:



[1192] 将中间体6 (52.00g) 藉由手性SFC (固定相: CHIRALPAK IC 5 μm 250x 30mm, 流动相: 60% CO_2 , 40%MeOH) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出25g的中间体6R (含有少量杂质) (48%产率) 和25.1g的中间体6S (48%产率)。

[1193] 中间体6R的若干个合并的批 (总共50.10g) 进一步藉由手性SFC (固定相: CHIRALPAK IA 5 μm 250*20mm, 流动相: 87.5% CO_2 , 12.5%MeOH) 进行纯化。将纯级分混合并将溶剂蒸发以得到49.10g的中间体6R。

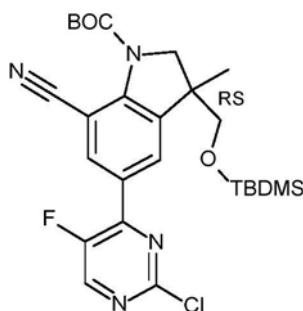


[1195] 将中间体5R (25.00g, 41.90mmol) 在1,4-二氧六环 (1.2L) 中的溶液中用 NaHCO_3 (10.50g, 125.72mmol) 在水 (80mL) 中的溶液处理。然后, 在 N_2 下添加2,4-二氯嘧啶 (9.36g, 62.86mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.42g, 2.09mmol)。在80℃下 N_2 下搅拌反应混合物。将混合物冷却, 在EtOAc (300mL) 和水 (100mL) 之间分段, 并通过硅藻土®垫过滤。将有机层用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。将所得残余物与来自用25g的中间体5R进行的反应的3个其他批次合并。将残余物藉由快速硅胶柱层析 (SiO_2 , 流动相: 石油醚/EtOAc, 梯度从100:0至10:1) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出63g的中间体6R (70%产率, 经2个步骤, 黄色固体)。

[1196] 中间体6R的替代制备:

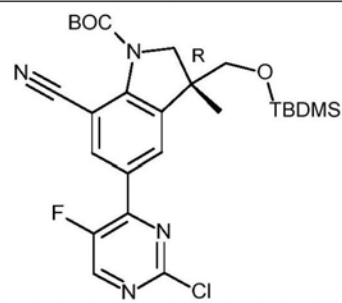
[1197] 向中间体4R (50.0g) 在甲苯 (400mL) 中的溶液中添加双(皮那醇并)二硼(1.3当量)、乙酸钾(3.0当量)和Pd(dppf)Cl₂(0.05当量)。将混合物用氮气脱气3次并加热至90℃持续12-14小时。随后,将混合物冷却至室温并在用甲苯(150mL)洗涤的硅藻土垫上过滤。将滤液用水(250mL)洗涤,并然后在硅藻土垫上(10g)过滤以得到甲苯溶液(含有49g的中间体5R)。向此溶液中添加2,4-二氯嘧啶(1.5当量)、NaHCO₃(3.0当量)、水(25mL)和Pd(PPh₃)₄(0.05当量)。在用氮气脱气三次之后,将混合物在90℃下搅拌,藉由HPLC监测转化。在完全转化之后(24-48小时),将混合物冷却至室温,在硅藻土垫上过滤并用水(250mL)洗涤。向该有机层添加硅硫醇清除树脂(10g)并将混合物在90℃下搅拌3小时,然后冷却至室温并过滤。藉由重复蒸馏将溶剂完全转化为异丙醇直至留下约100mL的异丙醇溶液。将溶液温至50℃并添加250mL的甲醇。在50℃下搅拌4小时之后,将混合物在4小时内冷却至0℃,在相同温度下保持16小时,并最后过滤以获得26g的中间体6R。

[1198] 中间体6a的制备:



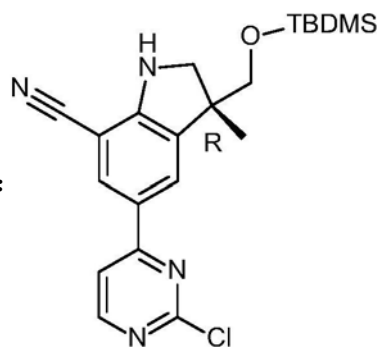
[1199] 向中间体5 (3.89g, 4.92mmol)、5-氟-2,4-二氯嘧啶 (1.07g, 6.40mmol) 和Cs₂CO₃ (4.81g, 14.80mmol) 在1,4-二氧六环 (25mL) 和蒸馏水 (2.5mL) 中的溶液中添加Pd(PPh₃)₄ (0.28g, 0.25mmol), 并将该反应混合物在95℃加热过夜。将混合物倾倒入冰中并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。将残余物藉由硅胶柱层析(240g, 15-40μm, 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度从1:0至0:1)进行纯化。将纯级分混合并将溶剂蒸发以给出1.92g的中间体6a (73%产率)。

[1200] 下表中的中间体藉由从各起始材料开始、使用类似物制备。

中间体 编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 6aR	 从中间体 5R 和 5-氟-2,4-二氯嘧啶	1820	83

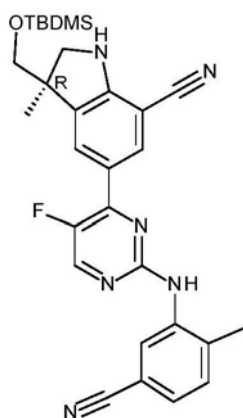
[1202] 实例A3

[1203] 中间体7R的制备:



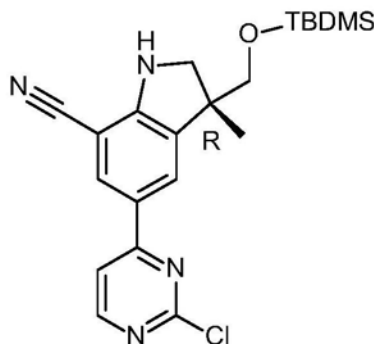
[1204] 在三颈圆底烧瓶中,在室温下将 SiO_2 (35-70 μm) (200g)添加至中间体6R (45.00g, 87.36mmol) 在甲苯 (640mL) 中的溶液中。在机械搅拌下将该反应混合物回流 (浴温125 $^{\circ}\text{C}$) 6h。然后,将 SiO_2 (35-70 μm) 过滤出,相继地用THF和EtOAc洗涤,并将滤液蒸发至干燥以给出37.2g的粗中间体7R,将其直接用于下面步骤。

[1205] 中间体392的制备:



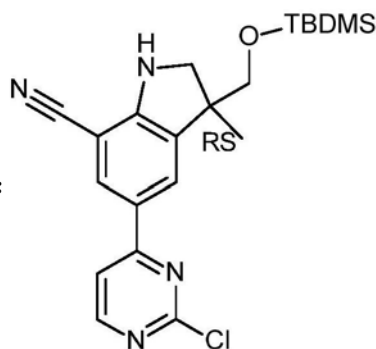
[1206] 中间体392 (310mg; 98%) 藉由使用与上文描述以得到中间体7R的方法类似的反应方案制备,但是从中间体391开始。

[1207] 中间体7R的替代制备:



[1208] 在-10 $^{\circ}\text{C}$ 下将TFA (135mL, 1.76mol) 逐滴添加 (经50min) 至中间体6R (20.00g, 38.82mmol) 在DCM (550mL) 中的溶液中。将反应混合物在低于0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌15分钟以上,然后倾倒入碎冰和饱和的水性 K_2CO_3 溶液的混合物中。在用DCM处理 (两次) 之后,将有机层合并,用水性 K_2CO_3 溶液洗涤,经 MgSO_4 干燥并蒸发至干燥。将残余物 (17.40g) 藉由硅胶柱层析 (不规则 SiOH , 80g, 流动相: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{DCM}$, 梯度从0% NH_4OH 、0% MeOH 、100% DCM 至0.2% NH_4OH 、2% MeOH 、98% DCM) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出12.1g的中间体7R (75%产率)。

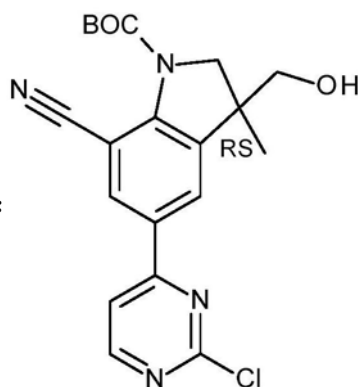
[1209] 中间体7的制备:



[1210] 在0-5℃下,向中间体6 (1.50g, 2.91mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液中添加TFA (7mL, 91.50mmol) 并在0-5℃下搅拌1h, 然后室温下搅拌1h。将粗产物倾倒入碎冰和饱和的水性NaHCO₃溶液的混合物中。在用DCM (两次) 处理之后, 将有机层合并, 用饱和的NaHCO₃溶液洗涤, 经MgSO₄干燥并在真空下浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 40μm, 流动相: NH₄OH/MeOH/DCM, 梯度从0%NH₄OH、0%MeOH、100%DCM至0.1%NH₄OH、2%MeOH、98%DCM) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出524mg的中间体7 (65%产率)。

[1211] 实例A4

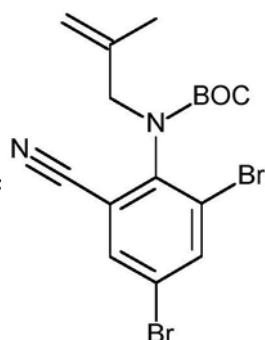
[1212] 中间体150的制备:



[1213] 将中间体6 (500.00mg, 0.97mmol) 在THF (5.71mL, 70.21mmol) 中的溶液用TBAF (1M, 在THF中) (1.16mL, 1.16mmol) 处理, 并在室温下搅拌12h。该反应混合物倾倒入EtOAc。将有机层用水然后盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并在真空中蒸发。将残余物 (483mg) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 40μm, 40g, 流动相: DCM/MeOH/NH₄OH, 梯度从100%DCM至98%DCM、2%MeOH、0.2%NH₄OH) 进行纯化。将纯级分合并并将溶剂蒸发以给出358mg的中间体150 (92%产率)。

[1214] 实例A5

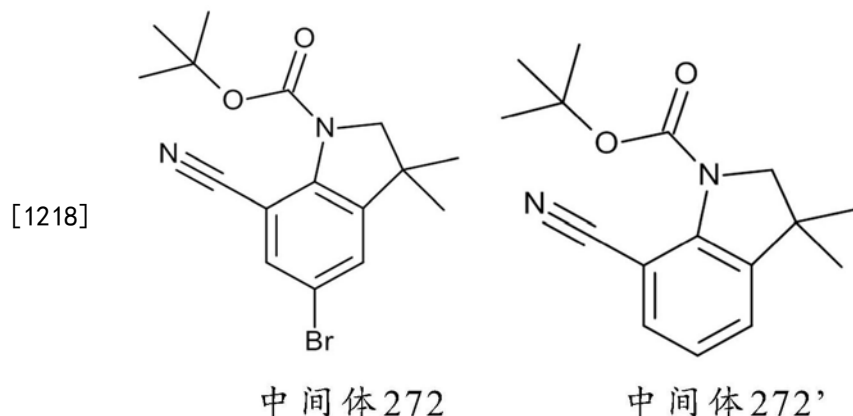
[1215] 中间体271的制备:



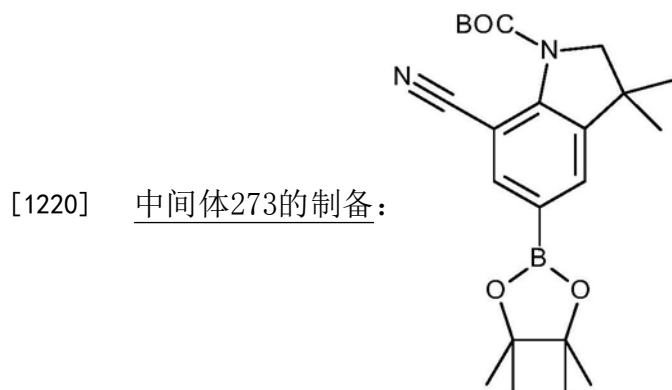
[1216] 在N₂下, 将中间体2 (10.00g, 26.59mmol) 和2-甲基-2-丙-1-醇 (4.50mL,

53.69mmol) 在 Me-THF (200mL) 中的溶液用 EtOH/冰浴冷却至 -5℃ 的内部温度。添加三-N-丁基膦 (13.30mL, 53.19mmol)。然后经 25min 逐滴添加 1,1'-(偶氮二羰基)哌啶 (14.80g, 58.62mmol) 在 Me-THF (120mL) 中的溶液。将该溶液在此温度下搅拌多于 5min, 然后去除冰浴并将溶液在室温下搅拌 18h。将该反应混合物倾倒入 10% 水性 K_2CO_3 溶液中并用 DCM 萃取。将有机层倾析, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物 (20g) 用庚烷吸收并将难溶解材料藉由过滤去除。将滤液浓缩至 20mL 并藉由硅胶柱层析 (不规则 SiOH, 80g, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从 100:0 至 88:12) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出 10.80g 的中间体 271 (94% 产率)。

[1217] 中间体 272 和中间体 272' 的制备:

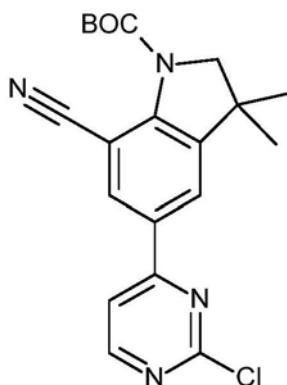


[1219] 将在 DMF (100mL) 中的中间体 271 (10.80g, 25.11mmol)、乙酸钠 (5.35g, 65.28mmol)、甲酸钠 (4.44g, 65.28mmol) 和氯化四乙胺 (5.20g, 31.38mmol) 的混合物藉由声波降解法在 Ar 气流下脱气 10min。添加 $Pd(OAc)_2$ (563.00mg, 2.51mmol) 并然后将所得橙色悬浮液在 85℃ (加热块温度) 下搅拌 4h。将残余物用 EtOAc 和水稀释, 然后通过硅藻土[®] 垫过滤。将有机层倾析, 相继地用饱和的水性 $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物 (8.3g, 中间体 272 和 272' 的混合物) 溶解在 CH_3CN (230mL) 中, 并添加 NBS (4.47g, 25.11mmol)。该反应混合物在 55℃ (加热块温度) 下加热 18h。将该反应混合物蒸发至干燥并将残余物用庚烷/DCM 吸收。将沉淀物过滤出 (1g 衍生物) 并将滤液 (10g) 藉由硅胶柱层析 (不规则 SiOH, 120g, 注射在 DCM 中, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从 100:0 至 80:20) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出 4g 的中间体 272 (45% 产率)。



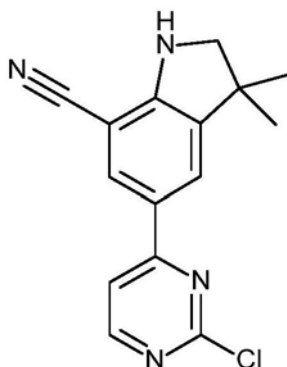
[1221] 将 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II) 与二氯甲烷 (243.00mg, 0.30mmol) 复合物添加至中间体 272 (2.09g, 5.95mmol)、双(皮那醇并)二硼 (1.90g, 7.44mmol) 和乙酸钾

(1.75g, 17.85mmol) 在 1,4-二氧六环 (45mL) 中的溶液中, 并将该反应混合物在 85℃ 加热 18h。该反应混合物用 EtOAc 稀释并通过硅藻土[®] 垫过滤。将滤液用水洗涤并将有机层倾析, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物从 DiPE 中结晶并且将沉淀物过滤并干燥以给出 1.85g 的中间体 273 (78% 产率)。



[1222] 中间体 274 的制备:

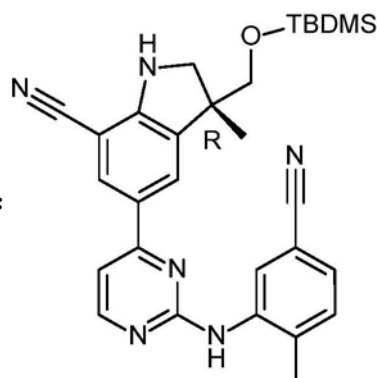
[1223] 中间体 273 (1.12g, 2.81mmol)、2,4-二氯吡啶 (502.00mg, 3.37mmol)、Pd(PPh₃)₄ (162.00mg, 0.14mmol) 和 2M Na₂CO₃ 的溶液 (4.20mL, 8.14mmol) 在 1,4-二氧六环 (24mL) 中的悬浮液在 85℃ 下加热 18h。该反应混合物在 DCM 和饱和的水性 NaHCO₃ 之间分段。将有机层倾析, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物 (2g) 藉由硅胶柱层析 (不规则 SiOH, 40g, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从 70:30 至 50:50) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出 933mg 的中间体 274 (86% 产率, 85% 纯度, 基于 LC/MS)。



[1224] 中间体 361 的制备:

[1225] 在 5℃ 下, 将 TFA (6mL) 逐滴添加至中间体 274 (3.00g, 7.79mmol) 在 DCM (60mL) 中的溶液中并将该反应混合物在 5℃ 搅拌 1h。该反应混合物用 DCM 稀释并倾倒入冰和 10% 水性 K₂CO₃ 的混合物中。过滤难溶解材料, 用水然后 Et₂O 洗涤并干燥以给出 1.93g 的中间体 361 (87% 产率)。M.P. = 207℃ (K)。

[1226] 实例 A6



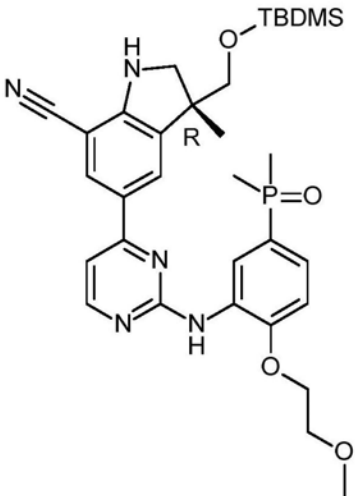
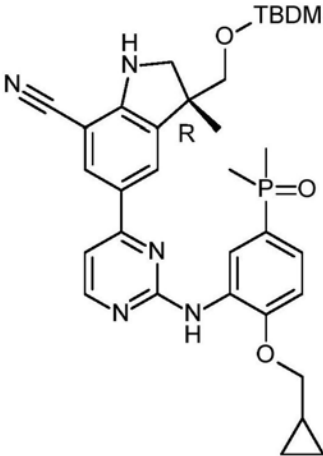
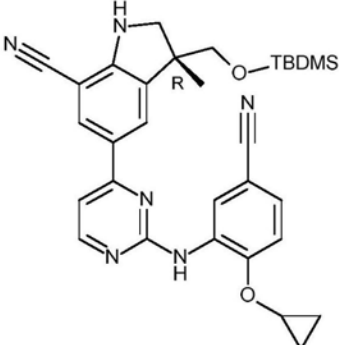
[1227] 中间体8R的的制备:

[1228] 方法A:在密封容器内,将中间体7R (14.75g, 35.54mmol) 在1,4-二氧六环 (285mL) 中的溶液中用 N_2 吹扫。相继地添加3-氨基-4-甲基苯甲腈 (7g, 53.312mmol) 和 CS_2CO_3 (23.16g, 71.083mmol) 并在每次添加后将悬浮液脱气。然后添加 $Pd(OAc)_2$ (798.00mg, 3.55mmol) 和BINAP (2.21g, 3.55mmol)。该反应混合物用 N_2 脱气并在120℃ (预热浴) 下搅拌3h。该反应混合物冷却至室温, 倾倒入冰-水中并用EtOAc萃取。将有机层倾析, 用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤经硅藻土® 垫过滤并在真空中浓缩。将残余物 (30g) 藉由硅胶柱层析 (不规则 $SiOH$, 400g, 流动相: DCM/EtOAc, 梯度从100:0至85:15 (12x 200mL)) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出14.3g的中间体8R (79%产率, 藉由 1H NMR评估被7%的3-氨基-4-甲基苯甲腈污染)。将此固体悬浮在 Et_2O/CH_3CN 中, 并将混合物在室温下进行超音波15min。将沉淀物过滤, 用 CH_3CN 洗涤并干燥以给出8.6g的中间体8R (47%产率)。将滤液蒸发并将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则 $SiOH$, 80g, 流动相: DCM/EtOAc, 梯度从100:0至90:10) 进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥。将所得固体悬浮在 Et_2O/CH_3CN 中并将混合物在室温下进行超音波15min。将沉淀物过滤, 用 CH_3CN 洗涤并干燥以给出另外的2.6g的中间体8R (14%产率)。该反应的总产率系62% (11.2g)。

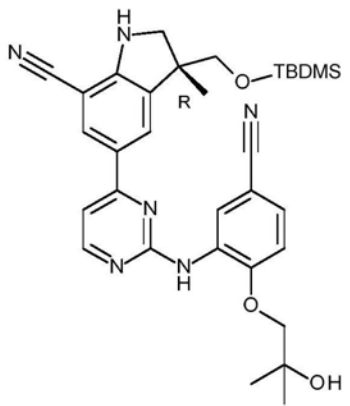
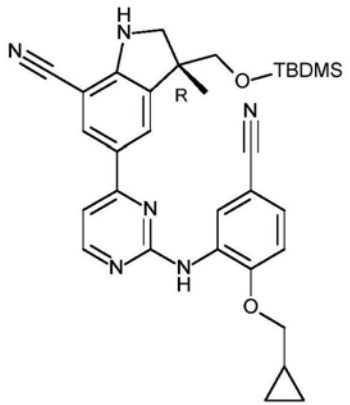
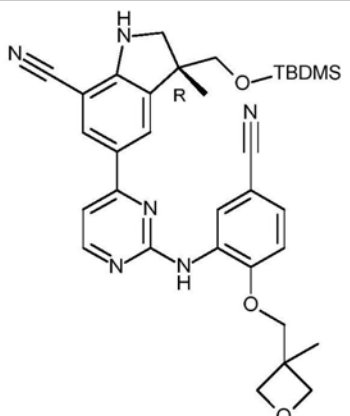
[1229] 方法B:

[1230] 在室温下, 将 SiO_2 35-70 μm (25g) 添加至中间体9R (6.10g, 10.00mmol) 在甲苯 (75mL) 中的溶液中。在剧烈搅拌下将该反应混合物回流 (浴温125℃) 6h。然后, 将 SiO_2 35-70 μm 过滤出, 相继地用THF和EtOAc洗涤并将滤液蒸发至干燥。将残余物用 Et_2O 吸收并且过滤沉淀物并干燥以给出4.34g的中间体8R (85%产率)。

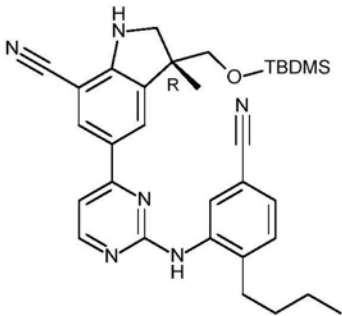
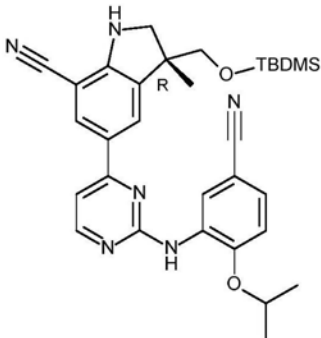
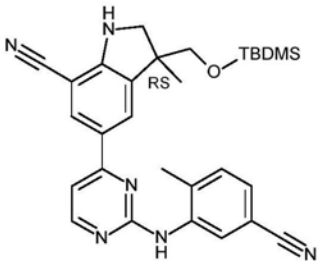
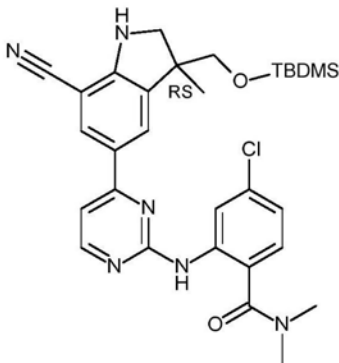
[1231] 下表中的中间体藉由使用如在方法A中描述的类似方法由各自的起始材料制备。与初始方法最相关的小差异在‘方法’列中指示。

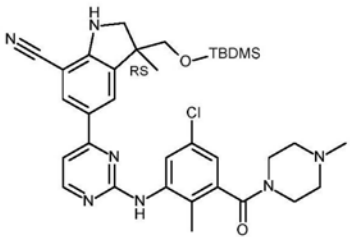
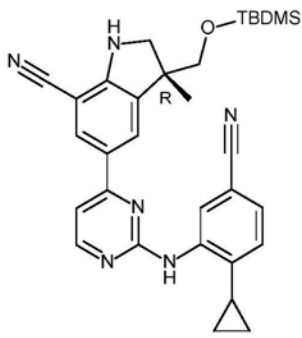
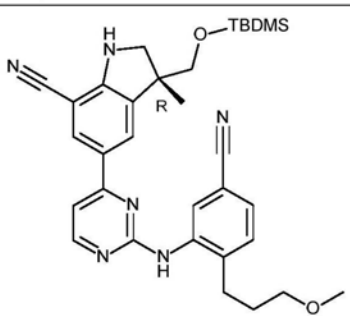
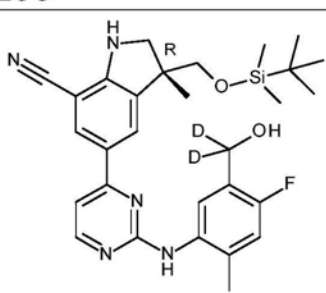
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 20	 从中间体 7R 和中间体 24	247 (82% 的纯度, 基于 LC/MS)	33	A
中间体 21	 从中间体 7R 和中间体 27	325	44	A
中间体 42		618 橙色油	32	A

[1232]

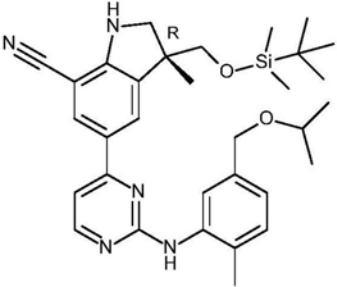
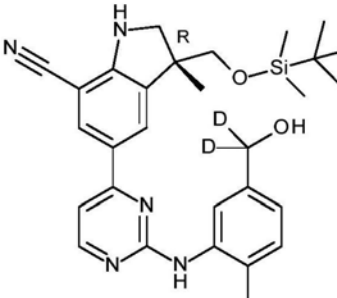
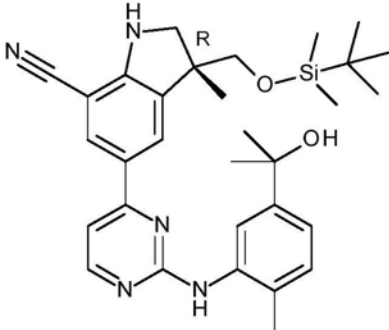
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
	从中间体 7R 和中间体 41			
中间体 49	 从中间体 7R 和中间体 48	292 (96% 的纯度, 基于 LC/MS) 365 mg (79% 的纯度, 基于 LC/MS)	30 37	A
中间体 52	 从中间体 7R 和中间体 51	843 (80% 的纯度, 基于 LC/MS) 橙色油	93	A
中间体 55	 从中间体 7R 和中间体 54	1293 (94% 的纯度, 基于 LC/MS) 黄色粉末	定量的	A

[1233]

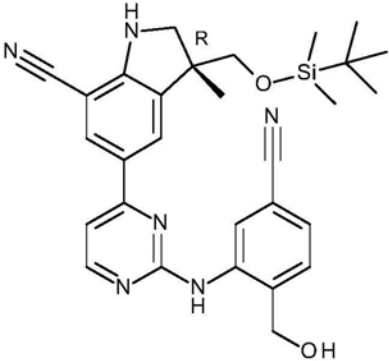
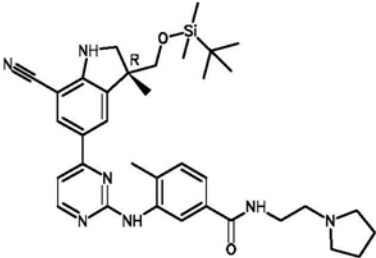
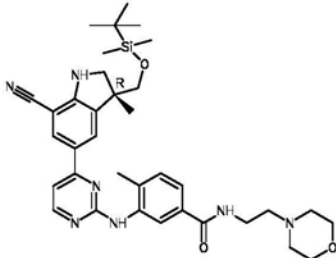
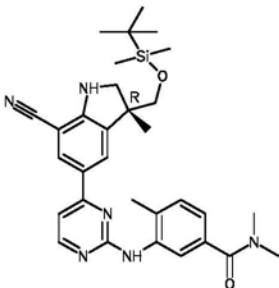
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 57	 从中间体 7R 和中间体 56	344 (98% 的纯度, 基于 LC/MS)	63	A
中间体 60	 从中间体 7R 和中间体 59	1010 (73% 的纯度, 基于 LC/MS) 橙色固体	-	A
中间体 104	 从中间体 7 和 3-氨基-4-甲基苯甲腈	261 黄色固体	47	A 与 T = 95°C
中间体 195	 从中间体 7 和 2-氨基-4-氯-N,N-二甲基苯甲酰胺	275 (94% 的纯度, 基于 LC/MS)	66	A 与 T = 90°C

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 199	 从中间体 7 和中间体 198	270 (80% 的纯度, 基于 LC/MS)	74	A 与 T = 90°C
中间体 246	 从中间体 7R 和中间体 245	423	65	A
中间体 256	 从中间体 7R 和中间体 255	1190 (94% 的纯度, 基于 LC/MS)	87	A
中间体 394	 从中间体 7R 和中间体 393	3100	55	A

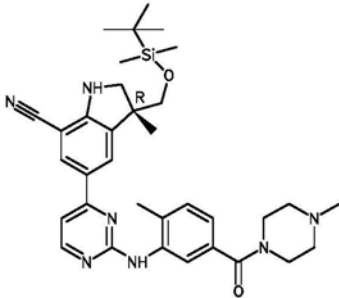
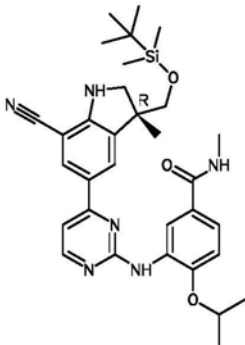
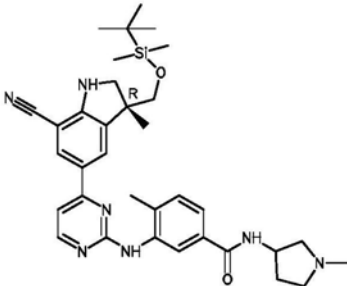
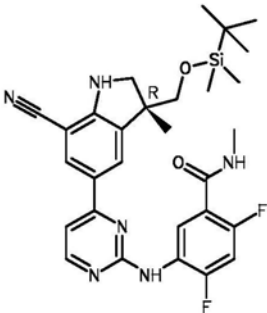
[1235]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 398	 从中间体 7R 和中间体 397	220	52	A 与 T = 80°C
中间体 404	 从中间体 7R 和中间体 403	167	31	A 与 T = 80°C
中间体 407	 从中间体 7R 和中间体 406	190	26%	A 与 T = 80°C

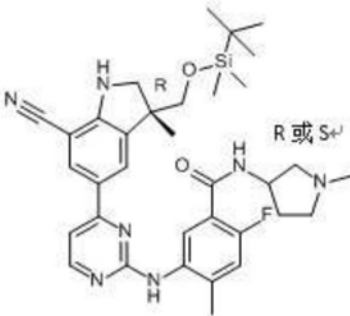
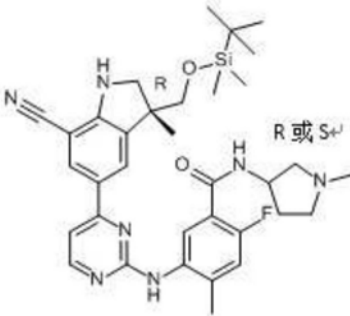
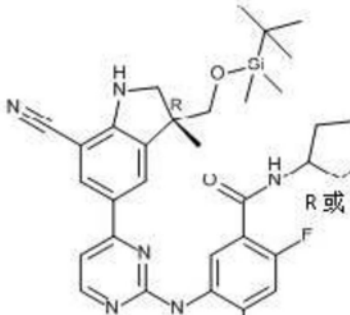
[1236]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 412	 从中间体 7R 和 3-氨基-4-(羟基甲基)苯甲腈	185	36	A
中间体 433	 从中间体 432 和中间体 7R	81	13	A
中间体 435	 从中间体 434 和中间体 7R	192	75	A
中间体 437	 从中间体 436 和中间体 7R	362	57	A

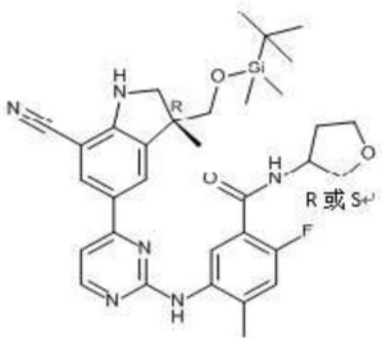
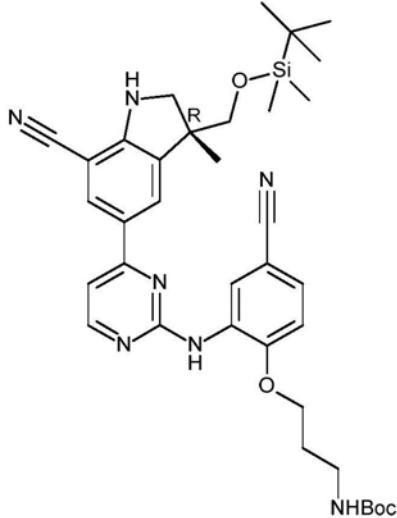
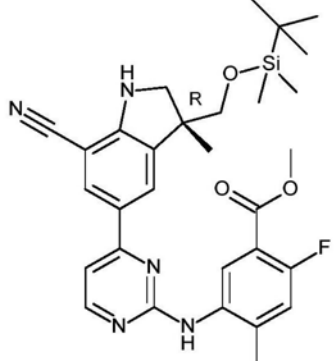
[1237]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 439	 从中间体 438 和中间体 7R	467 (70% 的纯度, 基于 LC/MS)	67	A
中间体 440	 从 3-氨基-4-异丙氧基-N-甲基苯甲酰胺和中间体 7R	597)	89	A
中间体 442	 从中间体 441 和中间体 7R	366 (81% 的纯度, 基于 LC/MS)	52	A
中间体 444		423 (100% 的纯度, 基于 LC/MS)	80	A

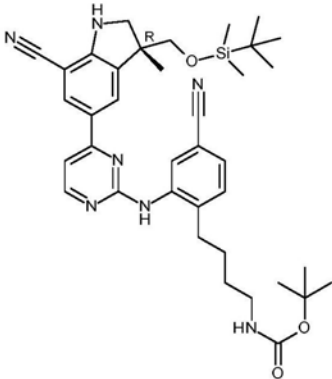
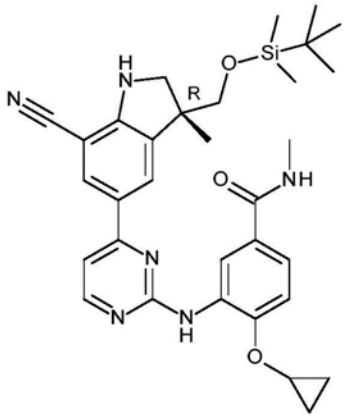
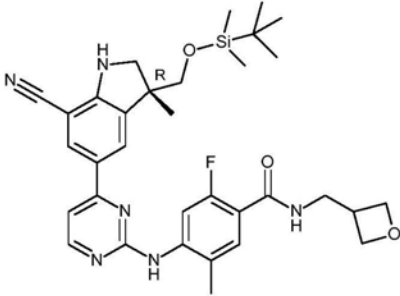
[1238]

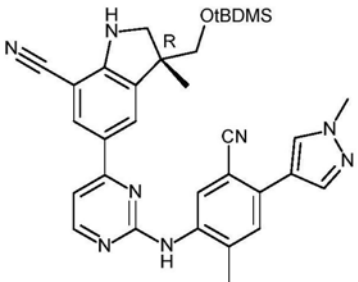
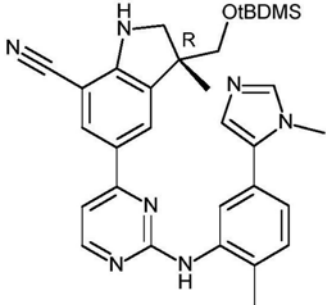
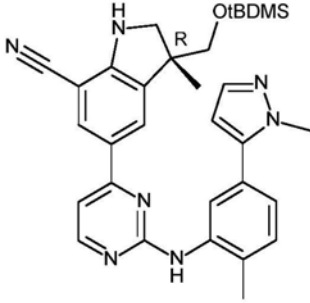
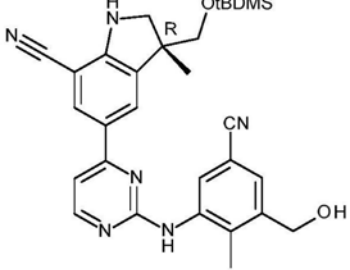
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
	从中间体 443 和中间体 7R			
中间体 448	 从中间体 447 和中间体 7R	180	30	A
中间体 449	 从中间体 447 和中间体 7R	377 (100% 的纯度, 基于 LC/MS)	54	A
中间体 453	 从中间体 452 和中间体 7R	124	19	A

[1239]

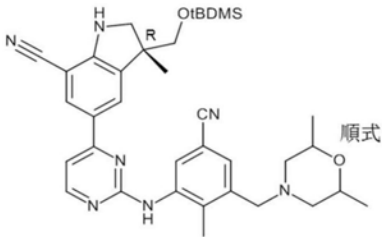
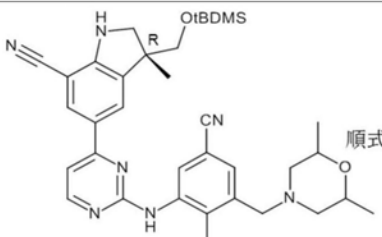
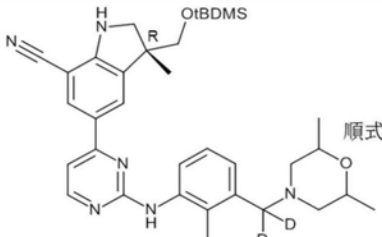
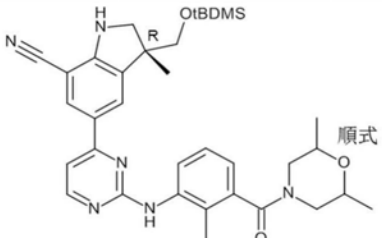
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 454	 从中间体 452 和中间体 7R	315	47	A
中间体 482	 从中间体 481 和中间体 7R	690 (66% 的纯度, 基于 LC/MS)	86	A
中间体 483	 从中间体 7R 和甲基 5-氨基-2-氟-4-甲基苯甲酸酯	570 (79% 的纯度, 基于 LC/MS)	84	A

[1240]

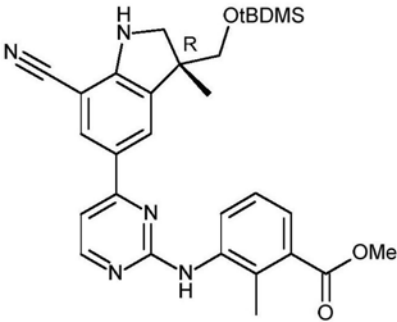
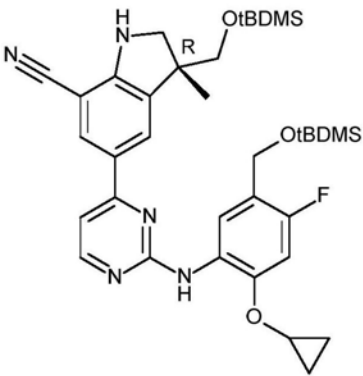
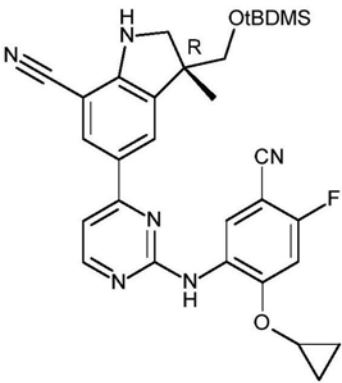
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 486	 从中间体 7R 和中间体 485	572 (83% 的纯度, 基于 LC/MS)	74	A
中间体 491	 从中间体 490	147	26	A
中间体 496	 从中间体 7R 和中间体 495	165	19	A

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 502	 从中间体 7R 和中间体 499	568	80%	A (3h30@120°C)
中间体 503	 从中间体 7R 和中间体 500	88	29% 纯度 82% (LC MS)	A (3h30@120°C)
中间体 504	 从中间体 7R 和中间体 500B	442	65%	A (3h30@120°C)
中间体 511	 从中间体 7R 和中间体 510	233	49%	A (3h@120°C)

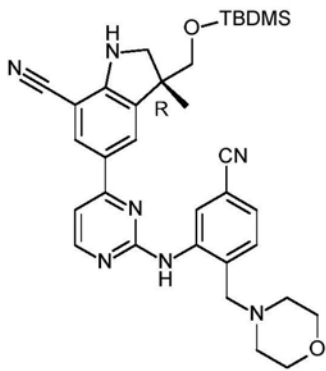
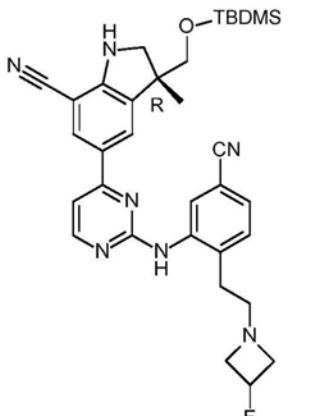
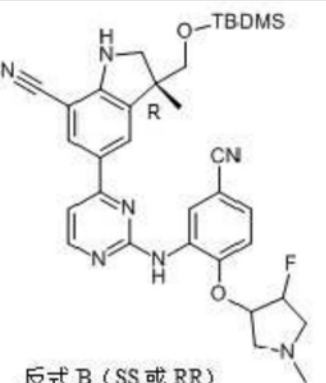
[1242]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 514	 从中间体 7R 和中间体 513	591	77% 纯度 54% (LC MS)	A (5h @ 120°C)
中间体 518	 从中间体 7R 和 <i>rel</i>-3-[顺 式-2,6-二甲基-4-吗啉基] 甲基]-2-甲基-苯胺	142	86% 纯度 70% (LC MS)	A (4h @120 °C)
中间体 520	 从中间体 7R 和中间体 519	221	61%	A (4h @120 °C)
中间体 521	 从中间体 7R 和中间体 521b	282	54%	A (4h @120 °C)

[1243]

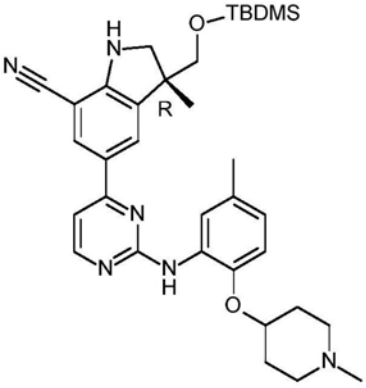
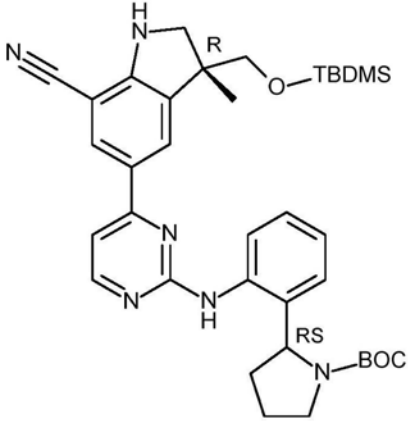
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 522	 从中间体 7R 和 甲基 3-氨基-2-甲基苯甲酸酯	1050	53%	A (3h @120 °C)
中间体 528	 从中间体 7R 和 中间体 527	306	43%	A (4h @120 °C)
中间体 531	 从中间体 7R 和 中间体 530	527	77%	A (4h @120 °C)

[1244]

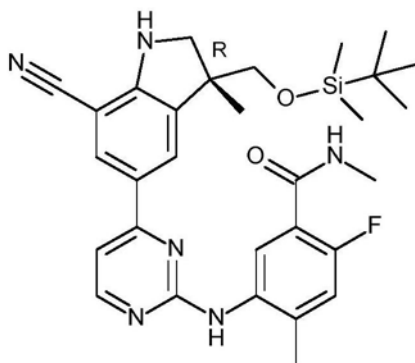
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 581	 从中间体 7R 和中间体 580	215 淡棕色油	65	A
中间体 600	 从中间体 7R 和中间体 599	500	定量的	A
中间体 619	 反式 B (SS 或 RR) 从中间体 7R 和中间体 617	226	88	A

[1245]

[1246]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 622	 从中间体 7R 和中间体 621	70 黄色固体	23	A
中间体 637	 从中间体 7R 和中间体 636	571	64	A

[1247] 中间体423的制备:

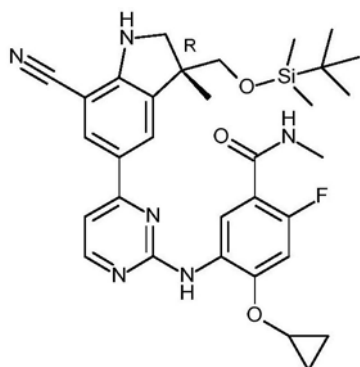


[1248] 将在1,4-二氧六环 (260mL) 中的中间体422 (8.68g, 47.6mmol)、中间体7R (13.18g, 31.8mmol) 和Cs₂CO₃ (20.7g, 63.5mmol) 的混合物用N₂吹扫。然后添加Pd(OAc)₂ (713mg, 3.18mmol) 和BINAP (1.98g, 3.18mmol)。将圆底烧瓶密封并将该反应混合物用N₂吹扫并在120℃下搅拌3小时。将所得混合物倾倒进水和DCM中。然后,经硅藻土[®]过滤,倾析并将有

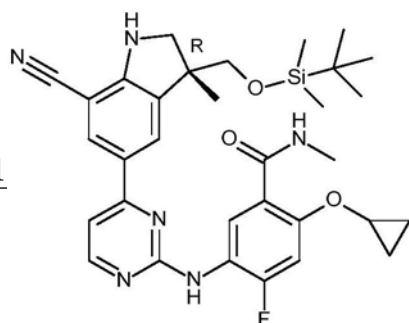
机层分离,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发。将残余物(22.5g)藉由硅胶柱层析(不规则 SiOH ,40 μm ,120g,流动相:庚烷/ EtOAc / MeOH :60/35/5)进行纯化。将纯级分合并并将溶剂蒸发以给出10.66g(60%)的呈淡橙色泡沫的中间体423。

[1249] 中间体430

[1250]



[1251] 和中间体431

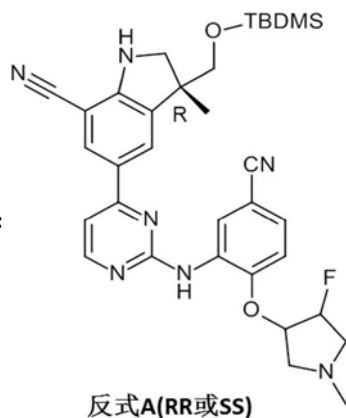


的制备

[1252] 在密封的管中,将中间体7R(936mg;2.25mmol)在1,4-二氧六环(25mL)中的混合物用 N_2 吹扫。相继地添加中间体428和429(758mg;3.38mmol)和碳酸铯(1.47g;4.51mmol)的混合物并在各添加之后将悬浮液脱气。然后添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (51mg;0.226mmol)和BINAP(140mg;0.226mmol)。将烧瓶密封,并将该反应混合物用 N_2 脱气并在120 $^\circ\text{C}$ (预-热浴)搅拌4小时。

[1253] 该反应混合物冷却至室温,倾倒进水中并用DCM萃取。将有机层倾析,经 MgSO_4 干燥,经硅藻土[®]过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(不规则 SiOH ,80g;流动相:梯度从20% EtOAc 、80%庚烷至40% EtOAc 、60%庚烷)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥产生451mg(33%)的中间体430(33%)和530mg(39%)的中间体431。

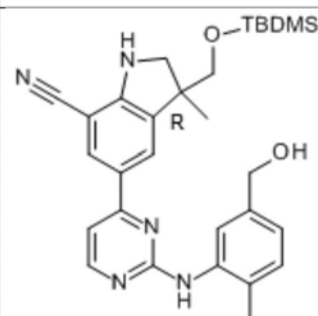
[1254] 中间体618的制备:



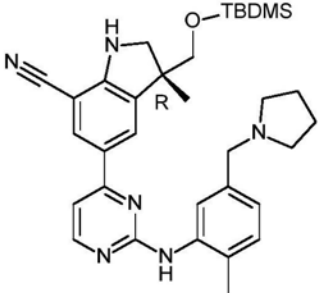
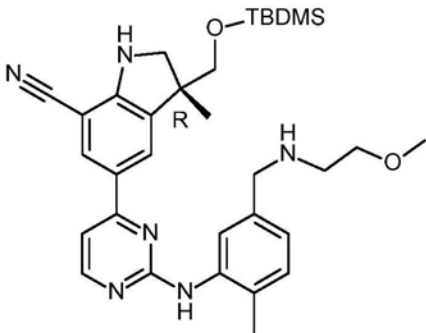
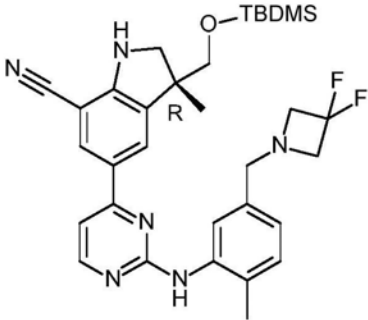
[1255] 在密封容器内,将在二氧六环(11mL)中的中间体7R(184mg;0.443mmol)的混合物用 N_2 吹扫。相继地添加中间体616(156mg;0.663mmol)和碳酸铯(289mg;0.886mmol)的混合

物并在各添加之后将悬浮液脱气。然后添加Pd(OAc)₂ (10mg; 0.044mmol) 和BINAP (27mg; 0.044mmol)。该反应混合物用N₂脱气并在120℃ (预-热浴) 下搅拌4小时。该反应混合物冷却至室温, 倾倒入水中并用EtOAc萃取。将有机层倾析, 用水然后盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析 (不规则SiOH, 50g; 流动相: 梯度0% MeOH、100% DCM 至5% MeOH、95% DCM) 进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产生234mg (86% 产率, 藉由LCMS评估87% 纯度) 的中间体618。

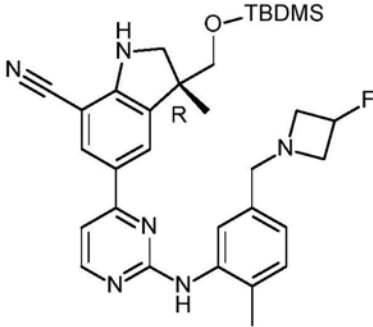
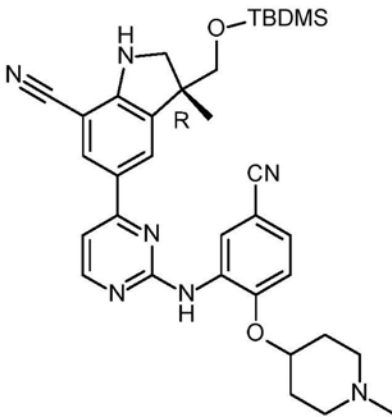
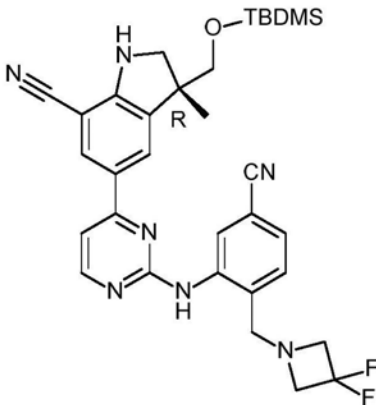
[1256] 下表中的中间体藉由使用如在方法B中描述类似方法由各自的起始材料制备。与参考方法最相关的小差异在‘方法’列中指示。

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 552	 从中间体 551	197 黄色油	78	B

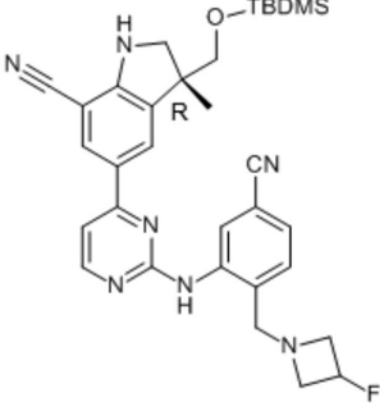
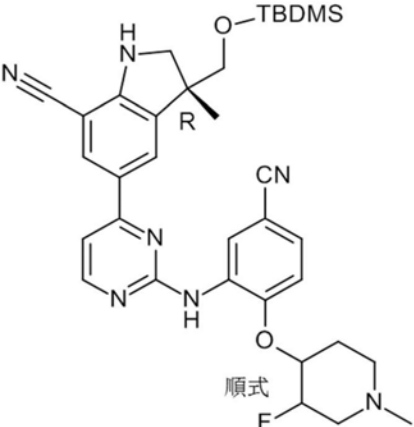
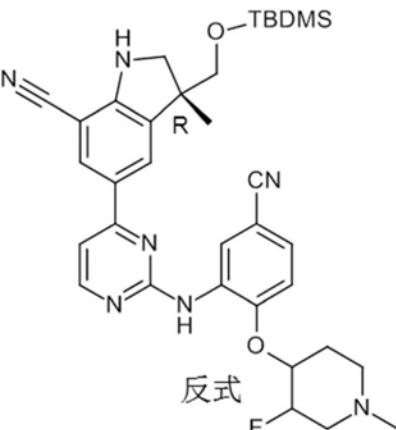
[1257]

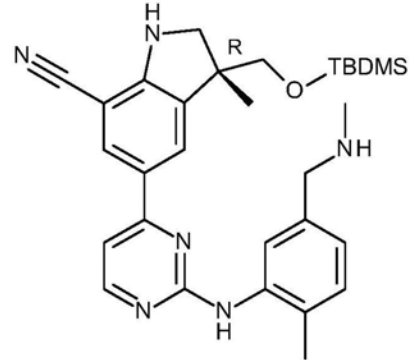
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 556	 从中间体 555 和中间体 556 的混合物	50 橙色油	60	B
中间体 558	 从中间体 557 和中间体 558 的混合物	390 黄色油	94	B
中间体 561	 从中间体 560 和中间体 561 的混合物	419 黄色油	定量的	B

[1258]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 563	 从中间体 562 和中间体 563 的混合物	117 黄色油	48	B
中间体 577	 从中间体 576	363 灰色固体	69	B
中间体 593	 从中间体 592	240	93	B

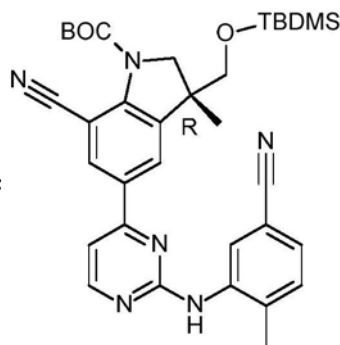
[1259]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 597	 从中间体 596	170	100	B
中间体 606	 从中间体 605	260 (藉由 LCMS 评估 75%纯度)	97	B
中间体 612	 从中间体 611	90	87	B

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 641 [1261]	 从中间体 640	106	63	B

[1262] 实例A7

[1263] 中间体9R的制备:



[1264] 方法C:

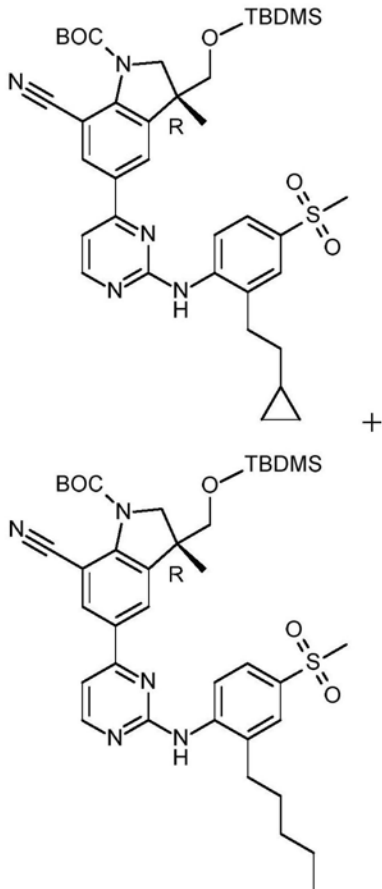
[1265] 在密封容器内,将6R (5.15g, 10.00mmol) 在1,4-二氧六环 (80mL) 中的混合物用 N_2 吹扫。相继地添加3-氨基-4-甲基苯甲腈 (2.00g, 15.00mmol) 和 CS_2CO_3 (6.51g, 20.00mmol) 并在每次添加后将悬浮液脱气。然后添加 $Pd(OAc)_2$ (224.45mg, 1.00mmol) 和BINAP (622.53mg, 1.00mmol)。该反应混合物用 N_2 脱气并在120℃ (预热浴) 下搅拌3h。该反应混合物冷却至室温, 倾倒入冰-水中并用EtOAc萃取。将有机层倾析, 用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 经硅藻土[®]垫过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 120g, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从85:15至70:30) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出4.17g的中间体9R (68% 产率)。

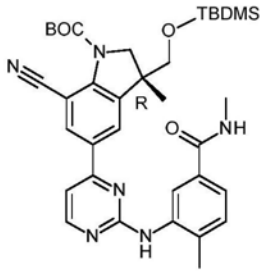
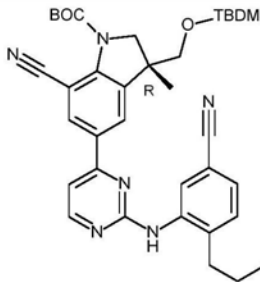
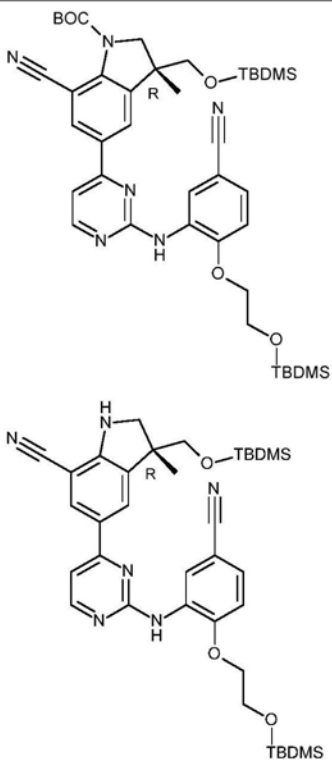
[1266] 方法D:

[1267] 在 N_2 气氛下在室温下, 将NaH (60%, 分散在矿物油中) (0.90g, 22.49mmol) 分部分添加至N-(5-氰基-2-甲基苯基)-甲酰胺 (2.40g, 15.00mmol) 在DMF (100mL) 中的搅拌的溶液中并搅拌30min。然后添加中间体6R (5.15g, 1.00mmol) 并将该反应混合物在室温下搅拌18h。将所得粗产物倾倒入水中并用EtOAc萃取。将有机层倾析, 相继地用水和盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩至干燥以给出7.8g的粗中间体9R, 将其不经任何进一步纯化而直接用于下个步骤。

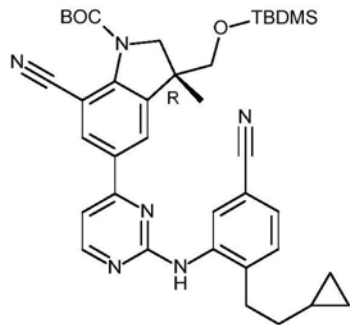
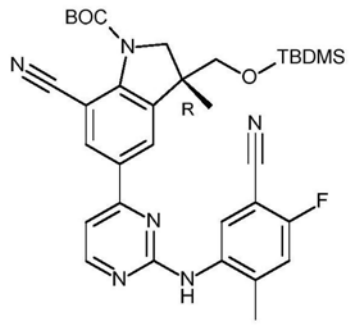
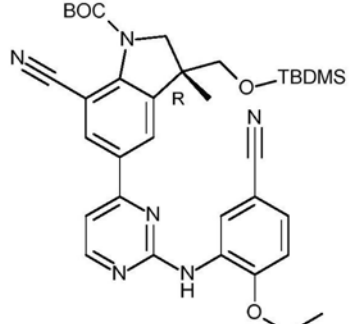
[1268] 下表中的中间体藉由使用如在方法C中描述的类似方法由各自的起始材料制备。与参考方法最相关的小差异在‘方法’列中指示。

[1269]

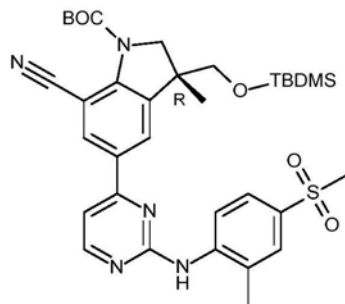
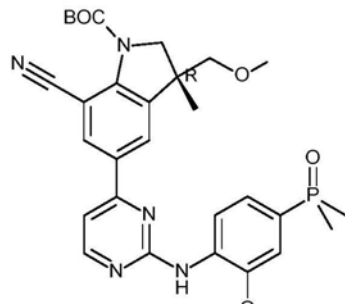
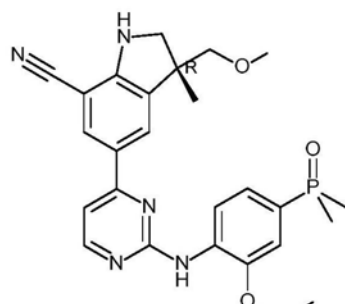
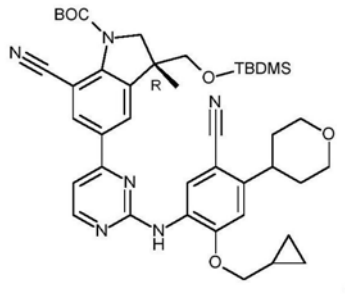
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 11/ 中间体 12 的混合物	 从中间体 6R 以及中间 体 16 和 17 的混合物	1210 中间体 11 和中间体 12 的混合 物 (74 : 14, 基于 LC/MS)	-	C

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 18	 从中间体 6R 和 3-氨基-<i>N</i>,4-二甲基苯甲酰胺	477 灰白色泡沫	76	C
中间体 29	 从中间体 6R 和中间体 28	337 (92%的纯度, 基于 LC/MS)	41	C
中间体 33 和中间体 34	 从中间体 6R 和中间体 32	387 (中间体 33) (89%的纯度, 基于 LC/MS) 橙色油 474 (中间体 34) (93%的纯度, 基于 LC/MS) 橙色油	32 39	C

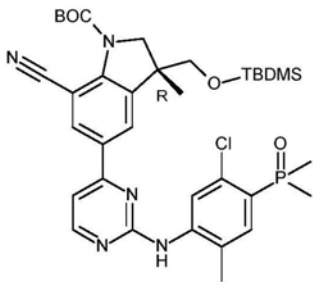
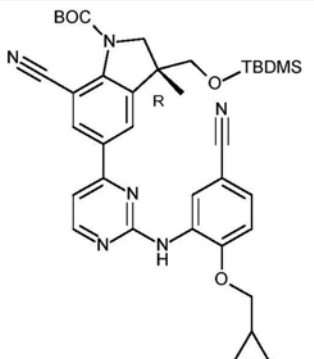
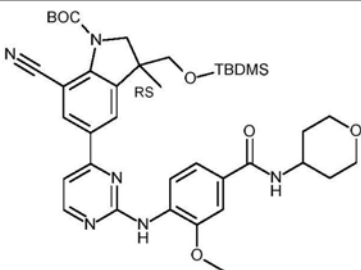
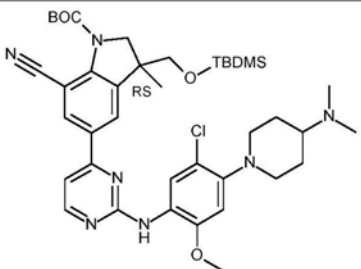
[1270]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 38	 从中间体 6R 和中间体 37	778	60	C
中间体 45	 从中间体 6R 和中间体 44	1090 (93%的 纯度, 基 于 LC/MS) 米黄色固 体	89	C
中间体 61	 从中间体 6R 和中间体 59	525 (93%的 纯度, 基 于 LC/MS) 浅黄色粉 末	83	C

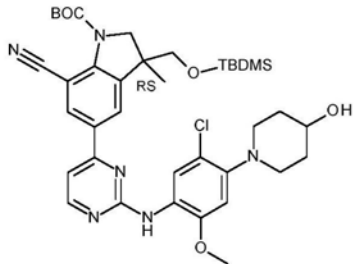
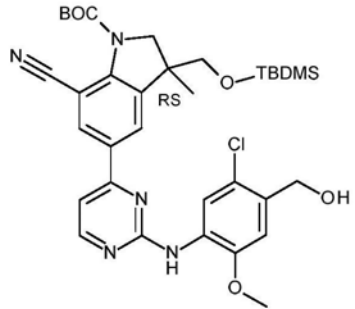
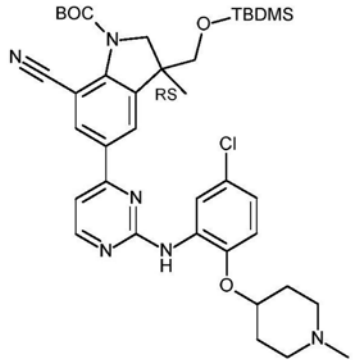
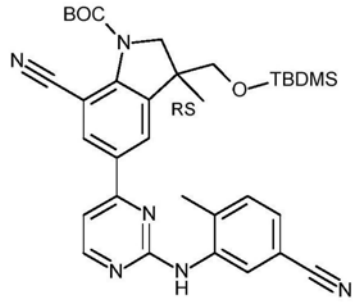
[1271]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 63	 从中间体 6R 和甲基-4-(甲基磺酰基)苯胺	536	36 (46% 纯度, 基于 LC/MS)	C
中间体 68/ 中间体 69 的混合物	 +  从中间体 6R 和中间体 67	1210 (中间体 68/69: 98.7/1.3 的混合 物) 淡黄色泡沫	93 C 与 T = 80°C	
中间体 74	 从	2420 (73%的 纯度, 基 于 LC/MS) 棕色泡沫		C 与 T = 90°C

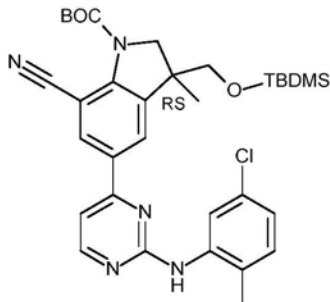
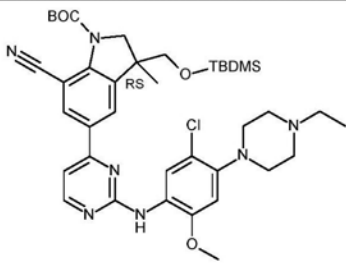
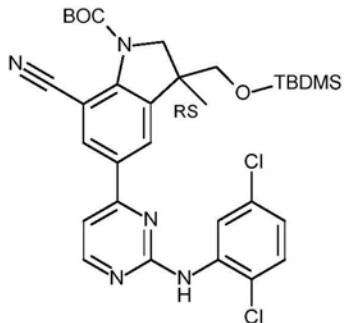
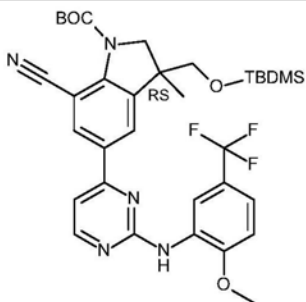
[1272]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
	中间体 6R 和中间体 73			
中间体 77	 从中间体 6R 和中间体 76	2500 (81%的 纯度, 基 于 LC/MS) 棕色固体		C
中间体 79	 从中间体 6R 和中间体 51	919 (96%的 纯度, 基 于 LC/MS) 橙色粉末	86	C
中间体 85	 从中间体 6 和中间体 84	292 橙色油	-	C 与 T = 85°C
中间体 89	 从中间体 6 和中间体 88	247 深黑色泡 沫	-	C 与 T = 95 °C

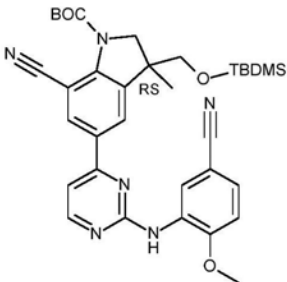
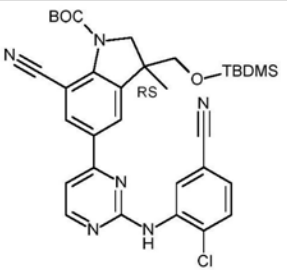
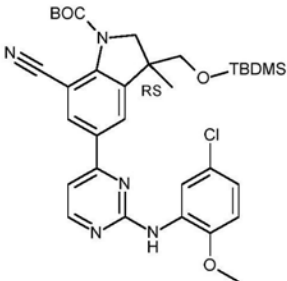
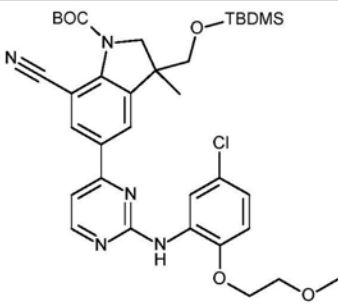
[1273]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 93	 从中间体 6 和中间体 92	698	68 (藉由基于 LC/MS 70% 的纯度)	C 与 T = 95°C
中间体 96	 从中间体 6 和中间体 95	387 橙色黏性的油	-	C
中间体 100	 从中间体 6 和中间体 99	360	-	C 与 T = 85°C
中间体 102	 从中间体 6 和 3-氨基-4-甲基苯甲腈	356 棕色固体	-	C 与 T = 95°C

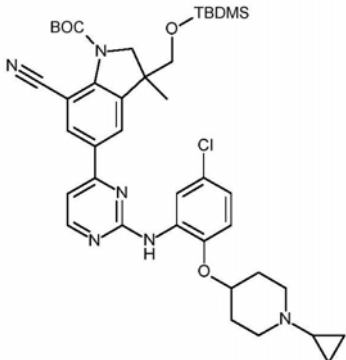
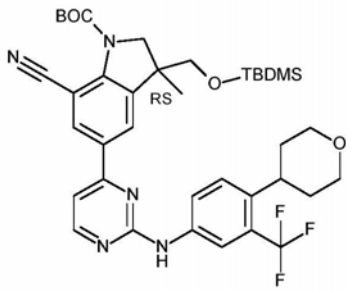
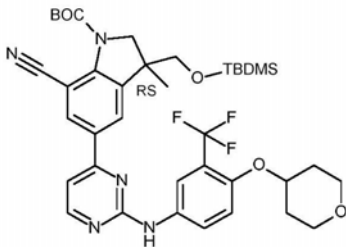
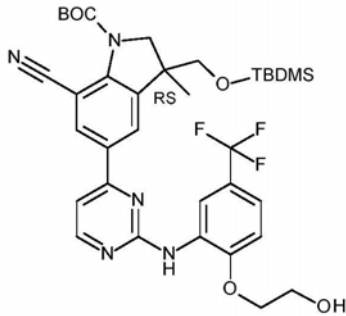
[1274]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 105	 从 中间体 6 和 5-氯-2-甲基 苯胺	540 棕色固体	-	C 与 T = 95°C
中间体 110	 从中间体 6 和中间体 109	249 (62%的 纯度, 基 于 LC/MS) 深黑色泡 沫	98	C 与 T = 95°C
中间体 112	 从中间体 6 和 2,5-二氯 苯胺	530 (80%的 纯度, 基 于 LC/MS)	定量的。	C 与 T = 95°C
中间体 114	 从中间体 6 和 2-甲氧基	390 (55%的 纯度, 基 于 LC/MS) 棕色固体	-	C 与 T = 95°C

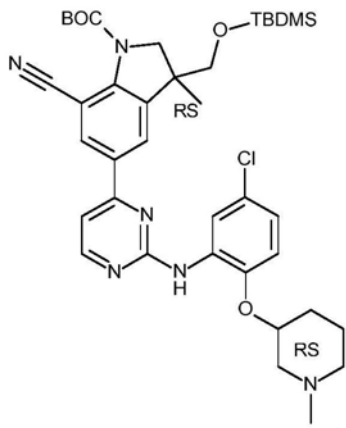
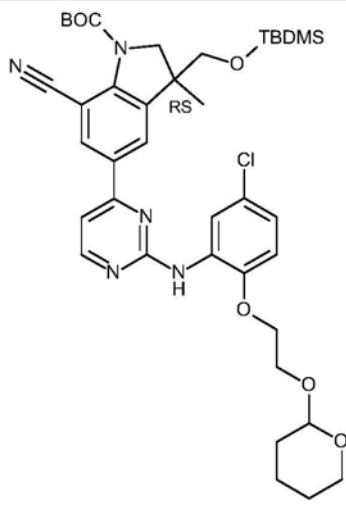
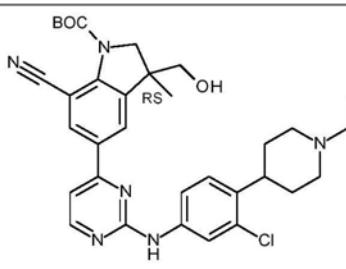
[1275]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
	-5-(三氟甲基)苯胺			
中间体 116	 从中间体 6 和 3-氨基-4-甲氧基苯甲腈	365 棕色油	-	C 与 T = 95°C
中间体 118	 从中间体 6 和 3-氨基-4-氯苯甲腈	504 (70%的 纯度, 基 于 NMR) 白色固体	82	C 与 T = 95°C
中间体 120	 从中间体 6 和 5-氯-2-甲氧基苯胺	960 (64%的 纯度, 基 于 LC/MS) 棕色固体	定量的	C 与 T = 95°C
中间体 124	 从中间体 6 和 中间体 123	308 (86%的 纯度, 基 于 LC/MS)	47	C 与 T = 95°C

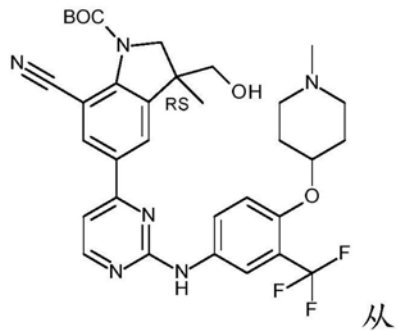
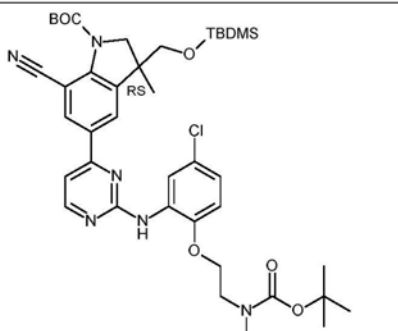
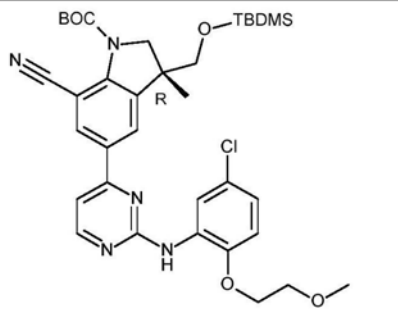
[1276]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 128	 从中间体 6 和中间体 127	530 (68%的 纯度, 基 于 LC/MS)	85	C 与 T = 95°C
中间体 131	 从中间体 6 和中间体 130	530 M.P. (K) = 136°C	75	C 与 T = 95°C
中间体 135	 从中间体 6 和中间体 134	268 M.P. (K) = 133 °C	37	C 与 T = 95°C
中间体 139	 从中间体 6 和中间体	308	45	C 与 T = 95 °C

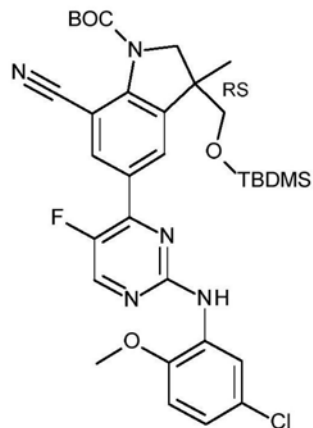
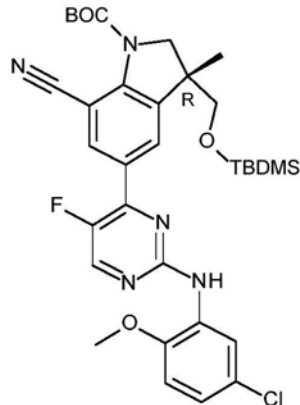
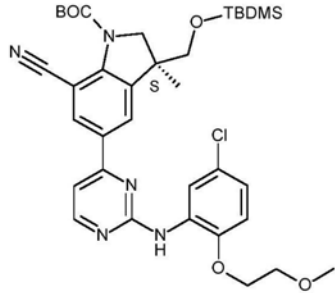
[1277]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
	138			
中间体 143 (4 种未分离的非对映异构体的混合物)	 从中间体 6 和中间体 142	197 (87%的 纯度, 基 于 LC/MS) 200 (95%的 纯度, 基 于 LC/MS)	25 27	C 与 T = 95°C
中间体 146	 从中间体 6 和中间体 145	370	64	C 与 T = 95°C
中间体 151	 从中间体 150 和中间体 149	139	38 (基 于 74% 的纯度 藉由 LC/MS)	C 与 T = 95 °C

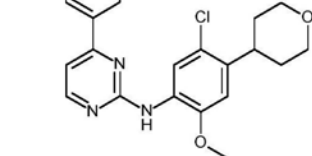
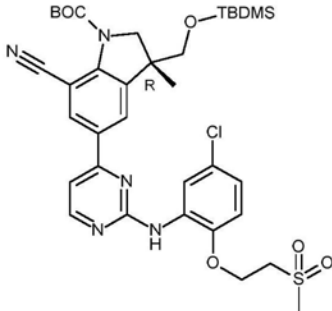
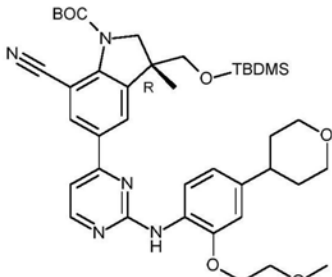
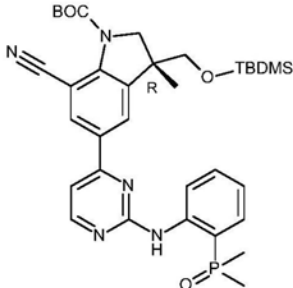
[1278]

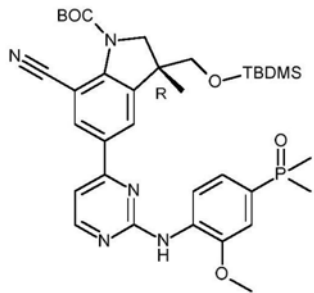
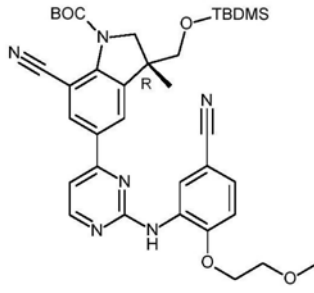
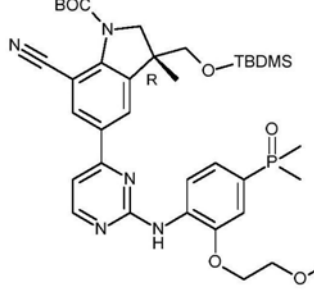
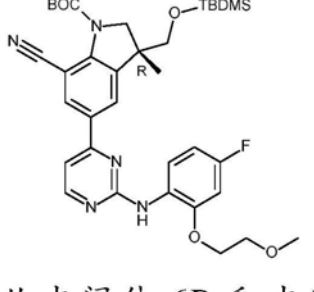
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 157	 从 中间体 150 和中间体 156	119 (98%的 纯度, 基 于 LC/MS)	25	C 与 T = 95 °C
中间体 161	 从中间体 6 和中间体 160	205 (95%的 纯度, 基 于 LC/MS) 白色粉末 80 (59%的 纯度, 基 于 LC/MS) 黄色油	34 13	C
中间体 164	 从中间体 6R 和中间体 123	269 (71%的 纯度, 基 于 LC/MS)	41	C 与 T = 95°C

[1279]

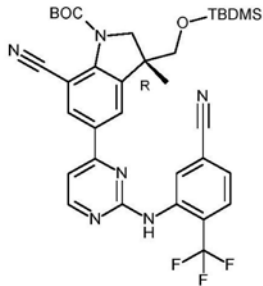
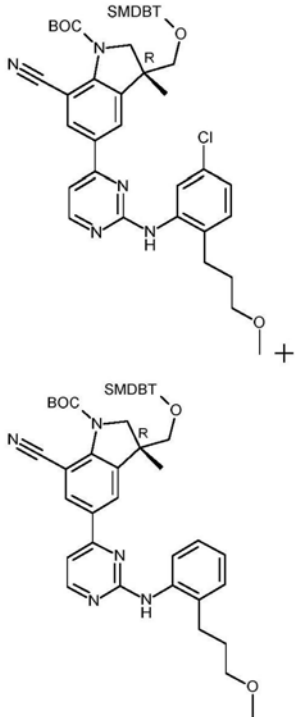
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 169	 从中间体 6a 和 5-氯-2-甲氧基苯胺	411 (97%的 纯度, 基 于 LC/MS)	96	C
中间体 171	 从中间体 6aR 和 5-氯-2-甲氧基苯胺	418 (91%的 纯度, 基 于 LC/MS)	97	C
中间体 196	 从中间体 6S 和中间体 123	269	41	C 与 T = 95°C

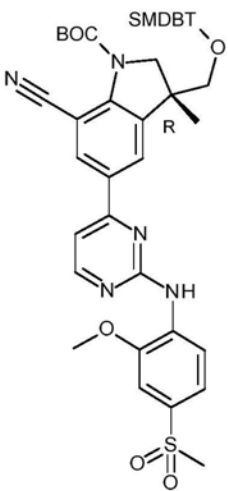
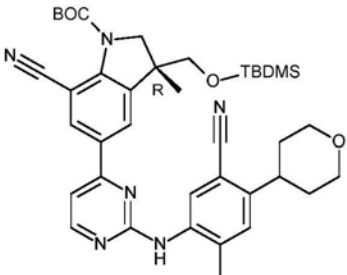
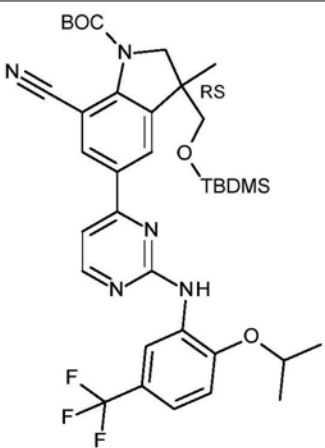
[1280]

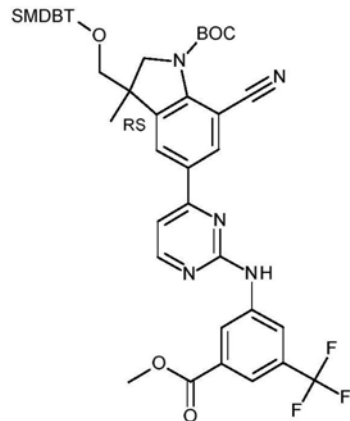
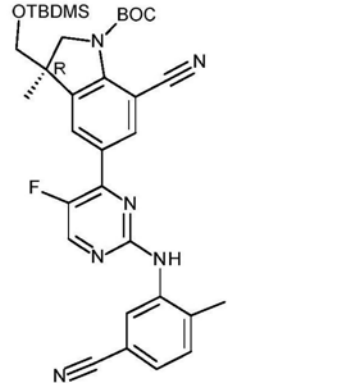
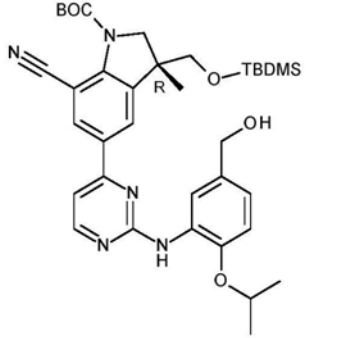
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 203	 从中间体 6R 和中间体 202	582 (59%的 纯度, 基 于 LC/MS) 黄色固体	定量的。	C 与 T = 95°C
中间体 205	 从中间体 6R 和 5-氯 -2-[2-甲基磺酰基]乙氧 基]-苯胺	190	27	C
中间体 210	 从 中间体 6R 和中间体 209	620 黑色泡沫	定量的。	C 与 T = 95°C
中间体 212	 从中间体 6R 和 2-(胺基 苯基)二甲基膦氧化物	740 (59%的 纯度, 基 于 LC/MS) 棕色泡沫	99	C 与 T = 95°C

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 222	 从中间体 6R 和中间体 221	760 (66%纯度, 藉由 LC/MS 评估) 黑色泡沫	定量的。	C 与 T = 95°C
中间体 228	 从中间体 6R 和中间体 227	400 (97%纯度, 藉由 LC/MS 评估)	61	C
中间体 232	 从中间体 6R 和中间体 231	630 (85%纯度, 藉由 LC/MS 评估) 黑色泡沫	定量的。	C 与 T = 90°C
中间体 240	 从中间体 6R 和中间体 239	494 (93%纯度, 藉由 NMR 评估)	77	C

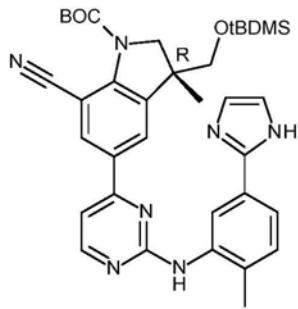
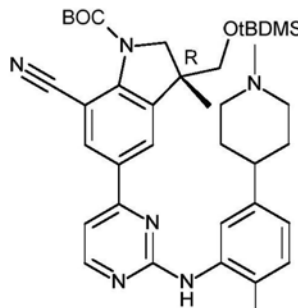
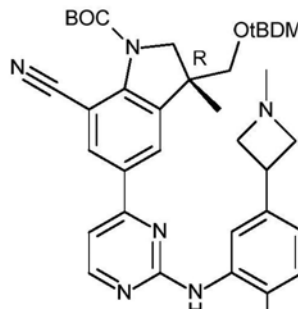
[1282]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 242	 从中间体 6R 和 3-氨基-4-(三氟甲基)苯甲腈	613	95	C
中间体 247/ 中间体 247' 的混合物 [1283]	 从中间体 6R 和中间体 377/378	381 中间体 247 (87% 纯度, 基 于 LC/MS)	48	C

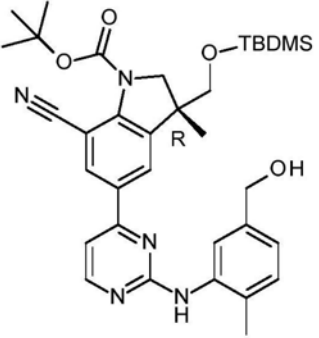
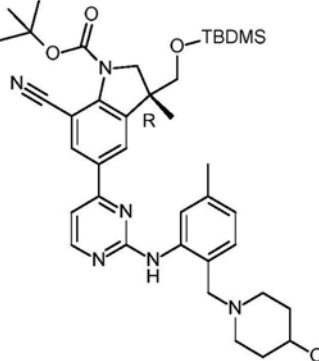
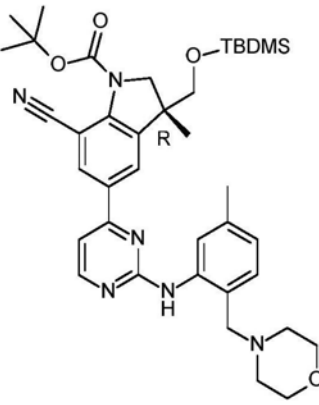
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 252	 从中间体 6R 和中间体 251	397	60	C
中间体 261	 从中间体 6R 和中间体 260	553 (84%纯度, 藉由 LC/MS 评估) 橙色粉末	82	C
中间体 265	 从中间体 6 和 2-异丙氧基-5-(三氟甲基)苯胺	502 (57%纯度, 藉由 LC/MS 评估)	44	C

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 269	 从中间体 6 和中间体 268	372 (78%纯度, 藉由 LC/MS 评估)	55	C 与 T = 90°C
中间体 391	 从中间体 6aR 和 3-氨基-4-甲基苯甲腈	375	90	C
中间体 417	 从中间体 6R 和中间体 416	340	45	C 与 T = 80°C

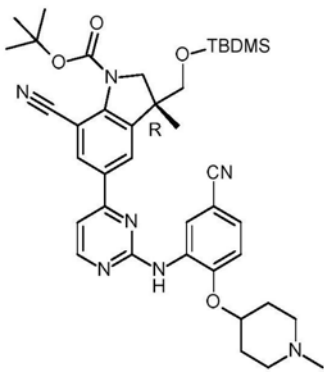
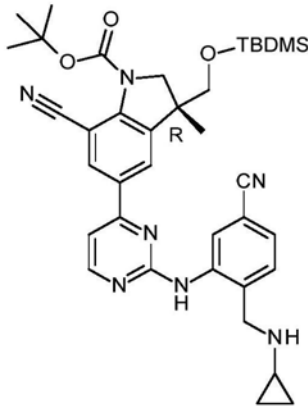
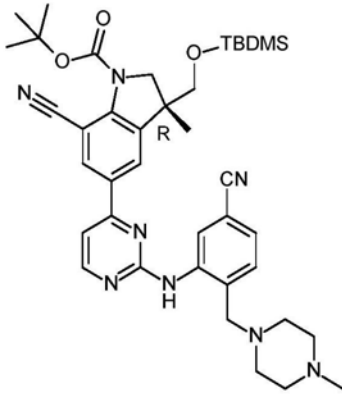
[1285]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 505	 从中间体 6R 和中间体 501	360	57% 纯度 84% (LC MS)	C (o/n @95° C)
中间体 508	 从中间体 6R 和 2-甲基-5-(1-甲基-4-哌啶基)-苯胺	100	17%	C (o/n @80° C)
中间体 537	 从中间体 6R 和中间体 536	488	16% 纯度 49% (LC MS)	C (3h @95° C)

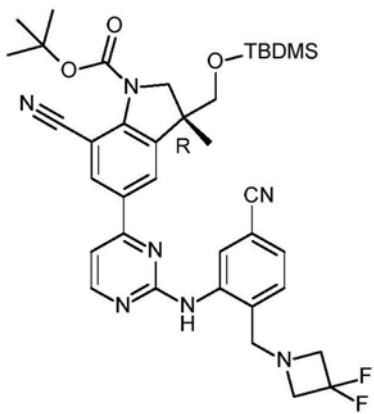
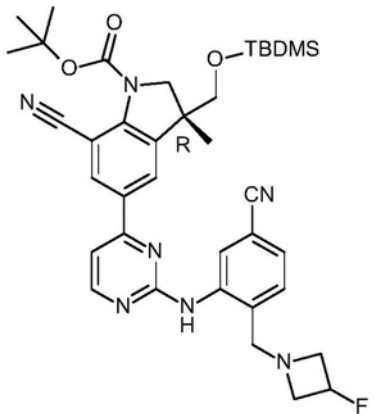
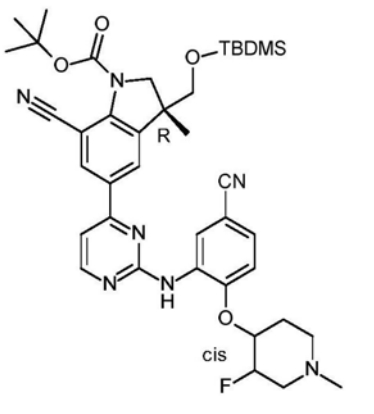
[1286]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 551	 从中间体 6R 和 3-氨基-4-甲基苄基乙醇	4690 黄色泡沫	78	C
中间体 568	 从中间体 6R 和中间体 567	540	80	C
中间体 572	 从中间体 6R 和中间体 571	850	98	C

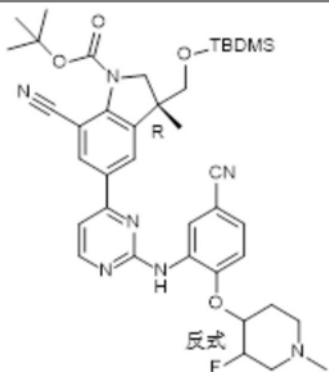
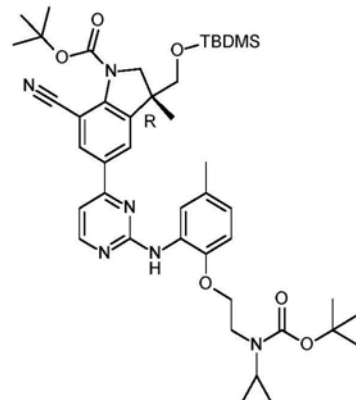
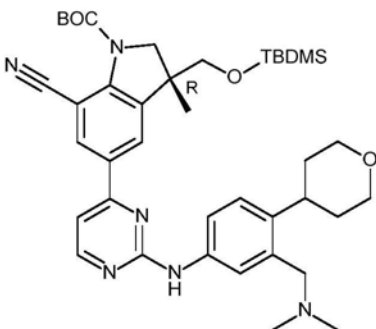
[1287]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 576	 从中间体 6R 和中间体 575	633 淡棕色油	82	C
中间体 584	 从中间体 6R 和中间体 583	180	56	C
中间体 588	 从中间体 6R 和中间体 587	315 (藉由 LCMS 评 估 85%纯 度)	77	C

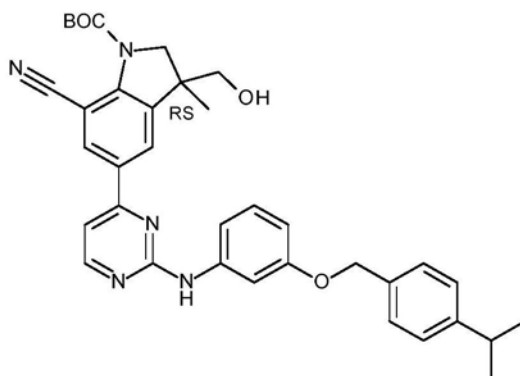
[1288]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 592	 从中间体 6R 和中间体 591	300	74	C 在 100°C 下持 续 1 小时
中间体 596	 从中间体 6R 和中间体 595	240	53	C 在 100°C 下持 续 1 小时
中间体 605	 从中间体 6R 和中间体 604	310 (藉由 LCMS 评 估 85%纯 度)	73	C

[1289]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 611	 从中间体 6R 和中间体 610	121 (藉由 LCMS 评 估 55%纯 度)	70	C 在 100°C 下持 续 1 小时
中间体 627	 从中间体 6R 和中间体 626	505	59	C
中间体 633	 从中间体 6R 和中间体 632	552	80	C @ 85°C 过夜

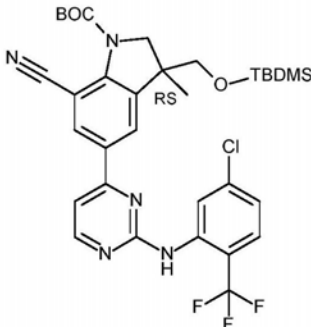
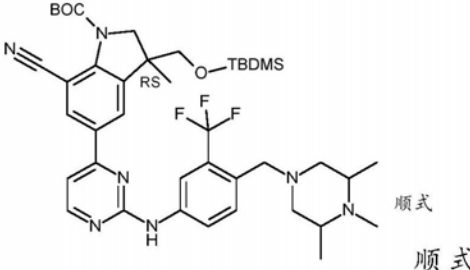
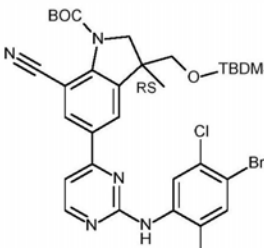
[1291] 实例A8



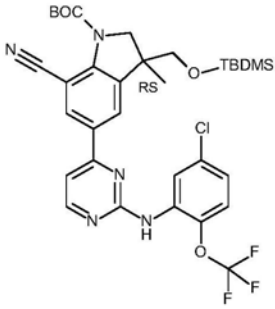
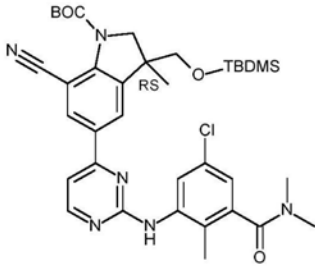
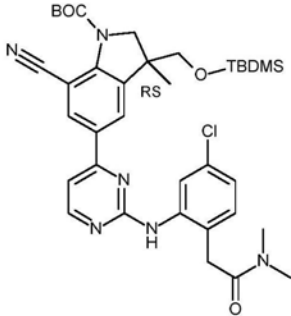
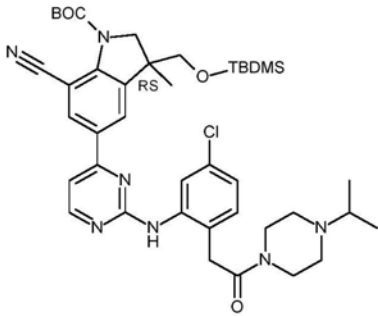
[1292] 中间体154的制备:

[1293] 将在1,4-二氧六环(12.77mL)中的中间体150(300.00mg, 0.75mmol)、中间体153(198.67mg, 0.82mmol)和 Cs_2CO_3 (609.59mg, 1.87mmol)的混合物用 N_2 吹扫。然后在密封的管内添加催化量的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13.44mg, 59.87 μmol)和BINAP(37.28mg, 59.87 μmol)。该反应混合物用 N_2 吹扫,并使用单模式微波(微波反应器引发者60(拜泰齐(Biotage) Initiator EXP 60))在0W至400W的功率输出下在120℃下搅拌30min。将所得混合物倒入水和DCM中。然后,经硅藻土[®]过滤,倾析并将有机层分离,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发。将残余物(948mg)藉由硅胶柱层析(不规则SiOH从, 40 μm , 40g, 流动相:庚烷/EtOAc/MeOH/ NH_4OH , 梯度从50%庚烷、50%EtOAc至40%庚烷、10%MeOH、50%EtOAc, 1% NH_4OH)进行纯化。将纯级分合并并将溶剂蒸发以给出300mg的中间体154(66%产率)。

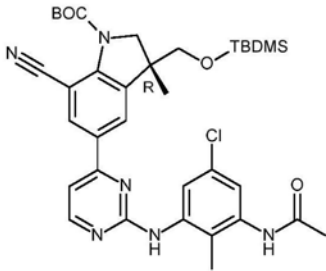
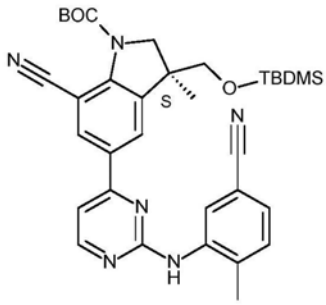
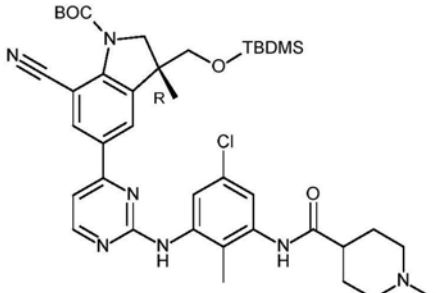
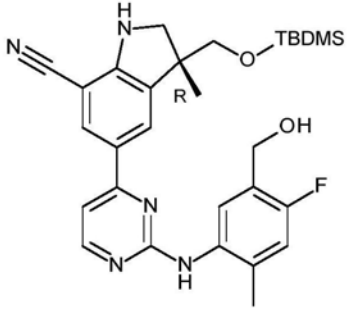
[1294] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体154的类似方法由各自起始材料开始制备。

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 173	 从中间体 6 和 2-氨基-4-氯三氟甲苯	418	64
中间体 179	 从中间体 6 和中间体 178	499	66
中间体 181	 从中间体 6 和 4-溴-5-氯-2-甲基苯胺	180	27

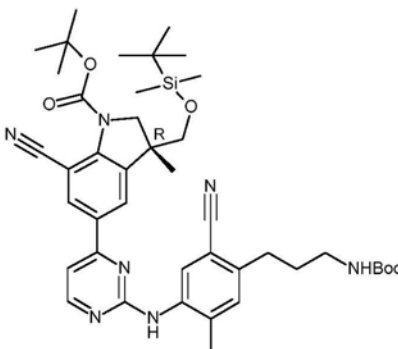
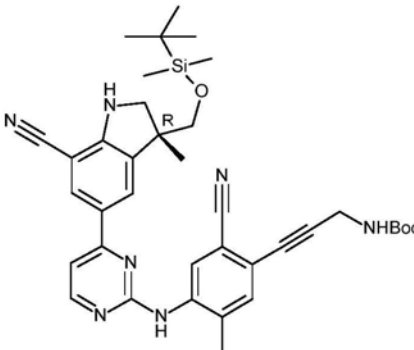
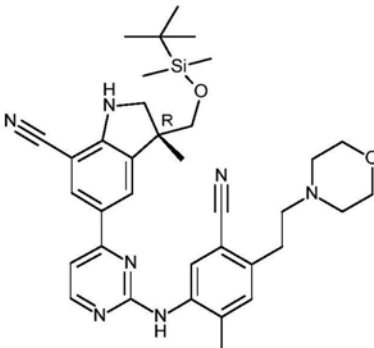
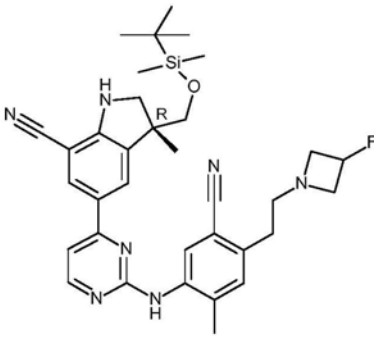
[1295]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 183	 从中间体 6 和 5-氯-2-(三氟甲氧基)苯胺	600	76
中间体 187	 从中间体 6 和中间体 186	600 (69% 的纯度, 基于 LC/MS)	89
中间体 190	 从中间体 6 和中间体 189	600	89
中间体 193	 从中间体 6 和中间体 192	300	40

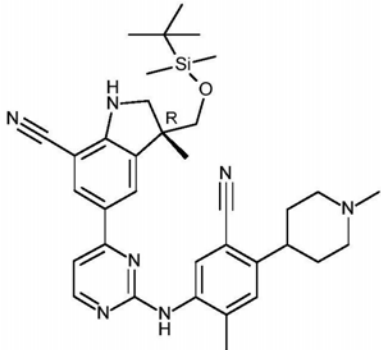
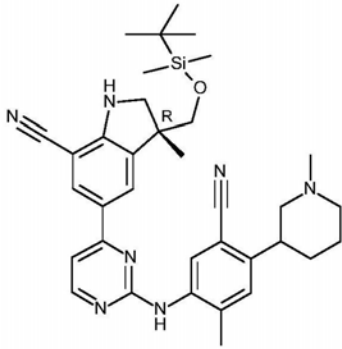
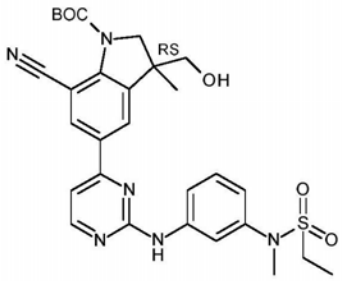
[1296]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 218	 从中间体 6R 和中间体 217	387	59
中间体 224	 从中间体 6S 和 3-氨基-4-甲基苯甲腈	329 (82% 纯度, 藉由 LC/MS 评估)	55
中间体 236	 从中间体 6R 和中间体 235	207 (92% 纯度, 藉由 LC/MS 评估)	35
中间体 411	 从中间体 7R 和中间体 410	610	95

[1297]

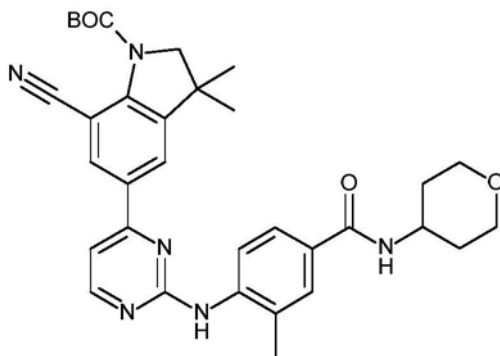
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 458	 从中间体 6R 和中间体 457	604	97
中间体 463	 从中间体 7R 和中间体 462	629	78
中间体 468	 从中间体 7R 和中间体 467	396	100
中间体 471	 从中间体 7R 和中间体 470	261 (68% 的纯度, 基于 LC/MS)	68

[1298]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 474	 从中间体 473 和中间体 7R	137	52
中间体 479	 从中间体 478 和中间体 7R	377	54
中间体 644	 从中间体 150 和中间体 643	298 (85% 的纯度, 基于 LC/MS)	45

[1300] 实例A9

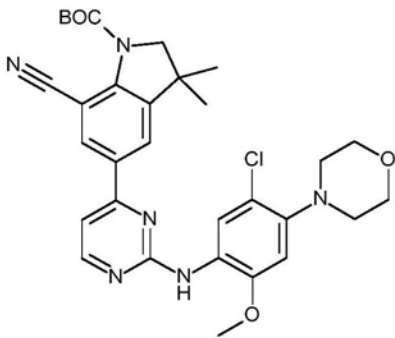
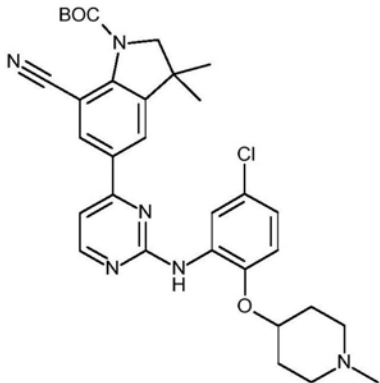
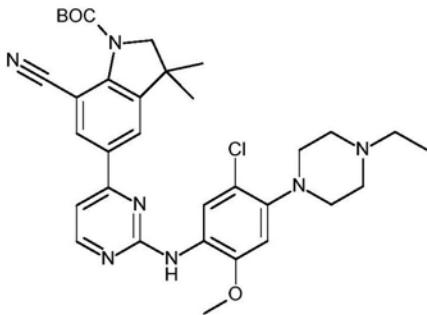
[1301] 中间体277的制备:



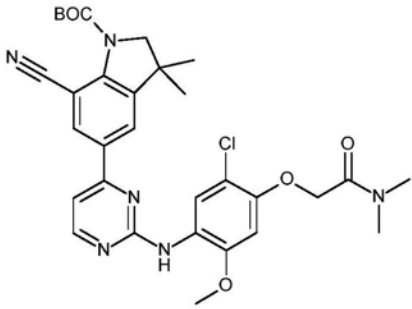
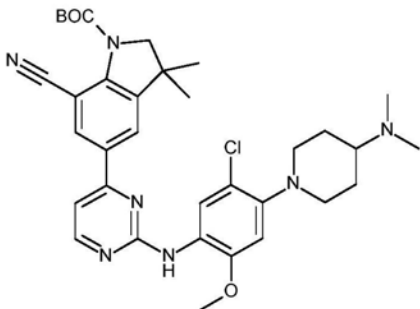
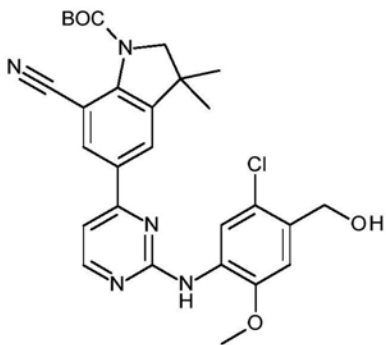
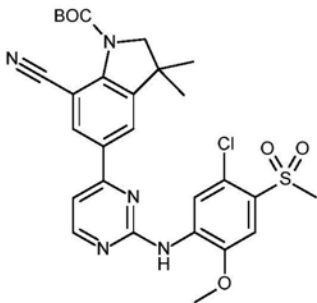
[1302] 向中间体274 (0.10g, 0.24mmol)、中间体276 (56.70mg, 0.24mmol)、BINAP (14.90mg, 0.024mmol)、Cs₂CO₃ (237.00mg, 0.73mmol) 在1,4-二氧六环 (3mL) 中的溶液中添加

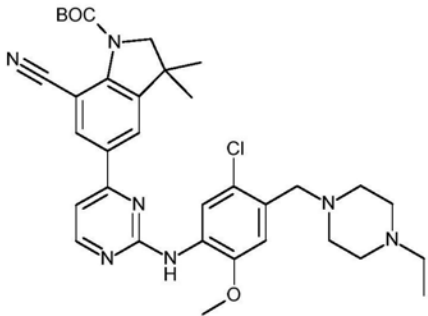
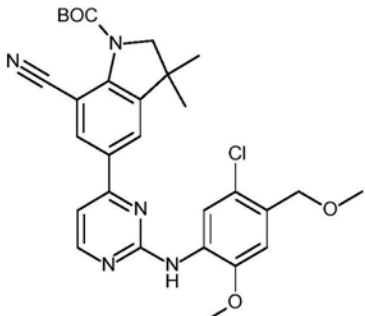
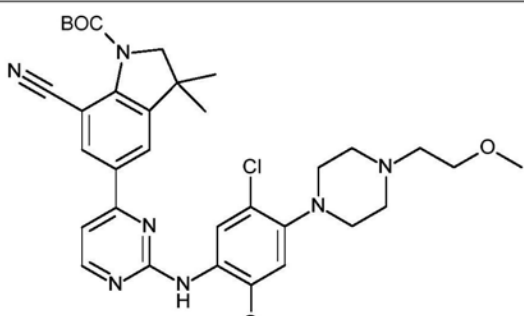
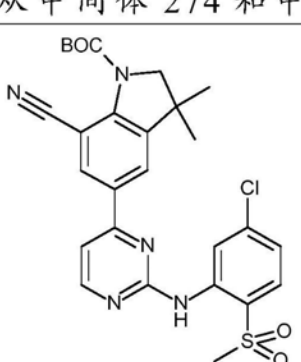
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.39mg, 0.024mmol), 并将该反应混合物在95℃下加热30min。将该反应混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩以给出227mg的中间体277 (65%纯度, 基于LC/MS, 黄色油), 并将其如是在下个步骤中使用。

[1303] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体277的类似方法由各自起始材料开始制备。

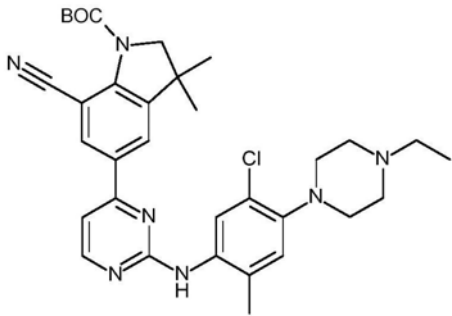
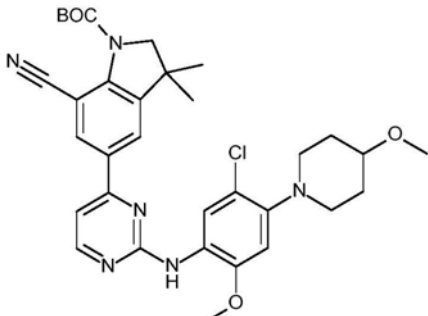
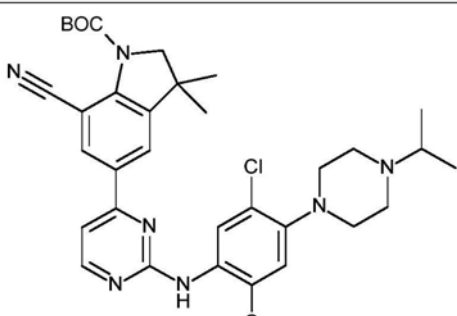
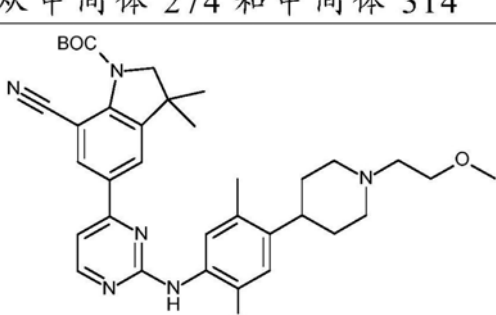
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 280	 从中间体 274 和中间体 279	124 (69% 基于 LC/MS)	-
中间体 281	 从中间体 274 和中间体 99	153 (90% 基于 LC/MS) 棕色油	-
中间体 282	 从中间体 274 和中间体 109	124 (95% 基于 LC/MS) 棕色油	定量的。

[1305]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 286	 从中间体 274 和中间体 285	157 (90% 基于 LC/MS) 棕色油	定量的。
中间体 287	 从中间体 274 和中间体 88	126 (90% 基于 LC/MS) 棕色油	定量的。
中间体 288	 从中间体 274 和中间体 95	107 (89% 基于 LC/MS) 棕色油	定量的。
中间体 292	 从中间体 274 和中间体 291	152 (87% 基于 LC/MS) 棕色油	定量的。

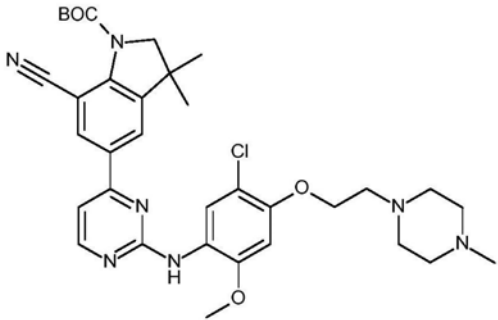
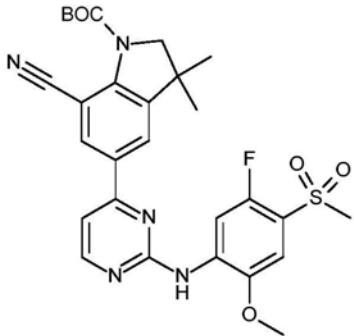
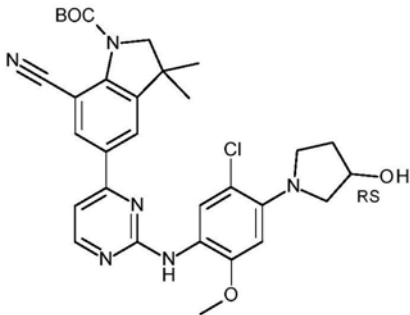
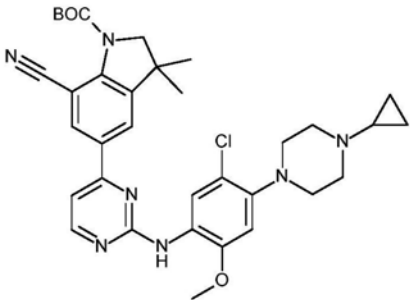
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 298	 从中间体 274 和中间体 297	101 (87% 基于 LC/MS) 棕色油	定量的。
中间体 301	 从中间体 274 和中间体 300	199 (36% 基于 LC/MS) 棕色固体	-
中间体 304	 从中间体 274 和中间体 303	84 (93% 基于 LC/MS) 棕色油	定量的。
中间体 306	 从中间体 274 和中间体 305	143 (20% 基于 LC/MS) 棕色固体	-

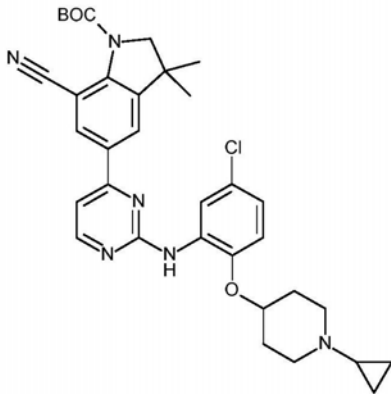
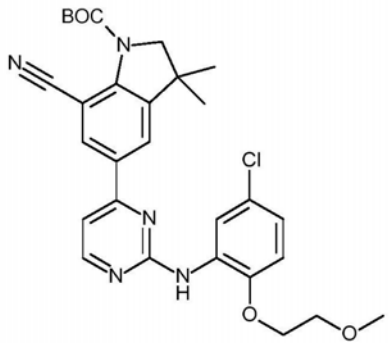
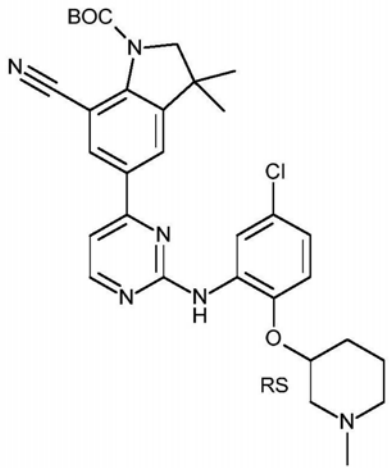
[1306]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 309	 从中间体 274 和中间体 308	152 (47% 基于 LC/MS)	-
中间体 312	 从中间体 274 和中间体 311	111 (85% 基于 LC/MS)	定量的。
中间体 315	 从中间体 274 和中间体 314	114 棕色油 (87% 基于 LC/MS)	定量的。
中间体 320	 从中间体 274 和中间体 319	113 棕色油 (51% 基于 LC/MS)	定量的。

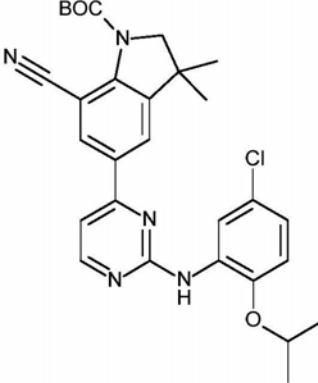
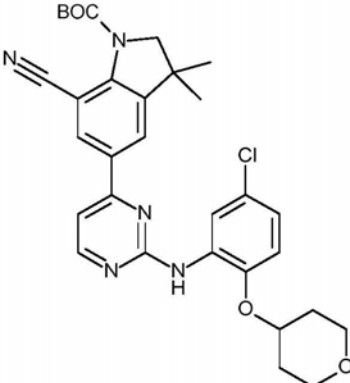
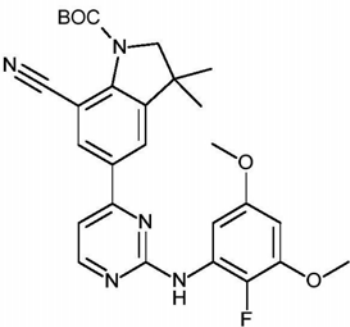
[1307]

[1308]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 323	 从中间体 274 和中间体 322	159 棕色固体 (45% 基于 LC/MS)	-
中间体 327	 从中间体 274 和中间体 326	153 棕色固体 (63% 基于 LC/MS)	-
中间体 330	 从中间体 274 和中间体 329	106 棕色固体 (84% 基于 LC/MS)	定量的
中间体 333	 从中间体 274 和中间体 332	81 棕色油 (90% 基于 LC/MS)	定量的

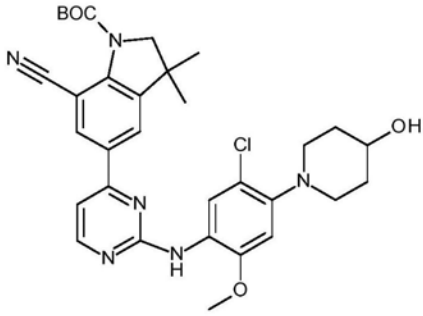
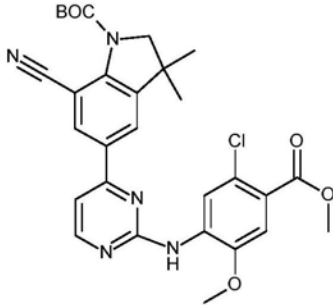
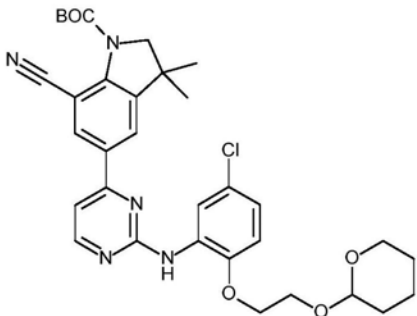
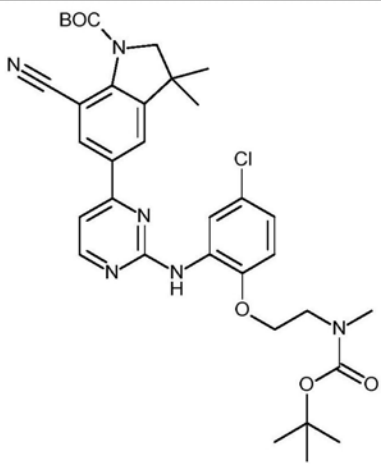
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 337	 从中间体 274 和中间体 127	210 (80% 基于 LC/MS)	75
中间体 338	 从中间体 274 和中间体 123	194	78
中间体 339	 从中间体 274 和中间体 142	182 (90% 基于 LC/MS)	70

[1309]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 342	 从中间体 274 和中间体 341	61 (66% 基于 LC/MS)	25
中间体 345	 从中间体 274 和中间体 344	505 (80% 基于 LC/MS)	59
中间体 346	 从中间体 274 和 2-氟-3,5-二甲氧 基苯胺	273 (91% 基于 LC/MS)	81

[1310]

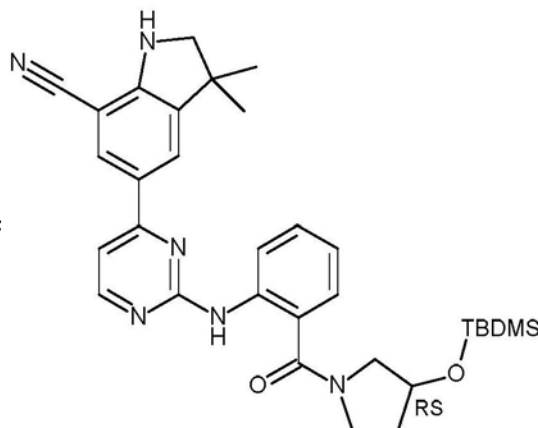
[1311]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 347	 从中间体 274 和中间体 92	559 (61% 基于 LC/MS)	62
中间体 352	 从中间体 274 和中间体 351	1306	84
中间体 353	 从中间体 274 和中间体 145	81 黄色粉末 (86% 基于 LC/MS)	22
中间体 356	 从中间体 274 和中间体 160	151 黄色油 (89% 基于 LC/MS) 112 黄色油 (58% 基于	27 13

[1312]	中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
			LC/MS)	

[1313] 实例A10

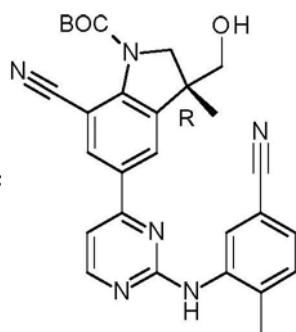
[1314] 中间体362的制备:



[1315] 在密封的管内,将Pd(OAc)₂ (16.00mg, 70.20μmol) 和BINAP (44.00mg, 70.20mmol) 添加至先前脱气的中间体361 (200.00mg, 0.70mmol)、中间体360 (250.00mg, 0.78mmol) 和Cs₂CO₃ (686.00mg, 2.11mmol) 在1,4-二氧六环 (10mL) 中的溶液中,并将该反应混合物使用单一模式微波 (微波反应器引发者60 (拜泰齐 (Biotage) Initiator EXP 60)) 在0W至400W的功率输出下在120℃下搅拌20min。用另一批次 (50.00mg的中间体361) 收集反应混合物用于后处理,用EtOAc稀释并倾倒入水中。将有机层倾析,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 24g, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从80:20至60:40) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出168mg的中间体362 (34%产率)。

[1316] 实例A11

[1317] 中间体10R的制备:



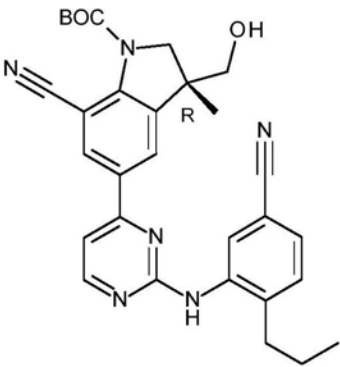
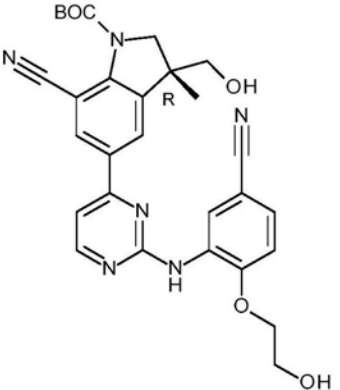
[1318] 方法E

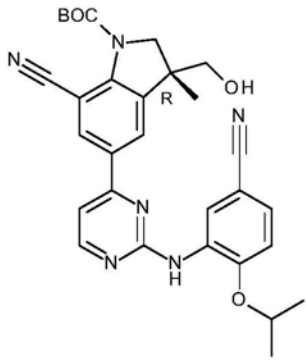
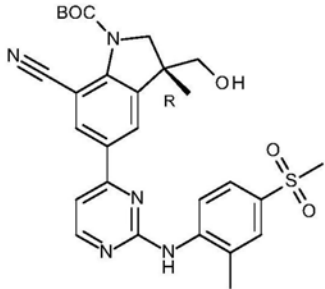
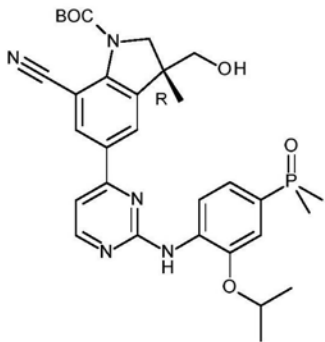
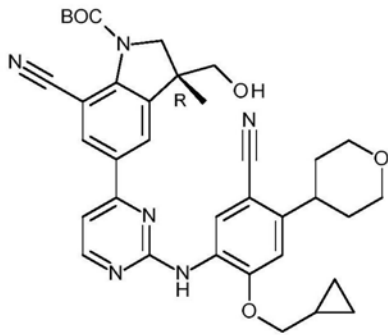
[1319] 将在Me-THF (90mL) 中的中间体9R (5.30g, 8.68mmol) 和TBAF (1M, 在THF中, 17.3mL, 17.35mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。该反应混合物倾倒入10%水性K₂CO₃溶液中,用EtOAc稀释并然后用饱和的NaCl溶液稀释 (以帮助倾析)。将有机层倾析,再次用10%水性K₂CO₃溶液 (+100mL的饱和的NaCl溶液) 洗涤,然后用饱和的NaCl溶液洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物用CH₃CN吸收并且将沉淀物过滤并干燥以给出2.72g的中间体10R (63%产率)。

[1320] 下表中的中间体藉由使用如在方法C中描述的类似方法由各自的起始材料制备。

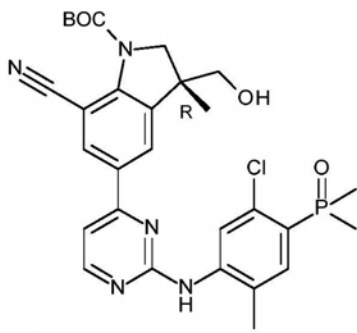
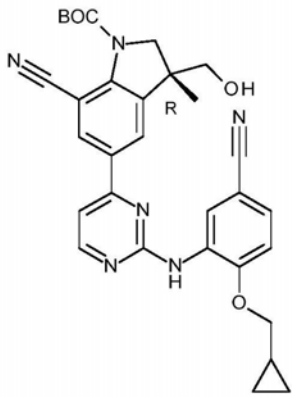
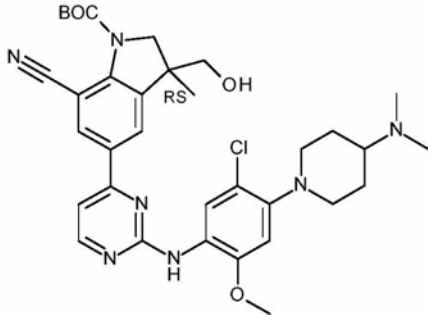
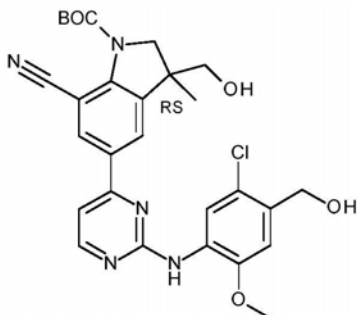
与参考方法最相关的小差异在‘方法’列中指示。

[1321]

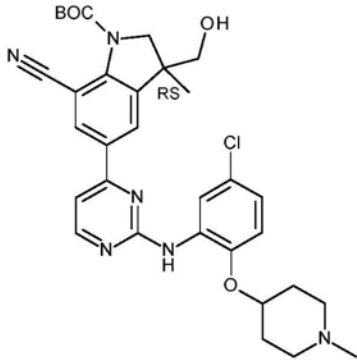
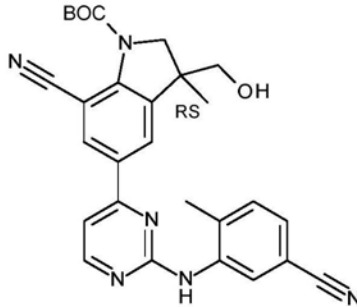
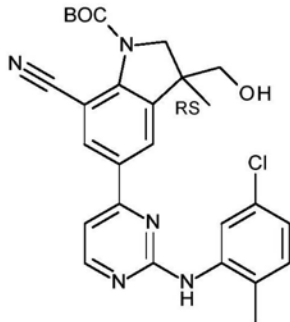
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 30	 从中间体 29	270 (95% 的纯度, 基于 LC/MS)	98	E
中间体 35	 从中间体 33	560 (97% 纯度, 藉 由 LC/MS 评估) 黄色粉 末	84	E

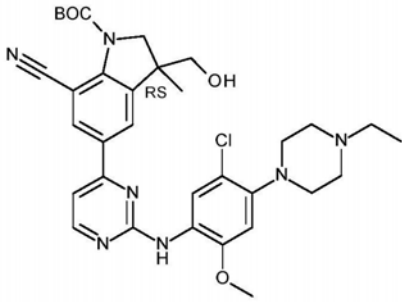
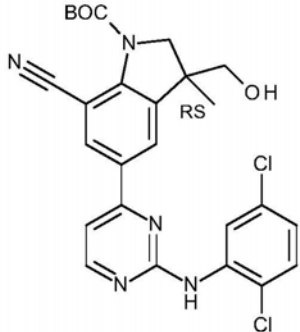
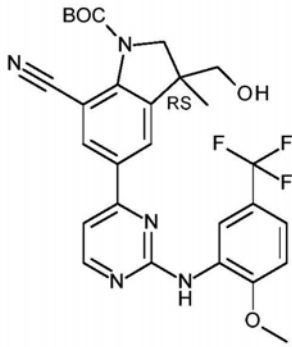
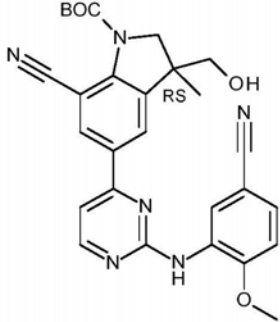
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 62	 从中间体 61	373 (90% 纯度, 藉由 LC/MS 评估) 黄色粉末	93	E
中间体 64	 从中间体 63	267	定量的。	E 与 1.4 当量的 TBAF
中间体 70	 从中间体 68	893 灰白色 泡沫	97	E 与 1 当量的 TBAF
中间体 75	 从中间体 74	887	60	E 与 1.7 当量的 TBAF

[1322]

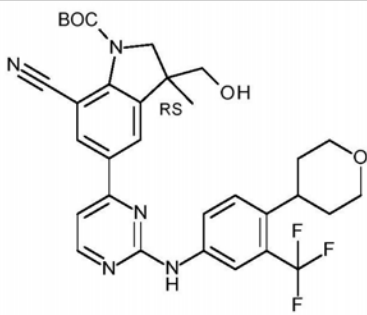
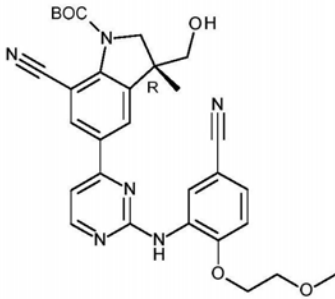
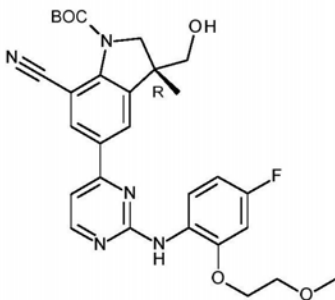
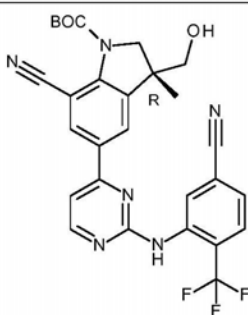
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 78	 从中间体 77	952 (90% 纯度, 藉由 LC/MS 评估) 白色泡沫	56	E 与 1 当量的 TBAF
中间体 80	 从中间体 79	653 黄色粉末	86	E
中间体 90	 从中间体 89	182 棕色油	-	E 与作为溶剂的 THF 和 1 当量的 TBAF
中间体 97		272 橙色固体	-	E 与作为溶剂的 THF 和 1 当量

[1324]

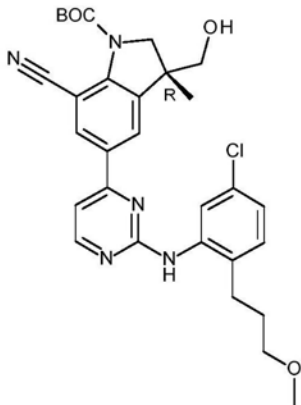
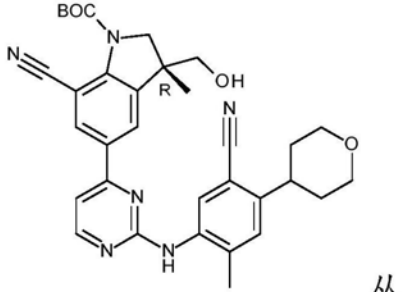
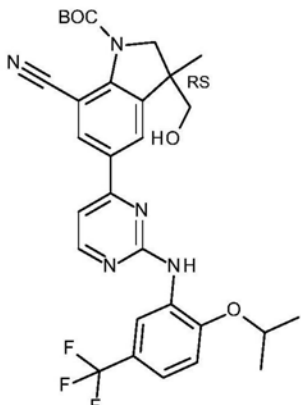
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
	从中间体 96			的 TBAF
中间体 101	 从中间体 100	302 黄色油	-	E与作为溶剂的THF和1当量的TBAF
中间体 103	 从中间体 102	289	-	E与作为溶剂的THF和1.1当量的TBAF
中间体 106	 从中间体 105	390 黄色固体	-	E与作为溶剂的THF和1.1当量的TBAF

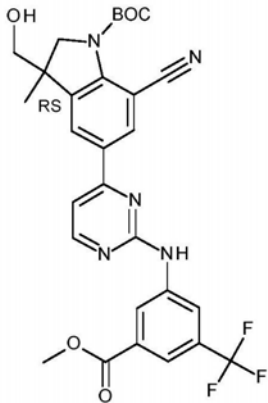
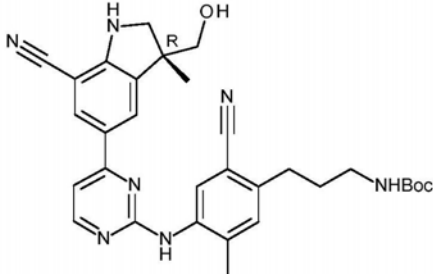
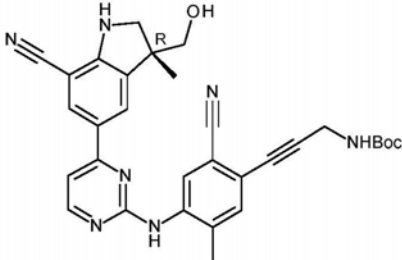
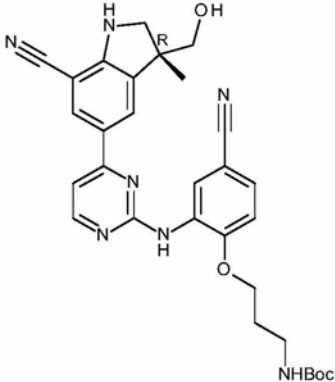
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 111	 从中间体 110	246 (68% 纯度, 藉由 LC/MS 评估) 深色油	定量的。	E 与作为溶剂的 THF 和 1 当量的 TBAF
中间体 113	 从中间体 112	424 黄色固体	-	E 与作为溶剂的 THF 和 1.1 当量的 TBAF
中间体 115	 从中间体 114	323 (77% 纯度, 藉由 LC/MS 评估)	定量的。	E 与作为溶剂的 THF 和 1.1 当量的 TBAF
中间体 117		298 黄色固体	定量的。	E 与作为溶剂的 THF 和 1.2 当量

[1325]

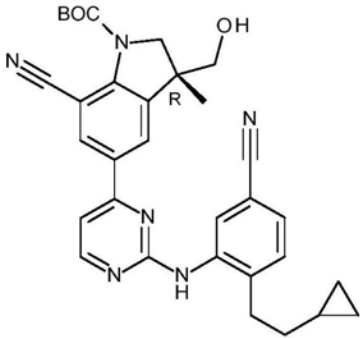
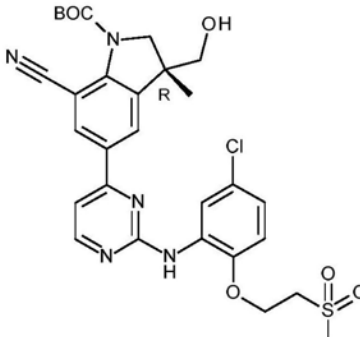
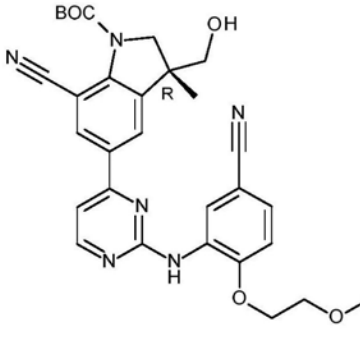
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
	从中间体 116			的 TBAF
中间体 132	 从中间体 131	289 M.P. (K) = 203 °C	59	E 与作为溶剂的 THF 和 1.2 当量的 TBAF
中间体 229	 从中间体 228	3350	-	E 和 1.2 当量的 TBAF
中间体 241	 从中间体 240	406	99	E
中间体 243	 从中间体 242	313	73	E

[1326]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 248	 从中间体 247	227	82	E 和 1.2 当量的 TBAF
中间体 262	 从 中间体 261	373 黄色粉末	81	E
中间体 266	 从中间体 265	234	56	E

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 270	 从中间体 269	230	46	E 以及 THF 和 1.9 当量的 TBAF
中间体 461	 从中间体 459	84	48	E 和 1.1 当量的 TBAF
中间体 464	 从中间体 463	263	49	E 和 1.1 当量的 TBAF
中间体 482bis	 从中间体 482	63	17	和 0.5 当量的 TBAF

[1328]

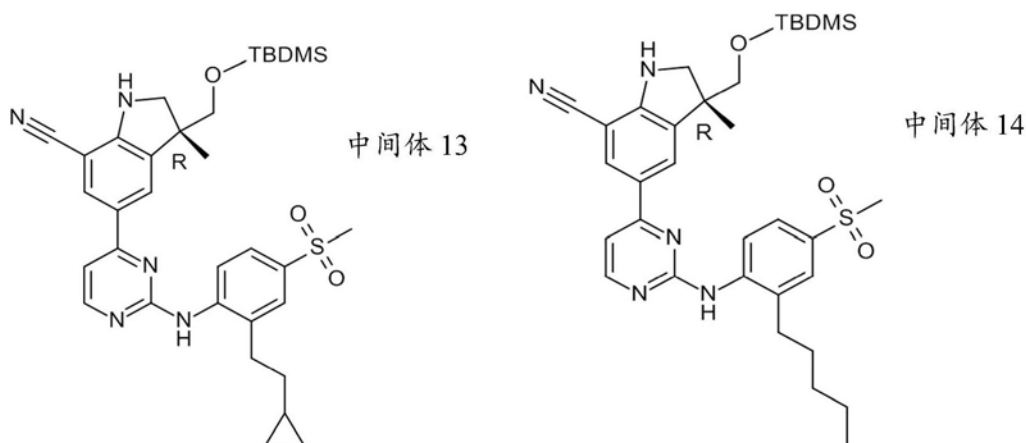
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 39	 从中间体 38	310 (94%纯度, 藉由 LC/MS 评估) 用 4 当量的 TBAF 的方法	48
中间体 206	 从中间体 205	91 用 6 当量的 TBAF 的方法	58
中间体 229	 从中间体 228	227	68

[1335] 实例A13

[1336] 中间体13和中间体14的制备:

[1337] 方法F

[1338]

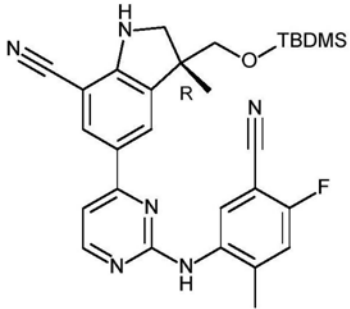
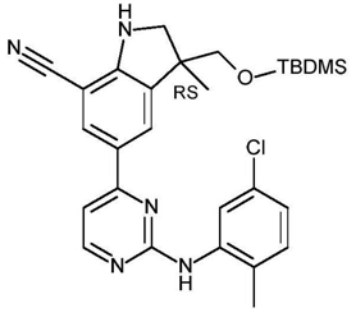
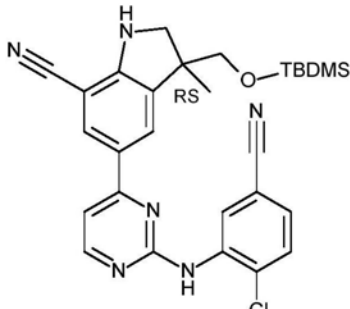
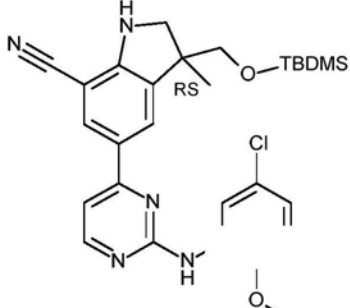


[1339] 向中间体11和中间体12 (85/15) (1.11g, 1.55mmol) 在DCM (35mL) 中的溶液中添加TFA (3.50mL, 45.70mmol) 并在室温下搅拌30min。将混合物用DCM稀释并倾倒入水性NaHCO₃溶液中。有机层和水性层分离。将水层用DCM进行萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并在真空下蒸发。将残余物 (960mg) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 15-40μm, 50g, 干法载入在**硅藻土**[®]上, 流动相: 庚烷/EtOAc/MeOH, 梯度从85%庚烷、15%EtOAc/MeOH (9:1) 至60%庚烷、40%EtOAc/MeOH (9:1)) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出695mg的中间体13和中间体14 (85/15) 的混合物 (73%产率)。

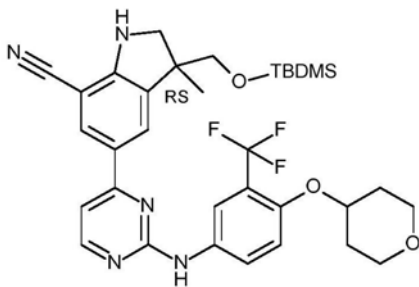
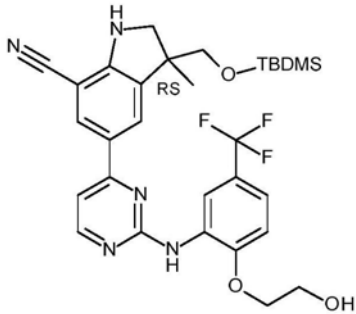
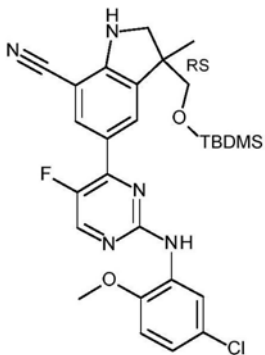
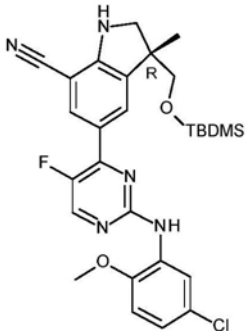
[1340] 下表中的中间体藉由使用如在方法F中描述的类似方法由各自的起始材料制备。与参考方法最相关的小差异在‘方法’列中指示。

[1341]

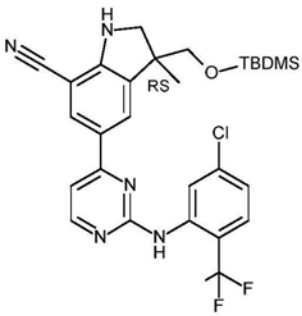
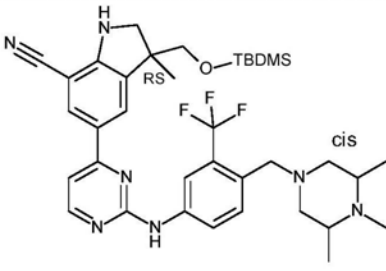
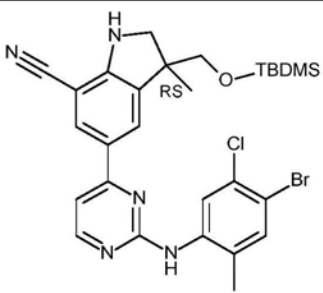
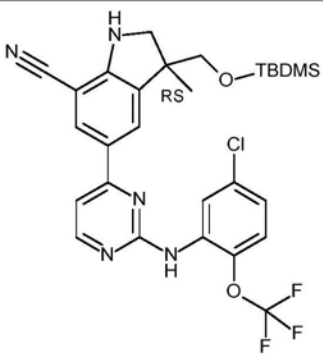
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 19	从中间体 18	403 橙色泡沫	-	F

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 46	 从中间体 45	500 (67% 纯度, 藉由 LC/MS 评估) 淡黄色 固体	67	F 与 DCM/TF A (6 : 1, v/v)
中间体 107	 从中间体 105	363 白色固 体	51	F 与 DCM/TF A (5 : 1, v/v)
中间体 119	 从中间体 118	251 (83% 纯度, 藉由 LC/MS 评估) 黄色固 体	63	F 与 DCM/TF A (7 : 1, v/v)
中间体 121	 从中间体 120	176 (34% 纯度, 藉由 LC/MS 评估) 白色泡	34	F 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)

[1342]

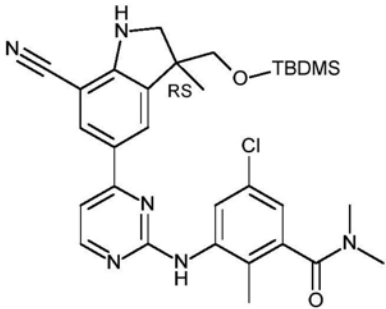
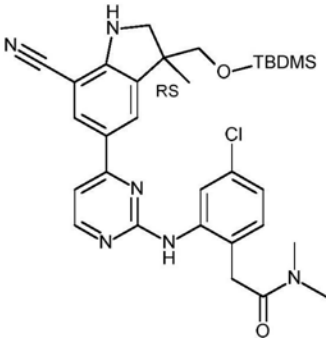
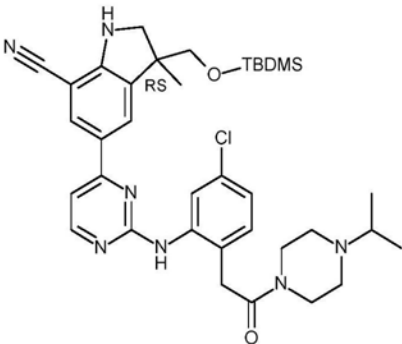
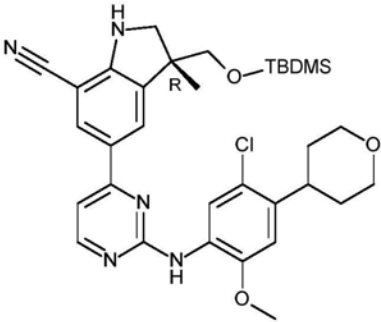
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
		未		
中间体 136	 从中间体 135	97 M.P. (K) = 224°C	66	F 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 140	 从中间体 139	195	74	F 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 170	 从中间体 169	145 (96% 纯度, 藉由 LC/MS 评估)	42	F 与 T = 5°C 与 DCM/TF A (9 : 1, v/v)
中间体 172		133	38	F 与 T = 5°C 与 DCM/TF A (9 : 1, v/v)

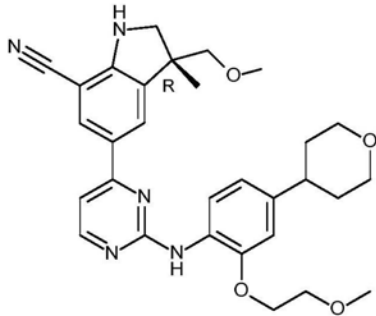
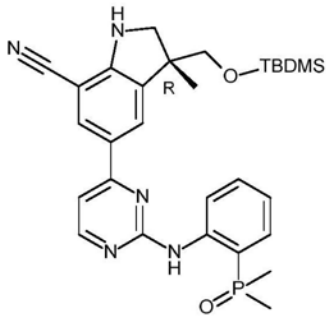
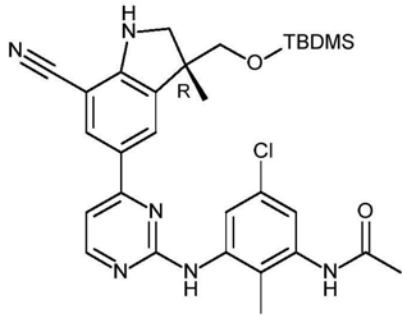
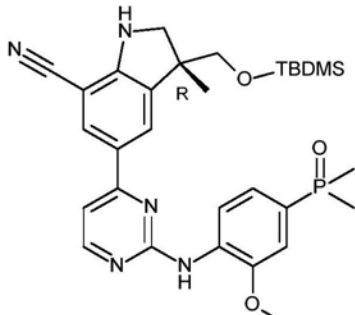
[1343]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
	从中间体 171			
中间体 174	 从中间体 173	207	58	F 与 T = 5°C 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 180	 顺式 从中间体 179	231	-	F 与 T = 0-5°C 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 182	 从中间体 181	104 (70% 纯度, 藉由 LC/MS 评估)	67	F 与 T = 0-5°C 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 184	 从中间体 183	337	77	F 与 T = 0-5°C 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)

[1344]

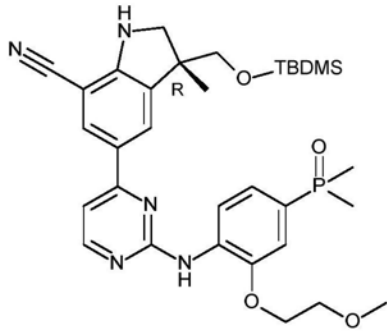
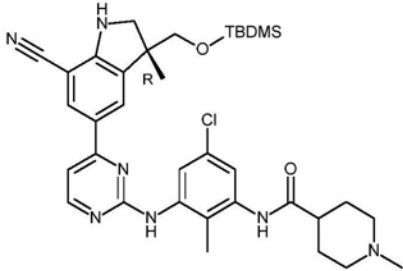
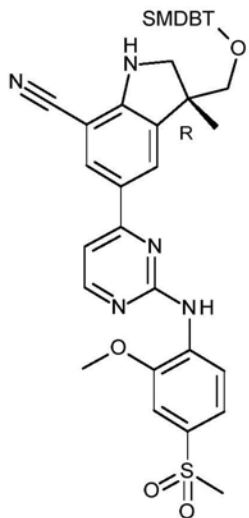
[1345]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 188	 从中间体 187	213	60	F 与 T = 0-5°C 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 191	 从中间体 190	384 (65% 纯度, 藉由 LC/MS 评估)	49	F 与 T = 0-5°C 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 194	 从中间体 193	252 (97% 纯度, 藉由 LC/MS 评估)	96	F 与 T = 0-5°C 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 204	 从中间体 203	168 白色固体	57	F 与 DCM/TF A (6 : 1, v/v)

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 211	 从中间体 210	207 白色泡沫	48	F 与 DCM/TF A (7 : 1, v/v)
中间体 213	 从中间体 212	240 橙色固体	65	F 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 219	 从中间体 218	179	54	F 与 T = 0°C 与 DCM/TF A (6 : 1, v/v)
中间体 223	 从中间体 222	324	76	F 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)

[1346]

[1347]

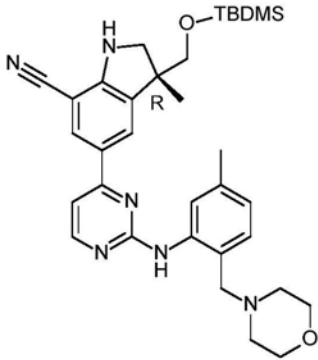
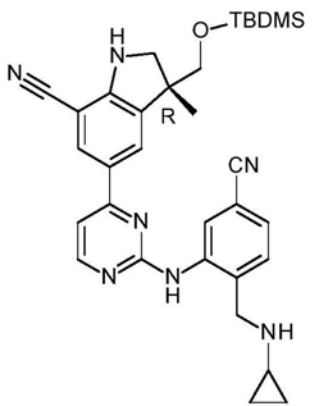
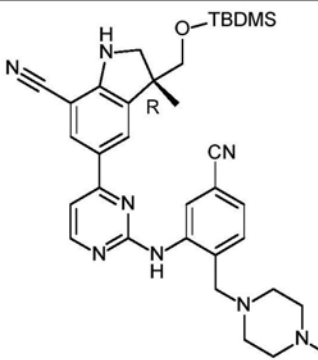
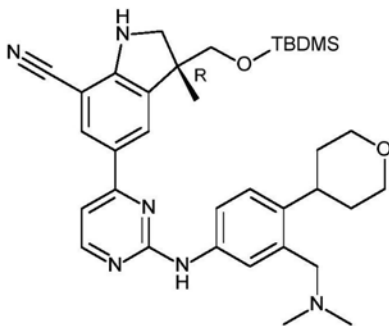
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 233	 从中间体 232	349 黄色固体	76	F 与 DCM/TF A (7 : 1, v/v)
中间体 237	 从中间体 236	132 (81% 纯度, 藉由 LC/MS 评估)	73	F 与 T = 0 °C 与 DCM/TF A (6 : 1, v/v)
中间体 253	 从中间体 252	221	65	F 与 DCM/TF A (17 : 1, v/v)

[1348]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 459	从中间体 458	213	44	F 与 T = 5°C 与 DCM/TF A (7 : 1, v/v)
中间体 460	从中间体 458	91	22	F 与 T = 5°C 与 DCM/TF A (7 : 1, v/v)
中间体 506	从中间体 505	370	定量的 纯度 69% (LCM S)	F 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 509	从中间体 508	85	83% 纯度 81% (LCM S)	F 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 538	从中间体 537	355	89%	F 与 DCM/TF A (5 : 1, v/v)
中间体 545	从中间体 544	1100	94% 纯度 43% (LC/MS)	F 与 DCM/TF A (9 : 1, v/v)
中间体 548	从中间体 547	473	77% 纯度 77% (LCMS)	F 与 DCM/TF A (8 : 1, v/v)
中间体 569	从中间体 658	260	56	F 与 T = 0°C 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)

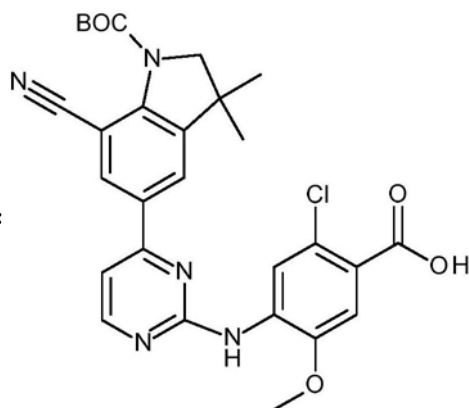
[1350]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
中间体 573	 从中间体 572	210	58	F 与 T = 0°C 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 585	 从中间体 584	98	89	F 与 T = 0°C 与 DCM/TF A (5 : 1, v/v)
中间体 589	 从中间体 588	270	100	F 与 T = 0°C 与 DCM/TF A (4 : 1, v/v)
中间体 634		166 61%纯度, 基于 LC/MS	-	F 与 DCM/TF A (18 : 1, v/v) 在 15 小

[1351] 中间体编 号	结构	质量 (mg)	产率 (%)	方法
	从中间体 633			时期间

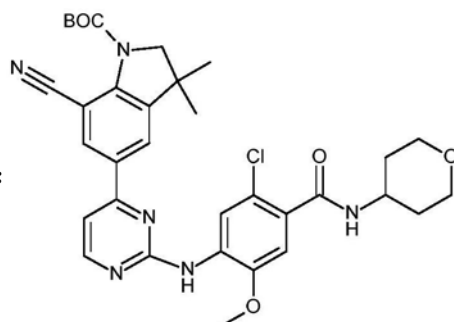
[1352] 实例A14

[1353] 中间体354的制备:



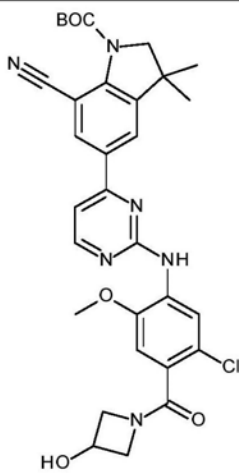
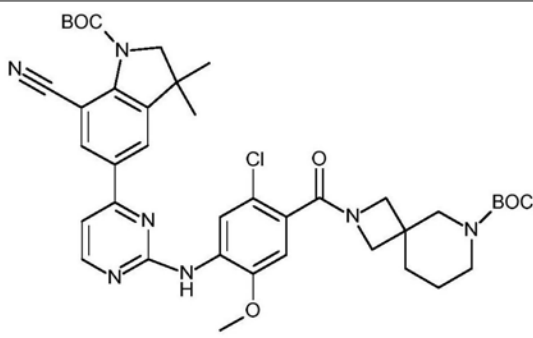
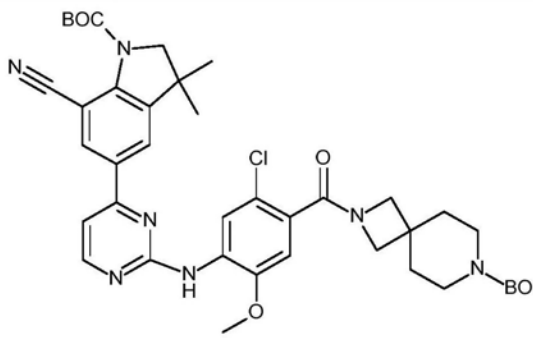
[1354] 在圆底烧瓶内,将中间体352 (0.10g, 0.18mmol) 稀释在THF (1mL) 和水 (1mL) 的混合物中。然后添加LiOH (37.90mg, 0.89mmol) 并将该反应混合物在70℃下搅拌5h 30min。该反应混合物用DCM稀释并用1M水性HCl酸化。将有机层迅速的分离 (以避免任何boc裂解), 经MgSO₄干燥并浓缩以得到98mg的中间体354 (定量的, 产率)。将中间体354直接用于下个步骤中而未经任何进一步纯化。

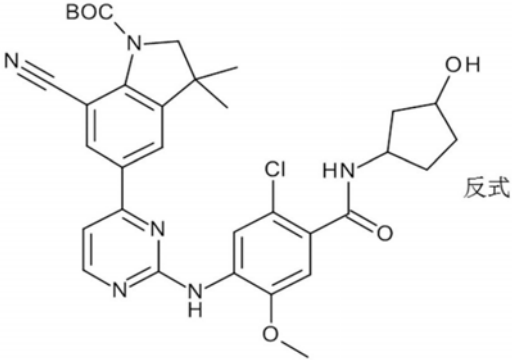
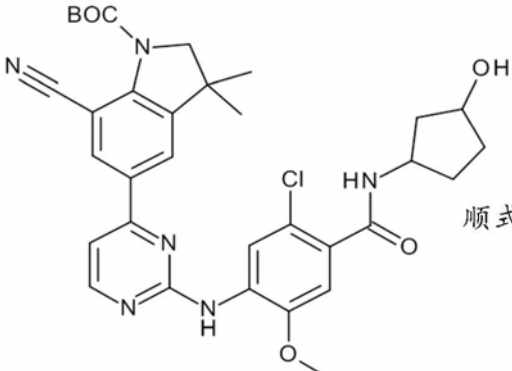
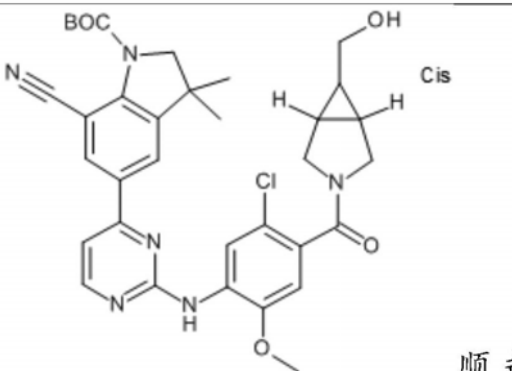
[1355] 中间体355的制备:



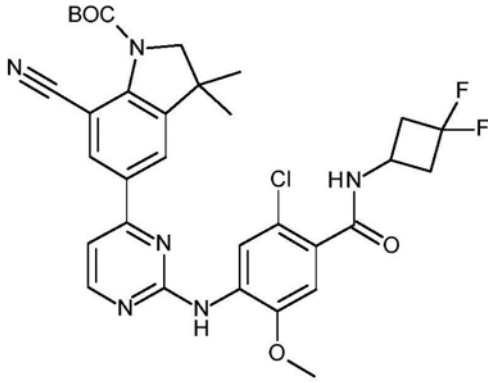
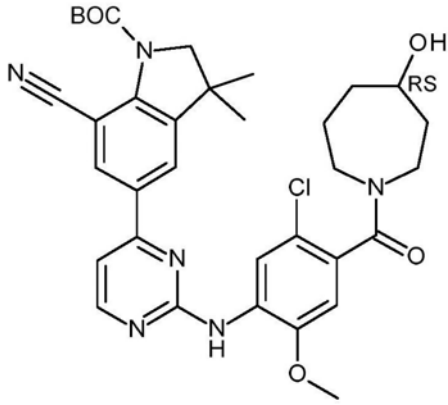
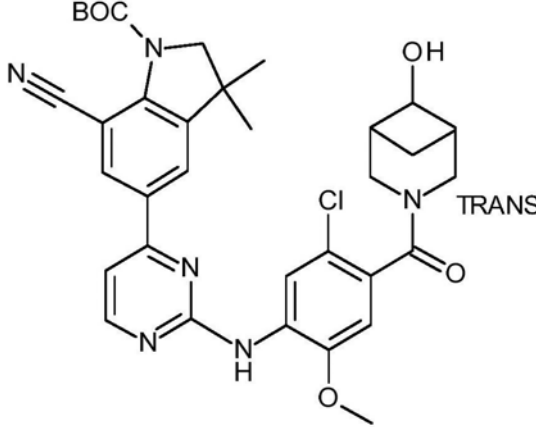
[1356] 在圆底烧瓶内,在室温下,将中间体354 (98.00mg, 0.18mmol) 和4-氨基四氢呋喃 (18.60mg, 0.18mmol) 稀释在DMF (2.5mL) 中。然后添加HATU (135.00mg, 0.36mmol) 和DIEA (92.10μL, 0.53mmol), 并将该反应混合物在室温下搅拌12h。然后将该反应混合物在水和EtOAc之间分段,并将有机层用水、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiO₂, 24g, 流动相:DCM/MeOH, 梯度从100:0至95:5) 进行纯化。将含有产物的级分混合并浓缩以得到80mg的中间体355 (71%产率)。

[1357] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体355的类似方法由各自起始材料开始制备。

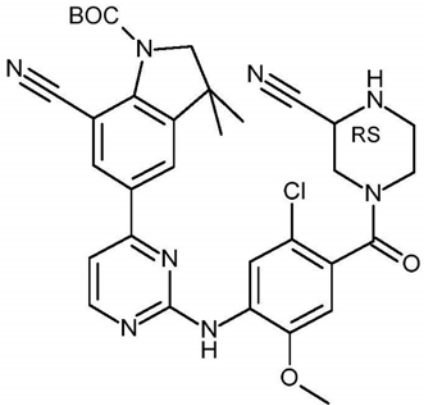
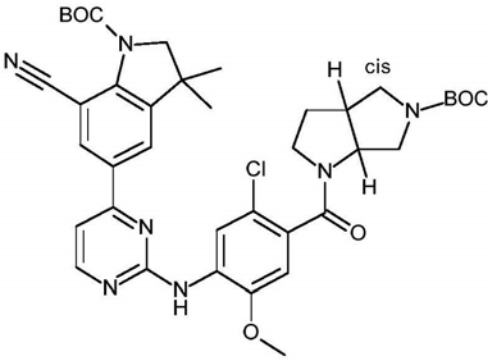
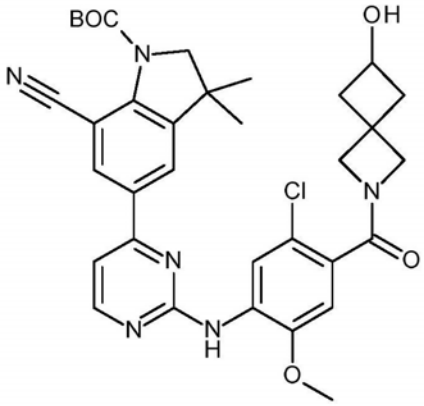
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 357	 从中间体 354 和 3-羟基氮杂环丁烷盐酸盐	160 (70%纯度, 基于 LC/MS)	68
中间体 364	 从中间体 354 和 6-Boc-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷草酸酯	126	65
中间体 365	 从中间体 354 和叔丁基 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸酯盐酸盐	90	46

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 366	 反式 从中间体 354 和 (1S,3S)-3-氨基环戊醇	120 (90 %纯度, 基于 LC/M S)	62
中间体 367	 顺式 从中间体 354 和 顺式-3-氨基环戊醇	140 (89 %纯度, 基于 LC/M S)	86
中间体 368	 顺式 从中间体 354 和 3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲醇	150 (86 %纯度, 基于 LC/M S)	86

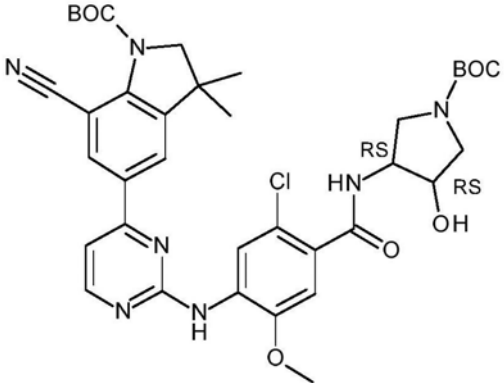
[1359]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 369	 从中间体 354 和 3,3-二氟环丁胺盐酸盐	110 (97 %纯度, 基于 LC/M S)	61
中间体 370	 从中间体 354 和 4-羟基六甲亚胺	160 (94 %纯度, 基于 LC/M S)	92
中间体 371	 反式 从中间体 354 和 3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-醇盐酸盐	150 (86 %纯度, 基于 LC/M S)	79

[1360]

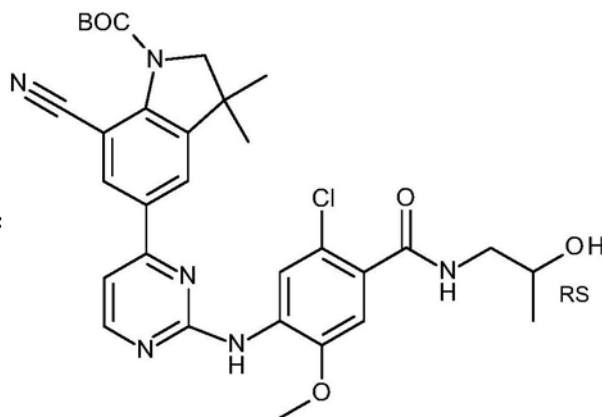
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 372	 从中间体 354 和 2-氟基哌嗪	170 (43 %纯度, 基于 LC/M S)	39
中间体 373	 顺式 从中间体 354 和顺式吡咯[3,4-<i>b</i>]吡咯-5(1<i>H</i>)-甲酸, 六氢-1,1-二甲基乙酯	130 (86 %纯度, 基于 LC/M S)	68
中间体 374	 从中间体 354 和 2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-醇	200 (38 %纯度, 基于 LC/M S)	46

[1361]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
[1362] 中间体 375 (4 种未分离的非对映异构体的混合物)	 从中间体 354 和反式-3-氨基-1-boc-4-羟基吡咯烷	120 (96%纯度, 基于 LC/MS)	58 黄色油

[1363] 实例A15

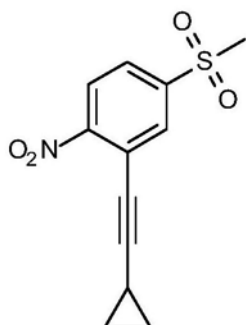
[1364] 中间体363的制备:



[1365] 在圆底烧瓶内,在DMF (2.33mL) 中将中间体354 (0.10g, 0.17mmol) 和胺基-2-丙醇 (14.60 μ L, 0.19mmol) 混合。然后添加EDC-HCl (53.1mg, 0.34mmol) 和DIEA (147.00 μ L, 0.85mmol) 并将该反应混合物搅拌3h。由于转化非常低,添加HATU (0.13g, 0.34mmol) 和DIEA (2当量) 并将该反应混合物搅拌48h。将该反应混合物在水和EtOAc之间分段。将有机层用水洗涤一次,然后用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析(不规则 SiOH, 40g, 流动相DCM/MeOH, 梯度从100:0至96:4) 进行纯化。将含有产物的级分混合并浓缩以得到81mg的中间体363 (78%产率)。

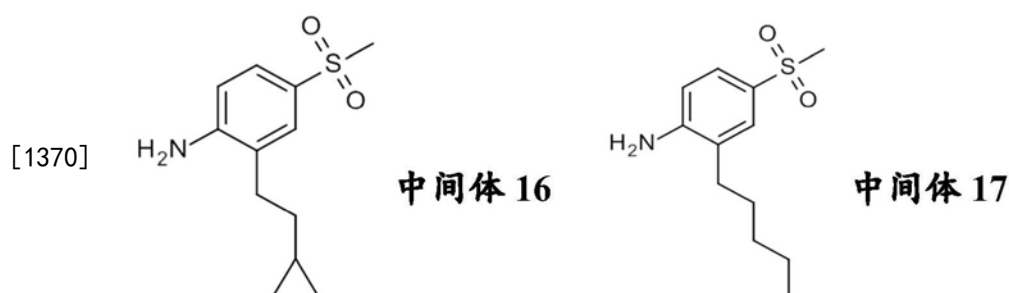
[1366] 实例A16

[1367] 中间体15的制备:



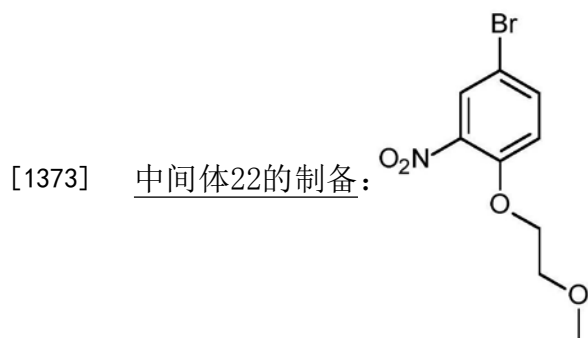
[1368] 在Schlenck反应器中,将在干DMF (40mL) 中的2-溴-4-(甲基磺酰基)苯胺 (2.00g, 8.00mmol)、乙炔基环丙烷 (1.06g, 16.00mmol) 和TEA (5.56mL, 40.00mmol) 的混合物用N₂吹扫。然后添加Pd (PPh₃)₂Cl₂ (281.00mg, 0.40mmol) 和CuI (152.00mg, 0.80mmol)。将该混合物用N₂吹扫并在100℃下搅拌2h。然后添加另外的乙炔基环丙烷 (1.06g, 16.00mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (281mg, 0.4mmol) 和CuI (152.00mg, 0.80mmol)。将该混合物用N₂吹扫并在100℃下搅拌1h,然后添加另外的乙炔基环丙烷 (1.06g, 16.00mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (281mg, 0.4mmol) 和CuI (152.00mg, 0.80mmol)。将混合物用N₂吹扫并在100℃下搅拌1h。将该所得混合物冷却至室温并在真空下蒸发。将残余物 (7g) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 15-40μm, 220g, 干法载入在硅藻土[®], 流动相: DCM/EtOAc, 梯度从100:0至98:2) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出1.59g的中间体15 (84%产率, 含有21% 2-溴-4-(甲基磺酰基)苯胺, 根据¹H NMR, 橙色固体)。

[1369] 中间体16和中间体17的制备:



[1371] 在密封的管内,添加中间体15 (930.00mg, 3.95mmol)、甲酸铵 (15.00g, 237.14mmol) 和Pd/C (10wt.%) (2.50g, 2.37mmol) 在iPrOH (32mL) 和Me-THF (16mL) 中的混合物中的溶液并在70℃下搅拌30min。将粗产物通过硅藻土[®]垫过滤并将滤饼用EtOAc和iPrOH洗涤。将滤液在真空下蒸发并将残余油吸收在DCM中并用水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥过滤出并在真空下浓缩。将残余物 (880mg) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 15-40μm, 50g, 干法载入在硅藻土[®]上, 流动相: 庚烷/EtOAc/MeOH, 梯度从85%庚烷、13.5%EtOAc和1.5%MeOH至30%庚烷、63%EtOAc和7%MeOH) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出552mg的中间体16和中间体17 (58%产率, 淡黄色油, 85/15藉由¹H NMR 计算) 的混合物。

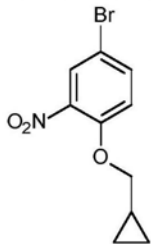
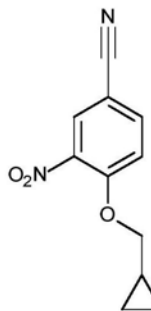
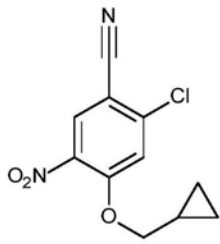
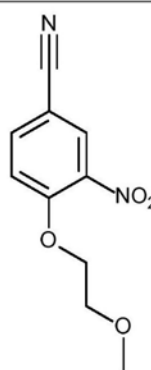
[1372] 实例A17



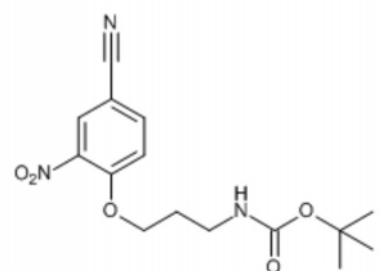
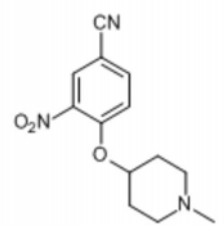
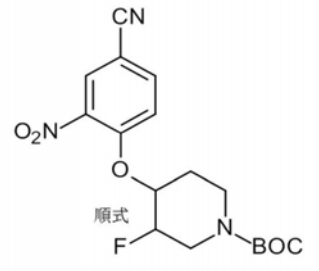
[1374] 在5℃下,向2-甲氧基乙醇 (721.00μL, 9.09mmol) 在THF (24mL) 中的溶液中逐滴添加LiHMDS (1.5M, 在甲苯中, 6.06mL, 9.09mmol)。在30min之后,迅速添加4-氟-3-硝基溴苯

(1.11mL, 9.09mmol) 并允许该反应混合物温至室温并搅拌过夜。该反应混合物用水淬灭并用EtOAc稀释。将有机层倾析, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析 (SiO₂, 120g, 15-40μm, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从100:0至0:100) 进行纯化。收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出1.923g的中间体22 (77%产率)。

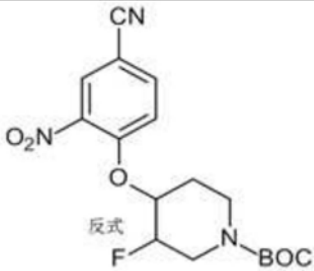
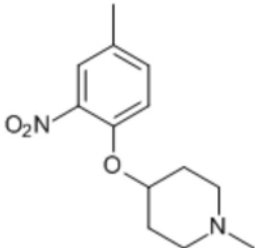
[1375] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体22的类似方法由各自起始材料开始制备。与参考方法最相关的小差异在‘质量(g)’列中表示为附加信息。

中间体编号	结构	质量(g)	产率(%)
中间体 25	 从 4-氟-3-硝基溴苯	2.02	82
中间体 50	 从 4-氟-3-硝基苯甲腈	3.90	99
中间体 71	 来自 2-氯-4-氟-5-硝基苯甲腈	2.35 棕色固体 用 Me-THF 的方法	93
中间体 226	 从 4-氟-3-硝基苯甲腈	1.28 用 Me-THF 的方法	96

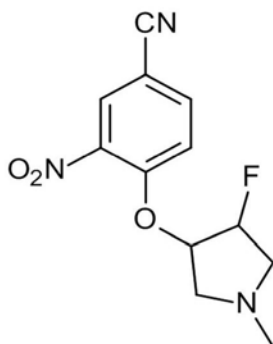
[1377]

中间体编号	结构	质量 (g)	产率 (%)
中间体 480	 从 3-(叔丁氧基羰基氨基)-1-丙醇和 4-氟-3-硝基苯甲腈	10.67 用在 THF 中的 1N LiHMDS 的方法	40
中间体 574	 从 4-氟-3-硝基苯甲腈和 4-羟基-1-甲基哌啶	0.425 用 Me-THF 的方法	54
中间体 601	 从 4-氟-3-硝基苯甲腈和顺式-1-boc-3-氟-4-羟基哌啶	0.420 用在 Me-THF 中的 LiHMDS (1 M, 在 THF 中) 的方法。	92

[1378]

中间体编号	结构	质量 (g)	产率 (%)
中间体 607	 从 4-氟-3-硝基苯甲腈和反式-1-boc-3-氟-4-羟基吡咯	0.200 用在 Me-THF 中的 LiHMDS (1M, 在 THF 中) 的方法	73
中间体 620	 从 4-氟-3-硝基甲苯和 4-羟基-1-甲基吡咯	0.273 在 Me-THF 中的方 法	34

[1379] 中间体614和中间体615的制备

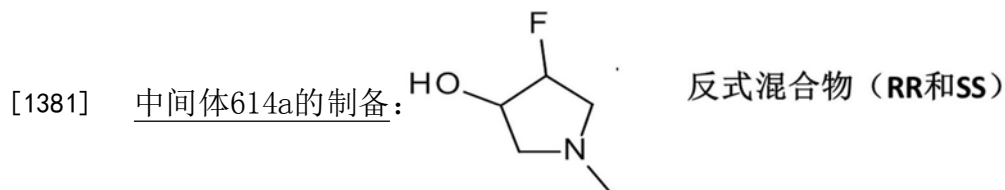


中间体 614: 反式 A (RR 或 SS)

中间体 615: 反式 B (SS 或 RR)

[1380] 在5℃下,将1.5M LiHMDS在THF (5.6mL;8.42mmol) 中的溶液逐滴添加至中间体614a (590mg;4.95mmol) 在Me-THF (18.4mL) 中的溶液中。在30min之后,迅速添加4-氟-3-硝基苯甲腈 (823mg;4.95mmol) 并允许该反应混合物温至室温并搅拌过夜。该反应混合物倾倒入冰水、10%水性K₂CO₃溶液中,并用EtOAc萃取。将有机层倾析,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物 (1.16g;黄色固体) 藉由硅胶层析 (SiO₂, 40g, 洗提液: 从98% DCM、2% MeOH、0.2% NH₄OH至95% DCM、5% MeOH、0.5% NH₄OH) 进行纯化。收集含有产物的级分并将溶剂蒸发以给出486mg的黄色固体外消旋反式产物 (37%)。将该外消旋反式产物藉由手性SFC (Chiralpak AD-H 5μm 250*30mm, 流动相: 95.7% CO₂, 4.3% MeOH (0.3% iPrNH₂)) 进行纯化。收集纯级分并将溶剂蒸发以给出177mg (13%) 的中间体614 (反式A; RR或SS; 第一洗

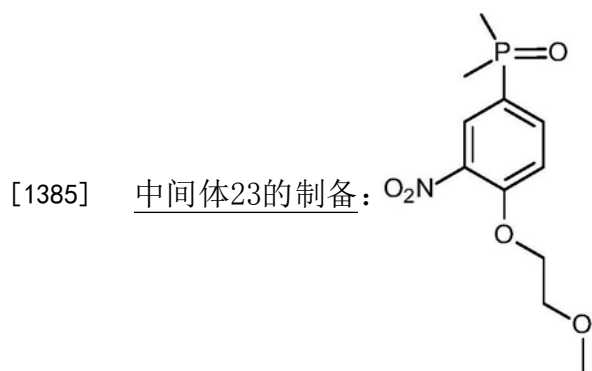
提)和174mg (13%)的中间体615 (反式B;SS或RR;第二洗提)。



[1382] 在室温下,将甲醛 (10.6mL;141.3mmol) 添加至在甲醇 (55mL) 中反式-4-氟-3-羟基吡咯烷盐酸盐 (1g;7.06mmol) 和乙酸 (809μL;14.13mmol) 的混合物。该反应混合物在室温下搅拌30min,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (3.74g;17.66mmol) 并将该反应混合物在室温下搅拌3h。在5℃下,将混合物用饱和的水性NaHCO₃溶液碱化。

[1383] 将混合物用二乙醚稀释并用饱和的水性NaHCO₃溶液洗涤。然后,将水性层用二乙醚萃取 (3次) 但是中间体614a任然在水性层中。然后,将水性层用EtOAc萃取 (3次) 但是中间体614a任然在水性层中。然后,将水性层用DCM萃取 (3次)。将有机层合并,经MgSO₄干燥,过滤并将溶剂在室温下蒸发已给出呈无色挥发油的1.09g的中间体614a,不经进一步纯化在下个步骤中使用。

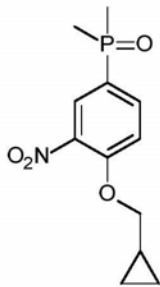
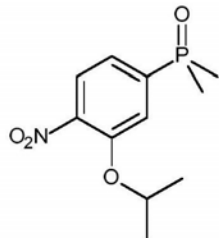
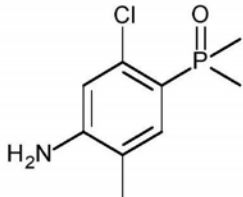
[1384] 实例A18

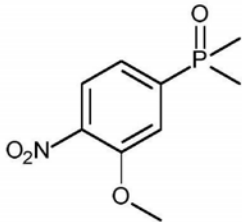
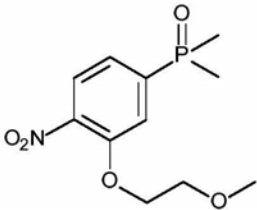


[1386] 在密封的管内,将中间体22 (500.00mg,1.81mmol)、二甲基膦氧化物 (167.00mg,1.99mmol) 和K₃PO₄ (423.00mg,1.99mmol) 在干DMF (7.5mL) 中的溶液用N₂吹扫。然后添加Pd(OAc)₂ (40.70mg,0.18mmol) 和4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基山口星 (105mg,0.18mmol)。将混合物用N₂吹扫并在130℃下搅拌3h。用相同量的中间体22将反应进行两次。将2批合并。将所得混合物在硅藻土®垫上过滤并将滤饼用EtOAc洗涤。将滤液在真空下蒸发以给出棕色油。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH,15-40μm,80g,干法载入在硅藻土®上,流动相:DCM/MeOH,梯度从99.5:0.5至95:5) 进行纯化收集希望的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出0.895g的中间体23 (90%产率,橙色油)。

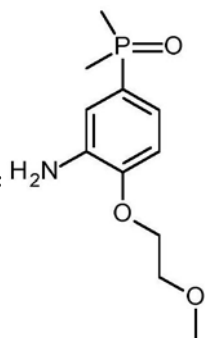
[1387] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体23的类似方法由各自起始材料开始制备。与参考方法最相关的小差异在‘质量’列中表示为附加信息。

[1388]

中间体编号	结构	质量	产率 (%)
中间体 26	 从中间体 25	569 mg	58
中间体 66	 从中间体 65	765 mg 橙色胶	74
中间体 76	 从 4-溴-5-氯-2-甲基苯胺	1 g 白色固体 用反应温度 = 150°C 的 方法	51

中间体编号	结构	质量	产率 (%)
中间体 220	 从 4-溴-2-甲氧基-1-硝基苯	334 mg 棕色固体 用反应温度 = 150°C 的方法	68
中间体 230	 从中间体 207	552 mg 红色固体 用反应温度 = 150°C 的方法	83

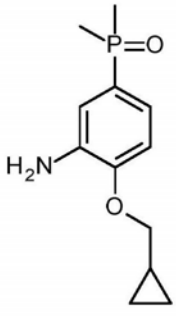
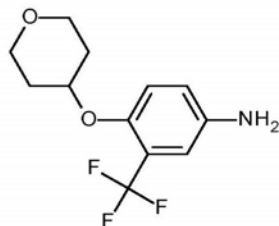
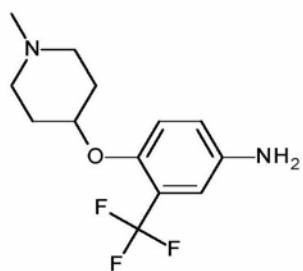
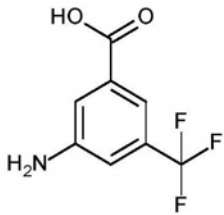
[1390] 中间体24的制备:



[1391] 在N₂下,向中间体23 (877.00mg, 3.21mmol) 在MeOH (23mL) 中的溶液中添加雷氏镍 (19.00mg, 0.32mmol)。将混合物在室温下在1.5巴的H₂下搅拌3h。将混合物在硅藻土[®]垫上过滤并将滤饼用EtOH洗涤。将滤液在真空下蒸发以给出726mg的中间体24 (93%产率)。

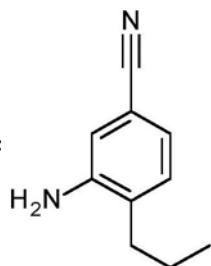
[1392] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体24的类似的方法由各起始材料开始进行制备。与参考方法最相关的小差异在‘质量’列中表示为附加信息。

[1393]

中间体编号	结构	质量	产率 (%)
中间体 27	 从中间体 26	490 mg	97
中间体 134	 从中间体 133	1.37 g 用 3 巴压力的 H ₂ 的方法	94
中间体 156	 从中间体 155	2.1 g 用 3 巴压力的 H ₂ 的方法	97
中间体 268	 从中间体 267	16.7 g 用 3 巴压力的 H ₂ 的方法	100

[1394] 实例A19

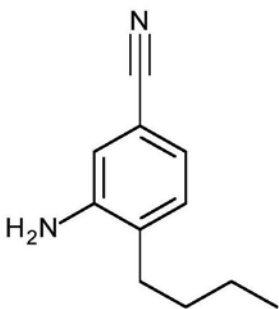
[1395] 中间体28的制备:



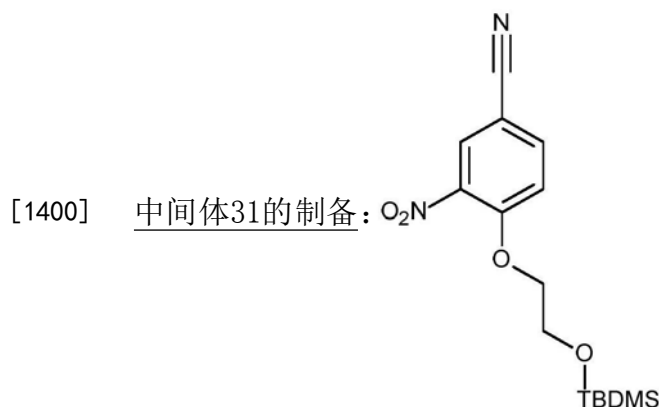
[1396] 向3-氨基-4-碘苯甲腈(0.50g, 2.05mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加Pd(t-

$\text{Bu}_3\text{P})_2$ (105mg, 0.20mmol) 在正丙基溴化锌溶液 (在 THF (0.5M, 8.20mL, 0.41mmol) 中) 中的预混合脱气溶液并在室温下搅拌 2h。该反应混合物倾倒入 10% 水性 K_2CO_3 的溶液中并添加 EtOAc。将粗产物通过硅藻土[®] 垫过滤并将有机层倾析, 用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则 SiOH, 24g, 流动相: 庚烷/EtOAc: 梯度从 90% 庚烷、10% EtOAc 至 70% 庚烷、30% EtOAc) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出 250mg 的中间体 28 (76% 产率)。

[1397] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体 28 的类似方法由各自起始材料开始制备。

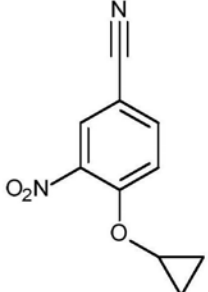
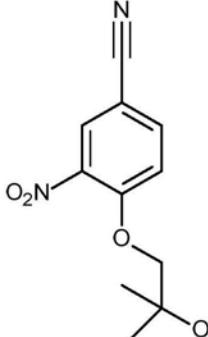
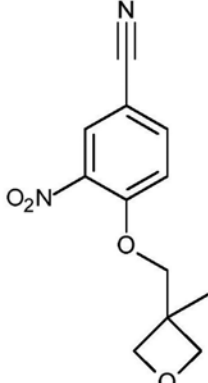
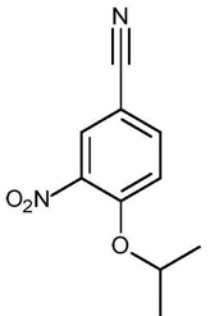
中间体编号	结构	质量	产率 (%)
中间体 56	 从 3-氨基-4-碘苯甲腈	212 mg	59

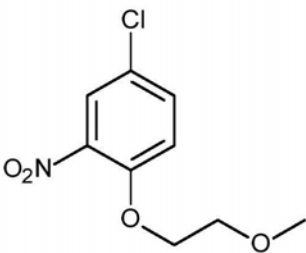
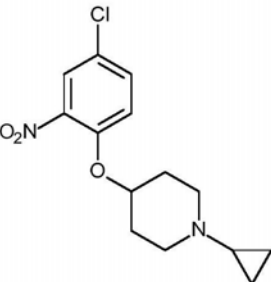
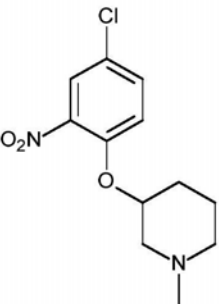
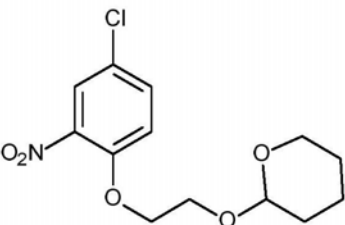
[1399] 实例 A20



[1401] 在 Ar 下, 将 4-氟-3-硝基苯甲腈 (1.00g, 6.02mmol) 和 2-(叔丁基二甲基硅氧基) 乙醇 (1.32mL, 6.62mmol) 溶解在稀释的 THF (7mL) 中 (以给出 0.1-0.2M 溶液) 并冷却至 0℃。逐滴添加溶解在稀释的 THF (5.3mL) 中 (以给出 0.5M 溶液) 的 KHMDS (6.62mL, 6.62mmol), 导致从无色到深色的颜色变化。经 3h 将此溶液从 0℃ 至室温搅拌并且然后将该反应混合物用 DCM 稀释并用饱和的水性 NH_4Cl 洗涤一次。将水性层用 DCM 反萃取一次。将有机层合并, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩。将残余物 (1.5g, 黑色油) 藉由硅胶柱层析 (不规则 SiOH, 80g, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从 100% 庚烷、0% EtOAc 至 70% 庚烷、30% EtOAc) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发至干燥以给出 0.30g 的中间体 31 (15% 产率, 橙色粉末)。然而, 藉由硅胶柱层析 (不规则 SiOH, 80g, 沉积固体, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从 100:0 至 70:30) 再次纯化。收集希望的级分并蒸发至干燥以给出 0.659g 的中间体 31 (34% 产率, 橙色粉末), 具有 49% 的总产率。

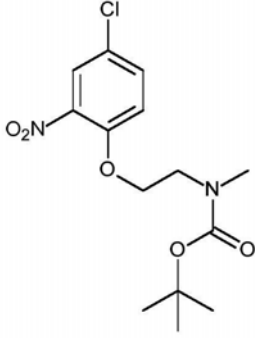
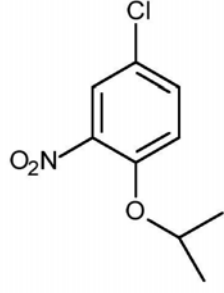
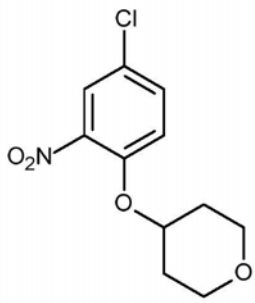
[1402] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体31的类似方法由各自起始材料开始制备。

中间体编号	结构	质量 (g)	产率 (%)
中间体 40	 从 4-氟-3-硝基苯甲腈	1.354 黄色粉末	44
中间体 47	 从 4-氟-3-硝基苯甲腈	1.636 黄色粉末	76
中间体 53	 从 4-氟-3-硝基苯甲腈	0.922 橙色粉末	62
中间体 58		0.305 橙色粉末	34

中间体编号	结构	质量 (g)	产率 (%)
	从 4-氯-3-硝基苯甲腈		
中间体 122	 来自 5-氯-2-氟-硝基苯甲腈	0.514 橙色粉末	78
中间体 126	 来自 5-氯-2-氟-硝基苯甲腈	0.515 橙色油	61%
中间体 141	 来自 5-氯-2-氟-硝基苯甲腈	0.578 浅黄色油	75
中间体 144	 来自 5-氯-2-氟-硝基苯甲腈	1.159 浅黄色油	64

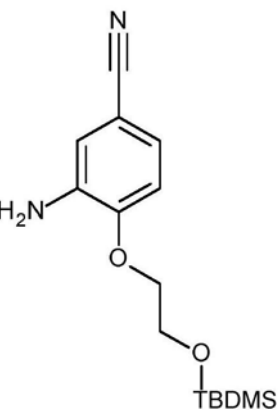
[1404]

[1405]

中间体编号	结构	质量 (g)	产率 (%)
中间体 159	 来自 5-氯-2-氟-硝基苯甲腈	0.999 (95%纯度, 藉由 LC/MS 评估) 浅黄色油	51
中间体 340	 来自 5-氯-2-氟硝基苯	0.545 橙色油	89
中间体 343	 来自 5-氯-2-氟硝基苯	0.653 无色油	89

[1406]

中间体32的制备:

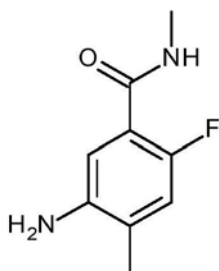


[1407]

将铁粉末 (0.83g, 14.87mmol) 添加至中间体31 (0.96g, 2.97mmol)、NH₄Cl (0.64g;

11.90mmol) 在EtOH (8.34mL) 和蒸馏水 (4.19mL) 中的溶液中。该反应混合物在75℃下搅拌3h。该反应混合物过滤经硅藻土[®]垫过滤并用DCM洗涤。添加饱和的NaHCO₃溶液并将混合物用DCM萃取。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥以给出701mg的中间体32 (81%产率, 棕色油)。

[1408] 中间体422的制备:



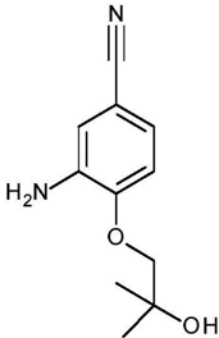
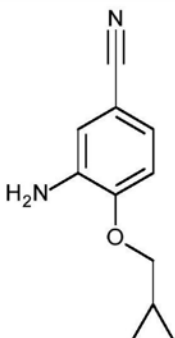
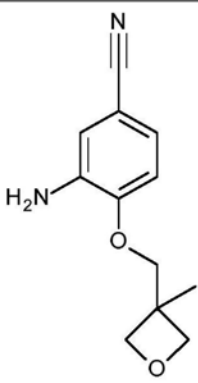
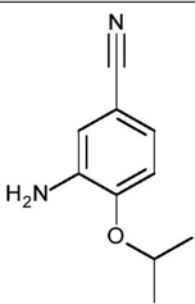
[1409] 将中间体421 (10.47g; 49.35mmol)、铁粉末 (13.78g; 246.72mmol) 和氯化铵 (10.56g; 197.38mmol) 在EtOH (350mL) 和水 (118mL) 中的混合物在80℃下加热1小时。将该反应混合物冷却至室温, 用DCM稀释, 经硅藻土[®]过滤并用10%水性K₂CO₃溶液碱化。将有机层倾析, 经MgSO₄干燥, 过滤并将溶剂蒸发以给出呈橙色固体的8.68g (97%) 的中间体422, 将其不经任何进一步纯化而用于下个步骤中。

[1410] 下表中的中间体藉由从各起始材料开始使用与制备中间体32的类似方法进行制备。与参考方法最相关小差异在‘质量 (mg)’ 列中表示为附加信息。

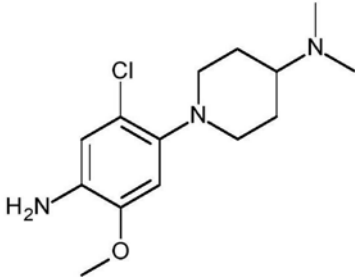
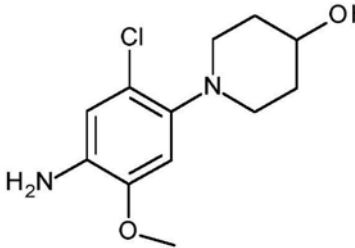
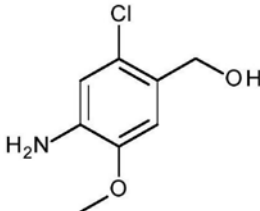
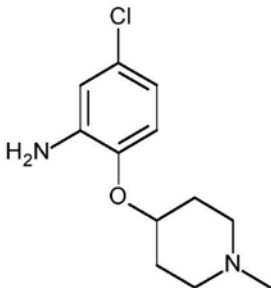
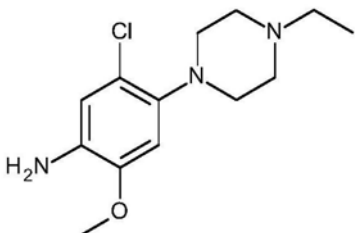
[1411]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 41	从中间体 40	981 (90% 纯度, 藉由 NMR 评估) 白色粉末	84

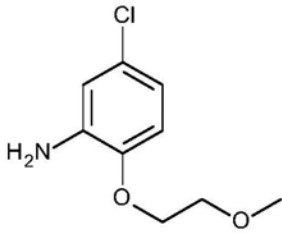
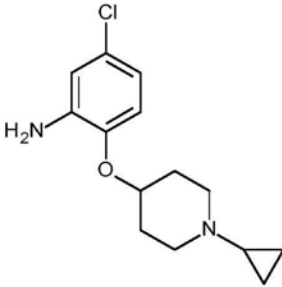
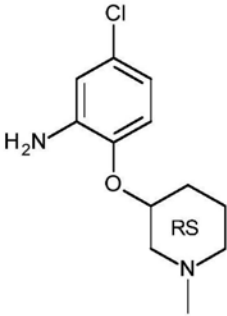
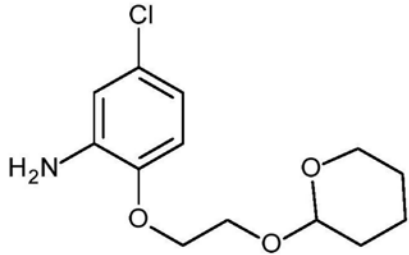
[1412]

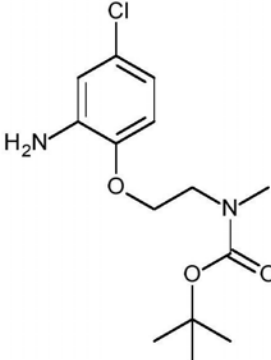
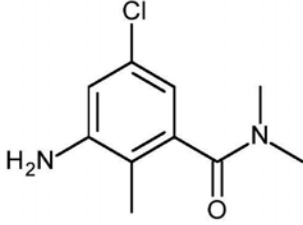
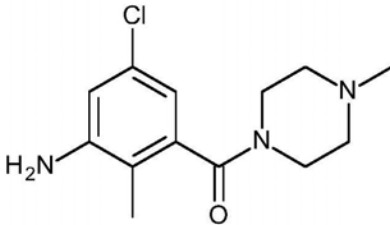
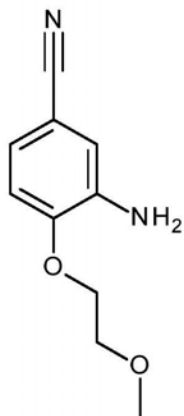
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 48	 从中间体 47	938 黄色粉末	66
中间体 51	 从中间体 50	2440 (95% 纯度, 藉由 LC/MS 评估)	65
中间体 54	 从中间体 53	738 橙色粉末	91
中间体 59	 从中间体 58	650 棕色油 方法, 用反应 温度 = 85°C	95

[1413]

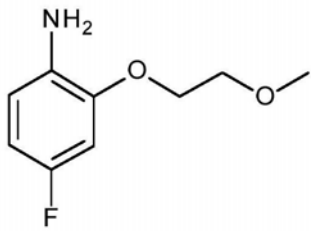
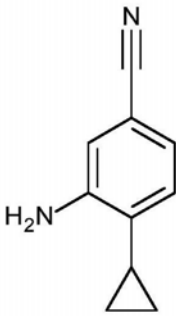
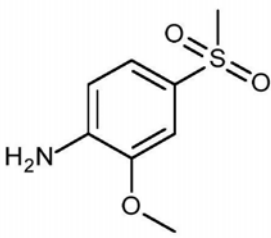
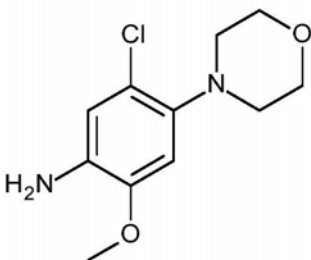
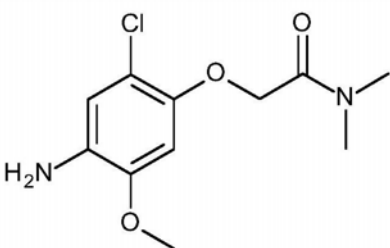
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 88	 从中间体 87	414 深红色 固体	86
中间体 92	 从中间体 91	997	68
中间体 95	 从中间体 94	351 淡黄色 固体	89
中间体 99	 从中间体 98	1280 灰白色 固体	85
中间体 109	 从中间体 108	436 深红色 固体	95

[1414]

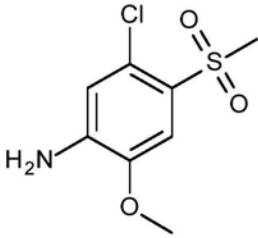
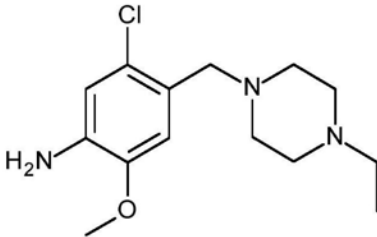
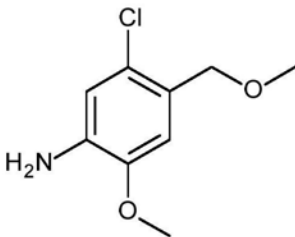
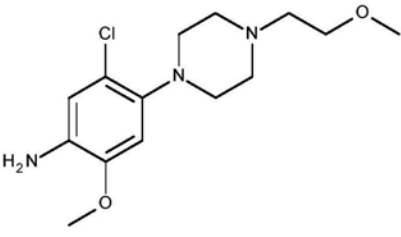
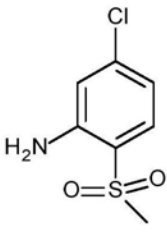
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 123	 从中间体 122	580 黄色油	-
中间体 127	 从中间体 126	512 用反应 温度温 度 = 85°C 的 方法 黄色油	-
中间体 142	 从中间体 141	429 用反应 温度温 度 = 85°C 的 方法 橙色粉 末	85
中间体 145	 从中间体 144	650 用反应 温度温 度 = 85°C 的 方法 黄色油	62

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 160	 从中间体 159	771 用反应 温度温 度 = 85°C 的 方法 黄色油	85
中间体 186	 从中间体 185	315 (92% 纯度, 藉 由 LC/MS 评估)	-
中间体 198	 从中间体 197	380 (96% 纯度, 藉 由 LC/MS 评估)	95
中间体 227		1.08 用反应 温度温 度 = 100°C 的 方法	97

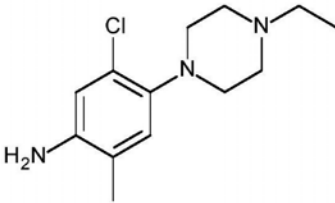
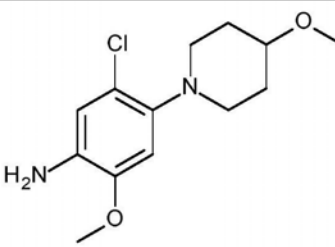
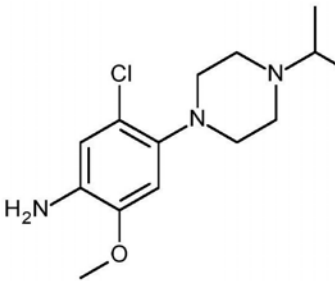
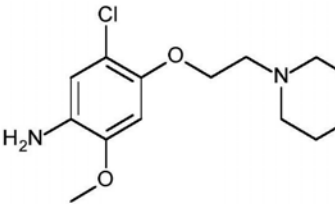
[1415]

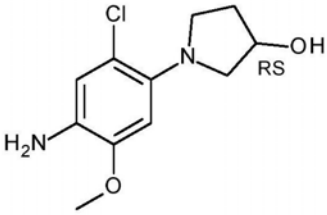
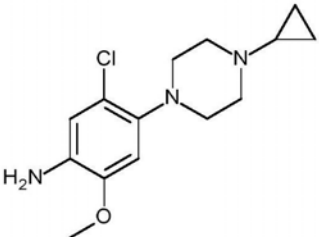
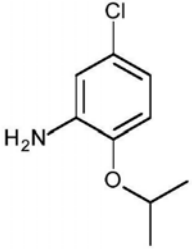
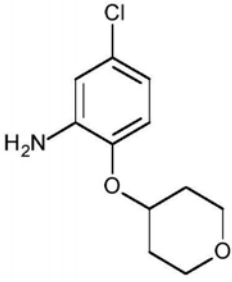
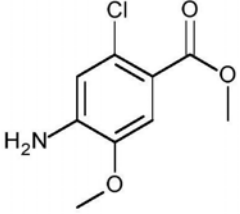
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
	从中间体 226		
中间体 239	 从中间体 238	255	85
中间体 245	 从中间体 244	264	57
[1416] 中间体 251	 从中间体 250	1360	96
中间体 279	 从中间体 278	625 (83% 基于 LC/MS)	-
中间体 285		158 浅棕色 固体	28

[1417]

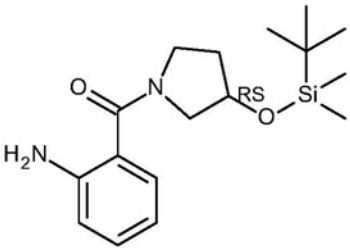
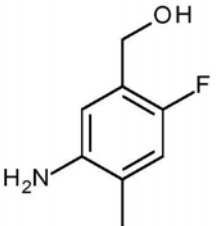
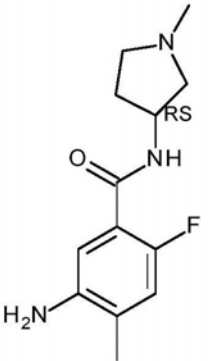
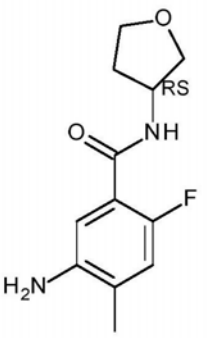
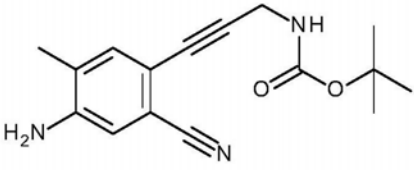
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
	从中间体 284		
中间体 291	 从中间体 290	492 浅棕色 固体	64
中间体 297	 从中间体 296	313 淡黄色 泡沫	82
中间体 300	 从中间体 299	221 橙色-棕色 糖浆	96
中间体 303	 从中间体 302	257 (58% 纯度, 藉由 LC/MS 评估) 棕色油	97
中间体 305	 从 4-氯-1-甲烷磺酰基-2-	450 (83% 纯度, 基于 LC/MS)	-

[1418]

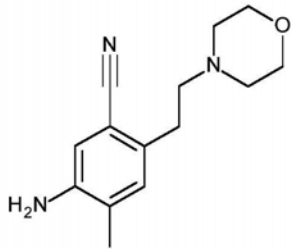
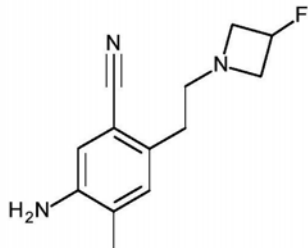
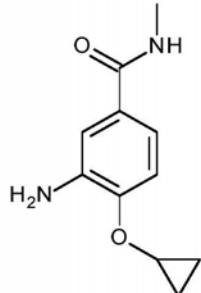
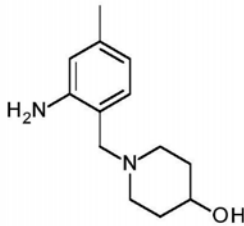
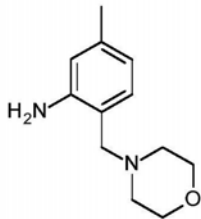
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
	硝基苯	棕色糖浆	
中间体 308	 从中间体 307	371 (40% 纯度, 基于 LC/MS) 棕色固体	84
中间体 311	 从中间体 310	246 棕色油	94
中间体 314	 从中间体 313	255 棕色油	98
中间体 322	 从中间体 321	143 (17% 纯度, 基于 LC/MS) 棕色油	92

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 329	 从中间体 328	217 棕色油	93
中间体 332	 从中间体 331	221 (90% 纯度, 基 于 LC/MS) 棕色油	80
中间体 341	 从中间体 340	370 黄色油	79
中间体 344	 从中间体 343	679	-
中间体 351	 从中间体 350	750	定量的。

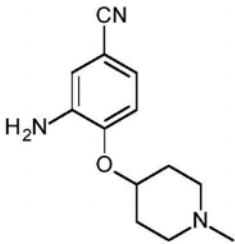
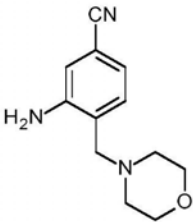
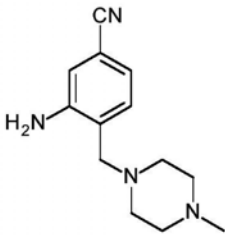
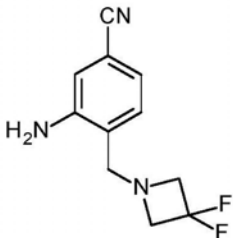
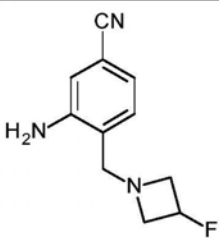
[1419]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 360	 从中间体 359	720	87
中间体 410	 从中间体 409	980	100
中间体 447	 从中间体 446	481	84
中间体 452	 从中间体 451	447	100
中间体 462		522	87

[1420]

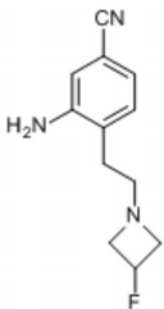
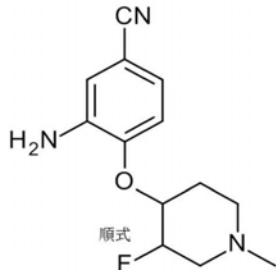
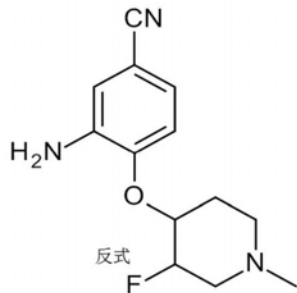
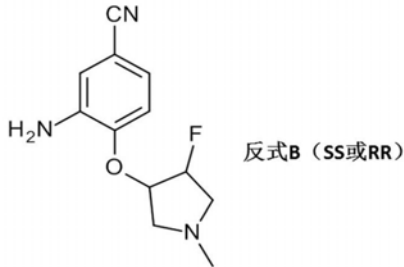
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
	从中间体 456		
中间体 467	 从中间体 466	260	99
中间体 470	 从中间体 469	202 (74% 的纯度, 基于 LC/MS)	92
中间体 490	 从中间体 489	298	96
中间体 567	 从中间体 566	320	73
中间体 571	 从中间体 570	390	89

[1421]

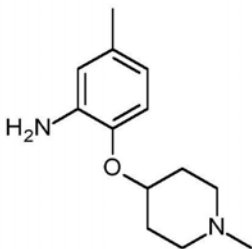
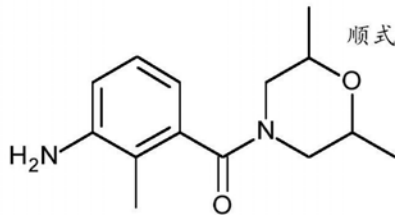
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 575	 从中间体 574	376	100
中间体 580	 从中间体 579	180 黄色油	93
中间体 587	 从中间体 586	200	90
中间体 591	 从中间体 590	150	43
中间体 595	 从中间体 594	140	94

[1422]

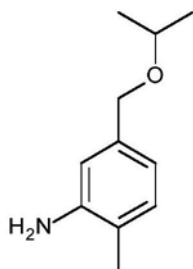
[1423]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 599	 从中间体 598	375	99
中间体 604	 从中间体 603	160	72
中间体 610	 从中间体 609	64	72
中间体 617	 从中间体 615	148	96

[1424]

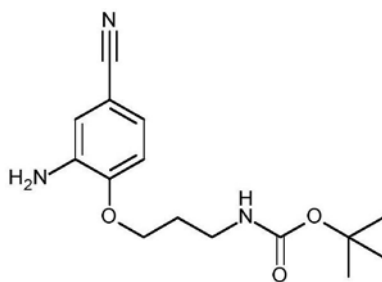
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 621	 从中间体 620	173	73
中间体 521b	 从中间体 521a	836	定量的

[1425] 中间体397的制备:



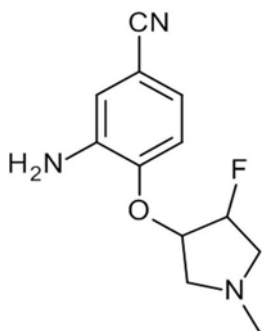
[1426] 将中间体396 (2.1g; 10mmol) 溶解在THF (40mL)、甲醇 (20mL) 和水 (20mL) 中。添加铁 (2.8g; 50.18mmol) 和 NH_4Cl (2.68g; 50.18mmol)。将混合物回流2小时。将混合物用乙酸乙酯萃取 (50mL*2)。有机相藉由水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中蒸发以给出呈棕色油的1.75g (97%) 的中间体397。

[1427] 中间体481的制备:



[1428] 中间体481 (5.5g; 99%) 按照一种如用于制备中间体397的类似方法, 从中间体480开始制备。

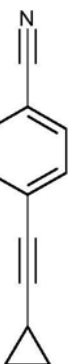
[1429] 中间体616的制备: H_2N 反式A (RR或SS)



[1430] 将在乙醇 (6mL) 和水 (1mL) 中的中间体614 (177mg; 0.667mmol)、铁粉末 (186mg; 3.337mmol) 和氯化铵 (143mg; 2.67mmol) 的混合物在70℃加热1小时。该反应将混合物冷却至室温,用DCM稀释,经硅藻土[®]过滤并用10%水性 K_2CO_3 溶液碱化。将有机层倾析,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发至干燥产生156mg (99%) 的中间体616。

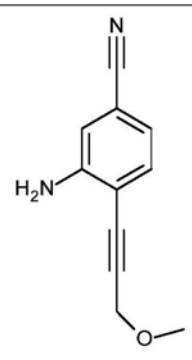
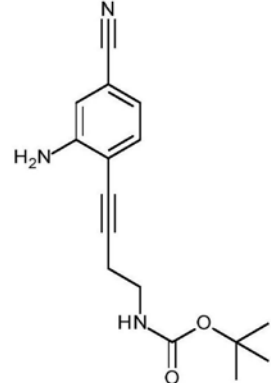
[1431] 实例A21

[1432] 中间体36的制备: H_2N

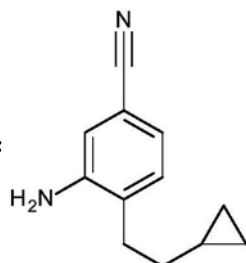


[1433] 在密封的管内,将3-氨基-4-碘苯甲腈 (1.70g, 6.97mmol)、环丙基乙炔 (1.50mL, 17.42mmol) 和TEA (3.00mL, 20.90mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液脱气 (N_2 鼓泡)。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (244.00mg; 0.35mmol) 和 CuI (267.00mg; 1.39mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物倾倒入水中并用 Et_2O / EtOAc 萃取。将有机层倾析,用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则 SiOH , 40g, 流动相: 庚烷/ EtOAc , 梯度从80%庚烷、20% EtOAc 至60%庚烷、40% EtOAc) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出1.13g的中间体36 (89%产率)。

[1434] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体36的类似方法从各起始材料开始制备。

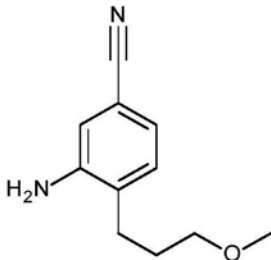
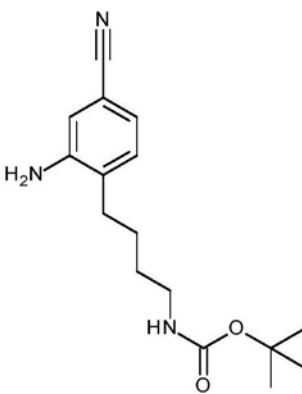
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体254	 从3-氨基-4-碘苯甲腈	745	99
中间体484	 从3-氨基-4-碘苯甲腈和叔丁基丁-3-炔-1-基氨基甲酸酯	7600	81

[1436] 中间体37的制备:



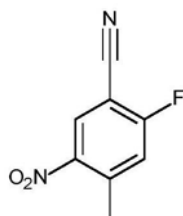
[1437] 将活性炭(一勺)和中间体36(1.10g, 6.04mmol)在MeOH(30mL)中的悬浮液在室温下搅拌过周末。藉由经硅藻土®过滤去除固体并将滤液蒸发至干燥。将残余物溶解在MeOH(30mL)中并添加Pd/C(10wt.%, 220mg)。在室温下在H₂的气氛下,将悬浮液氢化持续3h。藉由过滤去除催化剂并将滤液蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析(不规则SiOH, 40g, 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度从90%庚烷、10%EtOAc至70%庚烷、30%EtOAc)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出509mg的中间体37(45%产率)。

[1438] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体37的类似方法从各起始材料开始制备。

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体255	 从中间体254	577	91
中间体485	 从中间体484	6300	81

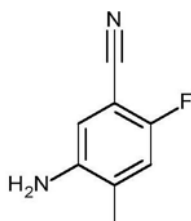
[1440] 实例A22

[1441] 中间体43的制备:



[1442] 将2-氟-4-甲基苯甲腈 (5.50g, 40.70mmol) 在 H_2SO_4 (45mL) 中的溶液在 0°C 下冷却。然后分部分添加 KNO_3 (8.23g, 81.40mmol)。在 0°C 下搅拌2h之后, 该反应混合物倾倒入 NaHCO_3 (103.00g, 1.22mol) 在1L的冰水中的搅拌的溶液中。将不均匀的混合物在玻璃料上过滤。将沉淀物用水洗涤两次并收集。在 50°C 下在真空中将固体干燥12h以给出6.68g的中间体43 (91%产率, 白色固体)。

[1443] 中间体44的制备:

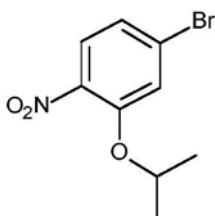


[1444] 在催化量的Pd/C (10wt.%, 591.00mg, 0.55mmol) 的存在下, 将中间体43 (2.00g, 11.10mmol) 在Me-THF (20mL) 和EtOH (20mL) 中的溶液在室温下在1巴的 H_2 下氢化2h。将该反

应混合物通过 **硅藻土**[®] 垫过滤并将滤液在真空下蒸发。在室温下在1巴的H₂下,在催化量的Pd/C (10wt.%, 591.00mg, 0.55mmol) 的存在下将溶解在Me-THF (20mL) 和EtOH (20mL) 中的残余物氢化2h。将该反应混合物通过 **硅藻土**[®] 垫过滤并将滤液在真空下蒸发以给出黑色固体。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 15-40μm, 80g, 液体装载, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度: 从庚烷80%、EtOAc 20%至庚烷60%、EtOAc 40%) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发至干燥以给出610mg的中间体44 (37%产率, 淡黄色固体)。

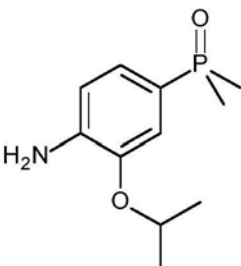
[1445] 实例A23

[1446] 中间体65的制备:



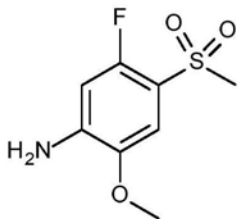
[1447] 将4-溴-2-氟-1-硝基苯 (3.00g, 13.60mmol) 和Cs₂CO₃ (13.50g, 41.40mmol) 在iPrOH (30mL) 中的混合物搅拌并回流2h。将混合物冷却至室温并在 **硅藻土**[®] 垫上过滤。将滤饼用iPrOH洗涤并将滤液在真空中蒸发。将残余物吸收在EtOAc和水中。分离各层并将水性有机层用水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤出并在真空中浓缩以给出橙色液体。将残余物 (3.6g) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 15-40μm, 120g, 干法载入在 **硅藻土**[®] 上, 流动相: 庚烷/DCM, 梯度: 从80%庚烷、20%DCM至50%庚烷、50%DCM) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发至干燥以给出3.12g的中间体65 (88%产率, 黄色液体 (其在静置系结晶))。

[1448] 中间体67的制备:



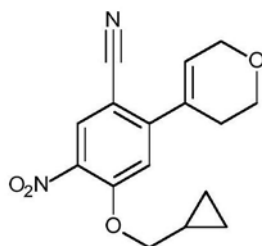
[1449] 在N₂下, 将Pd/C (10wt.%, 310.00mg, 0.29mmol) 添加至中间体66 (750.00mg, 2.92mmol) 在EtOH (30mL) 中的溶液中。将混合物在室温下在H₂气氛下 (P atm) 搅拌3h。将混合物在 **硅藻土**[®] 垫上过滤并将滤饼用EtOH洗涤。将滤液在真空中蒸发以给出630mg的中间体67 (89%产率, 深绿色油)。

[1450] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体67的类似方法从各起始材料开始制备。

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
[1451] 中间体326	 从中间体325	533 (94%纯度, 基于LC/MS)	96

[1452] 实例A24

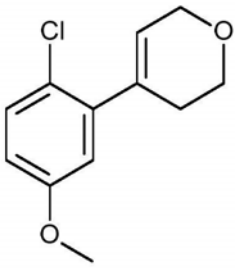
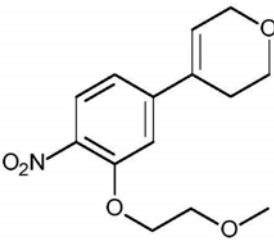
[1453] 中间体72的制备:



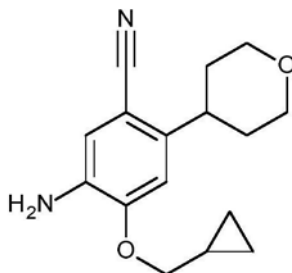
[1454] 将中间体71 (2.35g, 9.30mmol)、3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸皮那醇酯 (3.00g, 14.30mmol) 和 K_2CO_3 (1.64g, 11.80mmol) 的混合物在1,4-二氧六环 (80mL) 和蒸馏水 (15mL) 的混合物中用 N_2 吹扫。添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯钯 (630.00mg, 0.97mmol) 并将该混合物用 N_2 吹扫并在90℃下搅拌18h。将混合物在EtOAc/水之间分段。将有机层用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,蒸发并藉由硅胶柱层析(不规则 SiO_2 15-40 μ m, 120g, 液体注射 (DCM), 流动相:DCM/MeOH, 梯度从100:0至95:05, 在10CV中) 进行纯化以给出1.86g的中间体72 (66%产率, 棕色固体)。

[1455] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体72的类似方法由各自起始材料开始制备。与参考方法最相关的小差异在“质量 (mg)”列中表示为附加信息。

[1456]

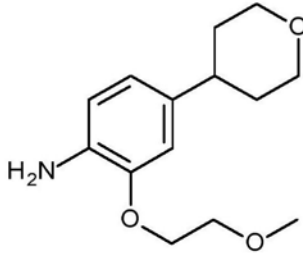
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 200	 从4-氯-3-碘苯甲醚	660 (70%纯度, 藉由LC/MS评估) 浅棕色油 反应温度 = 60°C	86
中间体 208	 从中间体 207	1130 淡棕色固体 反应温度 = 60°C	99

[1457] 中间体73的制备:

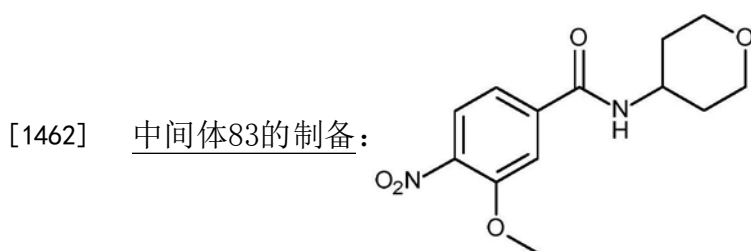


[1458] 将在MeOH (25mL) 中的中间体72 (0.80g, 2.66mmol) 和Pd/C (10wt%, 140.00mg, 0.13mmol) 的混合物在室温下在H₂的气氛下搅拌2h 15min。将混合物经硅藻土®垫过滤并用MeOH漂洗以给出525mg的中间体73 (72%产率, 白色固体)。然后, 将硅藻土®再次用DCM/MeOH (80:20) 的混合物漂洗以给出200mg的中间体72和73。

[1459] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体73的类似方法从各起始材料开始制备。

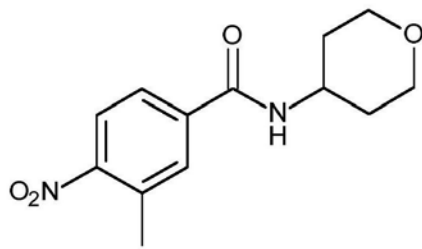
中间体编号	结构	质量	产率 (%)
[1460] 中间体209	 从中间体208	1 g 淡棕色油	98

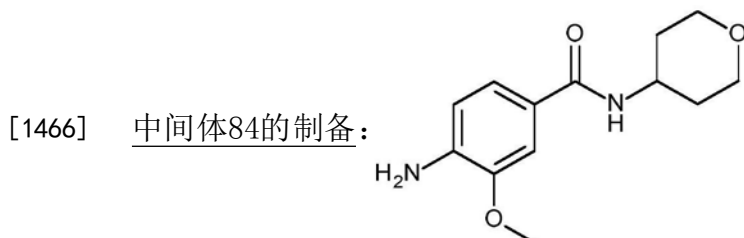
[1461] 实例A25



[1463] 向3-甲氧基-4-硝基苯甲酸 (0.50g, 2.54mmol)、HATU (1.25g, 3.30mmol) 和DIEA (1.32mL、7.61mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中添加4-氨基四氢呋喃 (0.26g, 2.54mmol) 并将该反应混合物在室温下搅拌2h。该反应混合物用DCM稀释, 用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将残余物在最小量的DCM中研磨, 藉由过滤回收形成的固体, 并在真空中干燥, 得到中间体83 (72%产率, 淡黄色固体)。

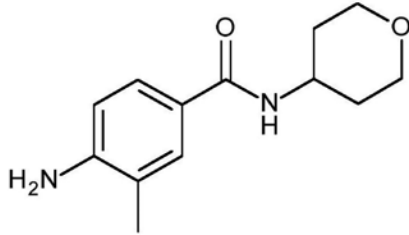
[1464] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体83的类似方法从各起始材料开始制备。

中间体编号	结构	质量	产率 (%)
[1465] 中间体275	 从3-甲基-4-硝基苯甲酸	2.12 g 黄色固体	81

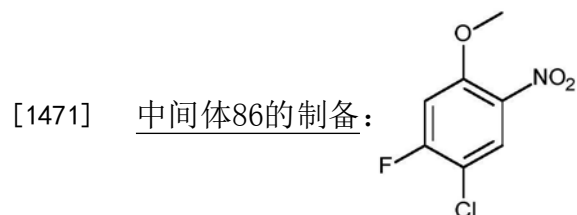


[1467] 中间体83 (0.51g, 1.84mmol)、Pd/C (10wt.%, 0.26g) 和甲酸铵 (1.16g, 18.37mmol) 在EtOH (50mL) 中的悬浮液在80℃下搅拌2h。将该反应混合物通过硅藻土® 垫过滤并将溶液在真空中浓缩。将残余物加载到Isolute® SCX-2筒 (阳离子交换层析) 上, 用MeOH洗涤, 然后将产物用在MeOH中的2M氨洗涤。将在MeOH溶液中的2M氨在真空中浓缩以给出中间体84 (96%产率, 白色固体)。

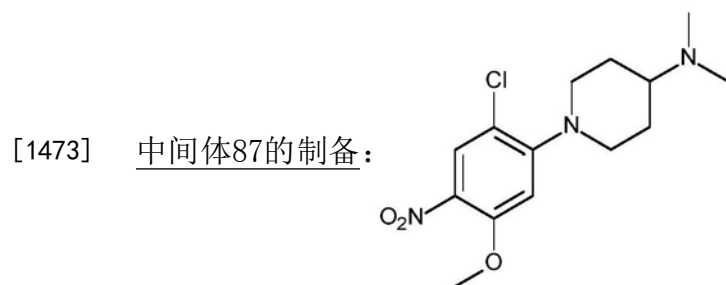
[1468] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体84的类似方法从各起始材料开始制备。

中间体编号	结构	质量	产率 (%)
中间体 276	 从中间体 275	1.97 g 灰白色固体	-

[1470] 实例A26



[1472] 向4-氯-5-氟-2-硝基苯酚 (10.00g, 52.21mmol) 在干DMF (50mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (11.00g, 79.60mmol), 随后添加碘甲烷 (4.00mL, 64.25mmol), 并将所得悬浮液在室温下搅拌2.5天。将所得深橙色悬浮液在真空中浓缩以去除DMF溶剂, 并将残余物在EtOAc (300mL) 和1N HCl (100mL) 之间分段。分离生成物并将有机层相继地用1M NaOH (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发以给出10.34g的中间体86 (96%产率, 深橙色固体)。

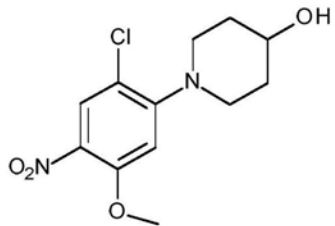
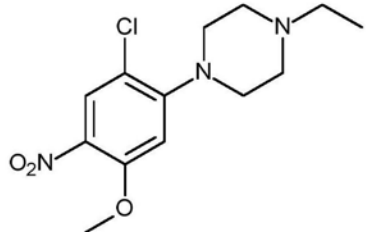
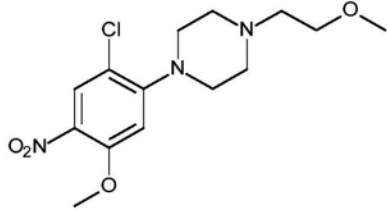


[1474] 将中间体86 (0.35g, 1.70mmol)、4-(二甲基氨基)哌啶 (0.41g, 1.87mmol) 和CsCO₃ (1.10g, 3.41mmol) 在DMF (4mL) 中的悬浮液加热至80℃持续15min。该反应混合物在EtOAc和饱和的NaHCO₃溶液之间分段。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以给出553mg的中间体87 (当量, 产率, 黄色油)。

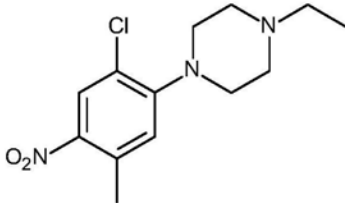
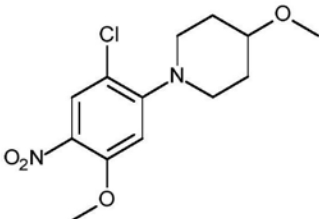
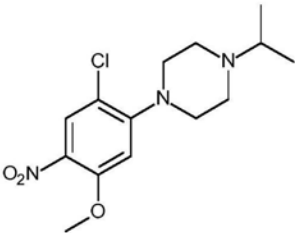
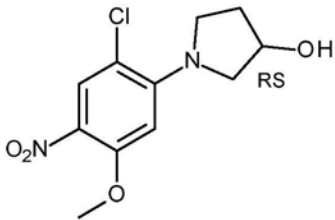
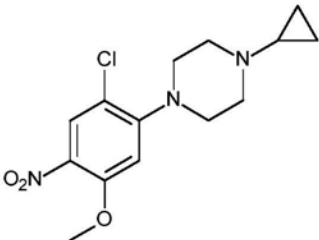
[1475] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体87的类似方法由各自起始材料开始

制备。

[1476]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 91	 从中间体 86	1630	78
中间体 108	 从中间体 86	510 黄色油	定量的
中间体 302	 从中间体 86	294 黄色油	92

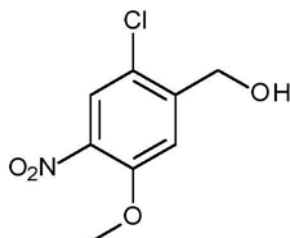
[1477]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体307	 从4-氯-5-氟-2-硝基甲苯	507 (46%纯度, 藉由LC/MS评估) 橙色-棕色固体	97
中间体310	 从中间体86	292 (46%纯度, 藉由LC/MS评估) 黄色油	定量的
中间体313	 从中间体86	290 (52%纯度, 藉由LC/MS评估) 黄色油	95
中间体328	 从中间体86	262 (47%纯度, 藉由LC/MS评估) 橙色固体	99
中间体331		302 黄色油	定量的

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
[1478]	从中间体 86		

[1479] 实例A27

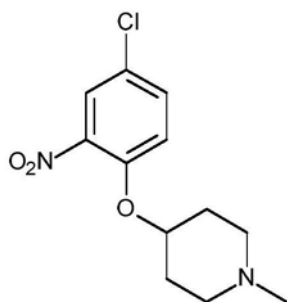
[1480] 中间体94的制备:



[1481] 将3-甲氧基-4-硝基苯甲酸 (0.50g, 2.73mmol) 和NCS (0.41g, 3.00mmol) 在CH₃CN (5mL) 中的悬浮液加热至80℃持续2h。将该反应混合物在真空中浓缩并将残余物藉由硅胶柱层析 (Si-PPC, 40g, 流动相环己烷/EtOAc, 梯度从100:0至20:80) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发至干燥以给出460mg的中间体94 (77%产率, 黄色固体)。

[1482] 实例A28

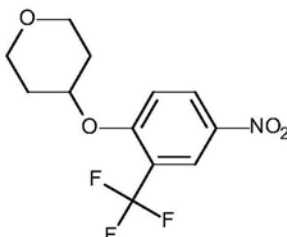
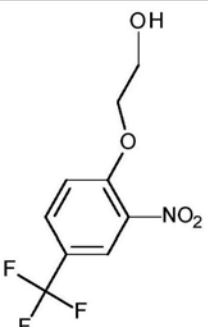
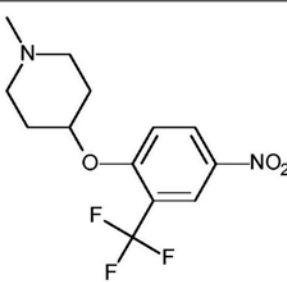
[1483] 中间体98的制备:



[1484] 在0℃下, 将NaH (60%, 分散在矿物油中) (0.41g, 10.19mmol) 添加至N-甲基-4-哌啶醇 (1.08g, 9.34mmol) 在DMF (9mL) 中的溶液中并将混合物温至室温持续15min。添加5-氯-2-氟硝基苯 (1.49g, 8.49mmol) 并在室温下将混合物搅拌另外的2h。将该反应混合物在EtOAc和饱和的NaHCO₃溶液之间分段。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析 (Si-PPC, 40g, 流动相: DCM/在MeOH中的2M氨, 梯度从100:0至90:10) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发至干燥以给出1.69g的中间体94 (74%产率, 黄色油)。

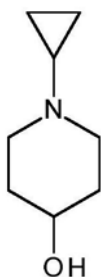
[1485] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体98的类似方法由各自起始材料开始制备。与参考方法最相关的小差异在‘结构’列中表示为附加信息。

[1486]

中间体编号	结构	质量	产率 (%)
中间体 133	 来自 2-氟-5-硝基三氟甲苯	1.63 g	57
中间体 137	 从 4-氟-3-硝基三氟甲苯	451 mg	47
中间体 155	 来自 2-氟-5-硝基三氟甲苯 在添加所有试剂之后将该反应混合物在 100°C 下搅拌过夜	2.4 g	81

[1487] 实例A29

[1488] 中间体125的制备:

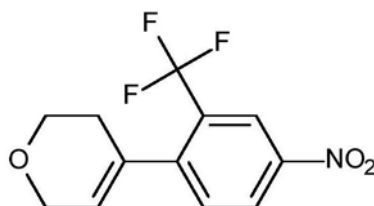


[1489] 在 0°C 下在 Ar 下, 将硼氢化钠 (0.54g, 14.36mmol) 分部分添加至 N-环丙基-4-哌啶酮 (1.00g, 7.18mmol) 在 DCM (33mL) 和 MeOH (3.3mL) 的混合物中的溶液中。将混合物搅拌 1h 并允许温至室温。将淡黄色混合物倾倒入 1M NaOH (20mL) 中。分离各层并将水性层用 DCM (2x 20mL) 萃取。将合并的有机层藉由穿过相分离筒并将溶剂在减压下蒸发以获得 1.25g 的中间

体125(黄色油)。将残余物未经进一步纯化用于下个步骤中。

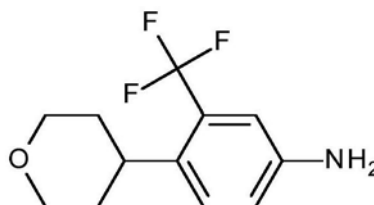
[1490] 实例A30

[1491] 中间体129的制备:



[1492] 将2-溴-5-硝基三氟甲苯(1.00g, 3.704mmol)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸皮那醇酯(1.01g, 4.82mmol)在1,4-二氧六环(15.28mL)和蒸馏水(2.59mL)的混合物中的溶液用 K_2CO_3 (2.36g, 11.11mmol)处理并用 N_2 吹扫。然后添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯II、DCM加合物(303.20mg, 370.36 μ mol)并将该反应混合物再次用 N_2 吹扫并在120℃下,使用功率输出范围从0至400W的单一模式微波(微波反应器引发者60(拜泰齐(Biotage) Initiator EXP 60))搅拌10分钟[固定的保持时间]。然后添加水。将水性层用DCM萃取两次,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并蒸发。将残余物藉由硅胶柱层析(不规则SiOH, 40 μ m, 流动相DCM, 100%DCM)进行纯化。将纯级分合并并将溶剂蒸发以给出900mg的中间体129。

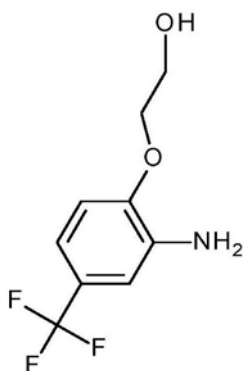
[1493] 中间体130的制备:



[1494] 在60℃下用Pd/C(10wt.%, 71.64mg, 67.30 μ mol)作为催化剂在8巴压力下,将中间体129(690.00mg, 2.53mmol)在MeOH(10.23mL)中的溶液氢化24h。将催化剂在硅藻土[®]上过滤出并将滤液蒸发以给出609mg的中间体130。

[1495] 实例A31

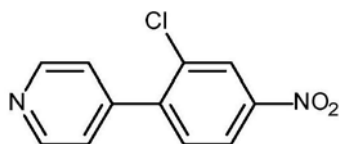
[1496] 中间体138的制备:



[1497] 在4巴的 H_2 下在室温下用Pd/C(10wt.%, 0.12g, 0.11mmol)作为催化剂在Parr[®]压力容器式反应器中,将中间体137(0.67g, 2.65mmol)在EtOAc(15.50mL)和MeOH(15.60mL)中的混合物氢化。在4h之后,在硅藻土[®]垫上将催化剂过滤出。将溶蒸发直至干燥以给出535mg的中间体138(91%产率)。将此产物未经进一步纯化用于下个步骤中。

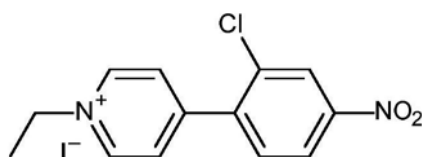
[1498] 实例A32

[1499] 中间体147的制备:



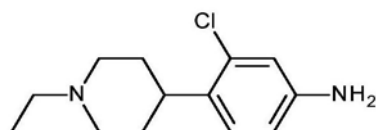
[1500] 将1-溴-2-氯-4-硝基苯(1.00g, 4.42mmol)和吡啶-4-硼酸皮那醇酯(1.10g, 5.36mmol)、 K_3PO_4 (2.70g, 12.72mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯II DCM加合物(0.350g, 0.43mmol)在1,4-二氧六环(15.00mL)和蒸馏水(2.50mL)的混合物中的溶液中再次用 N_2 吹扫。该反应混合物在110℃下使用功率输出范围从0到400W单一模式的微波(微波反应器引发者60(拜泰齐(Biotage) Initiator EXP 60))搅拌10min[固定的保持时间]。此方法使用三批1g的1-溴-2-氯-4-硝基苯进行。将该三个反应合并并添加水。将水性层用DCM萃取两次,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并蒸发以给出。将残余物(4.40g)藉由硅胶柱层析(不规则SiOH, 40 μ m, 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度从60:40至50:50)进行纯化。将纯级分合并并将溶剂蒸发以得到1.97g的中间体147(66%产率),将其如是用于下个步骤中。

[1501] 中间体148的制备:



[1502] 将碘乙烷(2.80mL, 35.01mmol)添加至中间体147(1.95g, 8.31mmol)在甲苯(20mL)中的混合物。将该反应在密封管中在回流(115℃)下搅拌7h。将该反应冷却至室温。再次添加碘乙烷(1.50mL, 18.75mmol)添加并将混合物在回流(120℃)下搅拌另外的5h。将溶剂浓缩至干燥以给出2.89g的中间体148(89%产率),将其如是用于下个步骤。

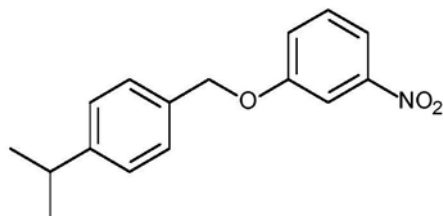
[1503] 中间体149的制备:



[1504] 在室温下在EtOH(35mL)中用铂(IV)氧化物(300mg, 1.30mmol)作为催化剂在3巴下,中间体148(1.00g, 2.56mmol)的混合物氢化。在过夜之后,在硅藻土®垫上将催化剂过滤出并将溶剂浓缩直至干燥。将此残余物藉由硅胶柱层析(不规则SiOH, 40 μ m, 40g, 流动相: NH_4OH /DCM/MeOH, 梯度从:0.5% NH_4OH 、95%DCM、5%MeOH至1% NH_4OH 、90%DCM、10%MeOH)进行纯化。收集纯级分并将溶剂浓缩直至干燥以给出0.690g的中间体149(98%产率, 纯度=84%, 藉由LC/MS确定),将其如是用于下个步骤中。

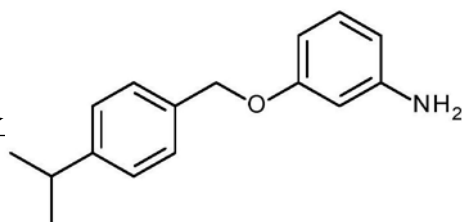
[1505] 实例A33

[1506] 中间体152的制备:



[1507] 将在DMF中4-异丙基苄基溴(4.18g, 19.61mmol)、3-硝基苯酚(3.00g, 21.57mmol)、 K_2CO_3 (4.06g, 29.41mmol)的混合物在100℃下加热。在完成之后,添加水和EtOAc。将有机层用水洗涤,倾析,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物用DiPE重结晶DiPE以给出2.87g的中间体152(54%产率)。M.P. = 88℃(K)。

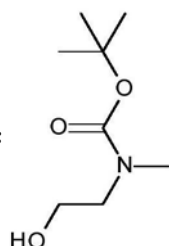
[1508] 中间体153的制备



[1509] 向中间体152 (2.80g, 10.32mmol) 在1,4-二氧六环 (20mL) 和水 (5mL) 的混合物中的溶液中添加铁粉末 (5.80g, 103.20mmol) 和五水硫酸铁 (II) (6.30g, 41.28mmol)。将所得溶液加热至回流过夜。将反应混合物在硅藻土®垫上过滤出并用DCM洗涤。将有机层用水和K₂CO₃洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发以给出2.35g的中间体153 (94%产率)。

[1510] 实例A34

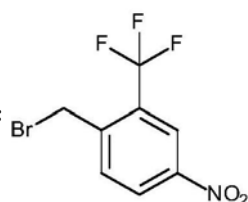
[1511] 中间体158的制备:



[1512] 将TEA (3.52mL, 25.00mmol) 添加至Boc₂O (3.00g, 13.77mmol) 和2-(甲基氨基)乙醇 (1.00mL, 12.52mmol) 在DCM (80mL) 中的溶液中并在室温下搅拌过夜。混合物用盐水洗涤, 在MgSO₄上干燥, 过滤并浓缩以得到2.40g的中间体158 (无色油)。

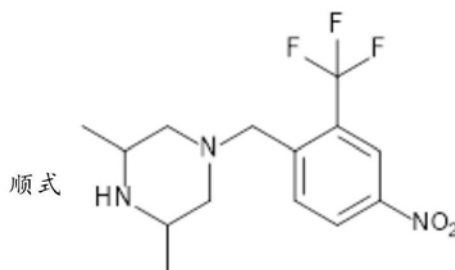
[1513] 实例A36

[1514] 中间体175的制备:



[1515] 向2-甲基-5-硝基三氟甲苯 (14.00g, 68.25mmol) 在AcOH (58.60mL, 1.02mol) 中的悬浮液中添加NBS (12.75g, 71.66mmol) 和苯甲酸过氧化物 (1.65g, 6.83mmol)。将该反应混合物在回流下加热过夜 (120℃)。冷却后, 在真空中去除溶剂, 添加EtOAc和水性NaHCO₃, 并分离各层。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩以得到18g的中间体175 (93%产率)。将其未经进一步纯化而直接用于下个步骤中。

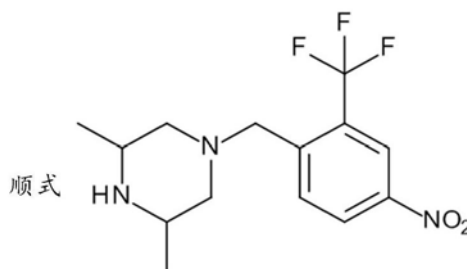
[1516] 中间体176 (顺式) 的制备:



[1517] 将顺式-2,6-二甲基哌嗪 (1.00g, 8.49mmol) 添加至中间体175 (3.62g, 12.74mmol) 和TEA (4.72mL, 33.98mmol) 在DCM (10.88mL) 中的搅拌溶液在室温下持续48h。将该反应混合物用10%K₂CO₃的溶液洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发。将残余物藉由硅胶柱层

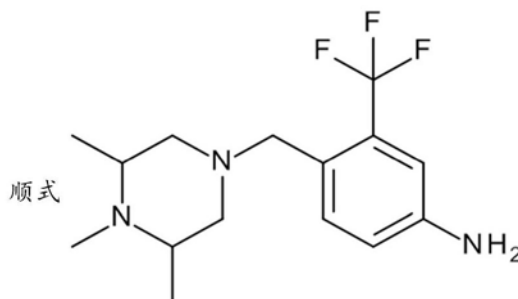
析(不规则SiOH, 15-40 μ m, 80g, 流动相: DCM/MeOH/NH₄OH, 梯度从DCM:100%至DCM:98%、MeOH:2%、NH₄OH:0.1%)进行纯化以给出1.82g的中间体176 (68%产率)。

[1518] 中间体177 (顺式) 的制备:



[1519] 在室温下在N₂下, 将氰基硼氢化钠 (403.89mg, 6.43mmol) 添加至中间体176 (1.70g, 5.36mmol) 和甲醛 (37wt.%, 在水中) (481.96 μ L, 6.43mmol) 在MeOH (6.39mL, 157.64mmol) 和AcOH (756.69 μ L, 13.22mmol) 的混合物中的搅拌溶液中并在室温下搅拌2h。然后, 该反应混合物倾倒入水中, 用K₂CO₃粉末碱化, 用DCM萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发以给出中间体177 (96%产率)。将其未经纯化而直接用于下个步骤中。

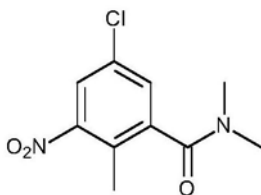
[1520] 中间体178的制备: (顺式)



[1521] 将在MeOH (12.41mL) 中的中间体177 (500.00mg, 1.51mmol) 用RaNi (329.95mg, 5.62mmol) 作为催化剂在室温下在3巴压力下氢化12h。将催化剂在硅藻土[®]垫上过滤出并将滤液蒸发以给出489mg的中间体178。

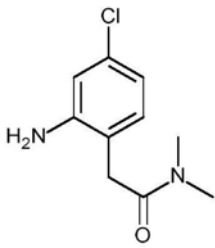
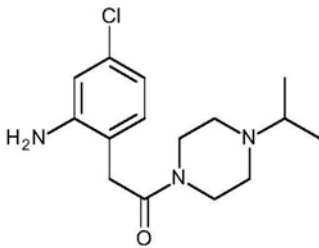
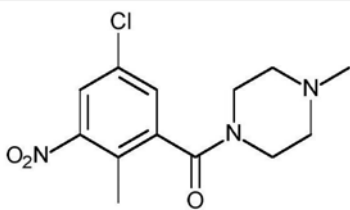
[1522] 实例A37

[1523] 中间体185的制备:



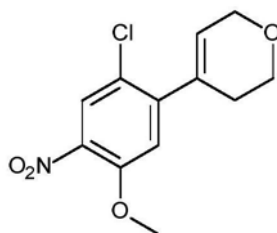
[1524] 在N₂下在室温下, 将二甲胺在THF (2.0M, 1, 18mL, 2.37mmol) 中的溶液添加至在DMF (9.77mL, 126.16mmol) 中的5-氯-2-甲基-3-硝基苯甲酸 (340.00mg, 1.58mmol)、HBTU (598.09mg, 1.58mmol) 和DIPEA (679.42 μ L, 3.94mmol) 中。将溶液在室温下搅拌6h。将溶液倾倒入冰水中, 并用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物 (2.07g) 藉由硅胶柱层析 (SiO₂, 40g, 流动相: DCM/MeOH/NH₄OH, 梯度从100%DCM至97%DCM、3%MeOH、0.3%NH₄OH) 进行纯化。收集纯级分并将溶剂蒸发直至干燥以给出315mg的中间体185 (82%产率)。

[1525] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体185的类似方法由各自起始材料开始制备。

中间体编号	结构	质量	产率 (%)
中间体 189	 来自(2-氨基-4-氯苯基)乙酸	530 mg	66
[1526] 中间体 192	 来自(2-氨基-4-氯苯基)乙酸	950 mg	85
中间体 197	 5-氯-2-甲基-3-硝基苯甲酸	444 mg	80

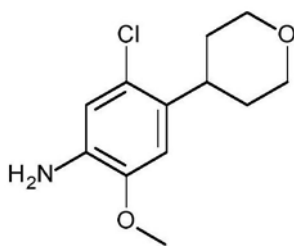
[1527] 实例A38

[1528] 中间体201的制备:



[1529] 将在TFA (0.70mL) 中的中间体200 (68.00mg, 0.21mmol) 和亚硝酸钠 (18.00mg; 0.21mmol) 的混合物在室温下搅拌6h。将该混合物倾倒入冰和水性NaHCO₃的混合物中, 用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并蒸发。将残余物 (60g, 黑色油) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 15-40μm, 12g, 液体注射 (DCM), 流动相: DCM/MeOH, 梯度从: 100:0至95:05, 在10CV中) 进行纯化以给出40mg的呈浅黄色油2 (含有中间体201 (66%纯度)) 的残余物。藉由手性SFC (固定相: CYANO 6μm 150x 21.2mm, 流动相: 95%CO₂、5%MeOH) 完成进一步纯化以给出17mg的中间体201 (30%产率, 白色固体)。

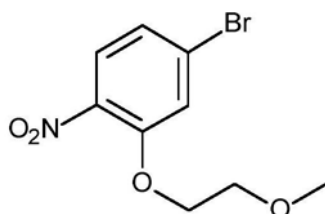
[1530] 中间体202的制备:



[1531] 将在MeOH (20mL) 和THF (5mL) 中的中间体201 (650.00mg, 2.41mmol) 和铂(IV) 氧化物 (130.00mg, 0.57mmol) 的混合物在室温下在H₂的气氛下搅拌20min (用H₂吹扫3次 (总共运行时间: 1h))。将该混合物经硅藻土[®]垫过滤。将有机层蒸发并藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 15-40μm, 80g, 液体注射 (DCM), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从100:0至0:100, 在10CV中) 进行纯化。收集纯级分并将溶剂蒸发直至干燥以给出174mg的中间体202 (30%产率, 白色固体)。

[1532] 实例A39

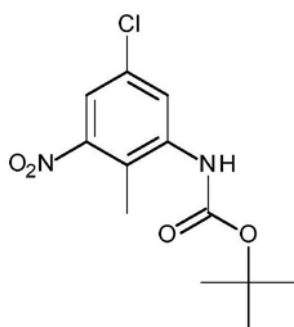
[1533] 中间体207的制备:



[1534] 在0℃下, 将NaH (60%, 分散在矿物油中) (182.00mg, 4.55mmol) 缓慢地添加至在THF (20mL) 中的2-甲氧基乙醇 (0.36mL, 4.55mmol) 中。将该混合物在N₂下在0℃下搅拌30min。添加4-溴-2-氟硝基苯 (1.00g, 4.55mmol) 并将混合物搅拌并缓慢加热至室温持续5h。将混合物用1N HCl (pH=7) 中和然后用EtOAc/NaHCO₃的混合物萃取。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 蒸发, 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 15-40μm, 80g, 液体注射 (DCM), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从100:0至50:50, 在10CV中) 进行纯化以给出1.13g的中间体207 (90%产率, 白色固体)。

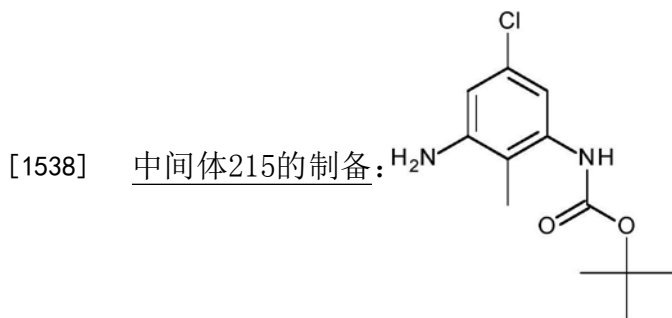
[1535] 实例A40

[1536] 中间体214的制备:

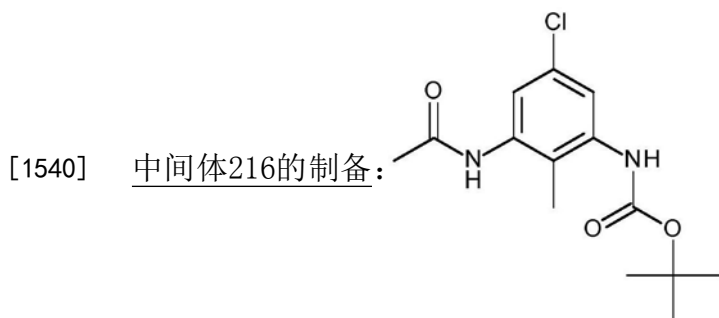


[1537] 将在Me-THF (3.75mL, 37.44mmol) 和2-甲基-2-丙醇 (3.91mL, 41.74mmol) 的混合物中的5-氯-2-甲基-3-硝基苯甲酸 (3.00g, 13.91mmol)、二苯基磷酰基迭氮化物 (4.49mL, 20.87mmol) 和TEA (2.71mL, 19.48mmol) 回流3h。将混合物倾倒入NH₄Cl并将有机层用EtOAc萃取两次, 经MgSO₄干燥并将溶剂蒸发直至干燥。将残余物 (5.08g) 吸收进EtOAc中, 并出现沉淀物并过滤 (杂质)。将滤液蒸发直至干燥。将残余物 (4.77g) 吸收在CH₃CN中, 并出现沉淀物并过滤。将滤液蒸发直至干燥并藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH和Si 60 15-40μm, 40μm,

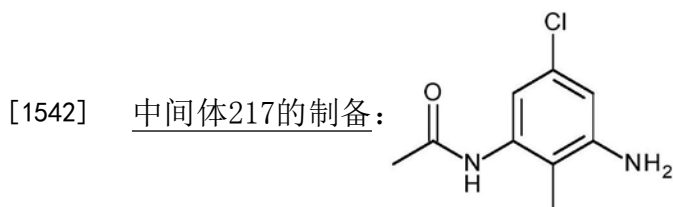
80g, 固体沉积, 流动相: 庚烷/EtOAc, 80:20) 进行纯化。将纯级分合并, 将溶剂蒸发以给出 3.42g 的中间体 214 (86% 产率)。



[1539] 向中间体 214 (200.00mg, 0.70mmol) 在 AcOH (8mL) 中的搅拌的溶液中添加铁 (389.56mg, 6.98mmol) 并在 70°C 下搅拌 2h。将粗混合物用 EtOAc 稀释, 经硅藻土[®] 过滤, 并将滤饼用 EtOAc 洗涤。将水添加至滤液然后添加 K₂CO₃ 粉末直至碱性 pH。将有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发。将残余物 (180mg) 藉由硅胶柱层析 (不规则 SiOH, 40μm, 24g, 流动相: 庚烷/EtOAc, 60:40) 进行纯化。将纯级分合并, 并将溶剂蒸发以给出 95mg 的中间体 215 (53% 产率)。

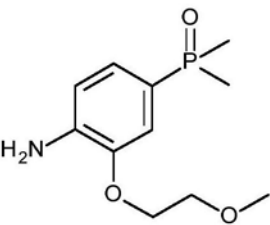


[1541] 添加在 DCM (50mL) 中的中间体 215 (1.00g, 3.89mmol)、乙酰氯 (0.35mL, 4.87mmol) 和 TEA (3.25mL, 23.37mmol), 在 0°C 下在室温下搅拌过夜。将混合物倾倒入 NH₄Cl 中, 并将有机层用 DCM 萃取, 用 NaCl 洗涤并干燥。将沉淀物过滤以给出 483mg 的中间体 216 (42% 产率)。将滤液蒸发直至干燥并将残余物 (750mg) 藉由硅胶柱层析 (不规则 SiOH, 40g, 流动相: DCM/MeOH, 梯度从 100:0 至 98:2) 进行纯化。将纯级分合并并将溶剂蒸发以给出 236mg 的中间体 216 (20% 产率)。合并两批, 以给出 719mg 的中间体 216 (62% 产率)。

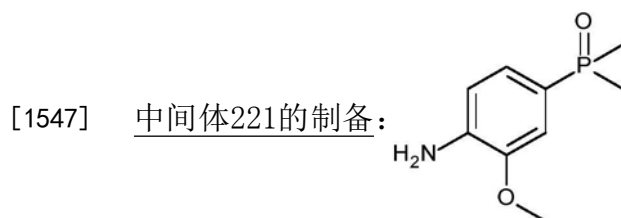


[1543] 在 0°C 下, 将 4M HCl 在二氧六环 (2.76mL, 11.04mmol) 中的溶液添加至中间体 216 (660.00mg, 2.21mmol) 在 CH₃CN (49.5mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在 0°C 下搅拌 30min 并在室温下搅拌 1h。混合物倾倒入冷却的水中并用 NH₄OH 碱化。将有机层用 EtOAc 萃取两次, 用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发直至干燥。将残余物吸收在 DCM 中, 并用盐水洗涤, 蒸发并藉由硅胶柱层析 (不规则 SiOH, 24g, 固体沉积, 流动相: 庚烷/MeOH/EtOAc/NH₄OH, 60:38:2:0.1) 进行纯化。将纯级分合并, 并将溶剂蒸发以给出 210mg 的中间体 217 (48% 产率)。

[1544] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体217的类似方法从各起始材料开始制备。

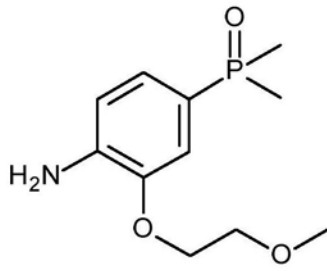
中间体编号	结构	质量	产率 (%)
中间体235	 从中间体234	251 mg	定量的

[1546] 实例A41



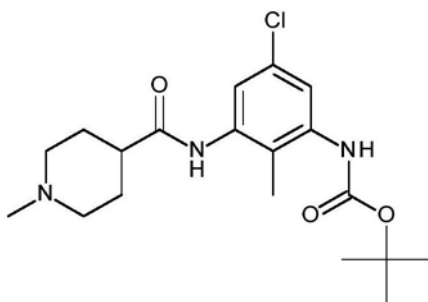
[1548] 在MeOH(8mL)中的中间体220(334.00mg, 1.46mmol)、锌(953.00mg, 14.60mmol)和AcOH(0.83mL, 14.60mmol)的混合物在室温下搅拌2h。将混合物在硅藻土[®]垫上过滤,然后用EtOAc和1N HCl进行萃取。将水性层用1N NaOH碱化并用EtOAc萃取(10次)。将有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥并蒸发以给出226mg的中间体221(78%产率,棕色油)。

[1549] 下表中的中间体藉由使用类似方法从各起始材料开始进行制备。

中间体编号	结构	质量	产率 (%)
中间体231	 从中间体230	496 mg 淡棕色油	97

[1551] 实例A42

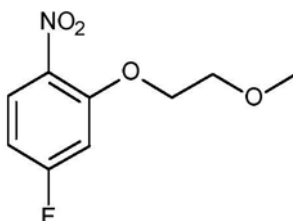
[1552] 中间体234的制备:



[1553] 将HATU (2.02g, 5.32mmol)、DIPEA (1.85mL, 10.63mmol) 和乙基1-甲基-4-哌啶甲酸酯·HCl盐 (827.80mg, 4.61mmol) 在Me-THF (9.10mL, 90.86mmol) 中的溶液在70℃下搅拌2h。然后,添加中间体215 (910.00mg, 3.54mmol) 并将混合物在70℃搅拌过夜。将混合物倒入水中并将有机层用DCM萃取两次,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发直至干燥。将残余物 (776mg) 吸收在MeOH和DCM中,研磨并过滤。将沉淀物干燥至干以给出315mg的中间体234 (23%产率)。

[1554] 实例A43

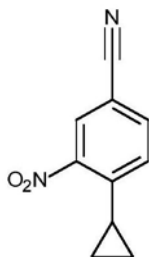
[1555] 中间体238的制备:



[1556] 在5℃下,将DIAD (3.00mL, 15.28mmol) 逐滴添加至在THF (30mL) 中的5-氟-2-硝基苯酚 (1.60g, 10.18mmol)、2-甲氧基乙醇 (807.00μL, 10.18mmol) 和PPh₃ (1.4mmol/g, 在聚苯乙烯上) (10.90g, 15.28mmol) 的混合物中。将混合物在室温下搅拌2h。添加水并将该反应混合物用DCM萃取。将有机层倾析,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 40g, 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度从80:20至60:40) 进行纯化。收集级分并蒸发至干燥以给出954mg的中间体238 (43%产率)。

[1557] 实例A44

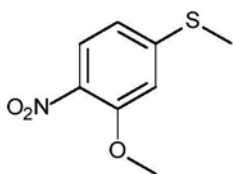
[1558] 中间体244的制备:



[1559] 将二(1-金刚烷)-N-丁基膦 (157.00mg, 0.44mmol) 和Pd(OAc)₂ (98.00mg, 0.44mmol) 添加至在1,4-二氧六环 (18mL) 和蒸馏水 (4mL) 的混合物中的4-氯-3-硝基苯甲腈 (800.00mg, 4.38mmol)、环丙基三氟硼酸钾 (972.00mg, 6.57mmol) 和CsCO₃ (2.85g, 8.76mmol) 的脱气的N₂溶液中。该反应混合物在100℃下加热搅拌18h。然后,将其冷却至室温,用DCM稀释并倾倒入水中。将有机层倾析,经MgSO₄干燥,经硅藻土[®]过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 24g, 流动相:DCM/MeOH, 梯度从100:0至98:2) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出546mg的中间体244 (66%产率)。

[1560] 实例A45

[1561] 中间体249的制备:

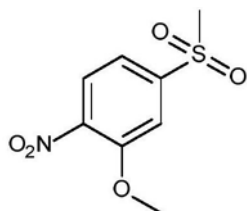


[1562] 向4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯 (2.00g, 11.70mmol) 在MeOH (38mL) 中的溶液中逐滴添加甲硫醇钠 (1.50g, 21.00mmol) 在蒸馏水 (6.5mL) 和MeOH (38mL) 中的溶液, 并且将所得混合物在回流下在N₂下搅拌过夜。将该混合物冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物在DCM和MeOH (1:1) 的混合物中研磨并将固体过滤出。将滤液藉由硅胶柱层析 (15-40μm, 240g, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从100:0至50:50) 进行纯化。将纯级分混合并将溶剂蒸发以给出2.11g的中间体249 (91%产率)。

[1563] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体249的类似方法由各自起始材料开始制备。与参考方法最相关的小差异在“质量 (mg)”列中表示为附加信息。

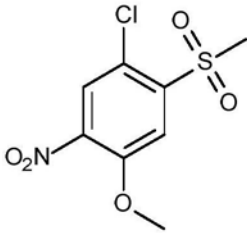
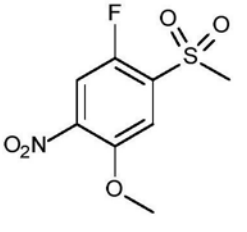
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 289	从中间体 86	1194 (用 EtOH 和蒸馏水的方法) 黄色固体	定量的
中间体 324	从 3,4-二氟-6-硝基苯甲醚	195 (用 EtOH 和蒸馏水的方法)	8

[1565] 中间体250的制备:



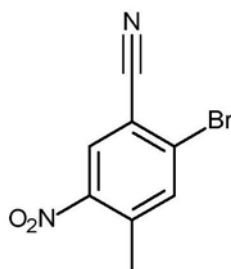
[1566] 将中间体249 (2.11g, 10.60mmol) 在DCM (106mL) 中的溶液在Ar气氛下用mCPBA (5.49g, 31.80mmol) 处理并在室温下搅拌24h。将混合物过滤出。将滤液浓缩并藉由硅胶柱层析 (SiO₂, 干法载入, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从1:0至0:1) 进行纯化。将纯级分合并, 并浓缩至干燥以得到1.65g的中间体250 (67%产率, 淡黄色结晶的固体)。

[1567] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体250的类似方法由各自起始材料开始制备。

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 290	 从中间体289	864 淡黄色结晶 固体	65
中间体 325	 从中间体324	629 白色固体	62

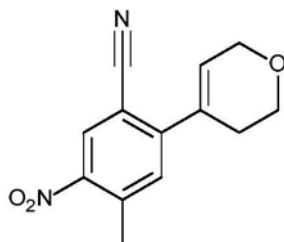
[1569] 实例A46

[1570] 中间体257的制备:



[1571] 在0℃下,向2-溴-4-甲基苯甲腈(2.00g,10.20mmol)在H₂SO₄(7mL)中的溶液中添加KNO₃在H₂SO₄(5mL)(1.03g,10.20mmol)中的溶液。在0℃下搅拌1.5h之后,将该反应混合物倾倒入500mL的冰水中。藉由过滤收集沉淀物并用大量水洗涤。将沉淀物干燥以提供2.01g的中间体257(82%产率,白色粉末)。

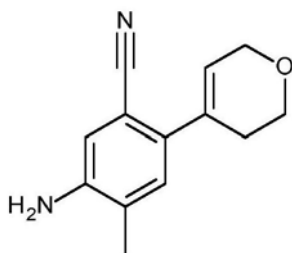
[1572] 中间体258的制备:



[1573] 在密封的管内,将中间体257(1.00g,4.15mmol)、3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸皮那醇酯(1.05g,4.98mmol)和K₃PO₄(1.76g,8.30mmol)在1,4-二氧六环(29mL)和蒸馏水(3.86mL)的混合物中的溶液在N₂下脱气。添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷(340.00mg,0.41mmol)复合物并该反应混合物在N₂下再次脱气并在80℃下加热5h。该反应混合物冷却至室温,倾倒入水中并用DCM萃取。将有机层倾析,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物(2g,黑色油)藉由硅胶柱层析(不规则SiOH,80g,流动相:庚烷/

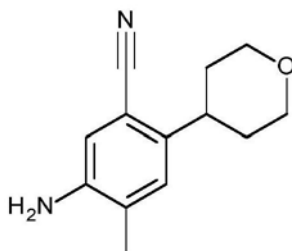
EtOAc,梯度从100:0至75:25)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出0.787g的中间体258 (78%产率,白色粉末)。

[1574] 中间体259的制备:



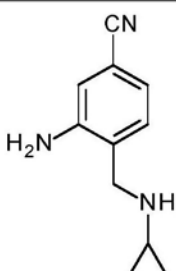
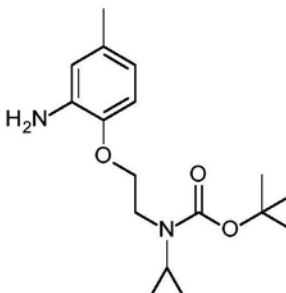
[1575] 将在EtOAc (10mL) 中的中间体258 (0.79g, 3.22mmol) 和Pd/C (10wt.%, 72.00mg, 0.067mmol) 的混合物在室温下在H₂的气氛下搅拌过夜。将混合物经硅藻土®垫过滤并蒸发至干燥以给出中间体259 (白色固体)。此残余物如此用于下个步骤中。

[1576] 中间体260的制备:



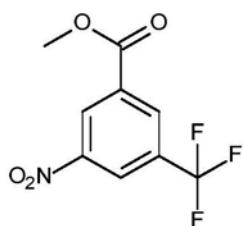
[1577] 将在EtOH (11.5mL) 中的中间体259 (0.70g, 3.27mmol) 和Pd/C (10wt.%, 174.00mg, 0.16mmol) 的混合物在室温下在H₂的气氛下搅拌过夜。将混合物经硅藻土®垫过滤。将有机层蒸发以给出512mg的中间体260 (72%产率, 90%纯度, 基于LC/MS, 白色固体)。

[1578] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体259的类似方法由各自起始材料开始制备。与原始方法最相关的小差异在“质量”列中指示。

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 583	 从中间体 582	225	93
中间体 626	 从中间体 625	500 用 EtOAc 作为溶剂 的方法	78

[1580] 实例A47

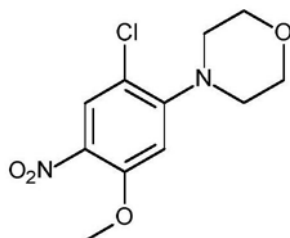
[1581] 中间体267的制备:



[1582] 在室温下,将AcCl (19.5mL) 逐滴添加至3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸 (19.50g, 83.00mmol) 在MeOH (195mL) 中的溶液中并搅拌18h。将所得混合物在真空下浓缩,用10%的K₂CO₃溶液洗涤,用DCM萃取两次,经MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩以给出19g的中间体267 (92%产率)。

[1583] 实例A48

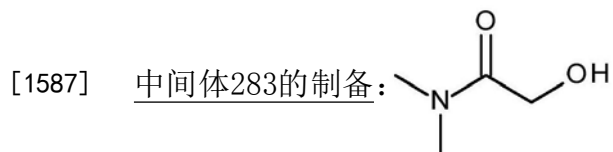
[1584] 中间体278的制备:



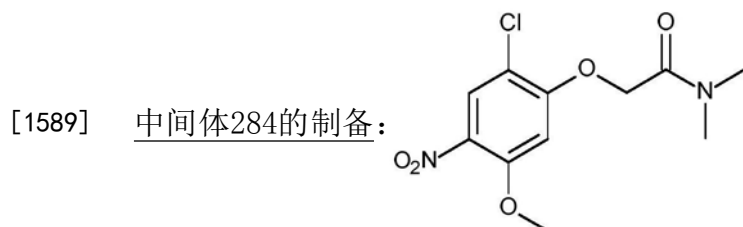
[1585] 将在DMF (10mL) 中的1-溴-2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯 (1.00g, 3.75mmol)、吗啉 (395.00μL, 4.12mmol)、K₂CO₃ (1.04g, 7.51mmol) 的混合物搅拌并在80℃下加热持续18h。添加另外的吗啉 (35.00μL, 0.40mmol) 并将该反应混合物在80℃下搅拌并加热另外的23h。将该反应混合物添加至冰/水中并搅拌以给出黄色沉淀物。将其过滤出,用水和EtO₂洗涤,经

MgSO₄干燥并在真空中浓缩以给出黄色固体。将滤液进一步用EtOAc萃取(两次)并将合并的有机物相继地用水和饱和的盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。将溶剂在真空中去除以给出棕色固体(100mg),将其与沉淀物合并并藉由硅胶柱层析(80g硅胶筒,流动相:环己烷/EtOAc(含有0-40%EtOAc))进行纯化以给出703mg的中间体278(69%产率,黄色固体)。

[1586] 实例A49

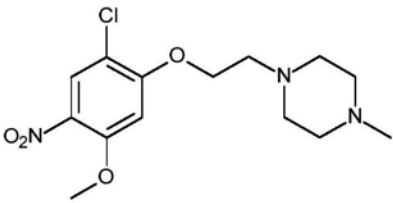


[1588] 将乙醇酸乙酯(0.91mL,9.61mmol)溶解在二甲胺(40%,在水中)(10mL)中并将所得混合物在室温下搅拌18h。将反应在减压下蒸发。将残余物吸收在EtOH中并在减压下蒸发(两次)以给出无色油。将残余物(950mg)藉由硅胶柱层析(SiO₂,25g,流动相DCM/MeOH,梯度从100:0至95:5)进行纯化。将含有产物的级分合并并在减压下蒸发以给出576mg的中间体283(58%产率,无色油)。



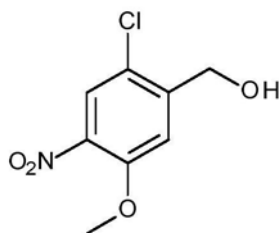
[1590] 向中间体283(376.00mg,3.65mmol)在THF(20mL)中的溶液中分部分添加NaH(60%,分散在矿物油中)(145.92mg,3.65mmol)并将所得混合物在室温下在N₂下搅拌30min。添加中间体86(0.50g,2.43mmol)并将所得混合物搅拌1h。将反应用1M水性NH₄Cl淬灭并用EtOAc萃取三次。将有机层分离,合并,经Na₂SO₄干燥并在减压下蒸发。将残余物藉由硅胶柱层析(SiO₂,40g,流动相:DCM/MeOH,梯度从100:0至95:5)进行纯化。将含有产物的级分合并并在减压下蒸发以给出619mg的中间体284(88%产率,灰白色固体)。

[1591] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体284的类似方法从各起始材料开始制备。

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体321	 从中间体86和1-(2-羟基乙基)-4-甲基哌嗪	344 (43%纯度, 基于LC/MS) 黄色固体	72

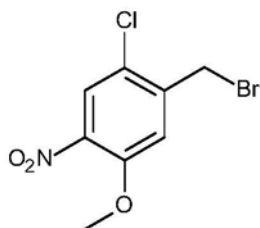
[1593] 实例A50

[1594] 中间体294的制备:



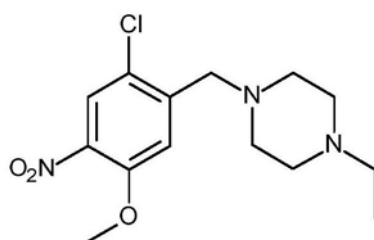
[1595] 将3-甲氧基-4-硝基-苯基-甲醇(1.00g, 5.46mmol)和NCS(1.14g, 8.54mmol)在CH₃CN(10mL)中的悬浮液在80℃下加热2h。将该反应混合物在真空中浓缩并将残余物藉由硅胶柱层析(SiO₂, 流动相: 环己烷/EtOAc, 梯度从1:0至1:1)进行纯化。收集希望的级分以得到1.093g的中间体294(89%产率, 黄色固体)。

[1596] 中间体295的制备:



[1597] 在N₂气氛下在0℃下, 将中间体294(0.60g, 2.76mmol)、CBr₄(1.19g, 3.59mmol)、PPh₃(0.94g, 3.59mmol)和THF(5.5mL)的搅拌的混合物温至室温并搅拌30min。将该混合物用水稀释并用DCM萃取。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析(SiO₂, 流动相: 环己烷/EtOAc, 梯度从1:0至0:1)进行纯化。收集希望的级分以得到714mg的中间体295(95%产率, 灰白色固体)。

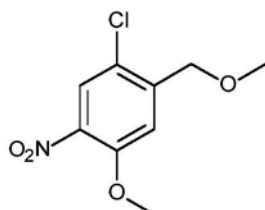
[1598] 中间体296的制备:



[1599] 将中间体295(0.41g, 1.45mmol)、1-乙基哌啶(0.41ml, 3.20mmol)、K₂CO₃(0.44g, 3.20mmol)和DMF(6mL)的搅拌的混合物在80℃下搅拌30min。将混合物冷却至室温并在水和EtOAc之间分段。将有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析(SiO₂, 流动相: 戊烷和EtOAc(1:1至0:1), 随后是DCM和MeOH(1:0至9:1))进行纯化。收集希望的级分以得到421mg的中间体296(92%产率, 黄色油)。

[1600] 实例A51

[1601] 中间体299的制备:

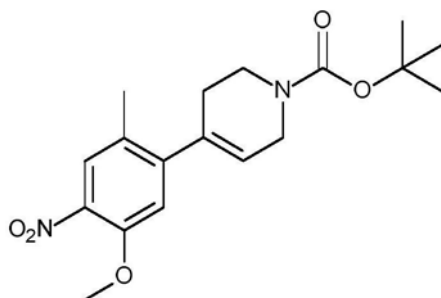


[1602] 在Ar气氛下, 向中间体294(100.00mg, 0.46mmol)和Cs₂CO₃(0.450g, 1.38mmol)在THF(0.5mL)和DMF(0.5mL)的混合物中的搅拌的悬浮液中添加碘甲烷(286μL, 4.60mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌18h。将该反应混合物在EtOAc和水之间分段。将水性层用EtOAc

萃取。将合并的有机萃取物用饱和的盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析(SiO_2 , 12g硅胶筒,流动相:环己烷/ EtOAc ,梯度从100:0至70:30)进行纯化。收集希望的级分以给出39mg的中间体299 (36%产率,非常淡的黄色固体)。

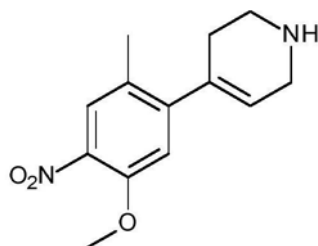
[1603] 实例A52

[1604] 中间体316的制备:



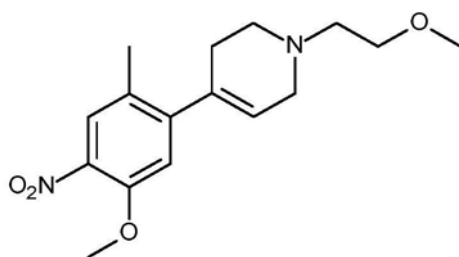
[1605] 将5-溴-4-甲基-2-硝基苯甲醚 (60.00mg, 0.24mmol) 和N-Boc1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸皮那醇酯 (202.00mg, 0.65mmol) 在1,4-二氧六环 (5mL) 中的溶液藉由将Ar在10mL螺旋盖反应小瓶中鼓泡通过搅拌的溶液脱气10min。添加新制备的2M水性碳酸钠 (0.50ml, 1.0mmol), 藉由鼓泡 N_2 通过搅拌的溶液脱气15min, 随后添加催化剂[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷 (20.00mg, 0.027mmol) 复合物。将反应小瓶在Ar下密封, 将混合物加热至100℃ (加热块温度) 持续16h。将混合物冷却至室温, 用 EtOAc (50mL) 和水 (25mL) 稀释。分离水性层并进一步用 EtOAc (25mL) 萃取。将合并的有机层用水 (25mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 通过硅藻土®垫过滤并蒸发以给出红色胶。此残余物藉由硅胶柱层析(SiO_2 , 4g, 50 μm 筒, 流动相:环己烷/ EtOAc , 1CV 100%环己烷, 然后线性梯度从1:0至0:1)进行纯化。将希望的级分合并, 并蒸发以给出94mg的中间体316 (定量的产率, 红色玻璃)。

[1606] 中间体317的制备:



[1607] 将中间体316 (850.00mg, 2.40mmol) 和TFA (1.90mL, 24.80mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液在室温下搅拌6h。将该反应混合物藉由离子交换层析 (50g Isololute SCX-2筒, 流动相: DCM/ MeOH , 梯度从1:0 (200mL), 1:1 (100mL) 至0:1 (50mL) 直接进行纯化。更换接收烧瓶, 用2M氨在 MeOH (150mL) 中的溶液从柱上释放产物。将所得红色产物溶液蒸发至干燥以给出566mg的中间体317 (93%产率, 红色无色玻璃)。

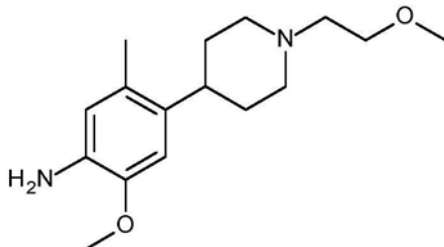
[1608] 中间体318的制备:



[1609] 将中间体317 (566.00mg, 2.28mmol)、2-溴-1-甲氧基乙烷 (520.00 μL , 2.77mmol) 和DIEA (1.20mL, 7.01mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液在室温下搅拌18h。该反应不完全, 再次分部

分添加260 μ L (2.77mmol) 的2-溴-1-甲氧基乙烷并继续搅拌另外的7h。然后,将该混合物在室温下放置过周末。然后将该反应混合物用DCM (20mL) 稀释并藉由离子交换层析 (50g Isolute SCX-2筒,流动相:DCM/MeOH,梯度从1:0 (100mL), 1:1 (100mL) 至0:1 (50mL) 直接进行纯化。更换接收烧瓶并将筒用2M氨在MeOH中的溶液洗提以释放呈红色溶液的产物。将溶剂蒸发并将粗产物藉由硅胶柱层析 (SiO_2 , 12g, 15 μ m SiO_2 筒,流动相:DCM/MeOH,梯度从100:0至95:5) 进行纯化。将相关级分合并,并蒸发以给出461mg中间体318 (66%产率,淡黄色胶)。

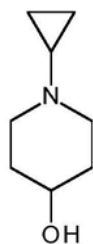
[1610] 中间体319的制备:



[1611] 将中间体318 (461.00mg, 1.51mmol) 和Pd/C (10wt.%, 100mg) 在DCM (15mL) 和MeOH (5mL) 中的悬浮液在室温下在 H_2 气氛下搅拌1h。该反应混合物通过硅藻土[®]垫过滤并在真空中浓缩。将残余物再悬浮于具有Pd/C (10wt.%, (100mg)) 的DCM (15mL) 和MeOH (5mL) 中,并在 H_2 气氛下再搅拌另外的72h。将反应混合物通过硅藻土[®]垫过滤并在真空中浓缩以给出420mg中间体319 (定量产率,黄色油)。

[1612] 实例A53

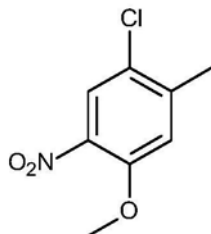
[1613] 中间体334的制备:



[1614] 在0 $^{\circ}$ C下在Ar下,将 NaBH_4 (0.54g, 14.36mmol) 分部分添加至N-环丙基-4-哌啶 (1.00g, 7.18mmol) 在DCM (33mL) 和MeOH (3.3mL) 的混合物中的溶液中。将混合物搅拌1h并允许温至室温。然后,将淡黄色混合物倾倒入1M NaOH (20mL) 中并分离各相。将水性相用二氯甲烷 (2x 20mL) 萃取。将合并的有机层藉由穿过相分离筒并将溶剂在减压下蒸发以获得1.25g的中间体334 (黄色油)。将残余物如是用于下个步骤中。

[1615] 实例A54

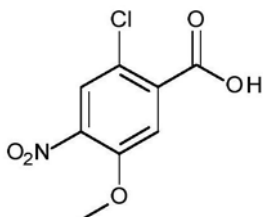
[1616] 中间体348的制备:



[1617] 在0 $^{\circ}$ C下,将NaH (60%,分散在矿物油中) (1.28g, 31.99mmol) 分部分添加至4-氯-3-甲基-6-硝基苯酚 (5.00g, 26.66mmol) 在DMF (60mL) 中的溶液中并将混合物在此温度下搅拌15min。添加碘甲烷 (1.83mL, 29.33mmol) 并将混合物温至室温并搅拌24h。该反应混合物

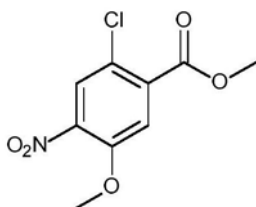
在EtOAc和水之间分段。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析(Si-PPC,80g,流动相:环己烷/EtOAc,梯度从1:0至4:1)进行纯化。收集希望的级分并在真空下浓缩以给出4.09g的中间体348(76%产率,淡黄色固体)。

[1618] 中间体349的制备:



[1619] 将中间体348(4.00g,19.80mmol)和KMnO₄(6.27g,39.70mmol)在蒸馏水(400mL)中的悬浮液在回流下加热24h。添加第二部分KMnO₄(6.27g,39.70mmol)并继续加热另外的24h。然后,将该反应将混合物冷却至0℃并用用浓缩的HCl酸化至pH 2。将水性层用EtOAc萃取若干次。将有机层经MgSO₄干燥并在真空下浓缩。将残余物用DCM吸收并将沉淀物过滤以得到1.81g的中间体349(23%产率,基于60%的纯度,藉由¹H NMR评估)。将中间体349直接用于下个步骤中而未经任何进一步纯化。

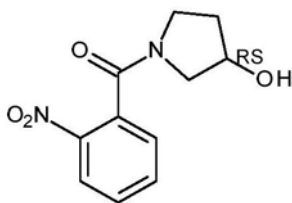
[1620] 中间体350的制备:



[1621] 将中间体349(1.81g,4.69mmol)溶解在MeOH(90mL)中。然后添加浓缩的H₂SO₄(1.81mL)并将所得混合物在回流下加热18h。然后将反应将混合物冷却至室温,与另一批次(从498mg的中间体349)混合在水和EtOAc之间分段。将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析(不规则SiO₂,80g,流动相:庚烷/EtOAc,80:20)进行纯化。将含有产物的级分混合并将溶剂浓缩以得到830mg的中间体350(77%产率)。

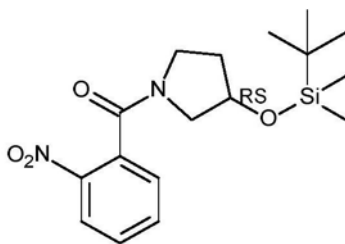
[1622] 实例A55

[1623] 中间体358的制备:



[1624] 将2-硝基苯甲酸(1.00g,5.98mmol)、3-吡咯醇(727.00μL,8.97mmol)、HATU(3.40g,8.97mmol)和TEA(2.50mL,17.95mmol)在在DCM/THF(40mL,1:1,v/v)的混合物中的混合物在室温下搅拌2h。该反应混合物用DCM稀释并倾倒入10%水性K₂CO₃溶液中。将有机层倾析,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物(2.6g)藉由硅胶柱层析(不规则SiO₂,24g,流动相:NH₄OH/MeOH/DCM,梯度从0%NH₄OH、0%MeOH、100%DCM至1%NH₄OH、10%MeOH、90%DCM)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出2g的中间体358,将其如是用于下个步骤中。

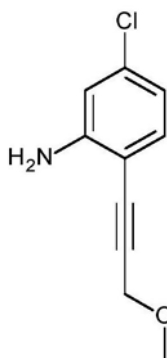
[1625] 中间体359的制备:



[1626] 将TBDMS-Cl (1.08g, 7.18mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液添加至在Me-THF (25mL) 中的中间体358 (1.41g, 5.98mmol) 和咪唑 (1.22g, 17.95mmol) 的混合物中并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。该反应混合物用DCM稀释并倾倒进水中。将有机层倾析, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 40g, 流动相: DCM/MeOH, 梯度从100:0至97:3) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出921mg的中间体359 (44%产率)。将中间体359如是用于下个步骤中。

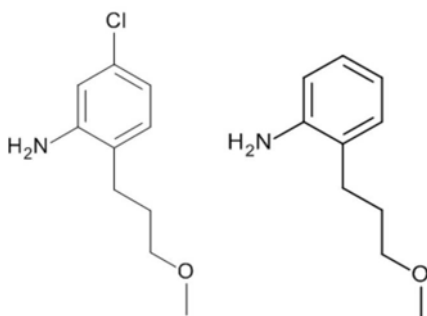
[1627] 实例A56

[1628] 中间体376的制备:



[1629] 在圆底烧瓶中, 将5-氯-2-碘苯胺 (2.00g, 7.89mmol)、甲基炔丙基醚 (1.00mL, 11.84mmol) 和TEA (1.92mL, 13.41mmol) 稀释在DMF中。将混合物脱气 (N₂鼓泡) 并添加Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0.28g, 0.39mmol) 和CuI (0.30g, 1.58mmol)。该反应混合物在室温下搅拌4h。该反应混合物在水和EtOAc之间分段。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物藉由硅胶柱层析 (不规则SiO₂, 40g, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度从90:10至80:20) 进行纯化。将产物级分浓缩以得到1.013g的中间体376 (70%产率, 橙色液体, 其静置固化)。

[1630] 中间体377和中间体378的制备:



[1631]

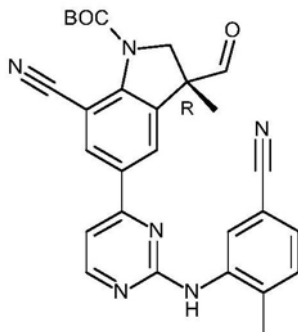
中间体377 中间体378

[1632] 在圆底烧瓶中, 将中间体376 (1.01g, 5.58mmol) 稀释在MeOH (50.8mL) 中。然后将溶液用N₂脱气并添加Pd/C (10wt. %, 0.50g, 4.74mmol)。然后将该反应混合物在1巴氢化4h。将该反应混合物经硅藻土®垫过滤并将滤液浓缩。然后, 将残余物稀释在MeOH (50mL) 中并用

N_2 脱气。添加Pd/C (10wt.%, 0.50g, 4.74mmol) 并且然后将该反应混合物在1巴氢化4h。该反应混合物经硅藻土[®]垫过滤并将滤液浓缩。将残余物藉由硅胶柱层析(不规则SiOH, 80g, 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度从95:5至80:20)进行纯化。将含有产物的级分混合并浓缩以得到336mg的中间体377和378 (21%产率, 纯度70:30, 基于NMR) 的混合物。

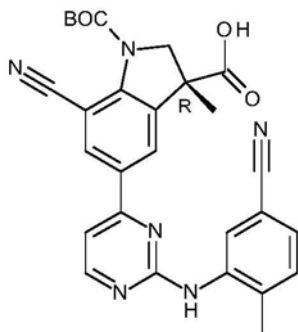
[1633] 实例A57

[1634] 中间体380的制备:



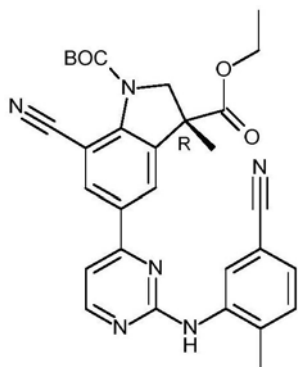
[1635] 将DCM (30mL) 冷却至-78℃并添加草酰氯 (4.53mL, 9.06mmol) 随后添加十二烷基甲基磺 (2.11g, 9.06mmol)。在30min之后, 逐滴添加中间体10R (3.00g, 6.04mmol) 在DCM (30mL) 中的悬浮液。在-78℃下, 将该反应混合物搅拌30min, 然后添加DIPEA (5.21mL, 30.21mmol)。在-78℃下, 将该搅拌继续3h并允许该反应混合物温至室温并搅拌过夜。添加稀释的 NH_4Cl 溶液并将水性层用DCM萃取两次。将合并的层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物从 Et_2O 结晶并将沉淀物过滤, 用DiPE洗涤并干燥以给出2.62g的中间体380 (87%产率)。

[1636] 中间体381的制备:

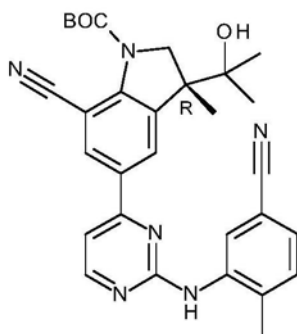


[1637] 将中间体380 (600.00mg, 1.21mmol) 溶解在叔丁基醇 (44mL) 和2-甲基-2-丁烯 (22mL) 的混合物中。然后添加蒸馏水 (44mL), 随后添加磷酸二氢钠 (2.18g, 18.20mmol) 和 NaO_2Cl (2.19g, 24.26mmol)。将悬浮液在室温下剧烈地搅拌过夜。混合物倾倒入 NH_4Cl 中并用 $EtOAc$ 萃取。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并将溶剂蒸发以给出619mg的中间体381 (100%产率)。

[1638] 中间体382的制备:



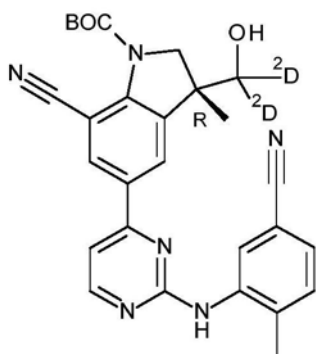
[1639] 将在DMF (14.4mL) 中的EtOH (0.28mL, 4.85mmol)、中间体381 (0.62g, 1.21mmol)、HATU (0.51mg, 1.33mmol)、DIPEA (0.52mL, 3.03mmol) 和DMAP (14.80mg, 0.12mmol) 的混合物在室温下搅拌24h。将溶液倾倒进水中并用EtOAc萃取。将有机层相继地用水和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析 (15-40 μ m, 40g, 流动相: DCM/MeOH, 梯度从100:0至98:2) 进行纯化。将纯级分合并, 并蒸发至干燥以给出239mg的中间体382 (37%产率, 98%纯度, 基于LC/MS)。



[1640] 中间体383的制备:

[1641] 在圆底烧瓶中, 将中间体382 (0.18g, 0.34mmol) 稀释在THF (33mL) 中。然后, 将溶液冷却至0℃并逐滴添加溴化甲基镁 (0.42mL, 1.36mmol)。将溶液搅拌允许温度升至室温。在室温下添加另外的溴化甲基镁 (0.42mL, 1.36mmol) 并将该反应混合物搅拌另外的2h。将混合物倾倒进NH₄Cl的饱和的水性溶液中并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂。将残余物藉由硅胶柱层析 (15-40 μ m, 24g, 流动相: DCM/MeOH, 梯度从100:0至95:5) 进行纯化。将纯级分混合并将溶剂蒸发以给出178mg的中间体383 (100%产率, 90%纯度, 基于LC/MS)。

[1642] 实例A58

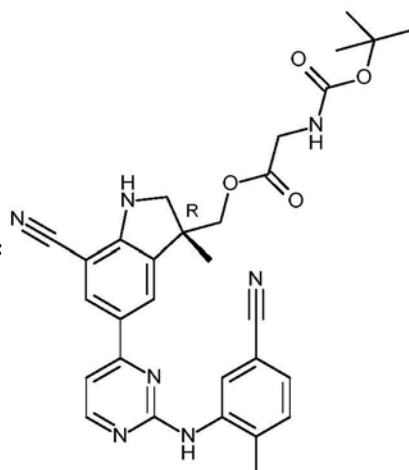


[1643] 中间体384的制备:

[1644] 在圆底烧瓶中, 将中间体382 (164.00mg, 0.30mmol) 溶解在THF (5.2mL) 中。然后, 该反应将混合物冷却至0℃并添加氘化锂铝 (34.72mg, 0.61mmol)。将该混合物在0℃下搅拌1h。该反应混合物用10%水性NaHCO₃淬灭并与另一批混合 (来自87mg的中间体382)。然后, 该混合物用EtOAc稀释。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 24g, 流动相: DCM/MeOH, 梯度从99:1至95:5) 进行纯化。将含有产物的级分混合并浓缩以得到中间体384 (168mg; 72%, 基于这两个批次)。

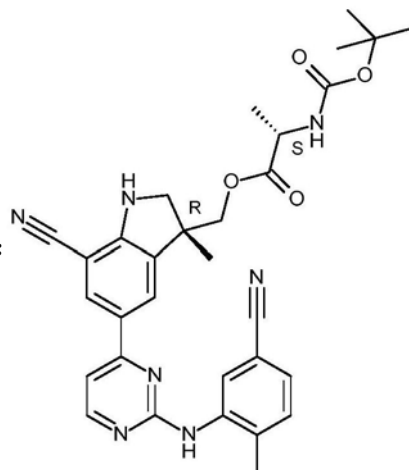
[1645] 实例A59

[1646] 中间体385的制备:



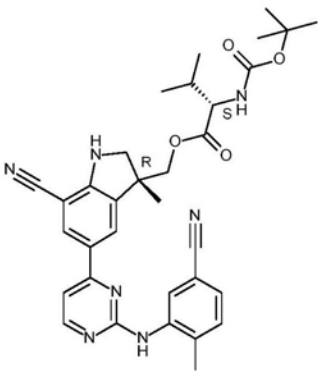
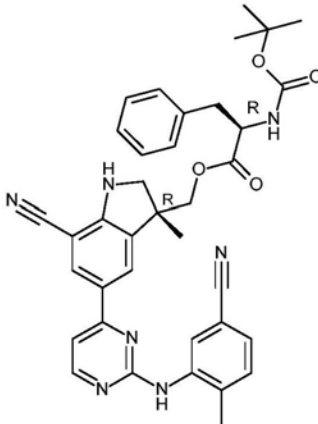
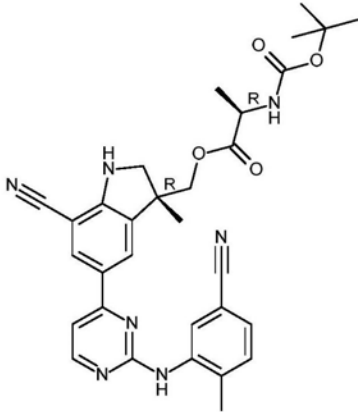
[1647] 将在DMF (120mL) 中的化合物1 (4g; 10.1mmol)、Boc-甘氨酸 (4.4g; 25.22mmol)、HATU (9.6g; 25.22mmol)、DIPEA (8.7mL; 50.45mmol) 和DMAP (67mg; 0.546mmol) 的混合物在室温搅拌18小时。将溶液倾倒进冰水中。然后, 过滤沉淀物并用水洗涤。将固体溶解在EtOAc中。将有机层用H₂O、然后盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析 (不规则SiOH, 120g; 流动相: 65% 庚烷, 5% MeOH (+10% NH₄OH), 35% AcOEt) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥产生3.57g (64%) 的中间体385。

[1648] 中间体386的制备:

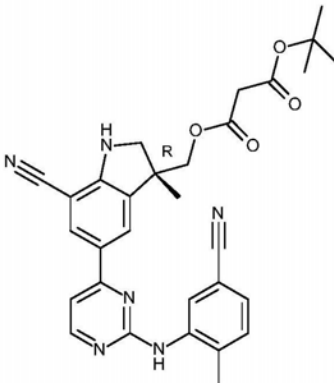


[1649] 将在DMF (63mL) 中的化合物1 (2.1g; 5.30mmol)、Boc-L-丙氨酸 (2.5g; 13.24mmol)、HATU (5g; 13.24mmol)、DIPEA (4.5mL; 26.48mmol) 和DMAP (35mg; 0.29mmol) 的混合物在室温搅拌18小时。将溶液倾倒进水中并用EtOAc萃取。将有机层用H₂O、然后盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析 (不规则SiOH, 150g; 流动相: 65% 庚烷, 5% MeOH (+10% NH₄OH), 35% AcOEt) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥产生2.73g (91%) 的中间体386。

[1650] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体385和386所报导的类似方法从各自起始材料开始制备。

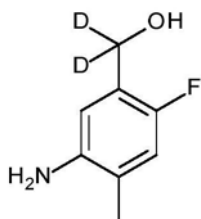
中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 387	 从化合物1和Boc-L-缬氨酸	438	58
中间体 388	 从化合物1和Boc-D-苯基丙氨酸	800	98
中间体 389		288	定量的

[1651]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
	从化合物1和Boc-D-丙氨酸		
[1652] 中间体 390	 从化合物1和3-叔丁氧基丙酸	364	54

[1653] 实例A60

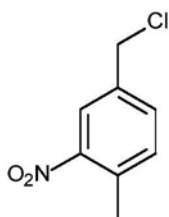
[1654] 中间体393的制备:



[1655] 在5℃下,将氘化锂铝(263mg;6.27mmol)分部分添加至甲基-5-氨基-2-氟-4-甲基苯甲酸酯(383mg;2.09mmol)在THF(20mL)中的溶液中并该反应混合物在室温搅拌5h。该反应混合物藉由添加EtOAc小心地淬灭并倾倒进冰水中。然后,添加更多的EtOAc并将有机层倾析,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并将溶剂蒸发以给出337mg(定量的)的棕色固体,将其不经进一步纯化而用于下个步骤中。

[1656] 实例A61

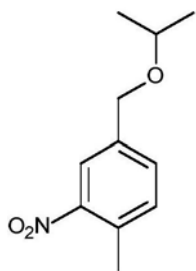
[1657] 中间体395的制备:



[1658] 将在DCM(40mL)中的4-甲基-3-硝基苄基乙醇(2.5g;14.95mmol)和亚硫酰氯(10mL)的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物在真空中蒸发。

[1659] 将粗化合物(3g)藉由硅胶柱层析(洗提液:石油醚/乙酸乙酯:10/1)进行纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发以给出呈黄色固体的2.7g(97%)的中间体395。

[1660] 中间体396的制备:

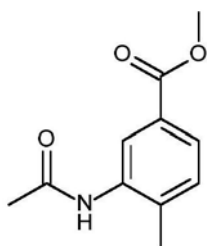


[1661] 将在异丙醇中的中间体395 (2.7g; 14.55mmol) 和异丙氧化钠 (8.63g; 105.14mmol) 的混合物在100℃下搅拌过夜。添加水 (100mL), 并将水性层用乙酸乙酯萃取 (150mL*2)。将有机层藉由盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空中蒸发。

[1662] 将粗化合物 (3g) 藉由硅胶柱层析 (洗提液: 石油醚/乙酸乙酯: 10/1) 进行纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发以给出呈澄清的油的2.1g (69%) 的中间体396。

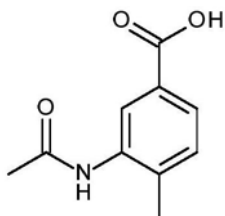
[1663] 实例A62

[1664] 中间体399的制备:



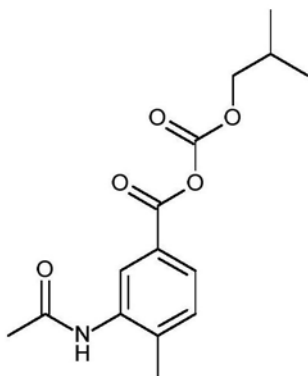
[1665] 在0℃下, 向甲基3-氨基-4-甲基苯甲酸酯 (5g; 30.27mmol) 和三乙胺 (4.59g; 45.4mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液中逐滴添加乙酰氯 (3.09g; 39.35mmol)。该反应混合物在室温搅拌过夜。添加水性饱和的NaHCO₃ (100mL) 的溶液。将混合物过滤并且将滤饼藉由水 (30mL*2) 和石油醚 (30mL*2) 洗涤。将滤饼在真空中干燥以给出呈白色固体的5.6g (88%) 的中间体399。

[1666] 中间体400的制备:



[1667] 在室温下, 向中间体399 (3.4g; 16.24mmol) 在1/2THF/水 (30mL) 的混合物中的溶液中添加氢氧化钠 (3.25g; 81.2mmol)。将混合物在室温搅拌24小时并倾倒入水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 的混合物中。分离水性层并藉由HCl (12M) 酸化直至pH=2。将沉淀的固体过滤并干燥以得到呈白色固体的2.7g (86%) 中间体400。

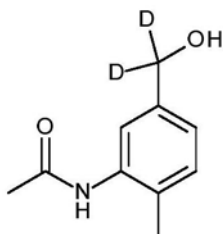
[1668] 中间体401的制备:



[1669] 在0℃下,向中间体400 (2.7g; 13.97mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中逐滴添加异丁基氯甲酸酯 (2.3g; 16.8mmol)。然后在0℃下,添加DIPEA (5.42g; 41.93mmol) 并将混合物在0℃下搅拌2小时。

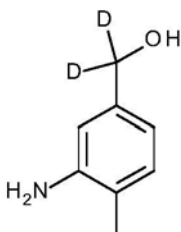
[1670] 混合物用乙酸乙酯 (30mL) 稀释并将有机层用水 (15mL*3) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩以得到呈浅黄色固体的3.87g (94%) 的中间体401。

[1671] 中间体402的制备:



[1672] 在0℃下,向中间体401 (2g; 6.82mmol) 在氘化的甲醇 (50mL) 中的溶液中缓慢添加硼氢化钠 (1.43g; 34.1mmol)。将该混合物在室温下搅拌30min。将混合物浓缩并将残余物藉由硅胶柱层析 (洗提液: 石油醚/乙酸乙酯: 从100:0至0:100) 进行纯化。收集含有产物的级分并将溶剂蒸发以得到呈白色固体的988mg (80%) 的中间体402。

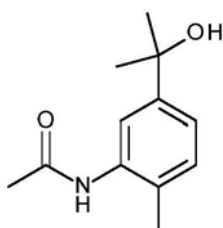
[1673] 中间体403的制备:



[1674] 将在4/1甲醇/水 (20mL) 的混合物中的中间体402 (980mg; 5.41mmol) 和氢氧化钠 (18.2g; 324.45mmol) 的混合物在90℃下搅拌48小时。将混合物浓缩, 用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (15mL*3) 萃取。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩以得到呈浅黄色固体的650mg (86%) 的中间体403。

[1675] 实例A63

[1676] 中间体405的制备:

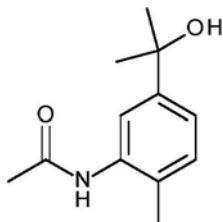


[1677] 在-78℃在 N_2 下,向中间体399 (1g; 4.82mmol) 在THF (30mL) 中的溶液中逐滴添加溴

化甲基镁 (3M, 在 Et_2O ; 8.04mL; 24.13mmol)。该反应混合物在室温下搅拌过夜。添加 NH_4Cl (60mL) 的饱和溶液并将该反应混合物用乙酸乙酯萃取 (50mL*3)。将有机层藉由盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中蒸发以给出粗化合物。

[1678] 将该粗化合物 (0.9g) 藉由硅胶柱层析 (洗提液: 石油醚/乙酸乙酯: 1/3) 进行纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发以给出呈白色固体的700mg (70%) 的中间体405。

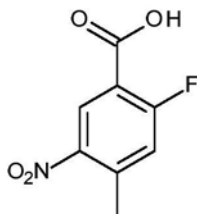
[1679] 中间体406的制备:



[1680] 中间体406按照一种与用于制备中间体403的方法类似的方法从中间体405开始制备 (490mg; 89%; 黄色固体)。

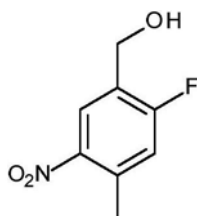
[1681] 实例A64

[1682] 中间体408的制备:



[1683] 在 0°C 下, 经3分钟向2-氟-4-甲基苯甲酸 (1g; 6.5mmol) 在硫酸 (15mL) 中的溶液中逐滴添加新制备的C (0.415mL) 和B (0.44mL; 10.5mmol) 的混合物。将混合物在 0°C 下搅拌3h并小心地添加至66mL的冰/冰水中。将所得混合物搅拌1小时。将获得的沉淀物过滤并在真空下在 50°C 下干燥以给出呈白色固体的1.26g (98%) 的中间体408。

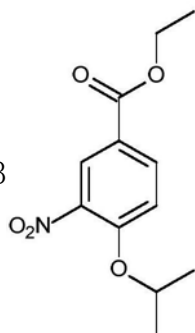
[1684] 中间体409的制备:



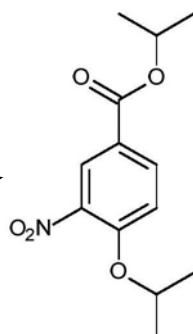
[1685] 将中间体408 (1.26g; 6.32mmol) 溶解在THF (15.7mL) 中。在 0°C 下逐滴添加硼烷-THF复合物 (1M; 19mL; 19mmol)。将混合物在 50°C 下搅拌过夜。将混合物用60mL的饱和的水性 NaHCO_3 淬灭并用乙酸乙酯萃取 (80mL*3)。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥并过滤。在真空下将溶剂去除以给出呈黄色固体的1.17g (100%) 的中间体409。

[1686] 实例A65

[1687] 中间体413



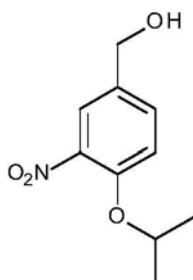
[1688] 和中间体414的制备



[1689] 在0℃下,将双(三甲基硅基)胺基钠(28.15mL;28.15mmol)逐滴添加至异丙醇(2.15mL;28.15mmol)和THF(150mL)的溶液中并将反应搅拌10分钟。在0℃下,将所得溶液添加至乙基-4-氟-3-硝基苯甲酸酯(4g;18.76mmol)在THF(50mL)中的溶液中,并将该反应混合物搅拌过夜。添加水(80mL)并将混合物用乙酸乙酯萃取(100mL*3),经硫酸钠干燥,过滤并蒸发以给出黄色固体。

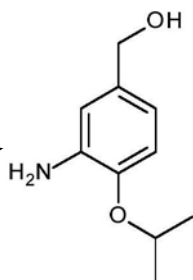
[1690] 将残余物藉由快速硅胶柱层析(洗提液:石油醚/乙酸乙酯从100/0至60/40)进行纯化。收集含有产物的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出呈黄色固体的中间体413和414的未确定的3.2g混合物。

[1691] 中间体415的制备:



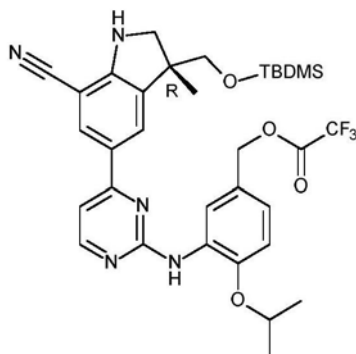
[1692] 在0℃下,将氢化锂铝(0.7g;18.44mmol)添加至中间体413和414(3.2g)在THF(60mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜。在0℃下,添加水(0.49mL),随后添加10%水性NaOH溶液(0.49mL)和额外的水(1.47mL)。将混合物经MgSO₄干燥,过滤并将滤液在真空下浓缩。将残余物藉由快速硅胶柱层析(洗提液:石油醚/乙酸乙酯从100/0至60/40)进行纯化。收集含有产物的级分并将溶剂在真空下浓缩至干燥以给出呈黄色油的420mg(32%)的中间体415。

[1693] 中间体416的制备

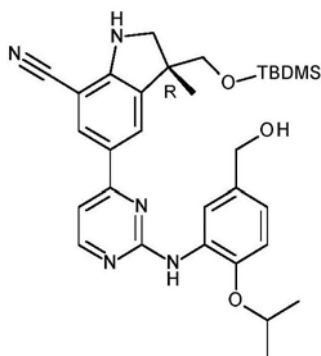


[1694] 将在甲醇(10mL)中的中间体415(500mg; 2.37mmol)的混合物在室温下氢化(15Psi),用在活性炭上的铂作为催化剂。在 H_2 (3当量)吸收之后,将混合物在室温下搅拌过夜。将催化剂过滤出并将滤液蒸发以给出呈棕色油的400mg(93%)的中间体416。

[1695] 中间体418的制备:



[1696] 向中间体417(340mg; 0.41mmol)在DCM中的溶液中添加三氟乙酸(0.8mL; 10.45mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后倾倒入水(15mL)中并用饱和的水性 Na_2CO_3 将pH调节至10。将混合物用DCM萃取(30mL*3),将经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并蒸发以给出呈黄色固体的420mg(59%)的中间体418。

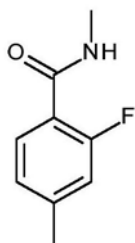


[1697] 中间体419的制备:

[1698] 将在甲醇(5mL)中的中间体418(400mg; 0.36mmol)和碳酸钾(178.5mg; 1.29mmol)的混合物在80℃下搅拌30min。将悬浮液通过硅藻土垫过滤,将其用EtOA洗涤(10mL*3)。将合并的滤液浓缩至干燥以给出呈黄色油的320mg(95%)的中间体419。

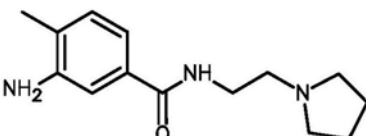
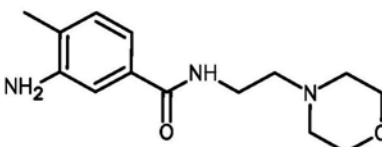
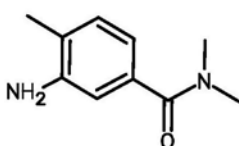
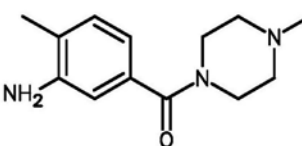
[1699] 实例A66

[1700] 中间体420的制备:

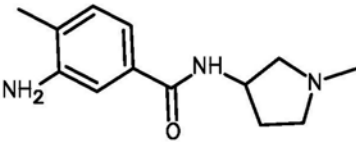
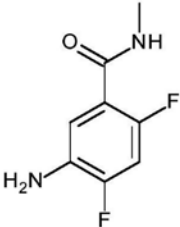
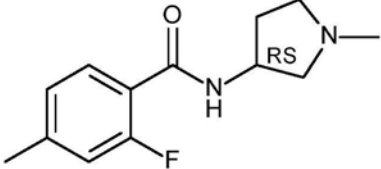
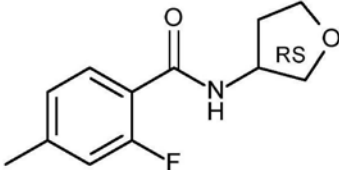
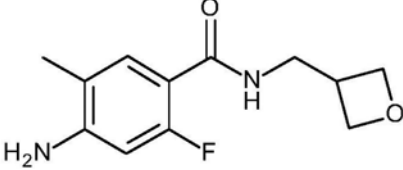


[1701] 将此反应在5g的2-氟-4-甲基苯甲酸上进行两次。将2-氟-4-甲基苯甲酸(5g; 32.4mmol)、HATU(13.6g;35.7mmol)和DIPEA(12.3mL;71.4mmol)的混合物在DCM(129mL)中搅拌30min并添加甲基胺(17.8mL g;35.7mmol)。将混合物在室温下搅拌5h。将该混合物蒸发。将残余物藉由硅胶层析(15-40 μ m,120g,洗提液:庚烷/EtOAc:80/20至10/90)进行纯化。将纯级分混合并将溶剂蒸发以给出9.07g(84%)的中间体420。

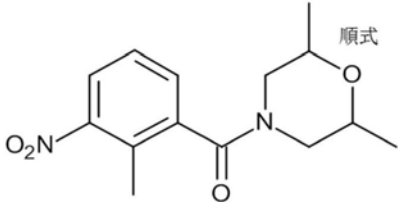
[1702] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体420所报导的类似方法从各自的起始材料开始制备。与现有程序最相关的小差异在“质量”栏中指出

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体432	 从3-氨基-4-甲基苯甲酸和 1-(2-氨基乙基)吡咯烷	288	36
中间体434	 从3-氨基-4-甲基苯甲酸和 2-(4-吗啉基)乙基胺	126	12
中间体436	 从3-氨基-4-甲基苯甲酸和 二甲基胺	700	100
中间体438	 从3-氨基-4-甲基苯甲酸和	1530	100

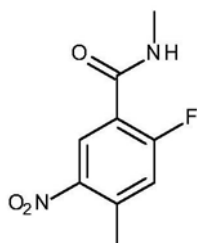
[1703]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
	2-(4-吗啉基)乙基胺.		
中间体441	 从3-氨基-4-甲基苯甲酸和1-甲基吡咯烷-3-胺	441 用2.5当量的COMU代替1.1当量的HATU的方法	53
中间体443	 来自2-氟-4-甲基苯甲酸和甲基胺	356	66
中间体445	 来自2-氟-4-甲基苯甲酸和1-甲基吡咯烷-3-胺	773	100
中间体450	 来自2-氟-4-甲基苯甲酸和3-氨基四氢呋喃盐酸盐	554	77
中间体495		900	76

[1704]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
	来自氧杂环丁烷-3-基甲胺 和中间体494		
[1705] 中间体521a	 来自2-甲基-3-硝基苯甲酸 和顺式-2,6-二甲基吗啉	1500	98

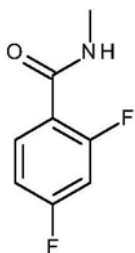
[1706] 中间体421的制备:



[1707] 在5℃下,经3分钟(冰浴)将在硫酸(4mL)中的发烟硝酸(3.3mL;79.28mmol)的混合物逐滴添加至中间体420(9g;53.83mmol)在硫酸(120mL)中的溶液中[无放热]。将该反应混合物在5℃下搅拌3小时并用冰/冰-水(500mL)在0-5℃下谨慎地淬灭。将该混合物剧烈地搅拌1h。将沉淀物过滤,用冰-水(3x 300mL)洗涤并干燥。将获得的固体用DCM溶解并将有机层经MgSO₄干燥,过滤并将溶剂蒸发以给出呈白色固体的10.47g(92%)的中间体421。

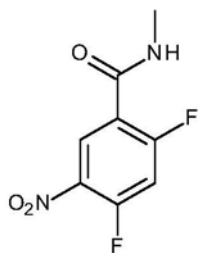
[1708] 实例A67

[1709] 中间体424的制备:



[1710] 将在DCM(50mL)中的2,4-二氟苯甲酸(2g;12.65mmol)、HATU(5.3g;13.915mmol)和DIPEA(4.8mL;27.83mmol)的混合物搅拌30min并添加在THF(7mL;13.915mmol)中的2N甲基胺。将该反应混合物在室温搅拌18小时,倾倒进水中并用DCM萃取。将有机层倾析,通过chromabond®过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH,40g;梯度:20% EtOAc、80%庚烷至40% EtOAc、60%庚烷)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥产生1.68g(77%)的中间体424。

[1711] 中间体425的制备:



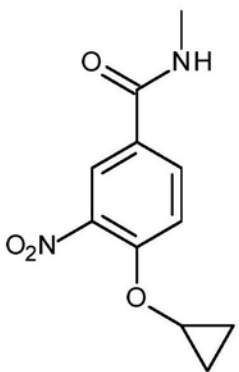
[1712] 在5℃下,将在浓缩的硫酸(1mL)中的发烟硝酸(0.6mL;14.456mmol)的混合物逐滴添加至中间体424(1.68g;9.816mmol)在浓缩的硫酸(21mL)中的溶液中。将该反应混合物在5℃下搅拌4小时并倾倒入冰水中。将悬浮液在室温下搅拌30min并将沉淀物过滤,用水洗涤并干燥产生1.38g(65%)的中间体425。

[1713] 下表中的中间体藉由使用与用于制备中间体425所报导的类似方法从各自的起始材料开始制备。

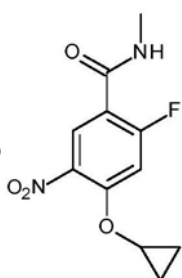
[1714]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体446	从中间体445	638	70
中间体451		426	65

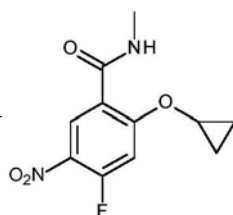
[1715]

	从中间体450		
中间体489		354	53
	从中间体488		

[1716] 中间体426

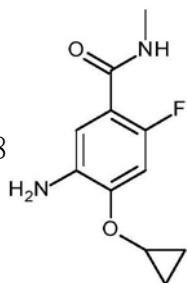


[1717] 和中间体427的制备

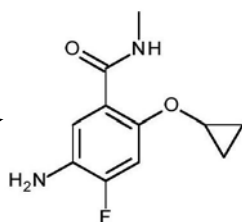


[1718] 将在1,4-二氧六环(15mL)中的中间体425(1.15g;5.32mmol)、环丙醇(337μL;5.32mmol)和碳酸铯(3.5g;10.64mmol)的混合物在80℃下加热1小时。该反应混合物冷却至室温,并用DCM稀释。将有机层用水洗涤,通过chromabond®过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH,50g;流动相:梯度从20%EtOAc/80%庚烷至40%EtOAc、0%庚烷)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产生的中间体426和427的860mg(63%)混合物(直接用于下个步骤而未经任何进一步纯化)。

[1719] 中间体428



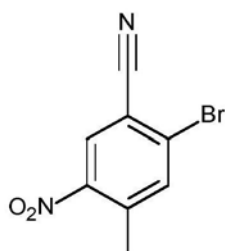
[1720] 和中间体429的制备



[1721] 将在乙醇 (22mL) 和水 (5.6mL) 中的中间体426和427 (860mg; 3.38mmol)、铁粉末 (945mg; 16.91mmol) 和氯化铵 (724mg; 13.53mmol) 的混合物在70℃下加热1小时。该反应将混合物冷却至室温,用DCM稀释,经硅藻土[®]过滤并用10%水性K₂CO₃溶液碱化。将有机层倾析,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥产生791mg的中间体428和429的混合物(直接用于下个步骤)。

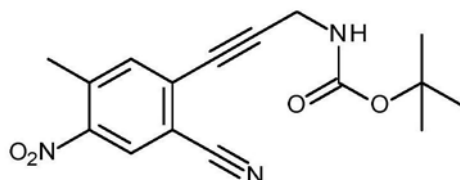
[1722] 实例A68

[1723] 中间体455的制备:



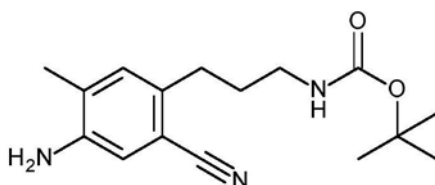
[1724] 在0℃下,向2-溴-4-甲基苯甲腈 (4.0g; 20.40mmol) 在硫酸 (6mL) 中的溶液中添加在硫酸 (18mL) 中的硝酸钾 (2.063g; 20.40mmol)。在0℃下搅拌1.5小时之后,将该反应混合物倾倒入500mL的冰水中。藉由过滤收集沉淀物并用大量水洗涤。将沉淀物干燥以给出4.5g (91%) 的中间体455。

[1725] 中间体456的制备:



[1726] 将在1,4-二氧六环 (8.8mL) 中的中间体455 (500mg; 2.07mmol)、N-boc-炔丙基胺 (483mg; 3.11mmol)、三-叔丁基膦 (0.0287mL; 0.122mmol)、二异丙胺 (0.33mL; 2.41mmol)、碘化铜(I) (4.7mg; 0.024mmol) 和二氯双(三苯基膦) 钯 (57mg; 0.081mmol) 的混合物用N₂吹扫三次并在45℃下加热1h。将混合物倾倒入冰中并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。将残余物藉由硅胶层析 (80g; 15-40μm, 洗提液: 庚烷/EtOAc: 100/0至0/100) 进行纯化。将纯级分混合并将溶剂蒸发以给出0.594g (91%) 的中间体456。

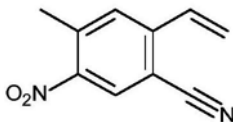
[1727] 中间体457的制备:



[1728] 将在EtOAc (11mL) 中的中间体456 (555mg; 1.76mmol) 和在活性炭 (187mg) 上的Pd (10%) 的混合物在室温下在1巴的H₂下氢化过夜。混合物经硅藻土过滤并将滤液蒸发直至干燥以给出0.352g (69%) 的中间体457。

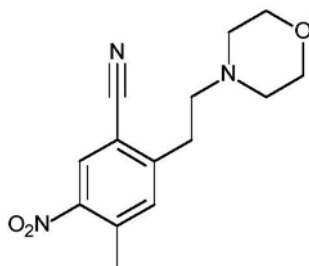
[1729] 实例A69

[1730] 中间体465的制备:



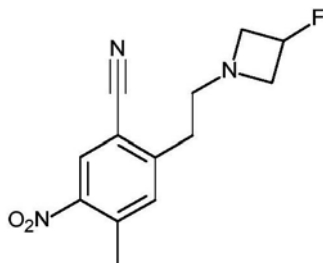
[1731] 将在2N Na_2CO_3 (1.82mL; 3.63mmol) 和1,4-二氧六环 (5.2mL) 中的中间体455 (0.5g; 2.074mmol)、2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环 (0.528mL; 3.11mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (120mg; 0.104mmol) 的混合物脱气并然后在100℃下加热过夜。将混合物倾倒入冰中并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发溶剂。将残余物藉由硅胶层析 (80g, 15-40 μm , 洗提液: 庚烷/EtOA: 100/0至0/100) 进行纯化。将纯级分混合并将溶剂蒸发以给出0.181g (46%) 的中间体465。

[1732] 中间体466的制备:



[1733] 在密封的管中,将在MeOH (4.7mL) 中的中间体465 (250mg; 1.33mmol) 和吗啉 (821mg; 6.64mmol) 的混合物在60℃下搅拌1h。混合物倾倒入冰中并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发溶剂。将残余物藉由硅胶层析 (15-40 μm , 24g, 洗提液: DCM/MeOH: 100/0至95/50) 进行纯化。将纯级分合并,并将溶剂蒸发以给出0.329g (90%) 的中间体466。

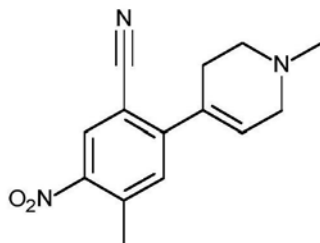
[1734] 中间体469的制备:



[1735] 使用与用于制备中间体466的方法类似的方法,从中间体465和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐开始,制备中间体469 (247mg; 67%)。

[1736] 实例A70

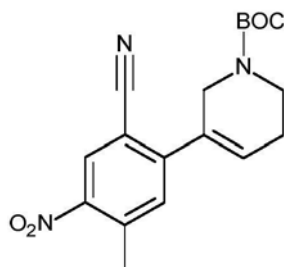
[1737] 中间体472的制备:



[1738] 将在1,4-二氧六环 (7mL) 和水 (4mL) 中的中间体455 (500mg; 2.07mmol)、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸皮那醇酯 (509mg; 2.28mmol) 和磷酸钾 (881mg; 41.5mmol) 的混合物用 N_2 脱气。添加1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯钯(ii)二氯甲烷 (17mg; 0.0207mmol) 并将该反应混合物在120℃下使用功率输出范围从0至400W的单一模式微波(微波反应器引发者

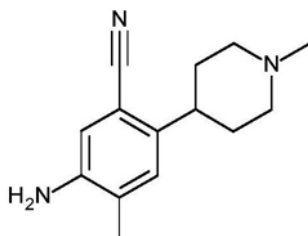
60(拜泰齐(Biotage) Initiator EXP 60)) 加热15min。将混合物倾倒进水中并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH,80g;流动相:DCM/MeOH:100/0至95/5)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥以给出0.515g (96%)的中间体472。

[1739] 中间体475的制备:



[1740] 中间体475 (1.45g; 93%) 藉由使用与用于制备中间体472的方法相同的方法从中间体455和叔丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯开始合成。

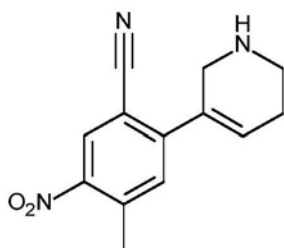
[1741] 中间体473的制备:



[1742] 在2巴的H₂下在室温下在活性炭上10%钯(54.8mg)的存在下,将的中间体472 (0.478mg; 1.86mmol) 在MeOH (21.9mL) 中的溶液氢化过夜。将混合物经硅藻土过滤,并将滤液蒸发。将残余物藉由硅胶层析(40g, 15-40μm, 洗提液:DCM/MeOH:100/0至90/10)进行纯化、将含有产物的级分混合并将溶剂蒸发以给出0.155g (36%)的中间体473。

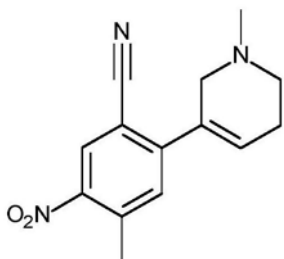
[1743] 实例A71

[1744] 中间体476的制备:



[1745] 将TFA (4.4mL; 58mmol) 添加至中间体475 (1.45g; 4.22mmol) 在DCM (22mL) 中的溶液中并将混合物搅拌30mins,然后倾倒入冰中,用K₂CO₃碱化并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂产生0.89g (87%)的中间体476。

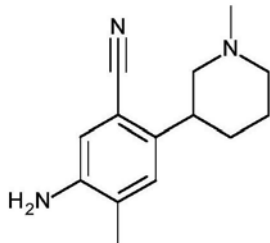
[1746] 中间体477的制备:



[1747] 将甲醛 (0.54mL; 7.24mmol) 添加至中间体476 (0.873g; 3.59mmol) 和乙酸钠

(0.295g; 3.6mmol) 在 MeOH (30mL) 和 DCM (15mL) 中的溶液中并将该混合物在室温下搅拌 5 分钟。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (1.53g; 7.19mmol) 并将混合物搅拌 1h。将混合物倾倒入冰中, 用 K_2CO_3 碱化并用 DCM 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发溶剂。将残余物藉由硅胶层析 (15-40 μ m, 80g, 洗提液: DCM/MeOH: 100/0 至 90/10) 进行纯化。将纯级分混合, 并将溶剂蒸发以给出 1.15g (99%) 的中间体 477。

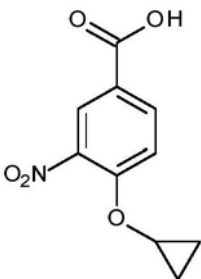
[1748] 中间体 478 的制备:



[1749] 中间体 478 (1.04g; 84% 的纯度, 基于 LC/MS) 系藉由使用与用于制备中间体 473 的方法不同的类似方法, 由中间体 477 开始合成的。

[1750] 实例 A72:

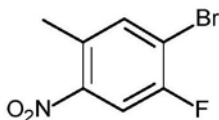
[1751] 中间体 488 的制备:



[1752] 将在浓缩的 HCl (11mL) 中的中间体 40 (575mg; 2.816mmol) 的混合物在 100℃ 下加热 5 小时。该反应混合物冷却至室温, 倾倒入冰冷水中并用 Et_2O 萃取。将有机层倾析, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发至干燥产生 632mg 的中间体 488。

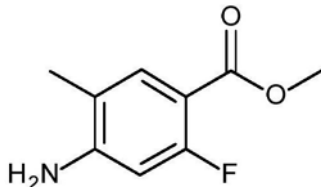
[1753] 实例 A73:

[1754] 中间体 492 的制备:



[1755] 在温度低于 5℃ 下, 将硝酸钾 (2.46g; 0.024mol) 在浓缩的硫酸 (36mL) 中的溶液逐滴添加至 3-溴-4-氟甲苯 (2.52mL; 0.02mol) 在浓缩的硫酸 (4mL) 中的溶液中。将混合物在 5℃ 下搅拌 2 小时, 然后倾倒入冰水中。将获得的沉淀物过滤并干燥产生 3.94g (84%) 的中间体 492。

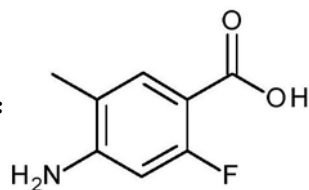
[1756] 中间体 493 的制备:



[1757] 向用 N_2 吹扫的高压锅 (300mL) 中添加在 MeOH (117mL) 中的中间体 492 (2.93g; 12.5mmol)。添加三乙胺 (3.58mL; 25mmol), 然后添加 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (II) (0.615g; 0.751mmol)。将高压锅吹扫, 并将混合物在 30 巴的一氧化碳下在 90℃ 下搅拌过夜。将混合物蒸发。将残余物藉由硅胶层析 (15-40 μ m, 90g, 洗提液: 庚烷/EtOAc: 100/0 至

0/100) 进行纯化。将纯级分混合并将溶剂蒸发以给出1.22g (28%) 的中间体493。

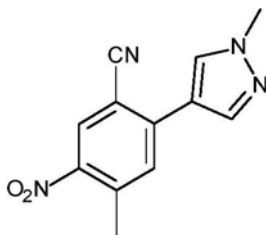
[1758] 中间体494的制备:



[1759] 将氢氧化锂 (0.9g; 21.4mmol) 在水 (4.4mL) 中的溶液添加至中间体494 (0.982g; 5.36mmol) 在THF (47mL) 中的溶液中。该反应混合物回流过夜。混合物倾倒入冰中, 用3N水性HCl酸化并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并将溶剂蒸发产生907mg的中间体494 (直接用于下个步骤中)。

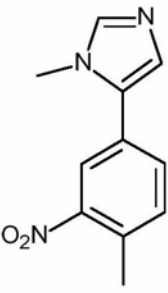
[1760] 实例A74:

[1761] 中间体497的制备:



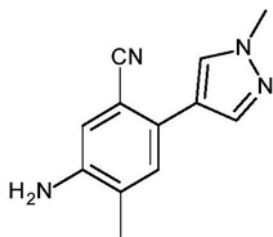
[1762] 在密封的管内, 将2-溴-4-甲基-5-硝基-苯甲腈 (1.0g; 4.15mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (1.29g; 6.22mmol) 和K₃PO₄ (2.64g; 12.44mmol) 在1,4-二氧六环 (30.8mL) 和蒸馏水 (9.7mL) 中的溶液用N₂吹扫。添加PdCl₂dppf (340mg; 415μmol), 将该反应混合物再次用N₂吹扫并在80℃下加热18h。将该反应混合物倾倒入K₂CO₃的水性溶液中并用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发直至干燥。将残余物藉由硅胶层析 (不规则SiOH, 40g; 流动相: 梯度从0% EtOAc、100% 庚烷至40% EtOAc、60% 庚烷) 进行纯化。收集级分并蒸发至干燥产生800mg (80%) 的中间体497。

[1763] 下表中的化合物使用对于中间体497所述的类似方法从各自的起始材料开始制备。

中间体编号	结构	量	产率
中间体498	 从5-溴-1-甲基-1H-咪唑和4,4,5,5-四甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-1,3,2-二氧硼戊环	170 mg	52%

[1764]

[1765] 中间体499:



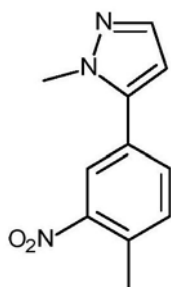
[1766] 将在MeOH(8.3mL)中的中间体497(800mg;3.30mmol)和Pd/C(10%wt;176mg)的混合物在室温下在1大气压的H₂下搅拌过夜。该反应混合物经硅藻土®过滤并将滤液蒸发至干燥产生700mg的中间体499。

[1767] 使用与用于制备中间体499所述的类似方法,由各自的起始材料开始,制备下表中的化合物。

中间体编号	结构	量	产率
中间体500	从中间体498	147 mg	100%
[1768] 中间体500B	从中间体500A	700 mg	93%
中间体501	从2-(4-甲基-3-硝基苯基)-1H-咪唑	1.4 g	87%

[1769] 实例A75:

[1770] 中间体500A:

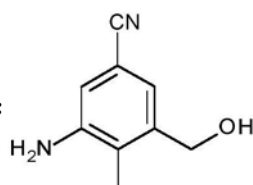


[1771] 将在DMF (19mL) 中的2-硝基-4-溴甲苯 (1g; 4.629mmol)、1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸 (874mg; 6.94mmol)、 K_2CO_3 (1.024g; 7.406mmol)、 $PdCl_2dppf$ (339mg; 0.463mmol) 的混合物在85℃下搅拌18h。该反应混合物蒸发。将残余物用EtOAc溶解。将有机层用水然后盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发至干燥。

[1772] 将残余物藉由硅胶层析 (流动相: 梯度从0% EtOAc、100% 庚烷至30% EtOAc、70% 庚烷) 进行纯化。收集级分并蒸发至干燥产生870mg (87%) 的中间体500A。

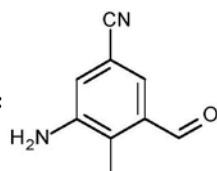
[1773] 实例A76

[1774] 中间体510:



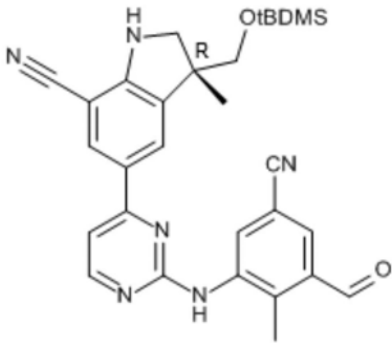
[1775] 在0℃下, 将1M氢化锂铝在THF (1.5mL; 1.56mmol) 中的溶液逐滴添加至3-氨基-5-氰基-2-甲基-苯甲酸甲基酯 (297mg; 1.56mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌3小时。该反应混合物倾倒入冰的水中并用EtOAc萃取。将有机层倾析, 用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发至干燥产生216mg (85%) 的中间体510。

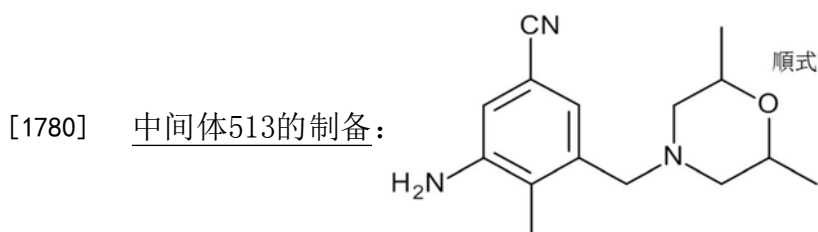
[1776] 中间体512:



[1777] 将在1,4-二氧六环 (20mL) 中的中间体510 (341mg; 2.10mmol) 和二氧化锰 (913mg; 10.51mmol) 的混合物在100℃下加热6小时。该反应混合物冷却至室温, 用DCM稀释, 通过硅藻土®垫过滤并蒸发至干燥产生300mg (89%) 的中间体512, 将其直接在下个步骤中使用。

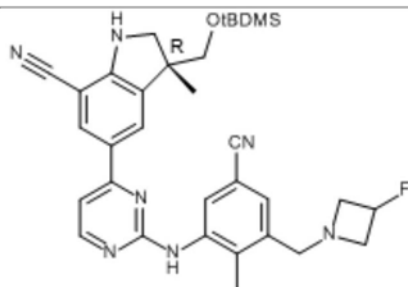
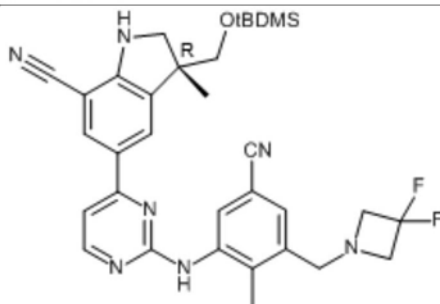
[1778] 使用与用于制备中间体512所述的类似方法, 由各自的起始材料开始, 制备下表中的化合物。与原始方法最相关的小差异在“量”列中指示

中间体编号	结构	量	产率
[1779] 中间体 515	 从中间体 511	120 mg 方法修改: 18h@100°C	42%



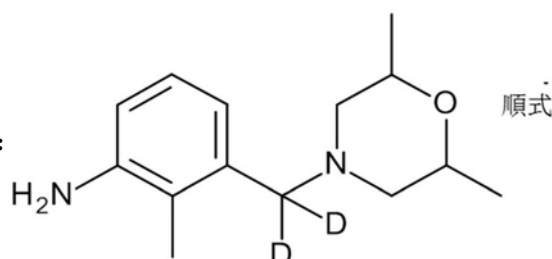
[1781] 将中间体512 (551mg; 3.44mmol)、顺式-2,6-二甲基吗啉 (847μL; 6.88mmol) 和AcOH (387μL; 6.76mmol) 在DCM (20mL) 中的混合物在室温下搅拌1小时。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (1.45g; 6.88mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过周末。该反应混合物倾倒入10% K₂CO₃水性溶液中并用DCM萃取。将有机层倾析, 通过chromabond®过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由层析 (不规则SiOH, 24g; 流动相: 梯度从20% EtOAc、80% 庚烷至40% EtOAc、60% 庚烷) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥产生632mg (52%, 纯度73%, 基于LC/MS) 的中间体513, 将其直接在下个步骤中使用。

[1782] 使用与用于制备中间体513所述的类似方法, 由各自的起始材料开始, 制备下表中的化合物。

中间体编号	结构	量	产率
中间体 516	 从中间体515和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐	100 mg	55%
中间体 517	 从中间体515和3,3-二氟氮杂环丁烷	106 mg 纯度 81% (LCMS)	31%

[1784] 实例A77

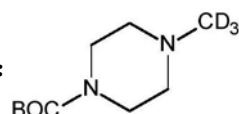
[1785] 中间体519的制备:



[1786] 在5℃下,将氘化锂铝(203mg;4.832mmol)分部分添加至中间体521b(400mg;1.61mmol)在THF(16mL)中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌3天。将该反应混合物藉由添加EtOAc小心地淬灭并倾倒进冰水中并添加更多的EtOAc。将有机层倾析,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH,12g;流动相:梯度从0%MeOH、100%DCM至5%MeOH、95%DCM)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥产生286mg(75%)的中间体519。

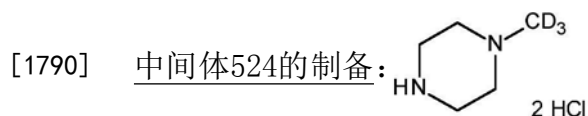
[1787] 实例A78

[1788] 中间体523的制备:



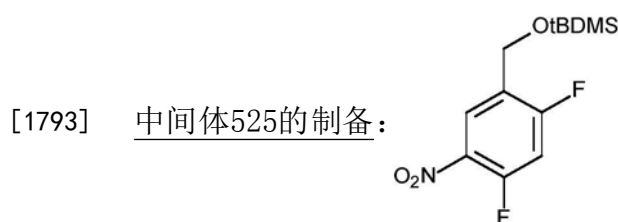
[1789] 将在ACN(200mL)中的1-boc-哌嗪(5g;26.845mmol)、碘甲烷-D₃(1.7mL;26.845mmol)和碳酸钾(11g;80.54mmol)的混合物在85℃下加热18h。将悬浮液过滤并将难

溶解材料用EtOAc洗涤。将合并的滤液蒸发至干燥。将残余物用DCM吸收并将难溶解材料过滤。将滤液浓缩并藉由硅胶层析(不规则SiOH, 40g; 流动相: 梯度从5% MeOH, 95% DCM至10% MeOH、90% DCM) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥产生3.25g (59%) 的中间体523。



[1791] 将4N HCl在1,4-二氧六环(11mL; 44.27mmol)中的溶液添加至中间体523(3g; 14.757mmol)在ACN(70mL)中的溶液中并将该反应混合物搅拌18小时。将沉淀物过滤,用ACN然后Et₂O洗涤并干燥产生2.54g (98%) 的中间体524。

[1792] 实例A79

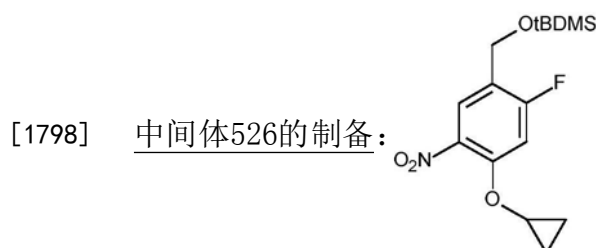


[1794] 在5℃下,将氯叔丁基二甲基硅烷(391mg; 2.59mmol)在DCM(1.7mL)中的溶液逐滴添加至2,4-二氟-5-硝基-苯甲醇(490mg; 2.59mmol)和Et₃N(720μL; 5.18mmol)在DCM(3mL)中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。

[1795] 可替代地,使用从2,4-二氟-5-硝基-苯甲醇(500mg; 2.644mmol)和三氟甲磺酸叔丁基二甲基硅基酯(0.607mL; 2.64mmol)开始的相同条件进行相同的反应,

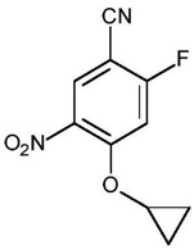
[1796] 将两种反应混合物合并用于后处理:

[1797] 添加DCM并将悬浮液倾倒入饱和的水性NH₄Cl溶液中。将有机层倾析,用水然后用10%水性K₂CO₃饱和的水性NH₄Cl溶液洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH, 40g; 流动相: 梯度从10% EtOAc、90% 庚烷至30% EtOAc、70% 庚烷)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥产生858mg的中间体525(定量的)。

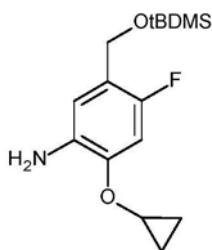


[1799] 在1,4-二氧六环(9.5mL)中的中间体525(858mg; 2.83mmol)、环丙醇(717μL; 11.3mmol)和碳酸铯(1.84g; 5.66mmol)的混合物在100℃下加热2h。该反应混合物100℃下加热过夜,冷却至室温并用DCN稀释。添加水并将该反应混合物用DCM萃取(三次)。将合并的有机层用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH, 40g; 流动相: 梯度从10% EtOAc、90% 庚烷至20% EtOAc、80% 庚烷)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥产生581mg (60%) 的中间体526。

[1800] 使用与用于制备中间体526所述的类似方法,由相应的起始材料开始制备下表中的中间体。与原始方法最相关的小差异在“产率”列中指示

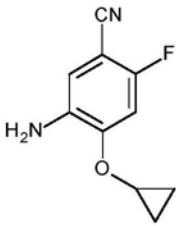
中间体编号	结构	量	产率
[1801] 中间体 529	 来自2,4-二氟-5-硝基苯甲腈	790 mg	65% 方法修改: 1h@80°C

[1802] 中间体527的制备:



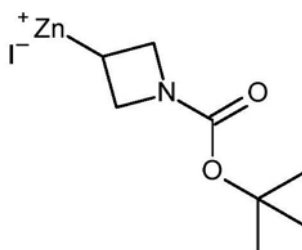
[1803] 将在EtOH (10mL) 和蒸馏水 (2.5mL) 中的中间体526 (527mg; 1.543mmol)、铁粉末 (431mg; 7.717mmol) 和NH₄Cl (330mg; 6.174mmol) 的混合物在70°C下加热1小时。将该反应将混合物冷却至室温,用DCM稀释,经硅藻土[®]过滤并用10%水性K₂CO₃溶液碱化。将有机层倾析,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥产生485mg (定量的) 的中间体527,直接用于下个步骤而未经任何进一步的纯化。

[1804] 使用与用于制备中间体527所述的类似方法,由相应的起始材料开始,制备下表中的中间体。

中间体编号	结构	量	产率
[1805] 中间体 530	 从中间体529	670 mg	98%

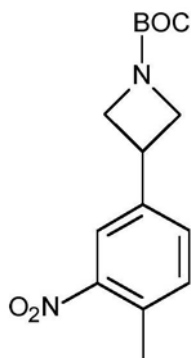
[1806] 实例A80

[1807] 中间体532的制备:



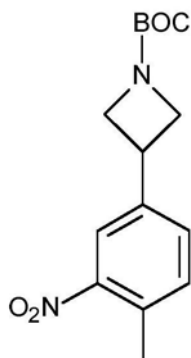
[1808] 在干燥烧瓶内在 N_2 下,将锌(4.05g;62mmol)悬浮在干二甲基乙酰胺(200mL)中。将悬浮液温至 $65^{\circ}C$,并且然后添加二溴乙烷(0.45g;2.39mmol)和氯三甲基硅烷(0.207g;1.91mmol),并且然后在 $65^{\circ}C$ 下搅拌0.5小时。在 $65^{\circ}C$ 下,逐滴添加在二甲基乙酰胺(100mL)中的1-叔丁氧基羰基-3-碘氮杂环丁烷(13.5g;47.68mmol)并将该反应混合物在室温下搅拌1小时。将粗产物直接用于下个反应步骤而不经后处理和纯化。

[1809] 中间体533的制备:



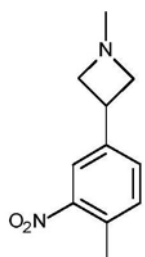
[1810] 在 N_2 下,将在二甲基乙酰胺(300mL)中的4-溴-1-甲基-2-硝基苯(6.06g;28.08mmol),中间体532(16.62g;47.68mmol)、Pd(dppf) Cl_2 ·DCM(703mg;0.86mmol)和碘化铜(I)(323.7mg;1.7mmol)的混合物在 $90^{\circ}C$ 下搅拌过夜。添加水(900mL)并将该反应混合物用乙酸乙酯萃取(600mL*2)。将有机层合并,用水、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中蒸发。将粗中间体(8g)藉由硅胶柱层析(洗提液:石油醚/乙酸乙酯=3/1)进行纯化。将含有产物的级分混合并在真空中蒸发以给出呈黄色油的5g的中间体533(61%)。

[1811] 中间体534的制备:



[1812] 将中间体533(5g;17.1mmol)和在二氧六环(50mL;200mmol)中的4M HCl在二氧六环(20mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物在真空中蒸发以给出3.91g的粗中间体534,将其直接用于下个步骤中而未经任何进一步的纯化。

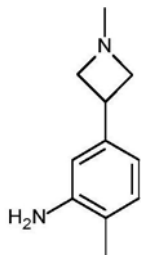
[1813] 中间体535的制备:



[1814] 将在MeOH(150mL)中的中间体534(3.9g;17.10mmol)、多聚甲醛(3g;102.62mmol)和乙酸钠(1.4g;17.10mmol)的混合物在室温下搅拌2小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(21.7g;102.62mmol)并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物缓慢地用饱和

的水性 NaHCO_3 溶液(400mL)碱化并用DCM萃取(2X 300mL)。将有机层藉由盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(流动相:石油醚/EtOAc (1/2))进行纯化。将希望的级分蒸发至干燥产生1.58g (45%)的中间体535。

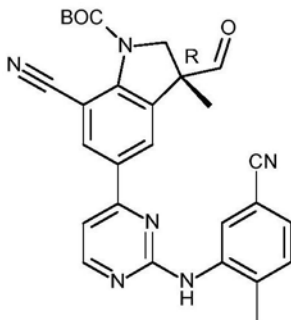
[1815] 中间体536的制备:



[1816] 将中间体535 (1.58g; 7.66mmol) 溶解在THF (20mL)、MeOH (10mL) 和蒸馏水 (10mL) 中。添加铁粉末 (2.1g; 38.35mmol) 和 NH_4Cl (2g; 38.30mmol)。该反应混合物回流过夜,通过硅藻土®过滤并用80mL的EtOAc/MeOH (8/1) 的混合物洗涤。将滤液蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(流动相:EtOAc/MeOH (5/1)) 进行纯化。将希望的级分蒸发至干燥产生880mg (65%)的中间体536。

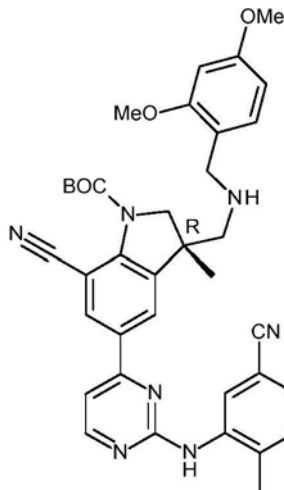
[1817] 实例A81

[1818] 中间体380的替代制备:

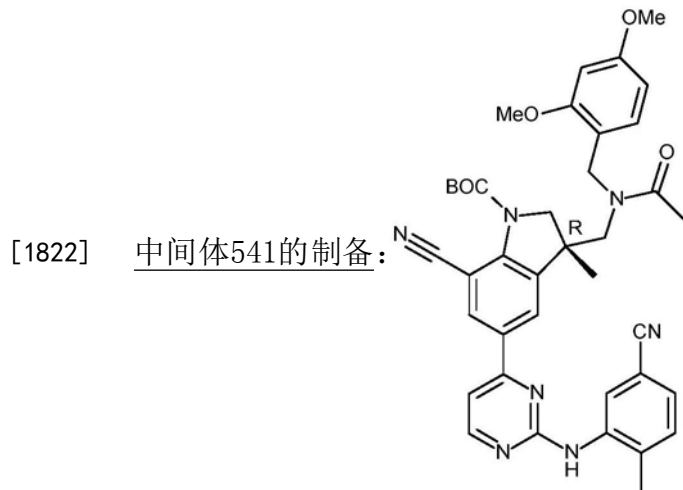


[1819] 将DCM (5mL) 冷却至 -78°C 并添加草酰氯 (3mL; 6.04mmol), 随后添加DMSO (865 μL ; 12.1mmol)。在30min之后,逐滴添加中间体10R (2g; 4.03mmol) 在DCM (15mL) 中的悬浮液。该反应混合物在 -78°C 下搅拌30min,然后添加DIPEA (4.1mL; 24.17mmol)。在 -78°C 下,将搅拌继续3小时并允许该反应混合物温至室温并搅拌30min,添加稀释的水性 NH_4Cl 溶液并将水性层用DCM萃取(两次)。将合并的层经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物从 Et_2O 结晶并将沉淀物过滤,用DiPE洗涤并干燥产生2g的中间体380。

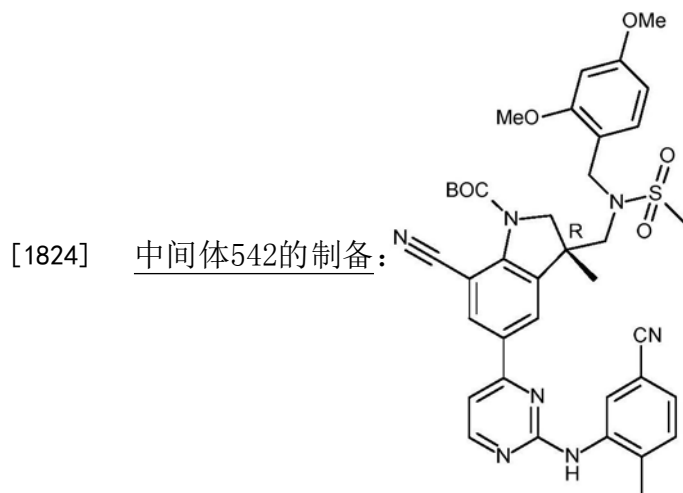
[1820] 中间体540的制备:



[1821] 将中间体380 (2g; 4.044mmol)、2,4-二甲氧基苄基胺 (3.6mL; 24.26mmol) 和AcOH (1.4mL; 24.26mmol) 在DCE (100mL) 中的溶液搅拌3小时并添加NaBH(OAc)₃ (8.5g; 40.44mmol)。该反应混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和的水性NaHCO₃溶液并将水性层用DCM萃取。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH, 80g; 流动相: 梯度从40%EtOAc、60%庚烷至2%MeOH、60%EtOAc、40%庚烷) 进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产生1g (38%) 的中间体540和855mg的中间体380。



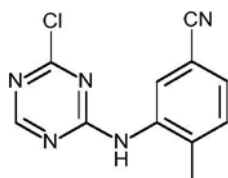
[1823] 将在THF (10mL) 中的中间体540 (500mg; 0.77mmol)、乙酰氯 (66μL; 0.93mmol) 和Et₃N (215μL; 1.55mmol) 的混合物在室温下搅拌18小时。该反应混合物倾倒入10%K₂CO₃水性溶液中并用DCM萃取。将有机层倾析, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH, 24g; 流动相: 梯度从0%MeOH、100%DCM至6%MeOH、94%DCM) 进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产生540mg (定量的) 的中间体541。



[1825] 将在THF (8mL) 中的中间体540 (415mg; 0.64mmol)、甲烷磺酰基氯 (74μL; 0.96mmol) 和Et₃N (223μL; 1.61mmol) 的混合物在室温下搅拌18小时。该反应混合物倾倒入10%K₂CO₃水性溶液中并用DCM萃取。将有机层倾析, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH, 40g; 流动相: 0.1%NH₄OH、99.5%DCM、0.5%MeOH) 进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产生318mg (68%) 的中间体542。

[1826] 实例A82

[1827] 中间体543的制备:

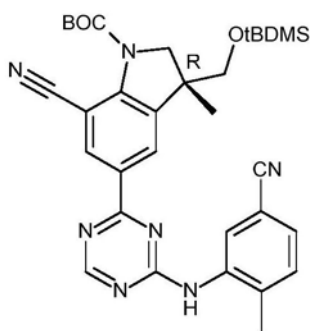


[1828] 将DIPEA (1mL; 5.8mmol) 添加至3-氨基-4-甲基苯甲腈 (661mg; 5mmol) 和2,4-二氯-1,3,5-三吡 (750mg; 5mmol) 在ACN (30mL) 中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂藉由蒸发去除并将残余物在水和EtOAc之间分段。将有机层倾析, 用水然后盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析 (不规则SiOH; 流动相: 梯度从0%EtOAc、100%石油醚至50%EtOAc、50%石油醚) 进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产生700mg (57%) 的中间体543。

[1829] 使用与用于制备中间体243所述的类似方法, 从相应的起始材料开始制备下表中的中间体。与原始方法最相关的小差异在“量”列中指示

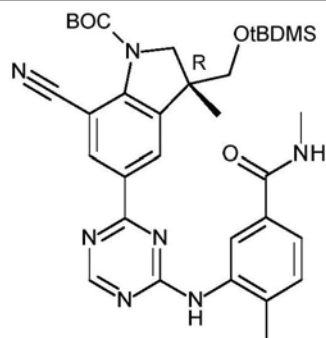
中间体编号	结构	量	产率
[1830] 中间体546	从3-氨基-N,4-二甲基苯甲酰胺和2,4-二氯-1,3,5-三吡	740 mg 用丙酮作为溶剂代替ACN的方法	40%

[1831] 中间体544的制备:

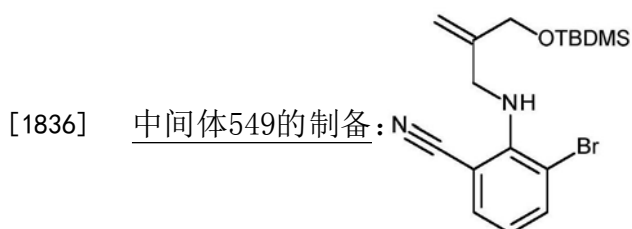


[1832] 将中间体5R (1.58g; 3mmol)、中间体243 (663mg; 2.7mmol) 和水性2M NaHCO₃ (6mL; 12mmol) 在1,4-二氧六环 (24mL) 中的溶液中用N₂吹扫。添加PdCl₂dppf (219mg; 0.3mmol), 该反应混合物用N₂再次吹扫并在80℃下加热10h。该反应混合物倾倒入水中并且用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发直至干燥。将残余物藉由硅胶层析 (不规则SiOH; 流动相: 梯度从0%EtOAc、100%石油醚至50%EtOAc、50%石油醚) 进行纯化。收集级分并蒸发至干燥产生600mg (32%) 的中间体544。

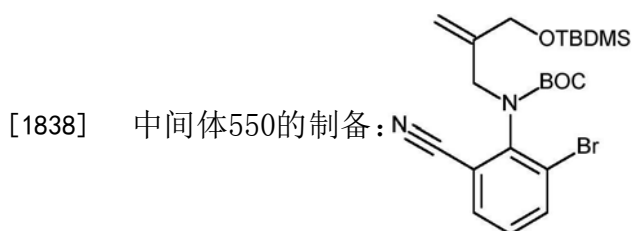
[1833] 使用与用于制备中间体544所述的类似方法, 从相应的起始材料开始, 制备下表中的中间体。

中间体编号	结构	量	产率
[1834] 中间体 547	 从中间体 5R 和 中间体 546	560 mg	46%

[1835] 实例A83



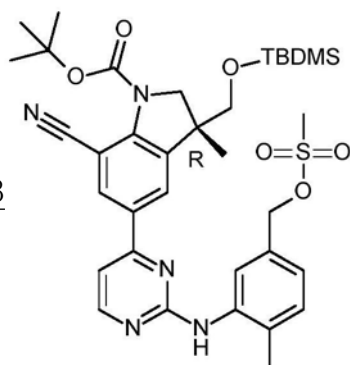
[1837] 向2-氨基-3-溴苯甲腈 (30.0g) 在THF (240mL) 中的溶液中添加叔丁醇钠 (1.1当量) 并将混合物在-5℃至5℃下搅拌1小时。然后逐滴添加中间体3a在THF (85.0g) 中的溶液并将混合物搅拌2-4小时,藉由高效液相色谱 (HPLC) 监测转化。然后逐滴添加水 (210mL) 并将该混合物浓缩以去除大多数的THF。然后添加庚烷 (300mL) 并将混合物搅拌30min。在相分离之后,将有机层用水 (210mL) 洗涤,浓缩至2-3体积并通过硅胶垫 (60g) 过滤,用庚烷 (300mL) 洗涤该垫,得到63.3g的中间体549。



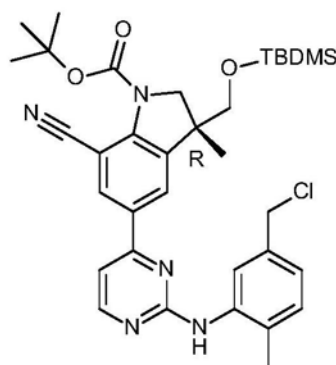
[1839] 向中间体549 (50.0g) 在干THF (500mL) 中的溶液中添加二甲基氨基吡啶 (0.5当量) 并将温度调节至65℃-70℃。然后添加二-叔丁基碳酸氢钠 (2.2当量) 并将混合物搅拌2小时藉由HPLC监测转化。添加水 (350mL) 并将混合物浓缩至350-400mL。添加庚烷 (500mL) 并将pH藉由添加20%水性AcOH调节至4-6。分离该等层并添加水 (350mL)。在用水性8%NaHCO₃ pH调节至7-8之后,将该等层分离并将有机层用水 (350mL) 洗涤并浓缩以得到64g (定量的) 的中间体550。

[1840] 实例A84

[1841] 中间体553

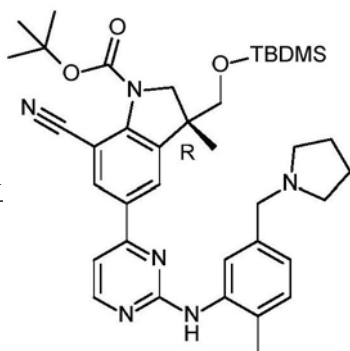


[1842] 和中间体554的制备:

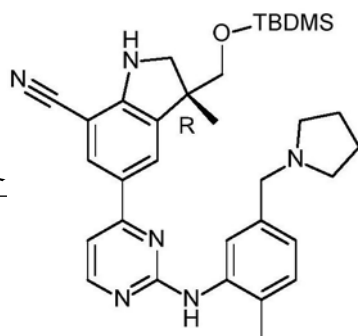


[1843] 在5℃在N₂流下,将甲烷磺酰基氯(377μL;4.87mmol)逐滴添加至中间体8(1.5g;2.44mmol)和Et₃N(848μL;6.09mmol)在DCM(24mL)中的溶液中。该反应混合物在5℃下搅拌1h,并然后在室温下搅拌2h。该反应混合物倾倒入冰水中并添加DCM。将有机层通过CHROMABOND[®]过滤并将溶剂蒸发(30℃)以给出1.86g的橙色泡沫中间体553和中间体554。将粗产物用于下个步骤中而未经进一步的纯化。

[1844] 中间体555的制备



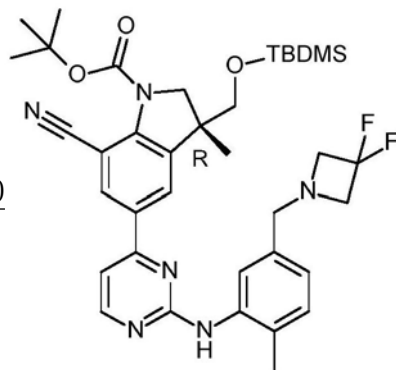
[1845] 和中间体556的制备



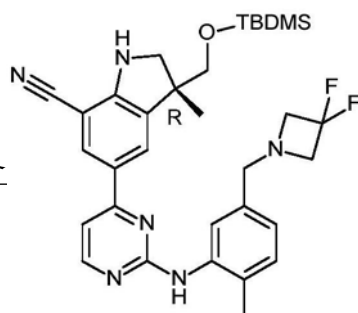
[1846] 在密封的管内,在ACN(2mL)中的中间体553和中间体554(269mg;0.39mmol)、吡咯烷(0.32mL;3.88mmol)的混合物在140℃下使用功率输出范围从0至400W的单一模式微波

(Anton Parr®) 加热1h。混合物倾倒进水和EtOAc中。将有机层用水、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物(160mg,黄色油)藉由硅胶层析(不规则裸二氧化硅40g,流动相:0.4%NH₄OH、96%DCM、4%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并将溶剂蒸发以给出59mg的中间体555(23%)以及中间体555和中间体556的39mg混合物。将两个级分合并用于下个反应步骤中。

[1847] 中间体560

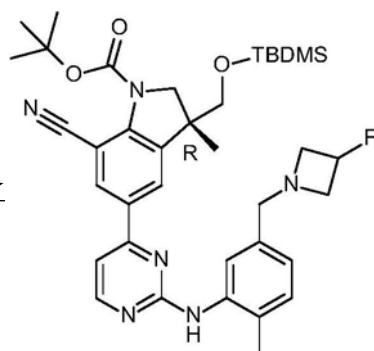


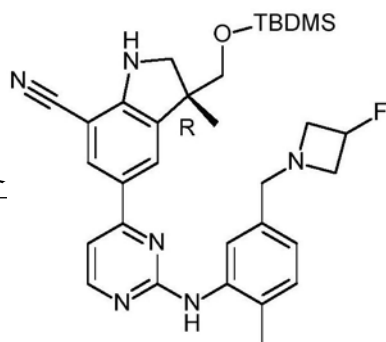
[1848] 和中间体561的制备



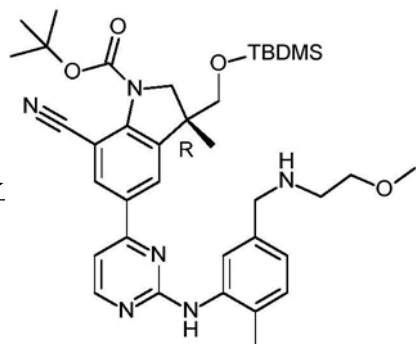
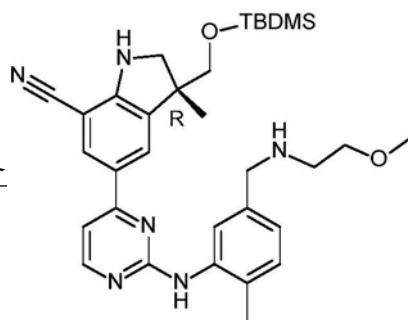
[1849] 在密封的管内,将在ACN(10mL)中的中间体553和中间体554(850mg;1.23mmol)、3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(476mg;3.68mmol)和DIPEA(844μL;4.9mmol)的混合物在140℃下使用功率输出范围从0至400W的单一模式微波(Anton Parr)加热1h(固定保持时间)。将混合物倾倒进水和EtOAc中。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物(1.05g;橙色油)藉由硅胶层析(不规则裸二氧化硅40g;流动相:99%DCM、1%MeOH)进行纯化。收集含有产物的级分并将溶剂蒸发以给出555mg的中间体560和中间体561的混合物。

[1850] 中间体562的制备

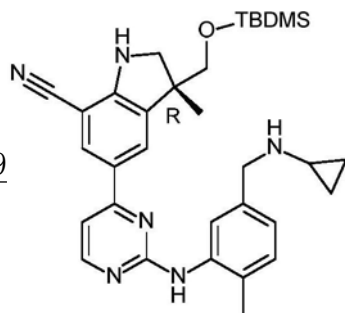


[1851] 和中间体563的制备

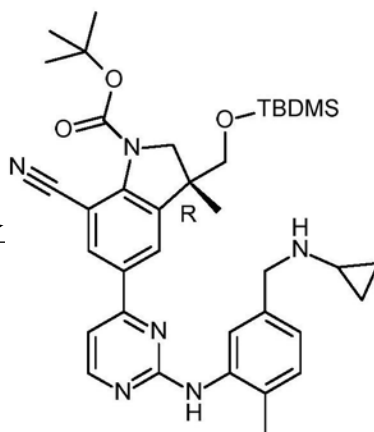
[1852] 根据如用于合成中间体560和中间体561的混合物所述的类似方法,使用中间体553和中间体554的混合物和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐作为起始原料制备中间体562和中间体563 (289mg;黄色油,中间体562和中间体563的混合物)。

[1853] 中间体557的制备[1854] 和中间体558的制备

[1855] 根据如用于合成中间体555和中间体556的混合物所述的类似方法,使用中间体553和中间体554的混合物和2-甲氧基乙胺作为原料制备中间体557和中间体558 (485mg)。

[1856] 中间体559

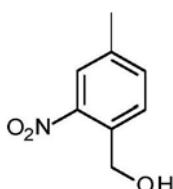
[1857] 和中间体559双的制备



[1858] 根据如用于合成中间体555和中间体556的混合物所述的类似方法,使用中间体553和中间体554的混合物和环丙胺作为材料制备中间体559 (145mg; 10%) 和中间体559双 (168mg; 10%)。由于超压,反应时间减少到5分钟。

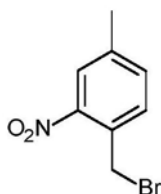
[1859] 实例A85

[1860] 中间体564的制备:



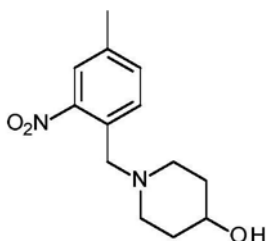
[1861] 将硼烷二甲基硫醚复合物 (9.9mL; 19.87mmol) 逐滴添加至4-甲基-2-硝基苯甲酸 (3g; 16.56mmol) 在THF (18mL) 中的溶液中并将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并将3M水性HCl溶液逐滴添加进反应系统中直至不在观察到冒泡。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用饱和的水性Na₂CO₃溶液和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并在减压下去除以给出2.46g (89%) 的中间体24。

[1862] 中间体565的制备:



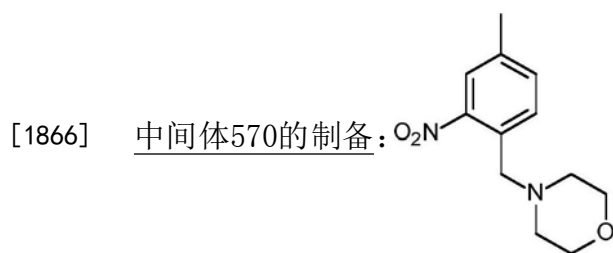
[1863] 将三溴化磷添加至中间体564 (2.46g; 14.70mmol) 在二乙醚 (150mL) 中的溶液中。将反应在室温下搅拌过夜。然后,将饱和的水性NaHCO₃溶液逐滴添加至反应混合物中直至获得中性pH。将混合物用二乙基醚萃取并将有机层用盐水洗涤。将所得有机层经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以给出2.39g (71%) 的中间体656。

[1864] 中间体567的制备:



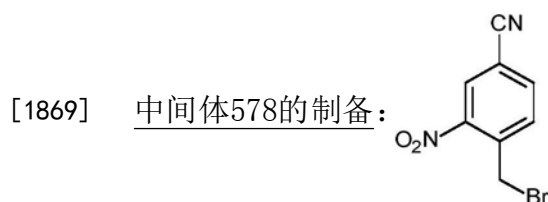
[1865] 将在ACN (25mL) 中的中间体566 (1.17g; 5.09mmol)、4-羟基哌啶 (1.03g; 10.17mmol) 和Et₃N (2.13mL; 15.26mmol) 的混合物在回流搅拌1h并然后在室温下搅拌过夜。

该反应混合物用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤。将有机层在减压下去除以产生1g (78%) 的中间体567, 将其未经进一步的纯化而用于下个步骤中。

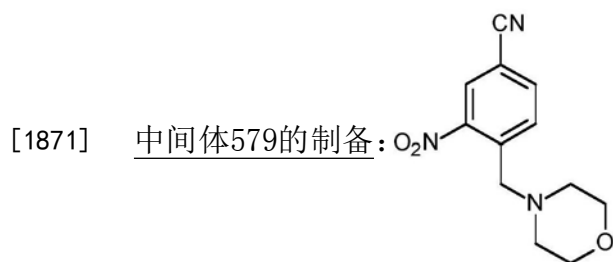


[1867] 将四氢-1,4-吡啶 (574 μ L; 6.52mmol) 添加至在ACN (10mL) 中的中间体565 (500mg; 2.17mmol) 中并将溶液在80℃下加热1h。将混合物用EtOAc稀释并用水性NaHCO₃和盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并在减压下去除以给出500mg (97%) 的中间体570。

[1868] 实例A86

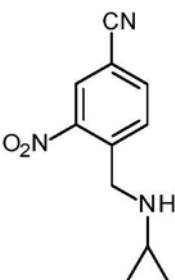


[1870] 在密封的管内, 将在乙酸 (15mL) 中3-硝基-对甲苯腈 (1.2g; 7.40mmol)、N-溴琥珀酰亚胺 (2.6g; 14.80mmol) 和苯甲酸过氧化物 (182mg; 0.75mmol) 的混合物在140℃下使用功率输出范围从0至400W的单一模式微波 (微波反应器引发者60 (拜泰齐 (Biotage) Initiator EXP 60)) 加热40min。将该混合物倾倒入冰-水中, 添加K₂CO₃固体和EtOAc。将该混合物用EtOAc进行萃取 (3x)。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。将残余物用甲苯吸收并将溶剂蒸发以给出呈棕色油的中间体578和3-硝基-对甲苯腈的1.47g混合物, 将其用于下个反应步骤中而未经任何进一步的纯化。



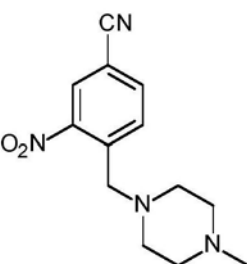
[1872] 将Et₃N (1.71mL; 12.20mmol) 添加至中间体578和3-硝基-对甲苯腈 (1.47g; 6.10mmol) 和吗啉 (0.8mL; 9.15mmol) 的混合物在DCM (20mL) 中的溶液中。将反应在室温下搅拌过夜。添加水和DCM。将混合物用DCM萃取 (3X)。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并将溶剂蒸发至干燥。将残余物 (3.07g) 用DCM吸收并将混合物过滤出。将滤饼用DCM洗涤 (两次) 并将滤液蒸发至干燥。将残余物 (1.33g; 棕色油) 藉由硅胶层析 (SiO₂; 40g, 洗提液: 从90%庚烷、10% EtOAc至80%庚烷、20% EtOAc) 进行纯化。收集含有产物的级分并将溶剂蒸发以给出呈黄色油的226mg (15%) 中间体579。

[1873] 中间体582的制备:



[1874] 将环丙基胺 (367 μ L; 5.29 mmol) 添加至在 ACN (6 mL) 中的中间体 578 (500 mg; 1.76 mmol) 的混合物中。该反应混合物在室温下搅拌 1 h。将粗品用 EtOAc 稀释并用 NaHCO_3 和盐水洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥并在减压下去除以给出粗品, 将该粗品用 DCM-MeOH 藉由快速层析洗提进行纯化以给出 350 mg (91%) 的中间体 582。

[1875] 中间体586的制备:

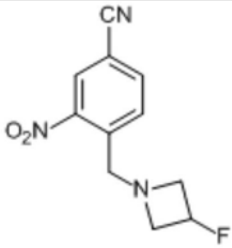


[1876] 将中间体 578 (400 mg; 1.66 mmol) 添加至在 ACN (5 mL) 中的 N-甲基哌嗪 (502 μ L; 3.32 mmol) 和 Et_3N (694 μ L; 4.98 mmol) 的混合物中。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂去除并将粗品溶解在 EtOAc 中并用水淬灭。有机层干燥, 过滤并浓缩。将粗品藉由快速层析使用庚烷和 DCM 进行纯化。收集纯级分并将溶剂蒸发以给出 250 mg (58%) 的中间体 586。

[1877] 下表中的化合物藉由使用与用于制备的类似方法从各起始材料开始制备。

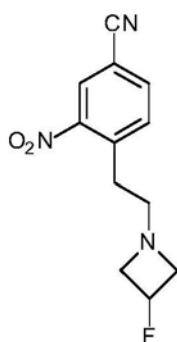
中间体 编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
中间体 590	从中间体 578 和 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐	320	61

[1878]

[1879] 中间体 594	 从中间体578和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐	125 (藉由 LCMS评 估92% 纯度)	64
----------------------------------	--	---	-----------

[1880] 实例A87

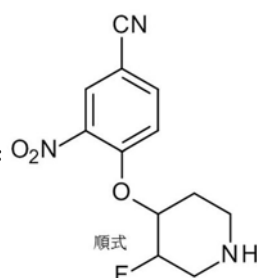
[1881] 中间体598的制备:



[1882] 在密封的管内,在MeOH (9mL) 中的4-乙烯基-3-硝基-苯甲腈 (353mg; 2.03mmol)、3-氟氮杂环丁烷盐酸盐 (678mg; 6.08mmol) 和Et₃N (1.1mL; 8.11mmol) 的混合物回流1h。将该反应混合物倾倒入水中并用DCM萃取。将有机层倾析,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物 (519mg) 藉由硅胶层析 (不规则SiOH, 24g; 流动相: 梯度从0.2% NH₄OH、2% MeOH、98% DCM至0.5% NH₄OH、5% MeOH、95% DCM) 进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发以给出431mg (85%) 的中间体598。

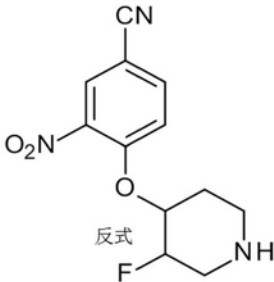
[1883] 实例A88

[1884] 中间体602的制备:

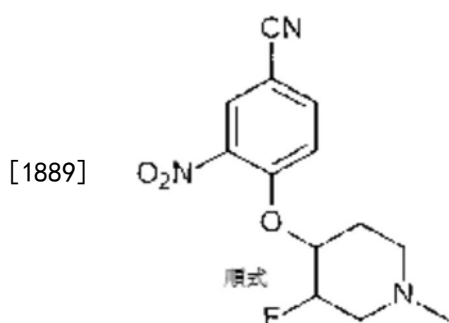


[1885] 向含有中间体601 (440mg; 1.20mmol) 和1,4-二氧六环 (7mL) 的圆底烧瓶中添加HCl在二氧六环 (7.5mL; 30.11mmol) 中的4M溶液并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将粗品浓缩并用饱和NaHCO₃溶液淬灭并用DCM萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥在真空下浓缩以给出300mg的中间体602 (94%)。

[1886] 下表中的化合物藉由使用与用于制备中间体602的类似方法从各起始材料开始制备。

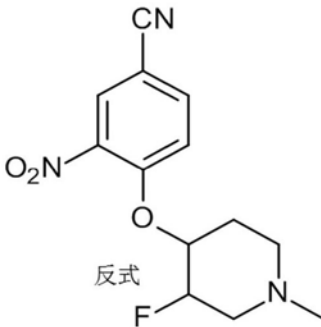
中间体编号	结构	质量(mg)	产率(%)
[1887] 中间体608	 从中间体607	130	90

[1888] 中间体603的制备:



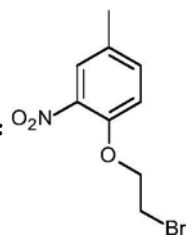
[1890] 向中间体602 (300mg; 1.13mmol) 在MeOH (mL) 中的溶液中添加甲醛 (184μL; 2.26mmol) 并然后添加甲酸 (427μL; 0.01mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌1h。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (300mg; 1.41mmol) 并将搅拌继续1h。然后, 将该反应混合物藉由添加饱和的NaHCO₃溶液小心地淬灭并用EtOAc萃取。将有机层蒸发至干燥并装载在硅胶柱 (乙酸乙酯, 100%) 上。收集纯级分并将溶剂蒸发以给出250mg (79%) 的中间体603。

[1891] 下表中的化合物藉由使用与用于制备中间体603的类似方法从各起始材料开始制备。

中间体编号	结构	质量(mg)	产率(%)
[1892] 中间体609	 从中间体608	99	72

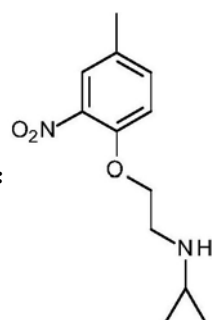
[1894] 实例A89

[1895] 中间体623的制备:



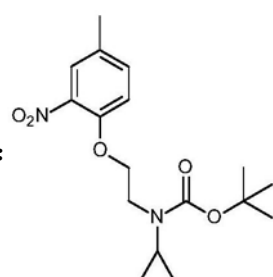
[1896] 将4-甲基-2-硝基苯酚(1g;6.53mmol)溶解在ACN(50mL)中,产生澄清、亮黄色溶液。添加 K_2CO_3 (4.5g;32.65mmol),并将反应搅拌直至颜色变暗至深红色。添加1,2-二溴乙烷(2.8mL;32.65mmol)并将反应在80℃下回流过夜。将该反应混合物过滤并且将该滤液蒸发。将该粗品(黄色油)在硅胶柱上,用5%EtOAc/庚烷洗提进行纯化以给出1.37g(80%)的中间体623。

[1897] 中间体624的制备:



[1898] 中间体624(600mg;48%)按照与用于制备中间体570的类似方案,从中间体623和环丙胺开始制备。

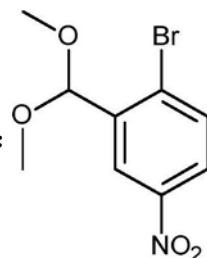
[1899] 中间体625的制备:



[1900] 在0℃下,向中间体624(550mg;2.33mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加 Boc_2O (559mg;2.56mmol)。将该混合物在室温下搅拌2h。将该粗品用DCM稀释并用水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下去除以给出粗品,将该粗品藉由快速层析用DCM-MeOH洗提进行纯化。收集含有产物的级分并将溶剂蒸发以给出704mg(90%)的中间体625。

[1901] 实例A90

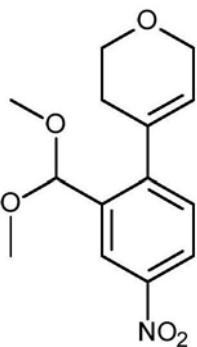
[1902] 中间体628的制备:



[1903] 在圆底烧瓶中,将2-溴-5-硝基苯甲醛(29.17g,0.127mol)、三甲基原甲酸酯(21mL,0.192mol)、对甲苯磺酸一水合物(2.4g,12.6mmol)混合在MeOH(600mL)中。然后,将该反应混合物回流8小时。将反应冷却并将溶剂去除。将残余物用水、 K_2CO_3 和DCM吸收。分离

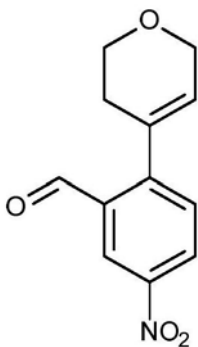
有机层,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发直至干燥以给出34g (97%)的中间体628。

[1904] 中间体629的制备:



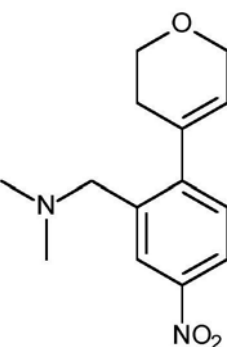
[1905] 在密封的管内,将在二氧六环 (210mL) 和水 (60mL) 中的中间体628 (15g; 54.33mmol)、1,2,3,6-四氢呋喃-4-硼酸皮那醇酯 (13.8g; 65.7mmol)、磷酸钾 (34.8g; 0.164mol)、PdCl₂dppf.DCM (4.5g; 5.5mmol) 的混合物用N₂脱气并在80℃下加热16小时。将混合物倾倒入水和K₂CO₃的混合物中并用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发直至干燥。将残余物 (25.5g) 藉由硅胶层析 (330g的SiOH 35-40μm, 梯度从90%庚烷、10%EtOAc至60%庚烷、40%EtOAc) 进行纯化。收集级分并蒸发直至干燥以给出12.21g (80%) 的中间体629。

[1906] 中间体630的制备:



[1907] 在室温下,将HCl (3M, 在水中; 58.28mL; 0.175mol) 添加至中间体630 (12.21g; 43.72mmol) 在1,4-二氧六环 (233mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌2小时。添加水然后EtOAc。分离有机层,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发直至干燥以得到8.97g (88%) 的中间体630。

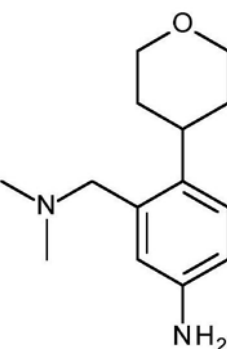
[1908] 中间体631的制备:



[1909] 将中间体630 (8.97g; 38.5mmol)、二甲胺 (9.7mL; 76.6mmol) 在ACN (240mL) 中的溶液搅拌30min。然后,添加三乙酰氧基硼氢化钠 (16.3g; 76.9mmol) 并在室温下搅拌15小时。添加水并将该反应混合物用K₂CO₃碱化并用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并蒸发直至干燥。将残余物 (8.24g) 的纯化藉由硅胶层析 (固定相: 不规则SiOH 15-40μm 120g, 流动相: 梯度从DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%, 0.1%NH₄OH) 进行。收集希望的级分并将溶

剂蒸发直至干燥以给出2.15g的中间体631和4.22g的不纯的级分,将其藉由硅胶层析(固定相:不规则SiOH 15-40 μ m 80g,流动相:梯度从DCM 100%至DCM 95%,MeOH 5%,0.1% NH₄OH)进行纯化。收集希望的级分并将溶剂蒸发直至干燥以给出另外的2.65g的中间体631。总产率:47%

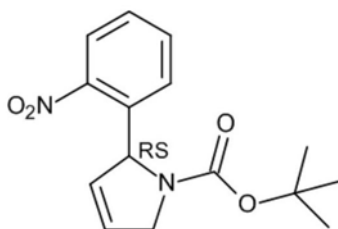
[1910] 中间体632的制备:



[1911] 将在MeOH (50mL) 中的中间体632 (2.15g; 8.2mmol)、Pd/C10% (0.43g) 的混合物用3巴的H₂在室温下氢化15小时。混合物通过硅藻土®垫过滤并将滤液蒸发直至干燥以给出1.76g (92%) 的中间体632。

[1912] 实例A91

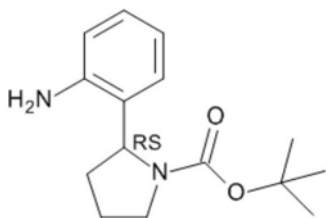
[1913] 中间体635的制备:



[1914] 在密封的玻璃器皿中,将在干DMF (30mL) 中的1-溴-2-硝基苯 (800mg; 3.96mmol)、N-boc-2,3-二氢-1H-吡咯 (938mg; 5.54mmol) 和碳酸钾 (1.6g; 11.88mmol) 的混合物用氮气鼓泡 (10分钟)。然后,添加三苯基膦 (207mg; 0.792mmol) 和Pd (OAc)₂ (89mg; 0.396mmol)。该反应混合物在100℃下加热过夜,冷却至室温,倾倒进水并用EtOAc萃取。混合物通过硅藻土®垫过滤并将有机层倾析,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH, 40g; 流动相:梯度从20%EtOAc、80%庚烷至40%EtOAc、60%庚烷)进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥产生482mg (42%) 的中间体635。

[1915] 中间体636的制备:

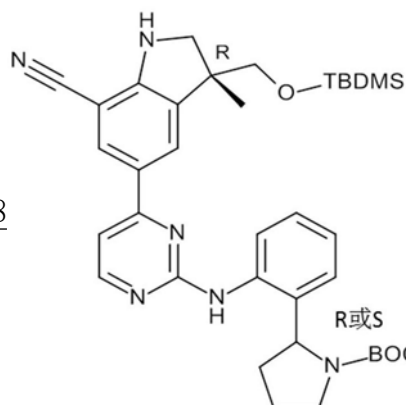
[1916]



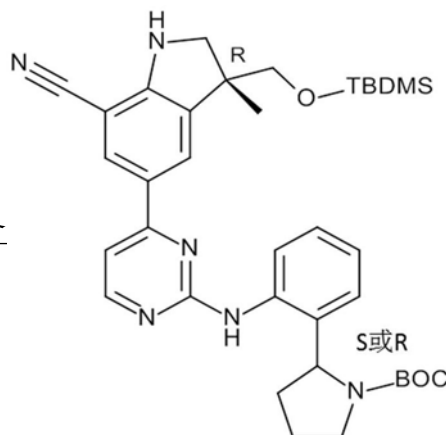
[1917] 将在EtOH (40mL) 中的中间体635 (482mg; 1.66mmol) 和Adam's催化剂(氧化铂(IV)) (75mg; 0.332mmol) 的混合物在2巴的H₂下氢化2h。将催化剂经硅藻土®藉由过滤去除并将滤液蒸发至干燥产生437mg的中间体636。

[1918] 实例A92

[1919] 中间体638



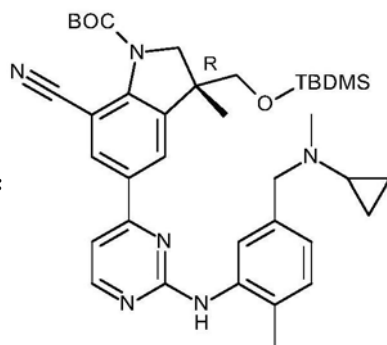
[1920] 和中间体639的制备



[1921] 藉由对中间体637 (CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250x 20mm; 流动相: 80%CO₂, 20% iPrOH) 进行SFC分离, 获得中间体638和639。收集纯级分并蒸发至干燥产生169mg的中间体638和177mg的中间体639。

[1922] 实例A93

[1923] 中间体640的制备:

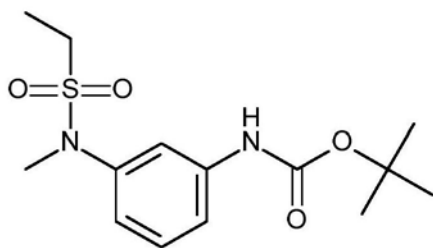


[1924] 在室温下, 将三乙酰氧基硼氢化钠 (133mg; 0.63mmol) 添加至在MeOH (2mL) 中的中间体559双 (164mg; 0.25mmol)、甲醛 (375 μ L; 5.01mmol)、乙酸 (28.7 μ L; 0.50mmol) 的混合物中。该反应混合物在室温下在N₂下搅拌过夜。将混合物用饱和的水性NaHCO₃溶液碱化并将溶剂蒸发。将混合物用EtOAc稀释并用饱和的水性NaHCO₃溶液洗涤。将水性层用EtOAc萃取 (2x)。将有机层合并并用水、盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并将溶剂蒸发。

[1925] 将残余物 (209mg) 藉由硅胶层析 (SiO₂, 4g; 洗提液: 从99%DCM、1%MeOH、0.1% NH₄OH至99%DCM、1%MeOH、0.1%NH₄OH) 进行纯化。收集含有产物的级分并将溶剂蒸发以得到呈黄色油的106mg (63%) 的中间体640。

[1926] 实例A94

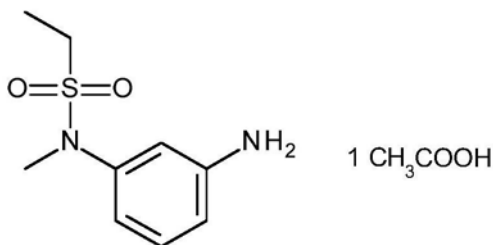
[1927] 中间体642的制备:



[1928] 在室温下,将乙烷磺酰基氯(1.28mL;13.5mmol)添加进叔丁基-(3-(甲基氨基)苯基)胺基甲酸酯(2g,9mmol)、三乙胺(3.79mL,26.99mmol)在ACN(100mL)中的溶液中。将溶液在室温下搅拌4h。添加水并且将该反应混合物用DCM萃取。分离有机层并经MgSO₄干燥,过滤并蒸发溶剂。

[1929] 将残余物(3.2g)藉由硅胶层析(不规则SiOH, 40 μ m, 80g, 流动相: 梯度从90%:DCM, 10%庚烷至97%DCM、3%MeOH、0.3%NH₄OH)进行纯化。将级分合并并将溶剂蒸发以给出2.55g的不纯的级分, 将其藉由硅胶层析(不规则SiOH, 40 μ m, 80g, 流动相: 梯度从70%DCM、30%庚烷至97%DCM、3%MeOH、0.3%NH₄OH)进行纯化。将级分合并并将溶剂蒸发以给出1.24g (39%, 88%的纯度, 基于LC/MS)的中间体642 (39%, 纯度在88%)。

[1930] 中间体643的制备:



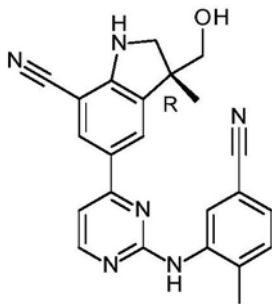
[1931] 将中间体642 (1.24g, 3.47mmol) 在TFA (2.66mL, 34.71mmol) 和DCM (22.1mL) 中的溶液在室温下搅拌12h。将溶剂蒸发。

[1932] 将残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH, 15-40 μ m, 40g, 流动相: 从DCM:100%至DCM: 97%、MeOH:3%、NH₄OH:0.3%)进行纯化以给出1.17g的中间体643。

[1933] B. 最终化合物的制备

[1934] 实例B1

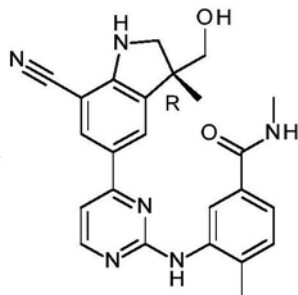
[1935] 化合物1的制备:



[1936] 将在Me-THF (0.7L) 中的中间体8R (36.00g, 71.08mmol) 和TBAF (1M在THF中, 142.15mL, 142.15mmol) 的混合物在室温下搅拌3h 30min。将该反应混合物倾倒进10%水性K₂CO₃溶液 (700mL) 中, 用EtOAc (700mL) 稀释。然后, 添加100mL的饱和的NaCl溶液 (以帮助倾析)。将有机层倾析, 再次用300mL的10%水性K₂CO₃溶液 (+100mL的饱和的NaCl溶液) 洗涤, 然后用饱和的NaCl溶液洗涤 (200mL)。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残余物用300mL的EtOH吸收三次并蒸发至干燥。将残余物用CH₃CN吸收并在50℃下搅拌。然后, 将沈

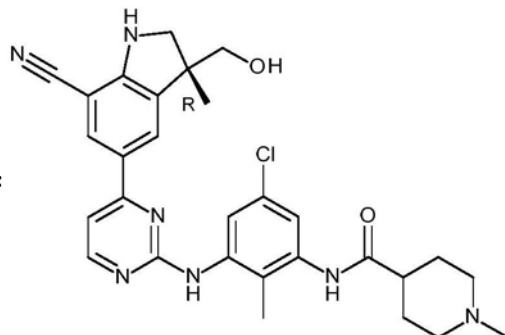
淀物过滤并干燥 (50℃, 在真空下持续5h) 以给出27g的化合物1 (96%产率)。然后, 在CH₃N (250mL) 中将来自不同反应的不同批的化合物1 (批1:36.8g, 批2:27g, 批3:5.7g, 批4:7.45g 和批5:6.7g) 混合在一起并将悬浮液搅拌15min。将沉淀物过滤并在50℃下干燥过夜以给出81.1g的化合物1 (97.1%产率)。M.P.: 222℃ (DSC)。

[1937] 化合物4的制备:



[1938] 将中间体19 (403.00mg, 0.74mmol) 在Me-THF (8.9mL) 中的溶液用TBAF (1M in THF) (0.82mL, 0.82mmol) 处理并在室温下搅拌17h。添加**硅藻土**[®]并将粗混合物在真空中蒸发以给出干法载入, 将其藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH 15-40μm, 40g, 流动相: DCM/ (含有5%当量的NH₃的MeOH), 梯度从98:2至85:15) 进行纯化。将含有产物的级分合并并蒸发至干燥以给出固体。此固体自EtOH重结晶。在冷却至室温之后, 将混合物在玻璃料上过滤。将该固体用Et₂O洗涤, 收集并在真空中干燥以得到191mg的化合物4 (60%产率, 经2步骤, 淡黄色固体)。M.P. = 193℃ (DSC)。

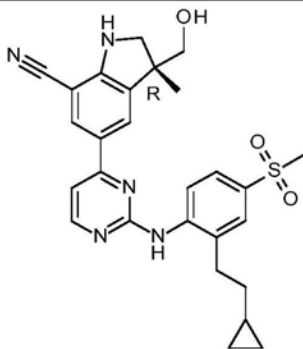
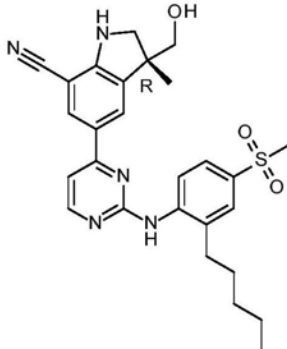
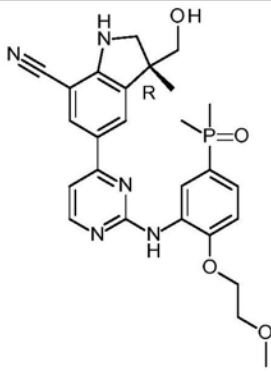
[1939] 化合物68的制备:

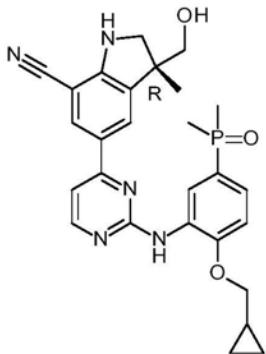
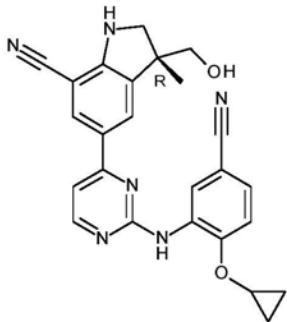
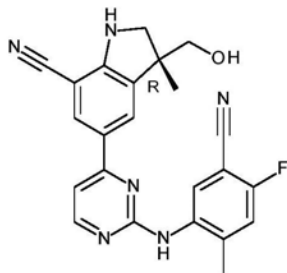
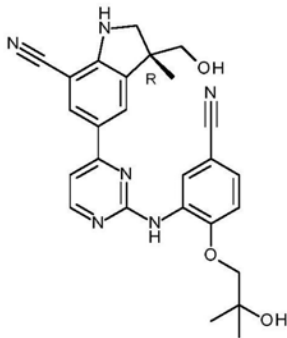


[1940] 将在Me-THF (1.60mL) 中的中间体237 (132.00mg, 0.20mmol) 和TBAF (1M在THF中) (0.30mL, 1M, 0.30mmol) 的混合物在室温下搅拌24h。将混合物倾倒进水中并将有机层用EtOAc萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发直至干燥 (批1, 52mg)。将水性相用DCM和MeOH再次萃取。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥 (批2, 770mg)。将在水性层中的难溶解产物经**硅藻土**[®]过滤。将硅藻土相继地用DCM和MeOH洗涤。将此有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥 (批3, 300mg)。将各批合并并藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 固体沉积, 流动相: DCM/MeOH, 梯度从100:0至90:10) 进行纯化。收集纯级分并将溶剂蒸发。将残余物 (84mg) 吸收在EtOH中, 研磨, 过滤并干燥以给出31mg的化合物68 (28%产率)。

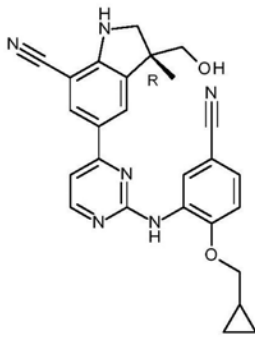
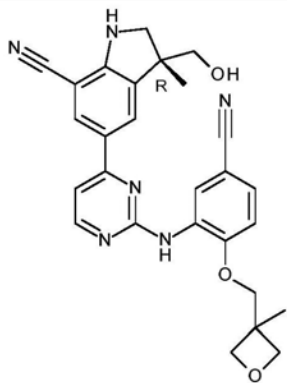
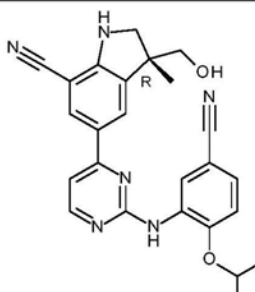
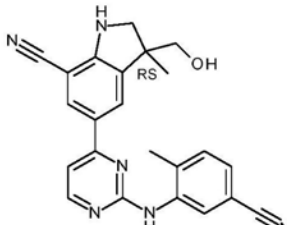
[1941] 下表中的化合物藉由使用与用于制备化合物1所报导的方法类似的方法从各自的起始原料开始制备。与参考方法最相关的小差异在‘质量 (mg)’ 列中表示为附加信息。

[1942]

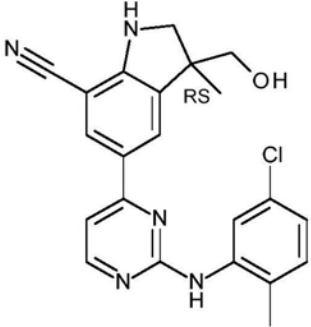
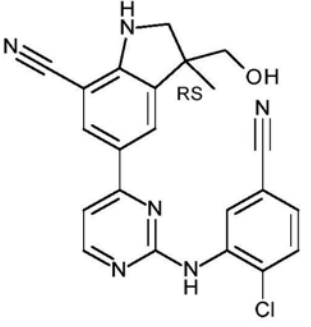
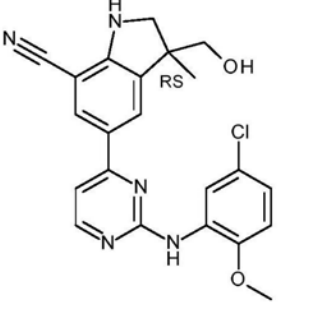
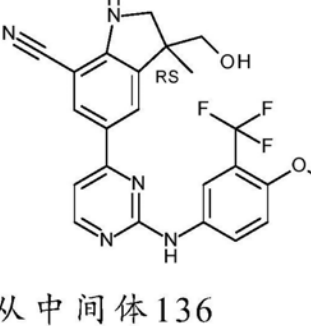
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物2	 从中间体13和中间体14的混合物	310 淡黄色泡沫 用1当量的TBAF的方法	55
化合物3	 从中间体13和中间体14的混合物	52 黄色蓬松固体 用1当量的TBAF的方法	9
化合物5	 从中间体20	79 用1当量的TBAF的方法	39

化合物编号	结构	质量 (mg)	产 率 (%)
化合物6	 从中间体21	173 用1当量的 TBAF的方法	65
化合物10	 从中间体42	37 白色粉末	8
化合物11	 从中间体46	228 灰白色固体 用1当量的 TBAF的方法	87
化合物12	 从中间体49	120 黄色粉末	41

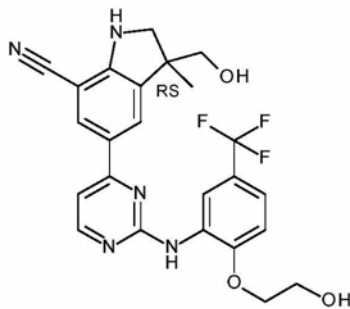
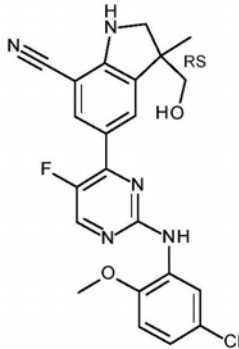
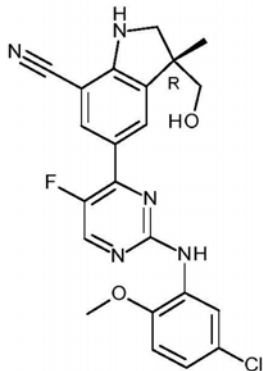
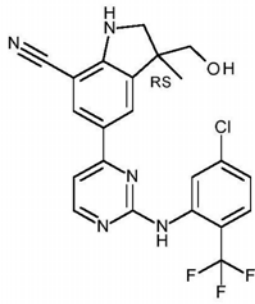
[1943]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 13	 从中间体 52	319 白色粉末	47
化合物 14	 从中间体 55	538 黄色粉末	51
化合物 16	 从中间体 60	426 黄色粉末	53
化合物 26	 从中间体 104	121 黄色固体 用 1 当量的 TBAF 的方法	60

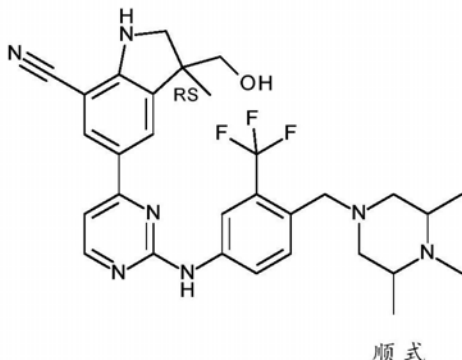
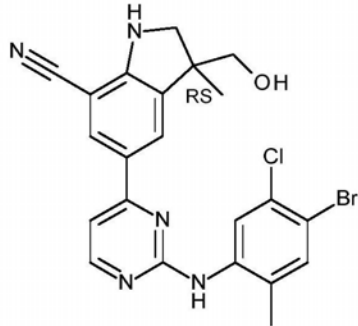
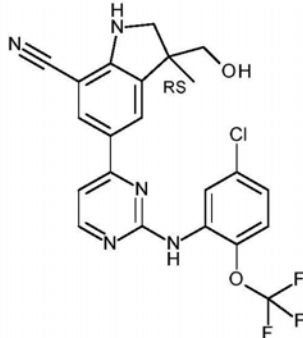
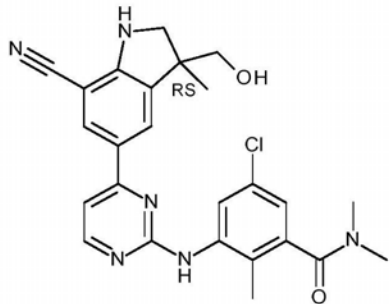
[1944]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物27	 从中间体107	276 白色固体 用1当量的 TBAF的方法	97
化合物32	 从中间体119	68 白色固体 用1当量的 TBAF的方法	35
化合物33	 从中间体121	49 黄色固体 用1当量的 TBAF的方法	35
化合物37	 从中间体136	44 用1当量的 TBAF的方法	59

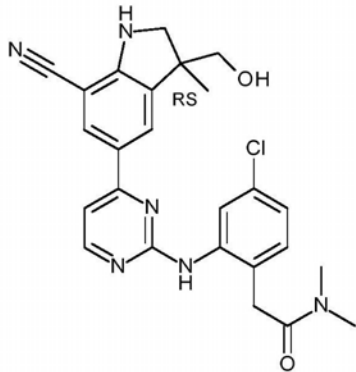
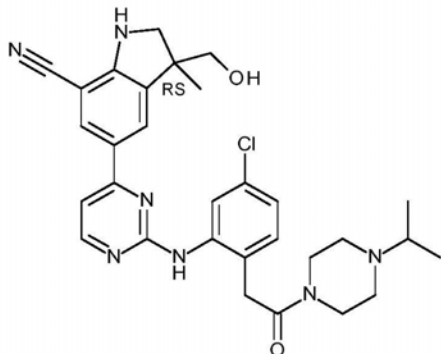
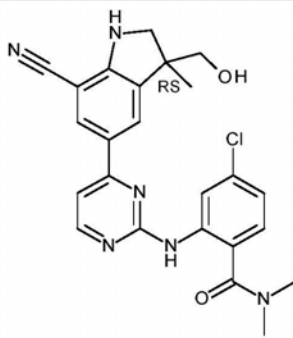
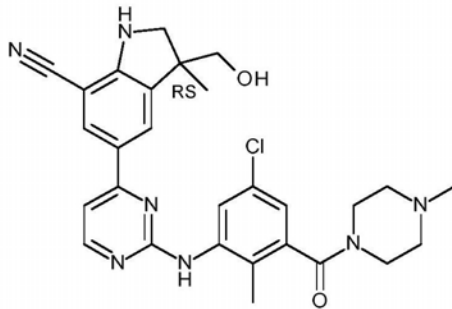
[1945]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物38	 从中间体140	102 用1当量的 TBAF的方法	65
化合物47	 从中间体170	70 用1当量的 TBAF的方法	61
化合物48	 从中间体172	62 用1当量的 TBAF的方法	59
化合物49	 从中间体174	69 用1当量的 TBAF的方法	42

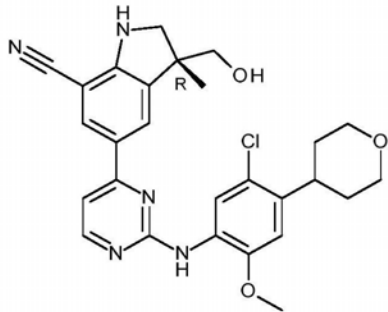
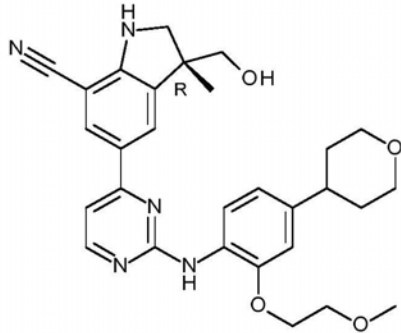
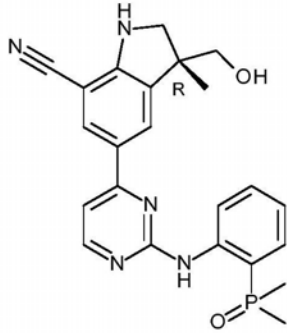
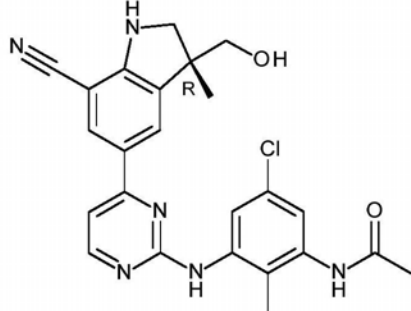
[1946]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 50	 顺式 从中间体180	94 用1当量的 TBAF的方法	49
化合物 51	 从中间体182	47 用1当量的 TBAF的方法	80
化合物 52	 从中间体184	209 用 1.1 当量的 TBAF的方法	78
化合物 53	 从中间体188	63 用1当量的 TBAF的方法	37

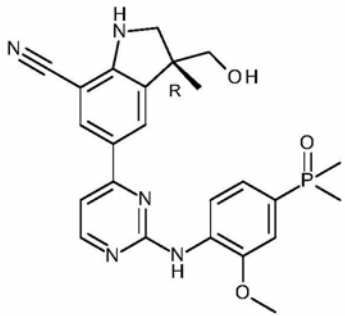
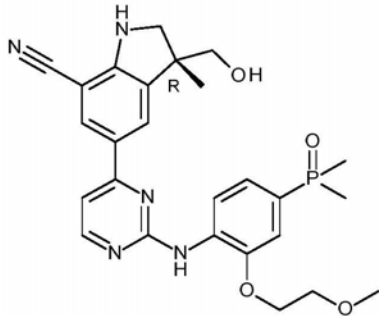
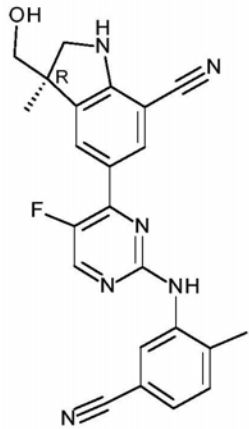
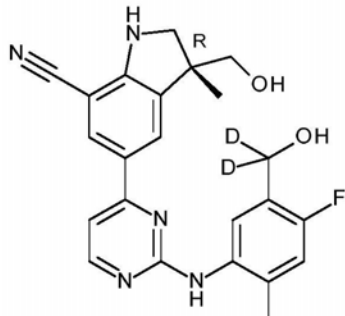
[1947]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 54	 从中间体 191	81 用 1 当量的 TBAF 的方 法	40
化合物 55	 从中间体 194	103 用 1 当量的 TBAF 的方 法	49
化合物 56	 从中间体 195	68 用 1 当量的 TBAF 的方 法	31
化合物 58	 从中间体 199	121 用 1 当量的 TBAF 的方 法	54

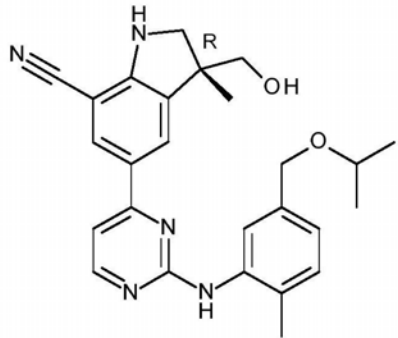
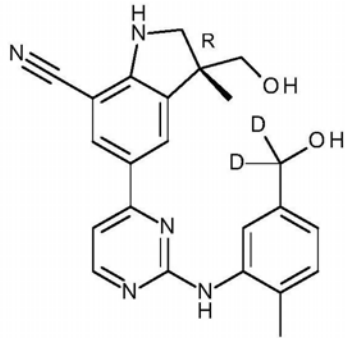
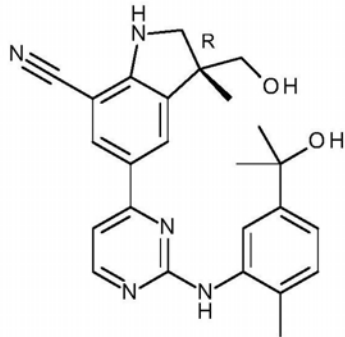
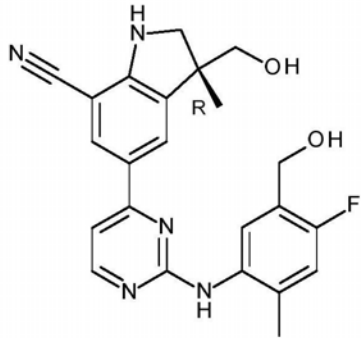
[1948]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物59	 从中间体204	115 用 1.3 当量的 TBAF 的方法	84
化合物61	 从中间体211	164 灰白色固体 用 1.5 当量的 TBAF 的方法	97
化合物62	 从中间体213	175 黄色固体 用 1.6 当量的 TBAF 的方法	92
化合物63	 从中间体219	70 用 1.5 当量的 TBAF 的方法	49

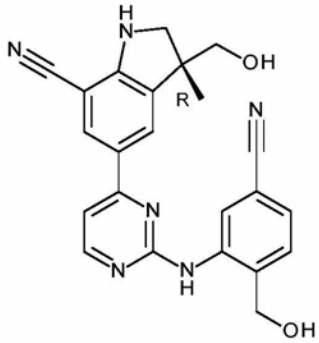
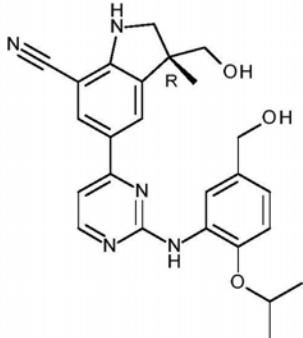
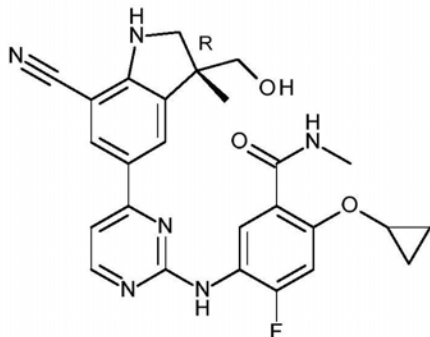
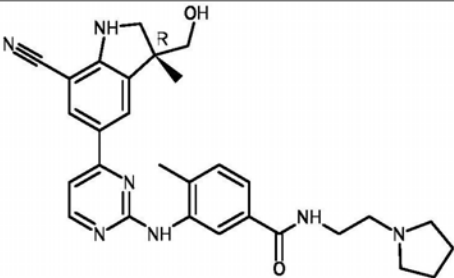
[1949]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 64	 从中间体 223	105 白色固体 用 1.8 当量的 TBAF 的方法	40
化合物 67	 从中间体 233	184 白色固体 用 1.8 当量的 TBAF 的方法	65
化合物 147	 从中间体 392	310 白色无定形固体 用 4 当量的 TBAF 和作为溶剂的 THF 的方法	98
化合物 148	 从中间体 394	1987	81

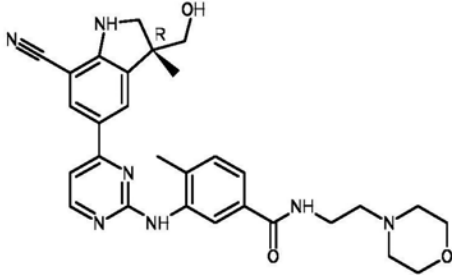
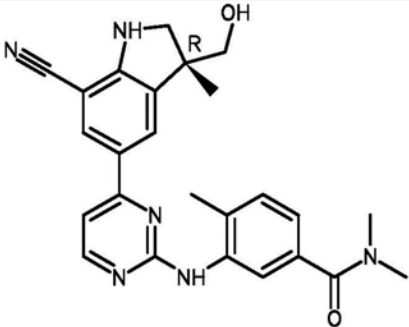
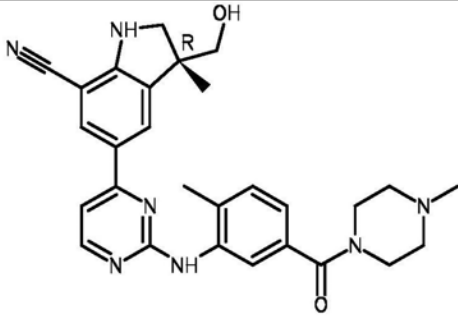
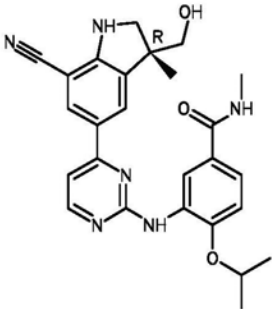
[1950]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 149	 从中间体 398	45 用 1.2 当量的 TBAF 和作为溶剂的 THF 的方法	25
化合物 150	 从中间体 404	108 用 1.2 当量的 TBAF 和作为溶剂的 THF 的方法	80
化合物 151	 从中间体 407	24 用 1.2 当量的 TBAF 和作为溶剂的 THF 的方法	32
化合物 152	 从中间体 411	234 用 1.1 当量的 TBAF 的方法	49

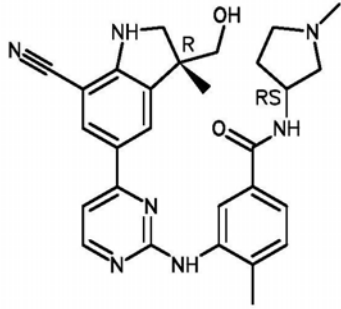
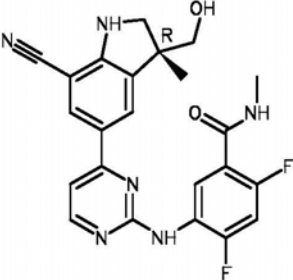
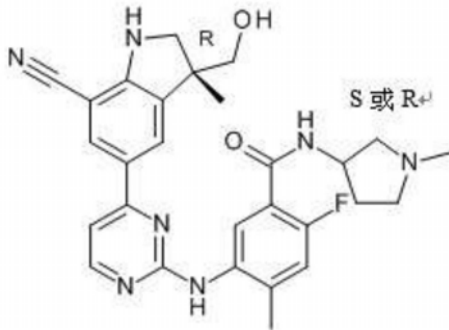
[1951]

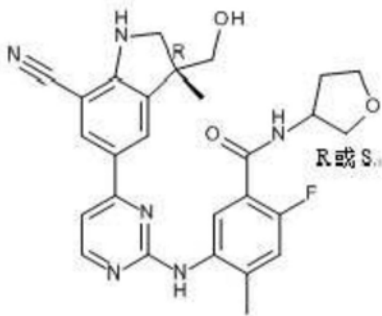
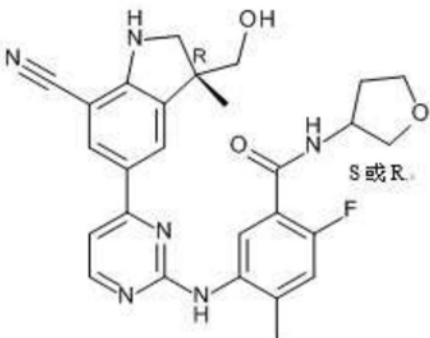
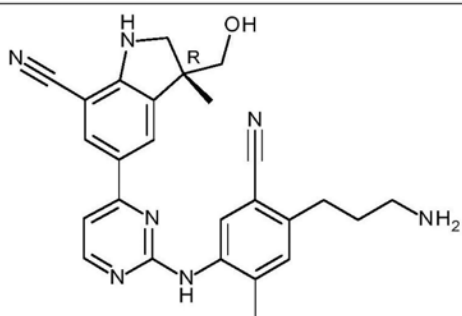
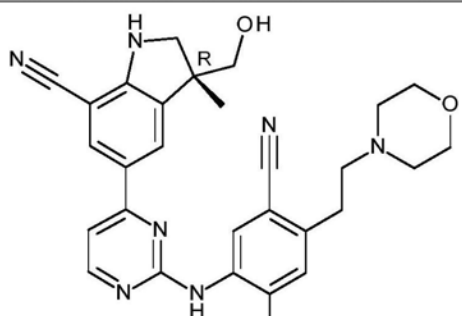
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 153	 从中间体412	74	51
化合物 154	 从中间体419	45 用 1.2 当量的 TBAF 和作为溶剂的 THF 的方法	26
化合物 157	 从中间体431	371	86
化合物 158	 从中间体433	14 用 1.1 当量的 TBAF 的方法	27

[1952]

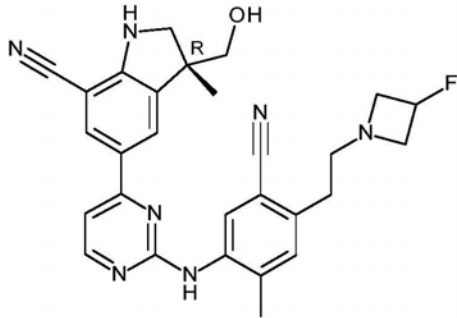
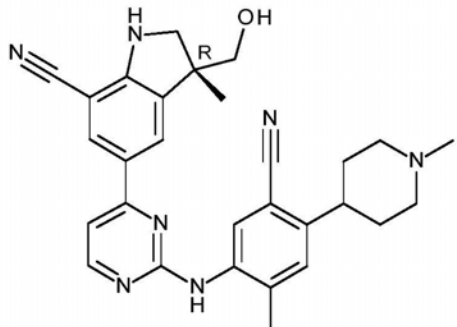
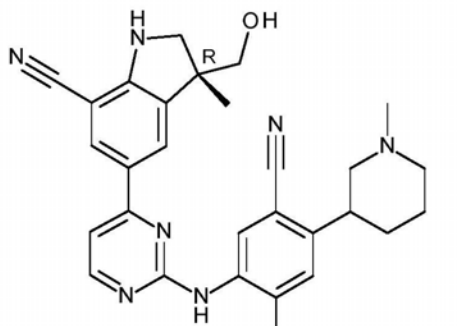
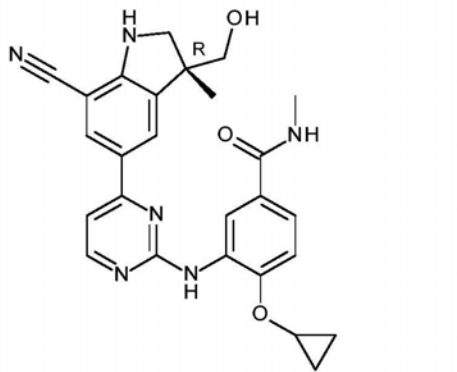
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 159	 从中间体435	75 用 1.1 当量的 TBAF 的方法	50
化合物 160	 从中间体437	205 用 1.1 当量的 TBAF 的方法	73
化合物 161	 从中间体439	236 用 1.1 当量的 TBAF 的方法	66
化合物 162	 从中间体440	302	63

[1953]

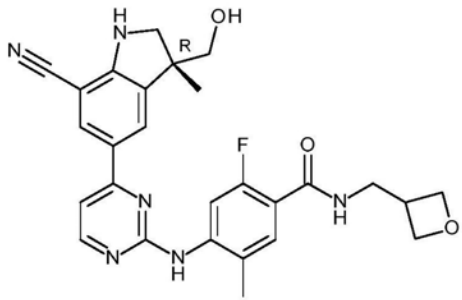
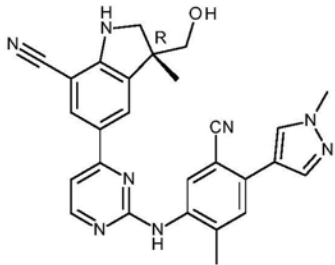
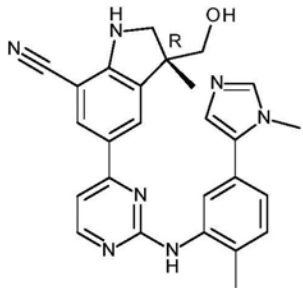
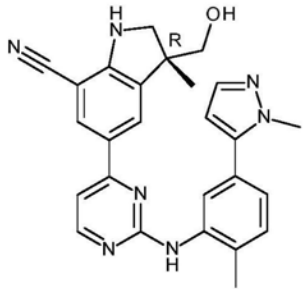
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物163	 从中间体442	148	50
化合物165	 从中间体444	233	69
化合物166	 从中间体448	100	68
化合物167	 从中间体449	103	72

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 168	 从中间体 453	72	71
化合物 169	 从中间体 454	215	84
化合物 170		41 用 1.1 当量的 TBAF 的方法	56
化合物 173	 从中间体 468	143 用 1.1 当量的 TBAF 的方法	44

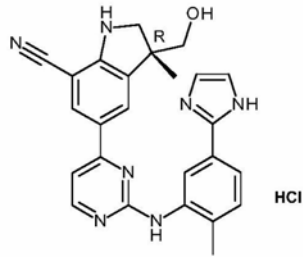
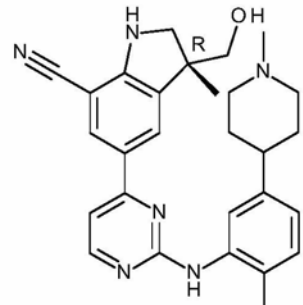
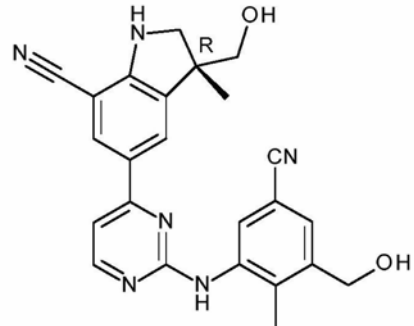
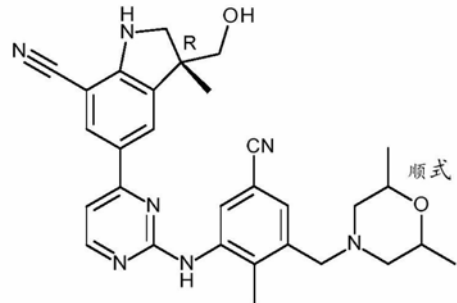
[1955]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 174	 从中间体471	90 用 1.1 当量的 TBAF 的方法	42
化合物 175	 从中间体474	51 用 1.1 当量的 TBAF 的方法	46
化合物 177	 从中间体479	180 用 1.1 当量的 TBAF 的方法	61
化合物 186	 从中间体491	87	74

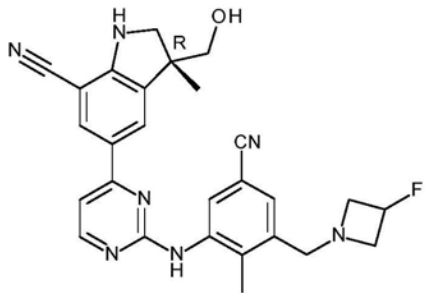
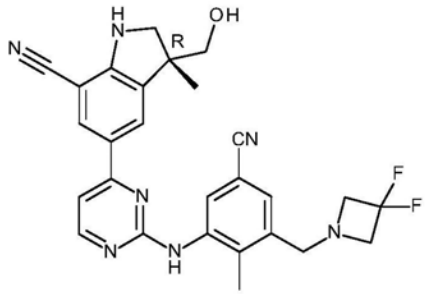
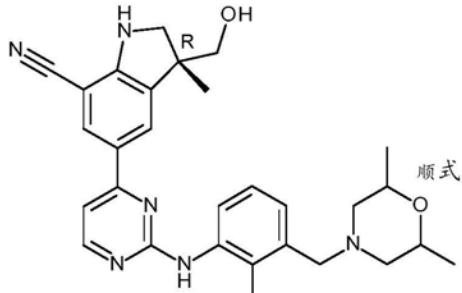
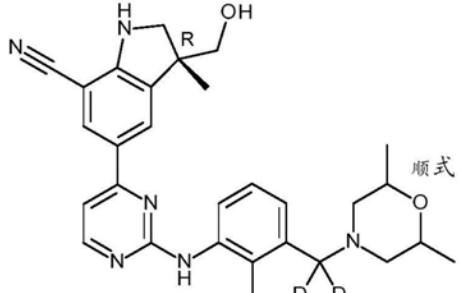
[1956]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 187	 从中间体 496	89	66
化合物 188	 从中间体 502	177	39
化合物 189	 从中间体 503	29	41
化合物 190	 从中间体 504	300	85

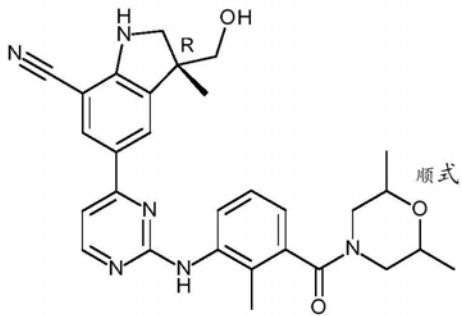
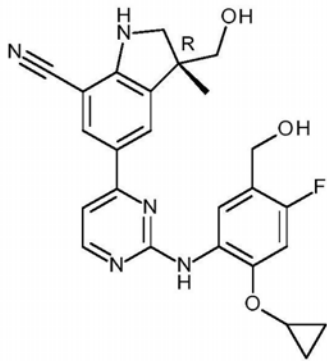
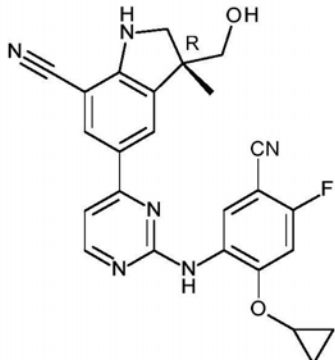
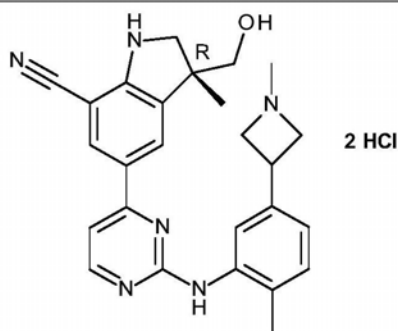
[1957]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 191	 从中间体 506	152 用 1 当量的 TBAF 和作为溶剂的 THF 的方法	68
化合物 192	 从中间体 509	25 用 1 当量的 TBAF 和作为溶剂的 THF 的方法	37
化合物 193	 从中间体 511	52	28
化合物 194	 从中间体 514	163	33

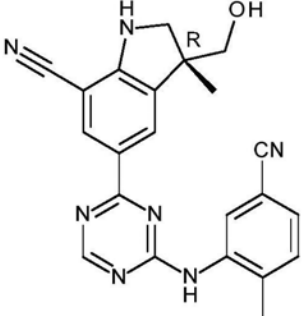
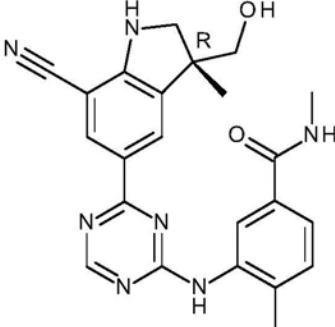
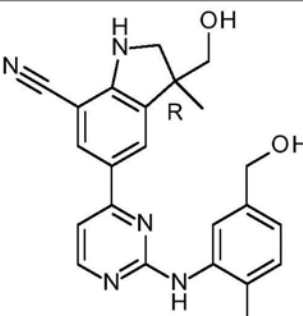
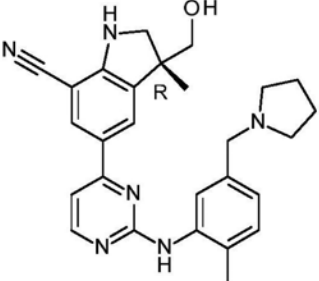
[1958]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 195	 从中间体 516	62	76
化合物 196	 从中间体 517	45	52
化合物 197	 从中间体 518	51	43
化合物 198	 从中间体 520	127	71

[1959]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物199	 从中间体521	65	28
化合物208	 从中间体528	168 用5当量的 TBAF的方法	86
化合物209	 从中间体531	267	63
化合物210	 从中间体538	57 用3当量的 TBAF和作为溶剂的 THF的方法	38

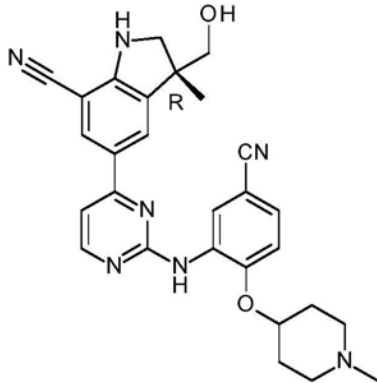
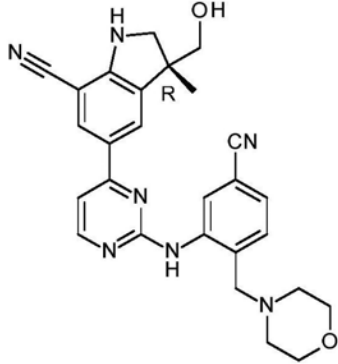
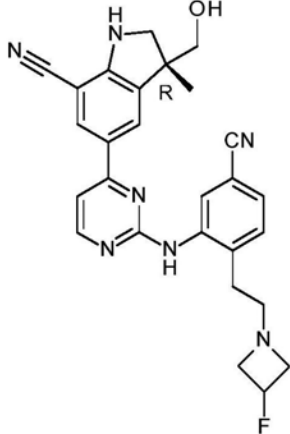
[1960]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物213	 从中间体545	170 用4当量的 TBAF和作为溶剂的 THF 的方法	45
化合物214	 从中间体548	150 用 THF 作为溶剂的方法	51
化合物215	 从中间体552	129 灰白色固体	48
化合物216	 从中间体556	34 黄色泡沫	85

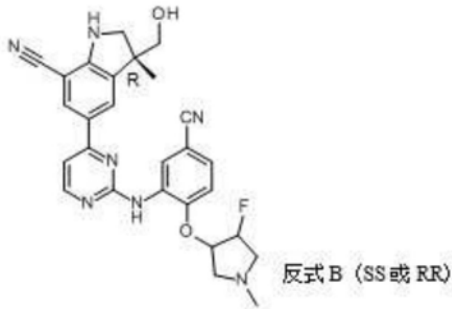
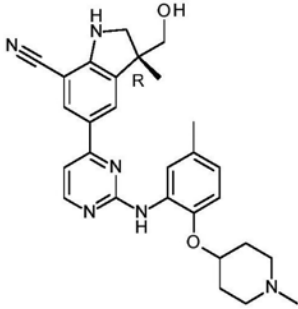
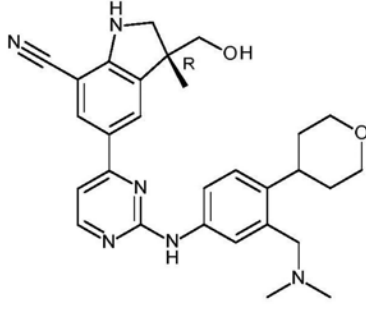
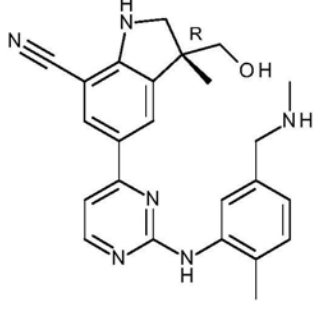
[1961]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物217	从中间体558	236 白色固体	76
化合物218	从中间体559	25 黄色固体	22
化合物219	从中间体561	262 淡黄色固体	78
化合物220	从中间体563	38 灰白色固体	44

[1962]

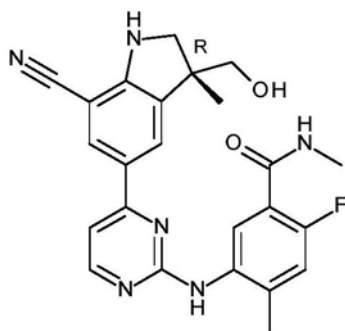
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 223	 从中间体 577	243 淡黄色固体 用 3 当量的 TBAF 的方法	82
化合物 224	 从中间体 581	129 橙色固体	74
化合物 229	 从中间体 600	270	67

[1963]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 233	 反式 B (SS或RR) 从中间体 619	123	78
化合物 234	 从中间体 622	38 灰白色固体 用3当量的 TBAF的方法	67
化合物 236	 从中间体 634	147	-
化合物 239	 从中间体 641	8	21

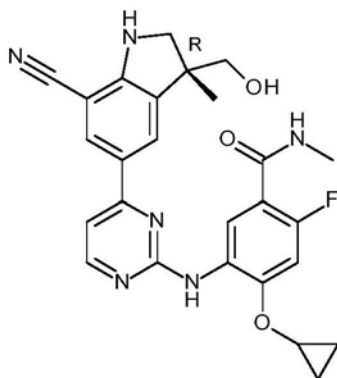
[1964]

[1965] 化合物155的制备:



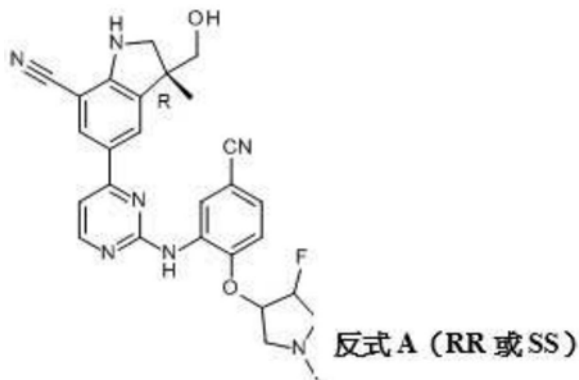
[1966] 将中间体423 (10.66g, 19mmol) 在Me-THF (210mL) 中的溶液用TBAF (1M, 在THF中) (38mL, 38mmol) 处理并在室温下搅拌3h。将该反应混合物倾倒入10%水性 K_2CO_3 溶液中并浓缩。添加DCM/MeOH (9/1) 并将混合物用10%水性 K_2CO_3 (3x 400mL)、水 (2x 200mL) 并用盐水 (2x 400mL) 洗涤。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。在回流下, 将残余物溶解在 CH_3CN (800mL+200mL) 中。允许溶液冷却至室温过夜。然后, 将沉淀物过滤并干燥以给出呈灰白色固体的6.37g的化合物155 (75%)。M.P.: 218°C (DSC)。

[1967] 化合物156的制备:



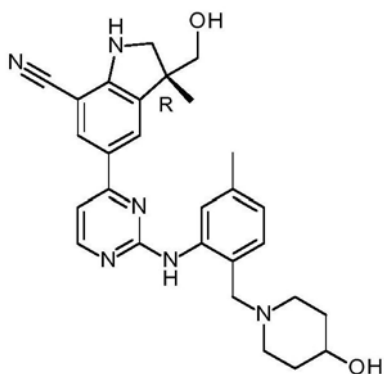
[1968] 将TBAF (1M, 在THF中) (1.5mL; 1.5mmol) 逐滴添加至中间体430 (451mg; 0.748mmol) 在Me-THF (15mL) 中的溶液中并该反应混合物在室温下搅拌3小时。该反应混合物倾倒入10%水性 K_2CO_3 溶液中并用EtOAc萃取。将有机层用10%水性 K_2CO_3 (2x 30mL)、水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物从ACN结晶。将沉淀物过滤, 用 Et_2O 洗涤并干燥产生295mg (81%) 的化合物156。M.P.: 206°C (DSC)。

[1969] 化合物232的制备:



[1970] 将TBAF (1M, 在THF中; 0.65mL; 0.65mmol) 逐滴添加至中间体618 (234mg; 0.328mmol) 在Me-THF (10mL) 中的溶液中并该反应混合物在室温下搅拌3小时。该反应混合物倾倒入10%水性 K_2CO_3 溶液中并用EtOAc萃取。将有机层用10%水性 K_2CO_3 (2x 30mL)、水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物从ACN结晶并将沉淀

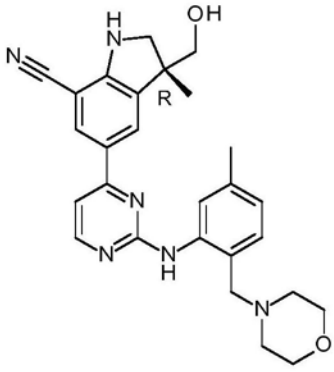
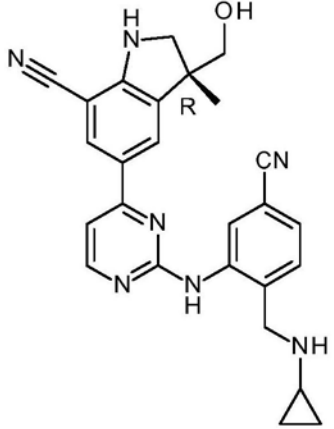
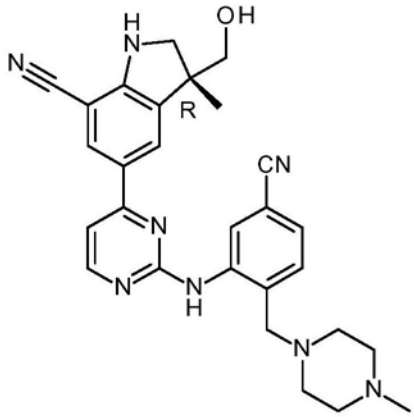
物过滤,用Et₂O洗涤并干燥产生133mg的中间体化合物,将其在50℃下悬浮在MeOH中并搅拌30min。将沉淀物过滤并干燥产生77mg (47%)的化合物232。M.P.:167℃ (DSC)。



[1971] 化合物221的制备:

[1972] 将四丁基氟化铵三水合物 (164.4mg;0.52mmol) 添加至在Me-THF (2mL) 中的中间体 569 (260mg;0.43mmol) 的混合物中并搅拌过夜。该反应混合物藉由添加饱和的水性NaHCO₃淬灭并用DCM萃取。将有机层干燥,过滤并且在减压下进行浓缩。将粗品藉由硅胶层析 (庚烷和乙酸乙酯作为洗提剂,从庚烷开始并增加EtOAc的比例) 进行纯化。将含有产物的级分混合并浓缩得到170mg (81%) 的化合物221。MP=181℃ (MP50)。

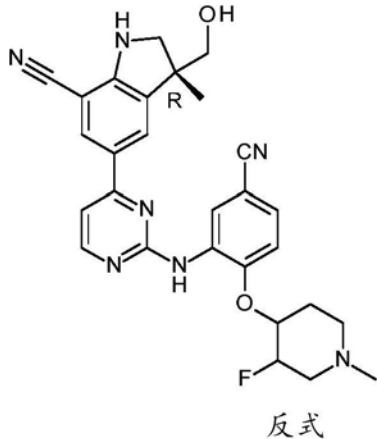
[1973] 下表中的化合物藉由使用与用于制备化合物221所报导的方法类似的方法从各自的起始原料开始制备。与参考方法最相关小差异在‘质量 (mg)’ 列中表示为附加信息。

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物222	 从中间体573	110	65
化合物225	 从中间体585	42	55
化合物226	 从中间体589	120	31

[1974]

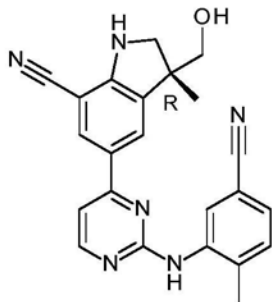
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物227	从中间体593	140	72
化合物228	从中间体597	110	83
化合物230	从中间体606	130	61

[1975]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 231	 反式 从中间体612	38	52

[1977] 实例B2

[1978] 化合物1的替代制备A:



[1979] 向中间体7R (231g, 0.556mol) 在1,4-二氧六环 (2.3L) 中的溶液中添加对甲苯磺酸一水合物 (179g, 0.95mol) 和3-氨基-4-甲基苯甲腈 (110g, 0.83mol), 用N₂吹扫三次并在95℃下搅拌12h。然后, 将该反应混合物冷却至20℃, 并将NaHCO₃溶液添加以中和该混合物。将形成的沉淀的固体过滤并与来自在179g中间体7R上进行的反应的另一沉淀物合并。将所得固体溶解在Me-THF (5L) 中, 用水洗涤三次 (3x 5L)。将硅烷醇树脂 [来自上海迈瑞尔公司 (Shanghai Meryer CO, LTD)] (60g) 添加至混合物中并回流1.5小时。然后, 将所得混合物通过硅藻土® 垫过滤, 并在真空下浓缩。将残余物悬浮在EtOH (5L) 中过夜, 过滤并溶解在THF (3L) 中。将甲基叔丁基醚 (6L) 添加至THF中并将固体进行沉淀, 过滤并干燥以得到243g的化合物1。

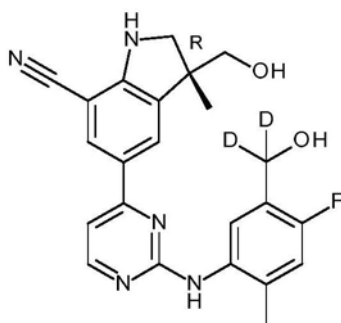
[1980] 化合物1的替代制备B:

[1981] 将中间体6R (10.0g) 和对甲苯磺酸 (3.0当量) 在二氧六环 (100mL) 中的溶液共沸干燥直至水含量<0.1% (藉由KF滴定测定)。随后添加3-氨基-4-甲基苯甲腈 (1.3当量) 并将混合物共沸干燥直至水含量<0.3% (藉由KF滴定测定) 并且体积大约为50mL。然后将混合物在90℃下加热24小时 (藉由HPLC监测转化)。在完全转化之后, 混合物冷却至室温并添加水 (50mL)。在搅拌1小时之后, 分离各层。将有机层浓缩至大约50mL并在50℃下经2小时添加甲基叔丁基醚 (100mL)。将混合物经4小时冷却至10℃, 并然后过滤, 在干燥之后得到5g (纯度98%, 藉由HPLC评估) 的化合物1。

[1982] 化合物1的重结晶:

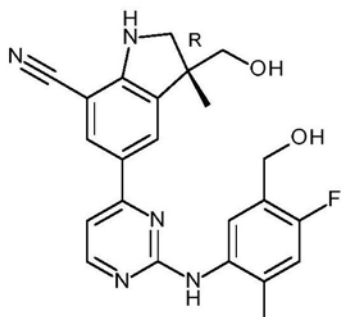
[1983] 在室温下,向化合物1 (270g) 在THF (1350mL) 中的溶液中缓慢添加甲基叔丁基醚 (2160mL)。将混合物过滤,产物在50℃下在真空下干燥,以获得210g黄色固体的化合物1 (99.4%的纯度,藉由HPLC评估)。

[1984] 化合物148的替代制备:



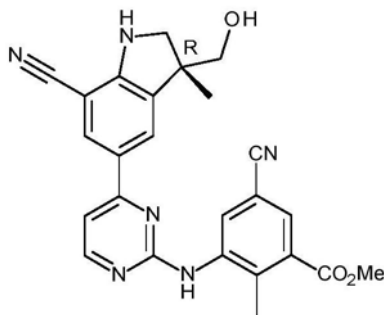
[1985] 化合物148也按照与化合物1的替代制备A类似的方法,从中间体7R和中间体393开始制备 (151mg;24%)。

[1986] 化合物152的替代制备:



[1987] 化合物152也按照与化合物1的替代制备A类似的方法,从中间体7R和中间体410开始制备。

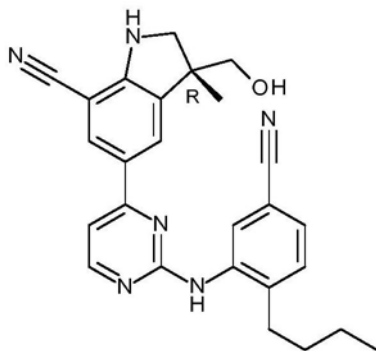
[1988] 化合物200的制备:



[1989] 将在1,4-二氧六环 (5mL) 中的中间体7R (415mg;1mmol)、3-氨基-5-氰基-2-甲基-苯甲酸甲基酯 (285mg;1.5mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (323mg;1.7mmol) 的混合物在95℃下加热过夜。该反应混合物倾倒入10%水性K₂CO₃溶液中,并用DCM/MeOH的混合物萃取。将有机层倾析,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物用ACN吸收并将沉淀物过滤并干燥产生216mg (47%) 的化合物200。M.P.:260℃ (科夫勒 (Kofler))

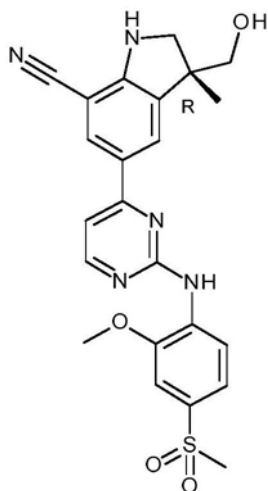
[1990] 实例B3

[1991] 化合物15的制备:



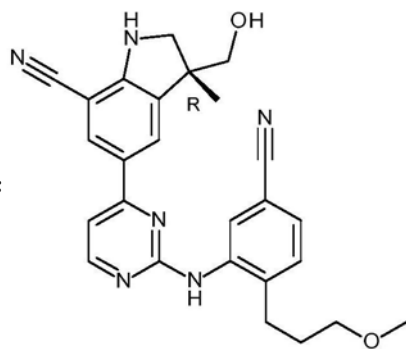
[1992] 在室温下,将TBAF (1.5mmol/g在硅胶上) (1.60g, 2.46mmol) 添加至中间体57 (340.00mg, 0.61mmol) 在Me-THF (15mL) 中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌18h。该反应不完全。同样,添加TBAF (1M, 在THF中) (1.00mL, 1.00mmol) 的溶液并将该反应混合物在室温下搅拌1h。该反应混合物用EtOAc稀释,藉由纸过滤并倾倒在10%水性 K_2CO_3 溶液中。将有机层倾析,用水然后盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 40g, 流动相 $NH_4OH/MeOH/EtOAc$ /庚烷, 0.5% NH_4OH 、10%MeOH、50%EtOAc、40%庚烷) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥。将残余物用 Et_2O 吸收并将沉淀物过滤并干燥以给出134mg的化合物15 (50%产率)。M.P. (胶) = 110°C (K)。

[1993] 化合物73的制备:



[1994] 在圆底烧瓶中,将中间体253 (221.00mg, 0.38mmol) 在Me-THF (10.3mL) 中稀释。然后,将溶液冷却至0°C并添加TBAF (在硅胶上1.5mmol/g, 1.52mL, 2.29mmol)。将该反应混合物搅拌3h允许温度达到室温并然后在饱和的 $NaHCO_3$ 溶液和DCM之间分段。分离各层。将水层再次用DCM萃取。将有机层混合物,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。将残余物 (225mg) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 40g, 流动相: $NH_4OH/DCM/MeOH$, 梯度从0.2% NH_4OH 、2%MeOH、98%DCM至1% NH_4OH 、10%MeOH、90%DCM) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥。将残余物 (79mg, 44%) 从 Et_2O 结晶。将沉淀物过滤并干燥以给出54mg的化合物73 (30%产率)。M.P. = 201°C (DSC)。

[1995] 化合物74的制备:



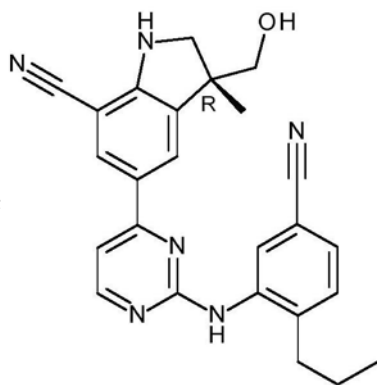
[1996] 将TBAF (在硅胶上1.5mmol/g) (3.70g, 5.57mmol) 添加至中间体256 (1.20g, 1.39mmol) 在Me-THF (35mL) 中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌18h。添加TBAF (1M, 在THF中) (2.80mL, 2.78mmol) 并将该反应混合物在室温下搅拌另外的2小时。该反应混合物用DCM稀释, 通过纸过滤并倾倒进10%水性K₂CO₃溶液中。将有机层倾析, 用水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 40g, 流动相DCM/MeOH/NH₄OH, 梯度从0.3%NH₄OH、3%MeOH、97%DCM至1%NH₄OH、10%MeOH、90%DCM) 进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥并将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 40g, 流动相DCM/MeOH/NH₄OH与0.5%NH₄OH、5%MeOH、95%DCM) 进行第二次纯化。收集纯级分并蒸发至干燥。将残余物 (520mg, 54%) 从CH₃CN/Et₂O结晶并将沉淀物过滤并干燥以给出443mg的化合物74 (46%产率)。M.P. = 124°C (K)。

[1997] 下表中的化合物藉由使用类似方法从各起始材料开始进行制备。与参考方法最相关的小差异在‘质量 (mg)’ 列中表示为附加信息。

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
[1998] 化合物71	从中间体246	160 用3当量的 TBAF (1.5 mmol/g, 在二 氧化硅上) 的 方法	48

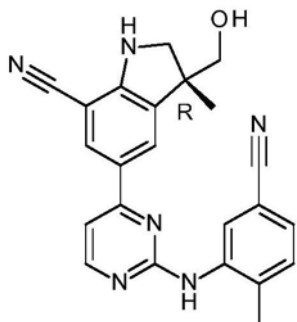
[1999] 实例B4

[2000] 化合物7的制备:



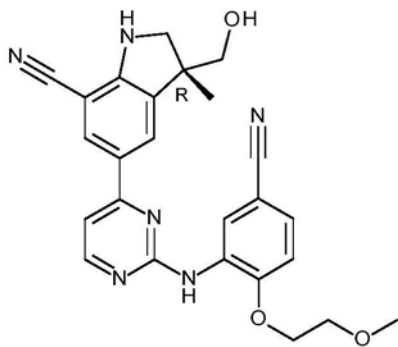
[2001] 在5℃下,将TFA (1.50mL, 19.60mmol) 逐滴添加至中间体30 (270.00mg, 0.51mmol) 在DCM (用戊烯稳定, 10mL) 中的溶液中并该反应混合物在此温度下搅拌1h。将该反应混合物用10%水性K₂CO₃溶液淬灭并用DCM萃取。将有机层倾析,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物从CH₃CN结晶并将沉淀物过滤并干燥以给出165mg的化合物7 (75%产率)。M.P.: 215℃ (DSC)。

[2002] 化合物1的替代制备:



[2003] 在5℃下,将TFA (3.93mL, 51.35mmol) 添加至中间体10R (1.16g, 2.33mmol) 在DCM (25.4mL) 中的溶液中。将该反应混合物搅拌30min。将反应混合物用DCM稀释并倾倒入10%水性K₂CO₃溶液中,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物 (1200mg, 黄色固体) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 沉积固体, 30g, 流动相: NH₄OH/DCM/MeOH, 梯度从100%DCM至95%DCM、5%MeOH、0.5%NH₄OH) 进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥以给出三批 (批1: 167mg, 批2: 568mg 和批3: 253mg, 呈黄色粉末)。将批2和3合并并经手性SFC (固定相: CHIRALPAK IC 5μm 250x 30mm, 流动相: 60%CO₂, 36%EtOH, 4%DCM) 进行纯化。将含有产物的级分合并并蒸发至干燥。将残余物 (388mg) 与两个另外的批的化合物1 (517mg和200mg) 合并并用CH₃CN吸收以提供1.165g的化合物1 (浅黄色粉末)。

[2004] 化合物66的制备:

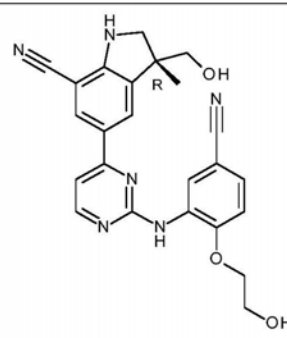
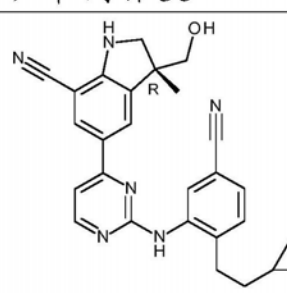
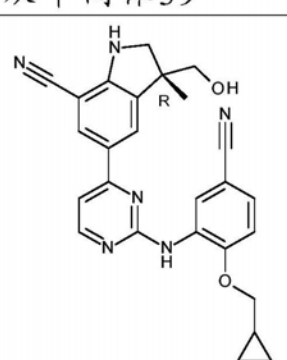


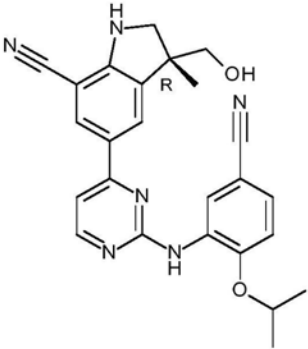
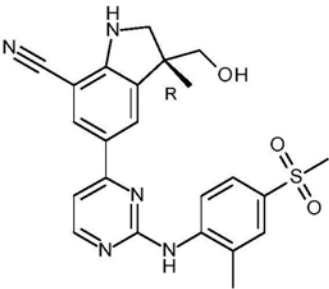
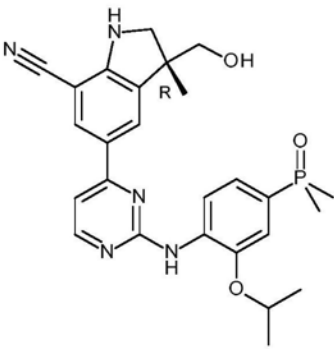
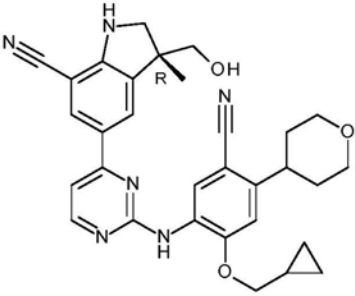
[2005] 在5℃下,将TFA (0.47mL, 6.12mmol) 添加至中间体229 (227.00mg, 0.41mmol) 在DCM (10mL, 用戊烯稳定的,) 中的溶液中。该反应混合物在0℃下搅拌1h,用DCN稀释并倾倒入

10%水性 K_2CO_3 溶液中。将有机层倾析,用水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物悬浮在EtOH中,并将混合物在50℃下加热2h。将沉淀物过滤并干燥以给出114mg的化合物66(61%产率)。M.P.=165℃(K)。

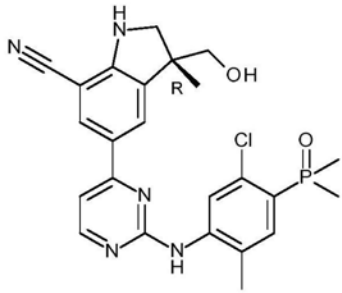
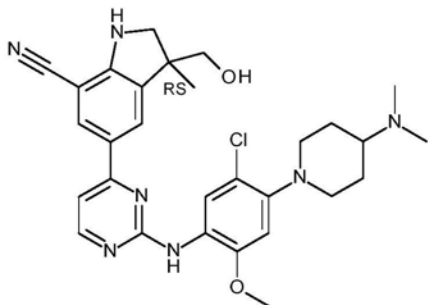
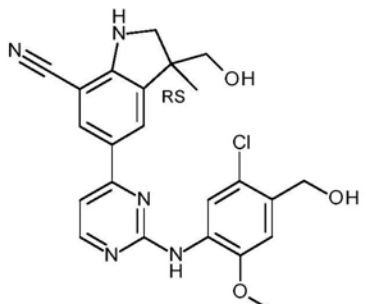
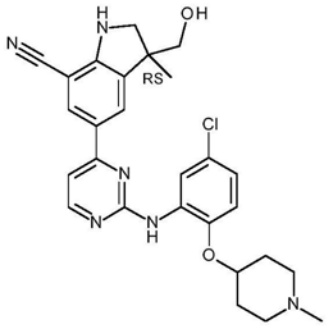
[2006] 下表中的化合物藉由使用类似于制备化合物7、1或66所报导的方法由各自起始材料制备。与参考方法最相关的小差异在“质量(mg)”列中表示为附加信息。

[2007]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物8	 从中间体35	32 黄色粉末 用 DCM/TFA (10 : 1, v/v) 的方法	7
化合物9	 从中间体39	160	63
化合物13	 从中间体80	188 黄色粉末	35

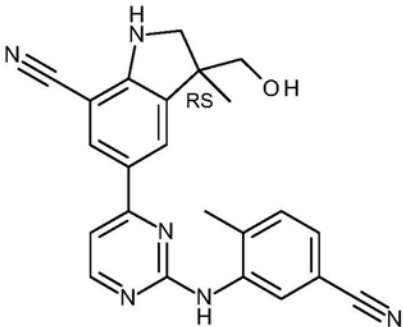
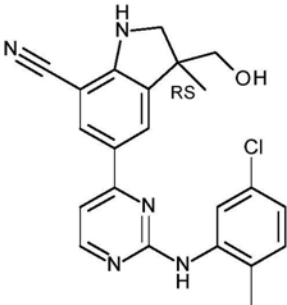
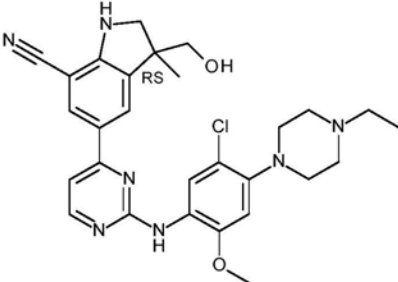
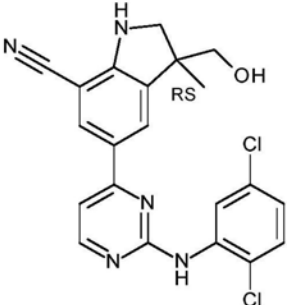
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 16	 从中间体 62	79 浅黄色粉末	24
化合物 17	 从中间体 64	57 用 DCM/TFA (5 : 1, v/v) 的方法	27
化合物 18	 从中间体 70	583 灰白色固体 用 DCM/TFA (10 : 1, v/v) 的方法	79
化合物 19	 从中间体 75	339 白色固体 用 DCM/TFA (10 : 1, v/v) 的方法	45

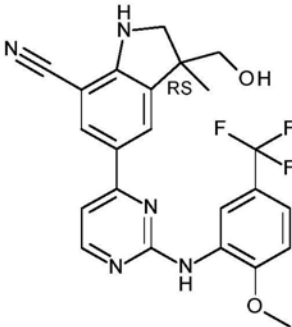
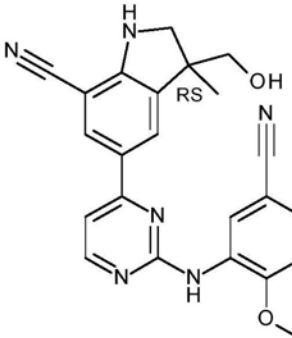
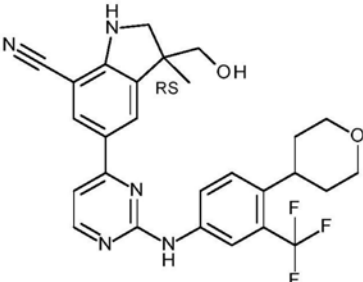
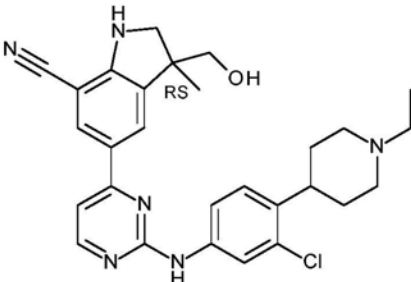
[2008]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物20	 从中间体78	440 白色固体 用 DCM/TFA (10:1, v/v) 的方法	58
化合物22	 从中间体90	30 (98%纯度, 基于 LC/MS) 灰白色固体 用 DCM/TFA (1:1, v/v)	20
化合物24	 从中间体97	17 灰白色固体 用 DCM/TFA (1:1, v/v) 的方法	9
化合物25	 从中间体101	139 淡黄色固体 用 DCM/TFA (1:1, v/v) 的方法	55

[2009]

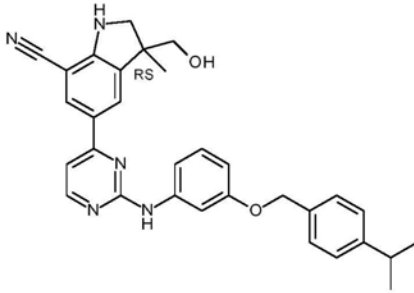
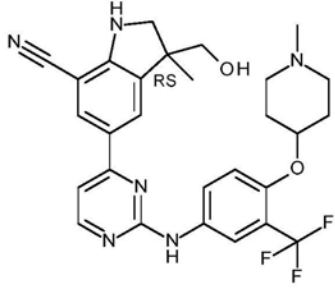
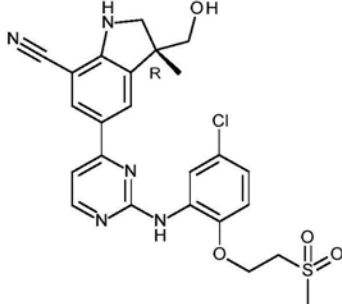
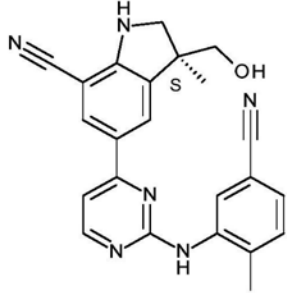
[2010]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物26	 从中间体103	52 白色固体 用 DCM/TFA (5:2, v/v) 的方法	23
化合物27	 从中间体106	38 白色固体 用 DCM/TFA (5:2, v/v) 的方法	16
化合物28	 从中间体111	32 灰白色固体 用 DCM/TFA (1:1, v/v) 的方法	23
化合物29	 从中间体113	60 白色固体 用 DCM/TFA (5:2, v/v) 的方法	24

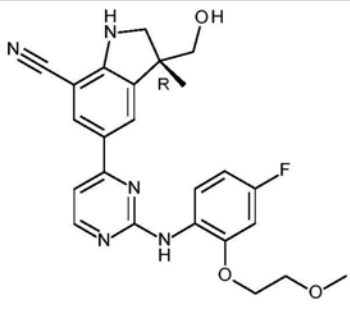
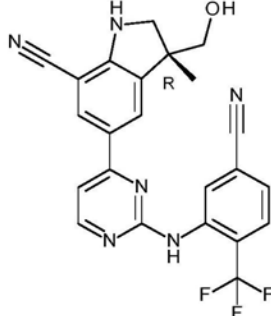
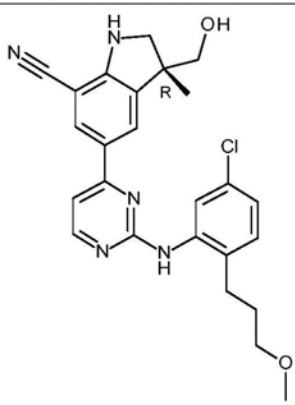
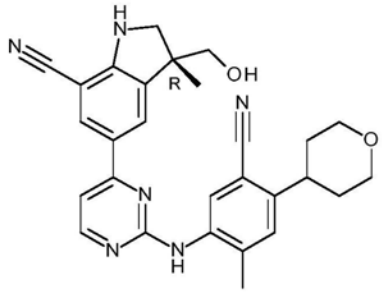
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物30	 从中间体115	116 米黄色固体 用 DCM/TFA (5:2, v/v) 的方法	44
化合物31	 从中间体117	40 橙色固体 用 DCM/TFA (5:2, v/v) 的方法	17
化合物36	 从中间体132	71 用 DCM/TFA (4:1, v/v) 的方法	29
化合物41	 从中间体151	30 用 DCM/TFA (4:1, v/v) 的方法	36

[2011]

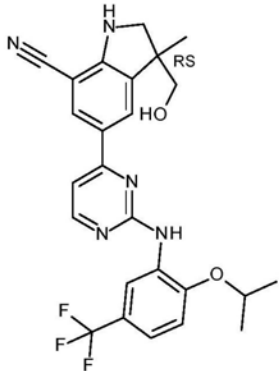
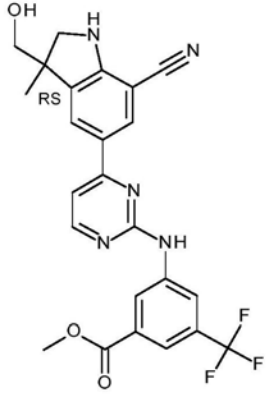
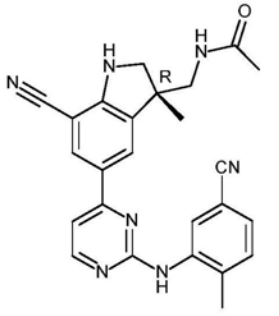
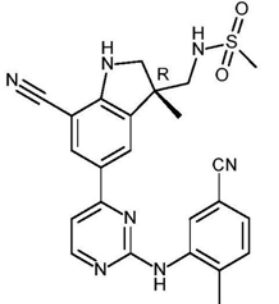
[2012]

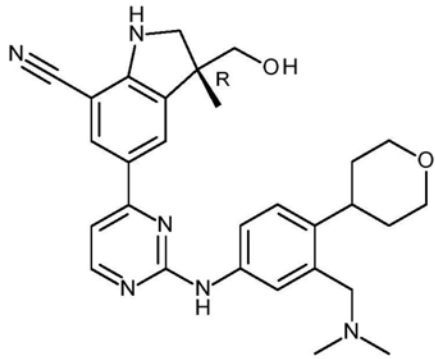
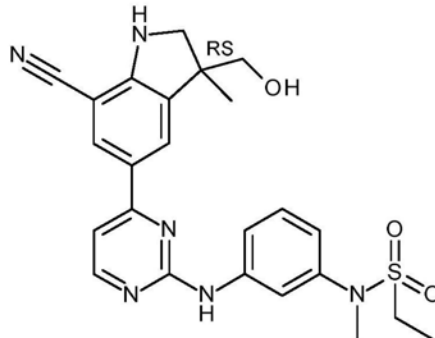
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物42	 从中间体154	55 用 DCM/TFA (4 : 1, v/v) 的方法	22
化合物43	 从中间体157	35 用 DCM/TFA (4 : 1, v/v) 的方法	35
化合物60	 从中间体206	15 用 DCM/TFA (12 : 1, v/v) 的方法	20
化合物65	 从中间体225	142 黄色粉末 用 DCM/TFA (6 : 1, v/v) 的方法	28

[2013]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 69	 从中间体 241	75 用 DCM/TFA (6 : 1, v/v) 的方法	24
化合物 70	 从中间体 243	117 用 DCM/TFA (8 : 1, v/v) 的方法	46
化合物 72	 从中间体 248	95 用 DCM/TFA (15 : 1, v/v) 的方法	51
化合物 75	 从中间体 262	118 白色粉末 用 DCM/TFA (6 : 1, v/v) 的方法	38

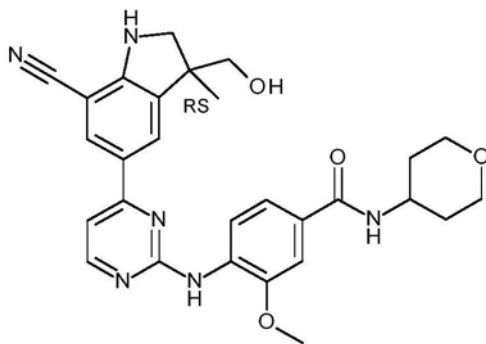
[2014]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物76	 从中间体266	65 用 DCM/TFA (4 : 1, v/v) 的方法	34
化合物77	 从中间体270	65 用 DCM/TFA (5 : 1, v/v) 的方法	34
化合物211	 从中间体541	113 在室温下用 DCM/TFA (7.5 : 1, v/v) 的方法	33%
化合物212		88 在室温下用 DCM/TFA (7.5 : 1, v/v) 的方法	43%

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
	从中间体542		
化合物236	 从中间体633	198 与 DCM/TFA (18 : 1, v/v) 在15小时期 间)	51
化合物240	 从中间体644	85 与 DCM/TFA (4 : 1, v/v)	40

[2016] 实例B5

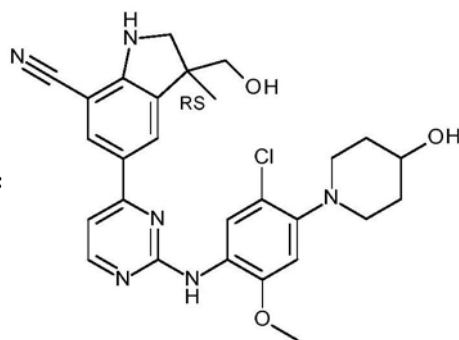
[2017] 化合物21的制备:



[2018] 向中间体85 (0.28g, 0.29mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加TFA (3mL) 并将该反应混合物在室温下搅拌2h。将该溶液在真空中浓缩并添加纯的TFA (3mL), 该反应混合物搅拌另外的4h。该反应混合物搅拌另外的1h并将溶液在真空中浓缩。在50℃下, 将残余物用在DMF (2mL) 中的K₂CO₃ (0.24g, 1.75mmol) 处理2h。该反应混合物在EtOAc和水之间分段, 并将有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将残余物藉由质量触发自动纯化系统进行纯化。

[2019] 实例B6

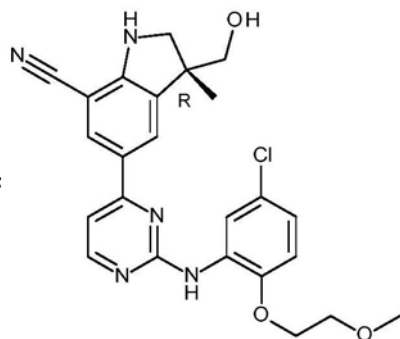
[2020] 化合物23的制备:



[2021] 将HCl (3M, 在H₂O中) (2.18mL, 6.55mmol) 添加至中间体93 (698.00mg, 0.65mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中并将该反应混合物在回流搅拌6h。将反应混合物冷却至室温, 用DCN稀释并小心地用饱和的NaHCO₃溶液中和。然后, 添加很少mL的MeOH以溶解沉淀物。该反应混合物分离并将水性层用DCM/MeOH (9/1) 萃取。合并有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物 (620mg) 用DCM/MeOH (9/1) 吸收。将沉淀物过滤并再次用5mL DCM/MeOH (9/1) 吸收。在室温下, 将所得浆液悬浮液搅拌30min。将沉淀物过滤, 用Et₂O洗涤并干燥。将所得残余物 (226mg) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 固体沉积, 40g, 流动相: DCM/MeOH, 梯度从98:2至94:6) 进行纯化。将含有产物的级分浓缩以给出两批的化合物23: 批A (131mg, 38% 产率) 和批B (23mg, 6% 产率)。将含有一些溶剂的批A溶解在DCM/MeOH中, 浓缩并用CH₃CN吸收。将沉淀物过滤, 干燥后得到化合物23 (112mg) 的批次C, 但仍含有一些溶剂。最后, 将批C溶解在DCM/EtOH中, 浓缩并用CH₃CN吸收。将沉淀物过滤并干燥以得到另外的93mg的化合物23 (27% 产率)。M.P.: >260°C (K)。

[2022] 总产率系33%。

[2023] 化合物45的制备:

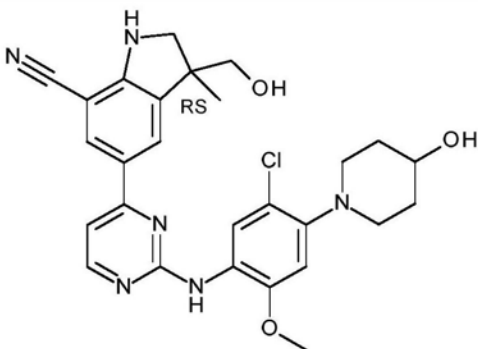


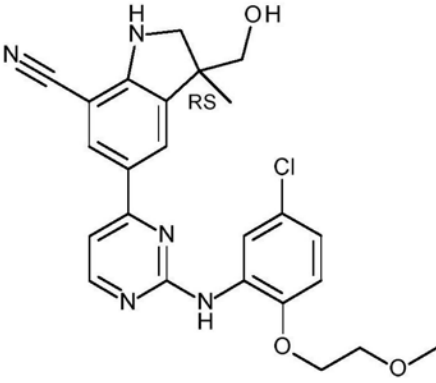
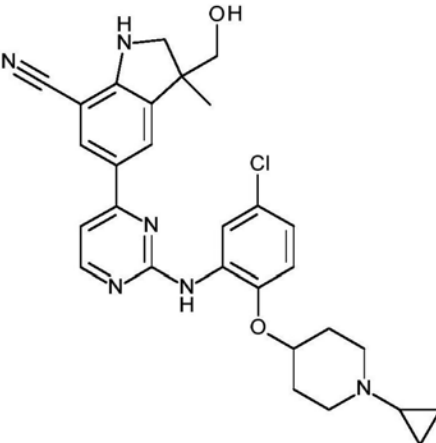
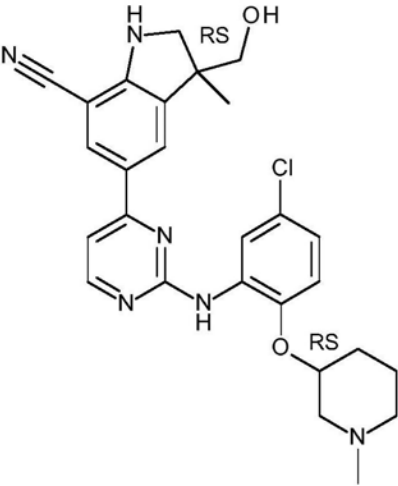
[2024] 将HCl (3M, 在H₂O中) (1.32mL, 3.95mmol) 添加至中间体164 (269.00mg, 0.40mmol) 在MeOH (6.0mL) 中的溶液中并将该反应混合物在回流搅拌10h。该反应混合物冷却至室温, 倾倒入10%水性K₂CO₃溶液并用DCM萃取。将有机层倾析, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥以提供橙色粉末。将残余物 (220mg) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 25g, 固体沉积, 流动相NH₄OH/DCM/MeOH, 梯度从0%NH₄OH、0%MeOH、100%DCM至1%NH₄OH、10%MeOH、90%DCM) 进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥以给出69mg的黄色固体。将此固体吸收在Et₂O中以提供62mg的化合物45 (34% 产率, 白色粉末)。

[2025] M.P. = 169°C (K)。

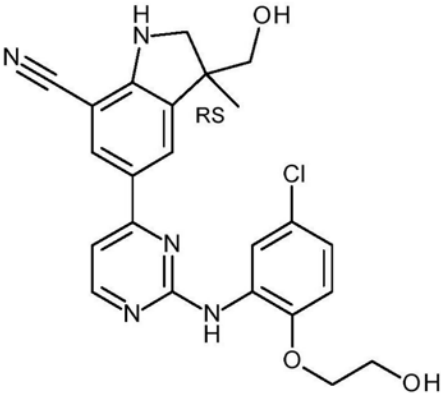
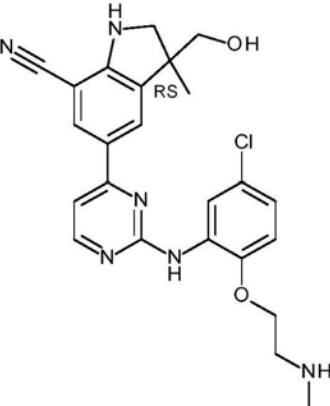
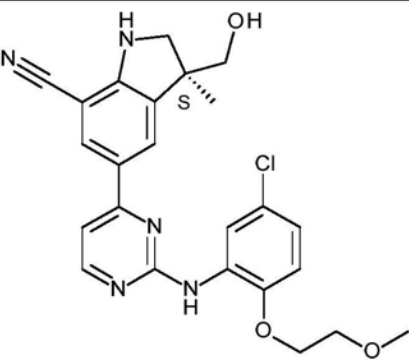
[2026] 下表中的化合物藉由使用类似于制备化合物23或45所报导的方法由各自起始材料进行制备。

[2027]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物23	 从中间体93	93	27

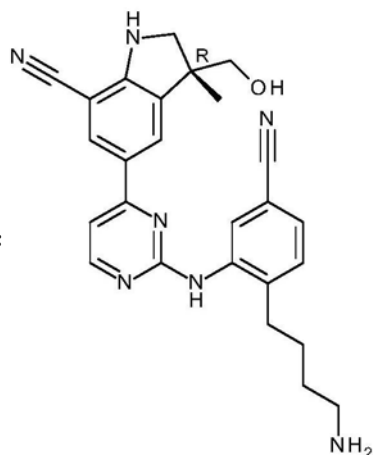
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物34	 从中间体124	96 白色粉末	47
化合物35	 从中间体128	105 白色粉末	28
化合物39 (4种未分离的非对映异构体的混合物)	 从中间体143	77 白色粉末	61

[2028]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物40	 从中间体146	83 黄色粉末	37
化合物44	 从中间体161	37 白色粉末	31
化合物57	 从中间体196	39	21

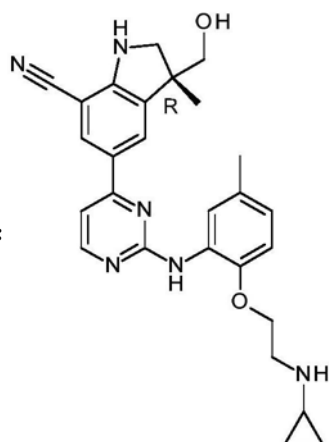
[2029] 化合物170的制备:

[2038] 化合物184的制备:



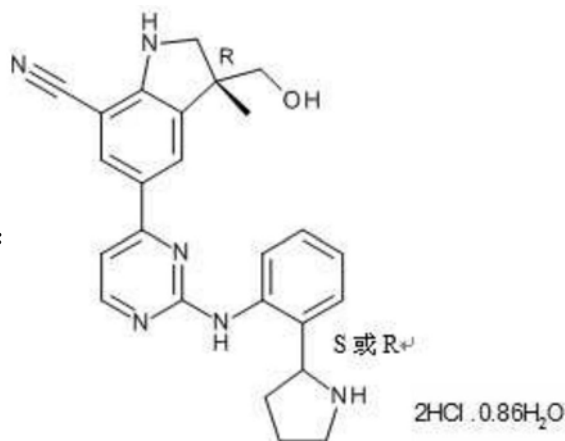
[2039] 从中间体487开始,藉由使用类似于用于制备化合物170的方法(使用在环戊基甲基醚中的3N HCl)合成化合物184 (223mg; 60%; MP=胶,在134℃,科夫勒)。

[2040] 化合物235的制备:



[2041] 向含有中间体627 (500mg; 0.64mmol) 和1,4-二氧六环 (20mL) 的圆底烧瓶中添加HCl 4M/二氧六环 (3.5mL; 14.01mmol) 并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将粗品浓缩并用饱和NaHCO₃溶液淬灭并用DCM萃取 (2x 50mL)。将有机层经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出粗品,将该粗品藉由快速层析用DCM (75%):MeOH (25%) 洗提进行纯化。收集含有产物的级分并溶剂蒸发以给出95mg (32%) 的化合物235。

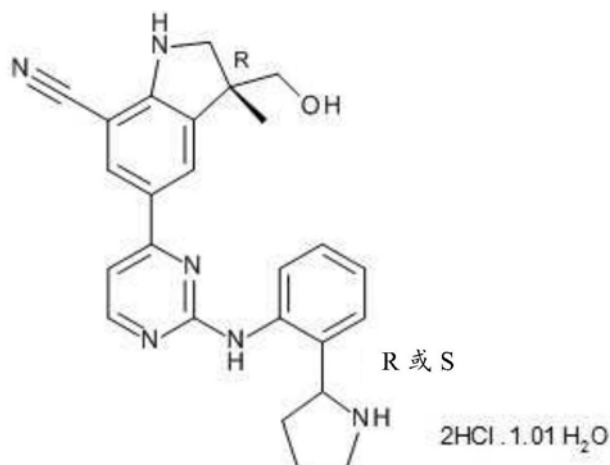
[2042] 化合物237的制备:



[2043] 从中间体639开始,使用用于制备化合物235的类似方法(使用DCM作为溶剂)合成化合物237 (123mg; 86%)。

[2044] 化合物238的制备:

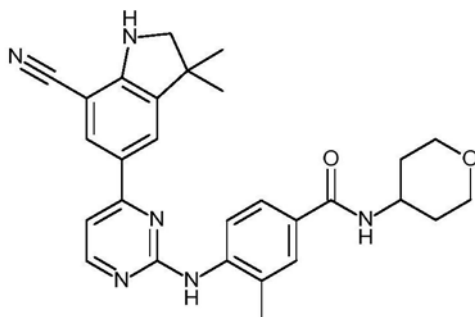
[2045]



[2046] 从中间体638开始,使用用于制备化合物235的类似方法(使用DCM作为溶剂)合成化合物238(116mg;88%)。

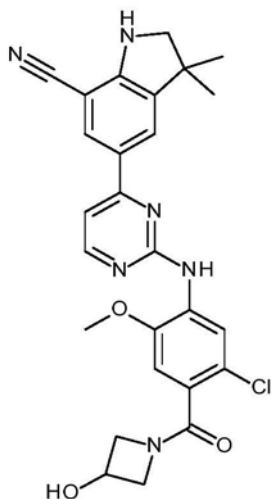
[2047] 实例B7

[2048] 化合物78的制备:



[2049] 向中间体277(227.00mg,0.242mmol)在DCM(3mL)的溶液中添加TFA(3mL)并在室温下搅拌2h。将溶液在真空中浓缩以给出橙色油。将残余物用反相半制备型HPLC(C18柱,流动相: $\text{H}_2\text{O}+0.1\%\text{HCO}_2\text{H}/\text{CH}_3\text{CN}$,梯度30%至80%,在 CH_3CN 中)进行纯化。将希望的级分合并,并冷冻-干燥以给出32mg的化合物78(26%,黄色固体)。

[2050] 化合物110的制备:

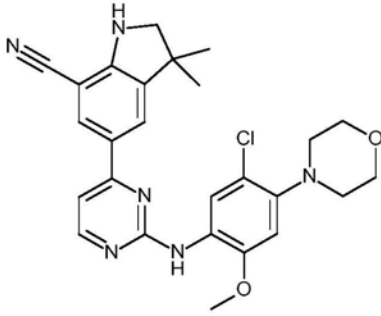


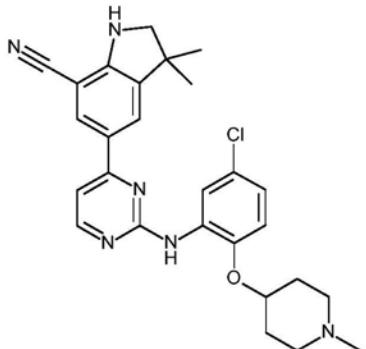
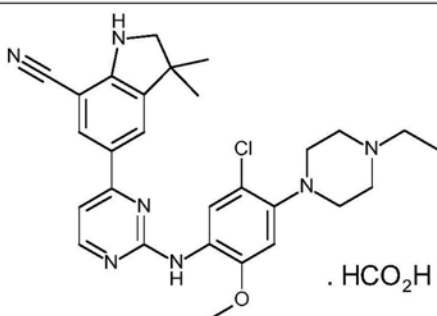
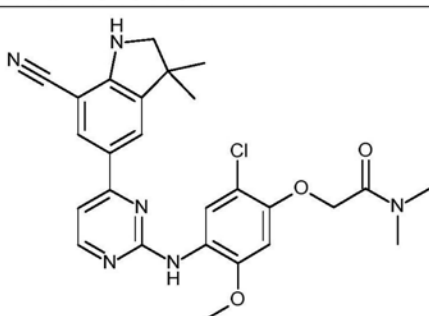
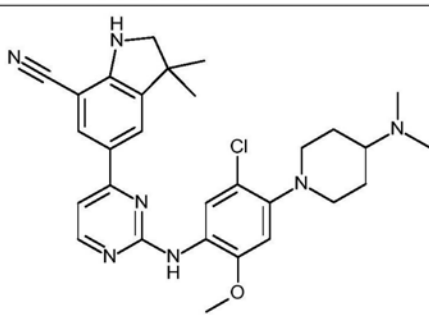
[2051] 将中间体357(500mg,0.83mmol)在DCM(37.5mL)中搅拌。在0℃下,向该溶液中添加TFA(12.5mL)并在室温下搅拌1h。向将所得反应混合物中添加 NaHCO_3 直至 $\text{pH}=8$ 。一些固体沉淀并过滤以给出粗产物。将残余物藉由制备型高效液相色谱(沃特斯(Waters)Xbridge Prep OBD C18 100x 19mm x 5 μm ,流动相: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10mM NH_4HCO_3) 在12min内从30%至

60%的CH₃CN,然后在2min内100%的CH₃CN,流速=25mL/min)进行纯化。将该等纯级分进行收集并且将该溶剂在真空下蒸发。将水性层冻干以给出102mg的化合物110 (24%产率,白色固体)。

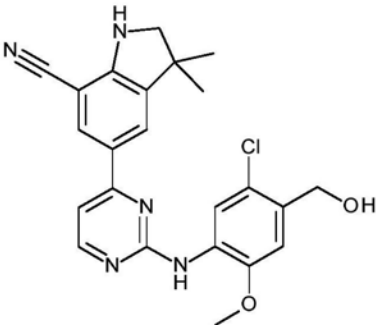
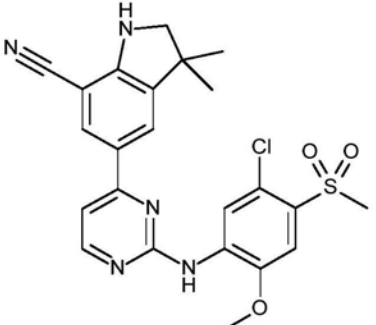
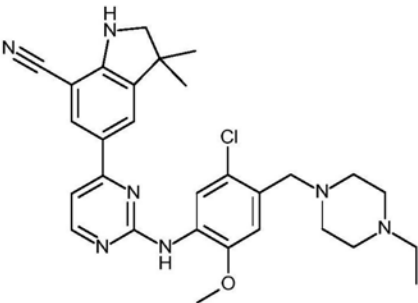
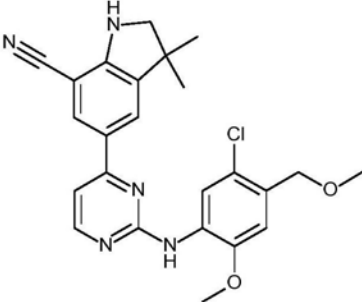
[2052] 下表中的化合物藉由使用类似于合成化合物78或110所报导的方法由各自起始材料进行制备。与参考方法最相关的小差异在‘质量 (mg)’ 列中表示为附加信息。

[2053]

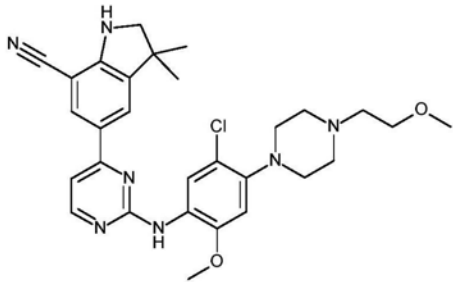
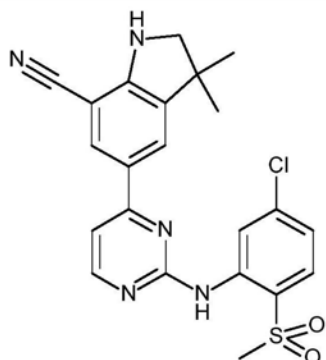
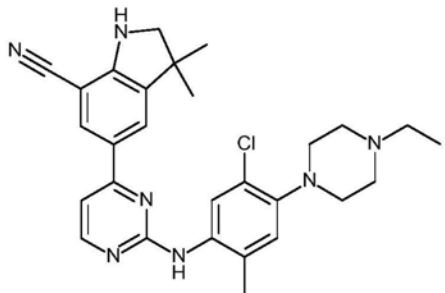
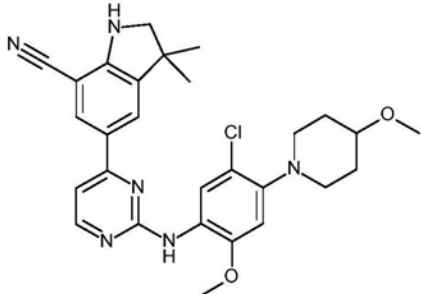
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 79	 从中间体280	15 用DCM/TFA (5 : 2, v/v) 的方法 白色固体	15

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 80	 从中间体 281	65 灰白色固体 用 DCM/TFA (2 : 1, v/v) 的方法	51
化合物 81	 从中间体 282	57 灰白色固体 用 DCM/TFA (2 : 1, v/v) 的方法	50
化合物 82	 从中间体 286	40 灰白色固体	30
化合物 83	 从中间体 287	12 用 DCM/TFA (2 : 1, v/v) 的方法 灰白色固体	12

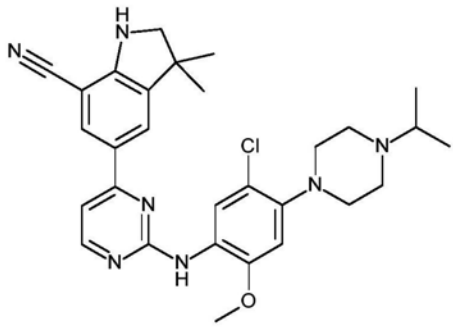
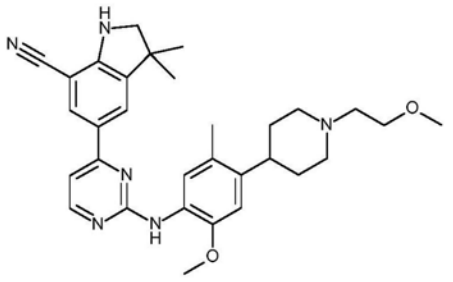
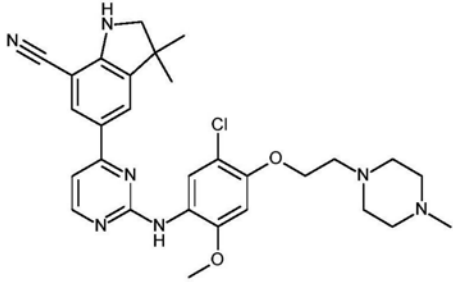
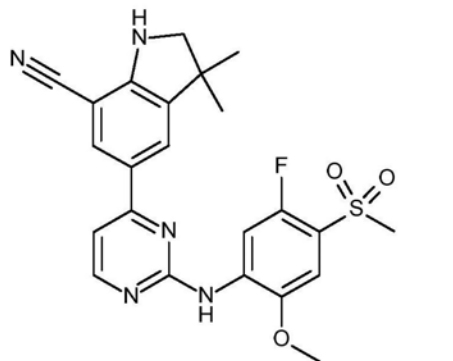
[2054]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 84	 从中间体 288	31 用 DCM/TFA (2 : 1, v/v) 的方法 白色固体	36
化合物 85	 从中间体 282	35 灰白色固体	28
化合物 87	 从中间体 298	33 灰白色固体	39
化合物 88	 从中间体 301	8 用 DCM/TFA (2 : 1, v/v) 的方法	10

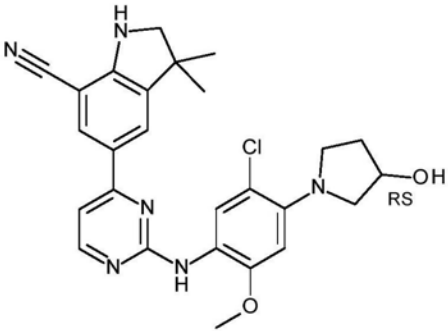
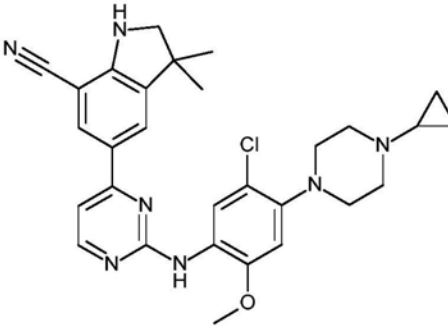
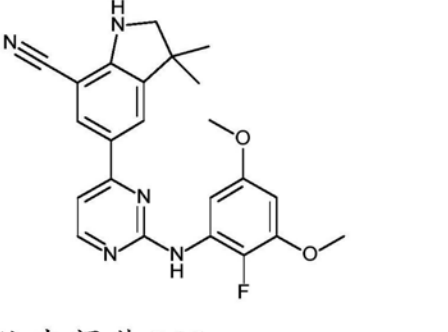
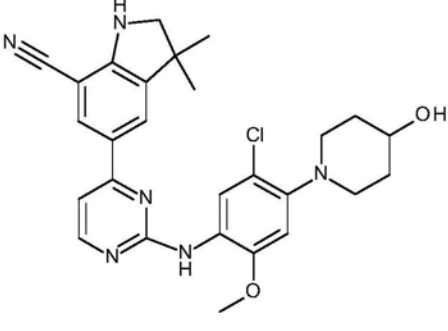
[2055]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 89	 从中间体 304	38	53
化合物 90	 从中间体 306	9.2 灰白色固体	11
化合物 91	 从中间体 310	22 用 DCM/TFA (2 : 1, v/v) 的方法	24
化合物 92	 从中间体 312	51 淡黄色固体	54

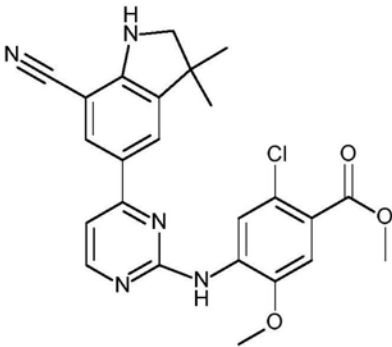
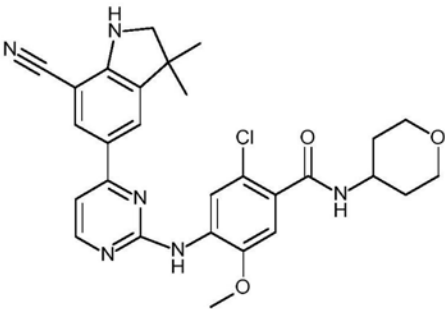
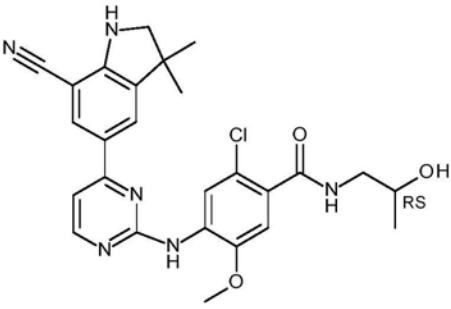
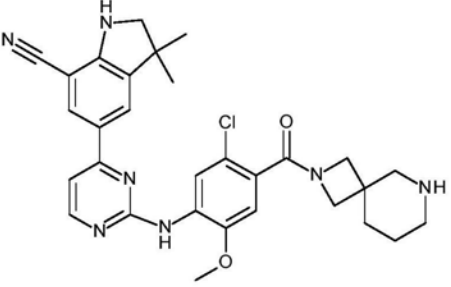
[2056]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 93	 从中间体 315	56 淡黄色固体	58
化合物 94	 从中间体 320	26 淡黄色固体	27
化合物 95	 从中间体 323	5 黄色固体 用 DCM/TFA (2 : 1, v/v) 的方法	5
化合物 96	 从中间体 327	27 褐色固体 用 DCM/TFA (2 : 1, v/v) 的方法	32

[2057]

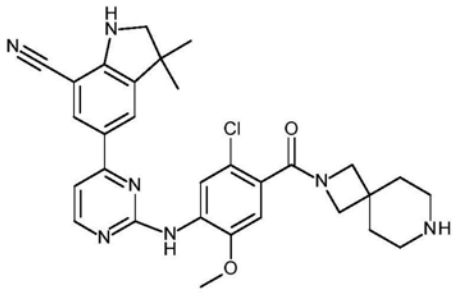
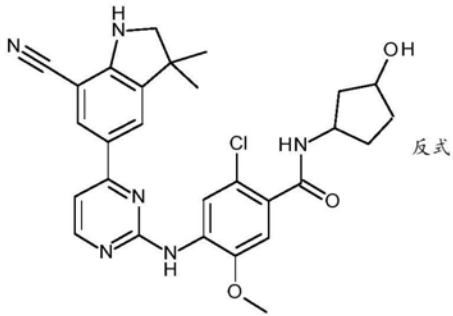
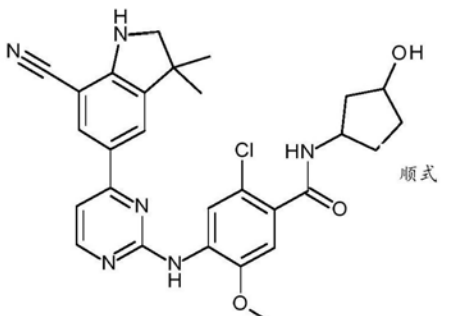
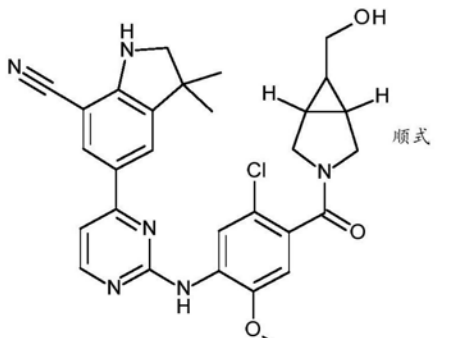
化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 97	 从中间体 330	42 淡黄色固体	47
化合物 98	 从中间体 333	38 淡黄色固体	55
化合物 104	 从中间体 346	63 用 DCM/TFA (10 : 3, v/v) 的方法	29
化合物 105	 从中间体 347	113 用 DCM/TFA (9 : 1, v/v) 的方法	24

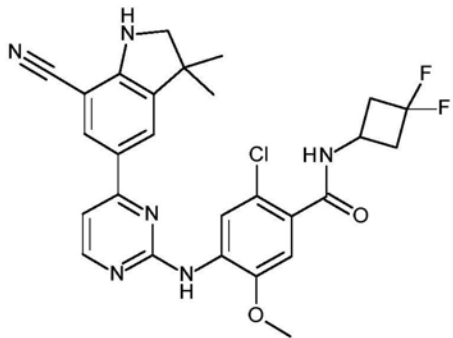
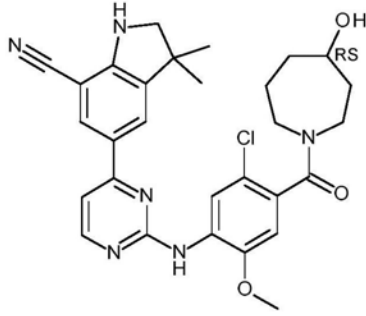
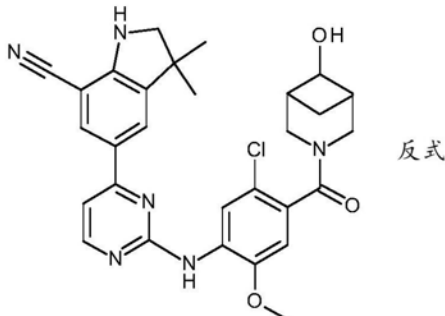
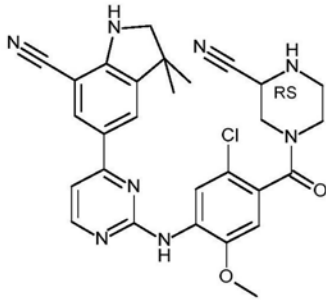
[2058]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 106	 从中间体352	27 用DCM/TFA (10 : 1, v/v) 的方法	33
化合物 108	 从中间体355	10 用DCM/TFA (10 : 1, v/v) 的方法	15
化合物 112	 从中间体363	16 用DCM/TFA (10 : 1, v/v) 的方法	23
化合物 113	 从中间体364	16 用DCM/TFA (5 : 1, v/v) 的方法	17

[2059]

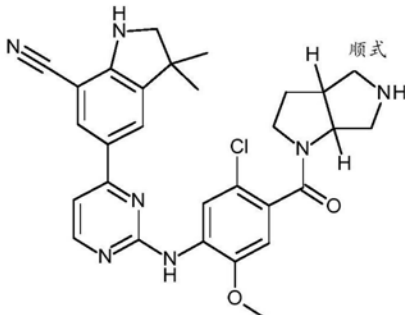
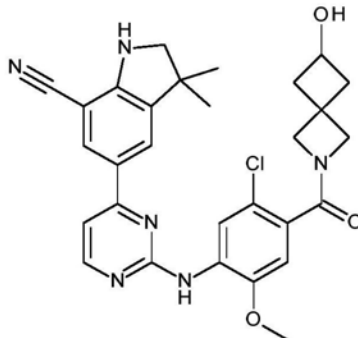
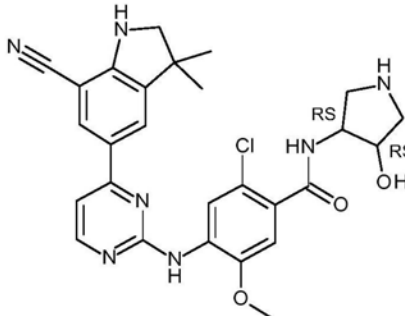
[2060]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 114	 从中间体365	10 用DCM/TFA (11 : 1, v/v) 的方法	15
化合物 115	 反式；从中间体366	36.5 用DCM/TFA (5 : 1, v/v) 的方法 白色固体	40
化合物 116	 顺式；从中间体367	6.8 用DCM/TFA (3 : 1, v/v) 的方法 黄色固体	6
化合物 117	 顺式；从中间体368	45 白色固体	53

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 118	 从中间体 369	42 白色固体 用 DCM/TFA (3 : 1, v/v) 的方法	45
化合物 119	 从中间体 370	60 白色固体	44
化合物 120	 反式 从中间体 371	50 白色固体	85
化合物 121	 从中间体 372	20	39

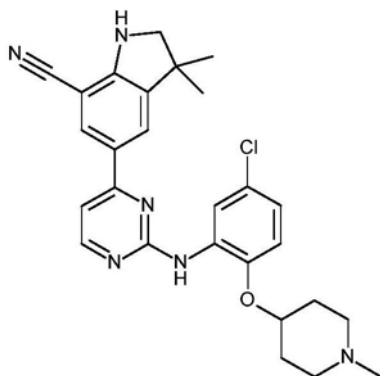
[2061]

[2062]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 122	 顺式；从中间体 373	56 白色固体	58
化合物 123	 从中间体 374	16 白色固体	19
化合物 124 (4种未分离的非对映异构体的混合物)	 从中间体 375	40 白色固体	54

[2063] 实例B8

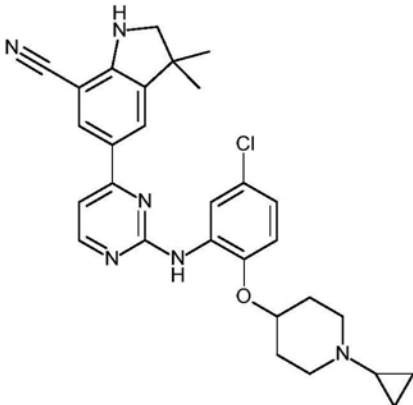
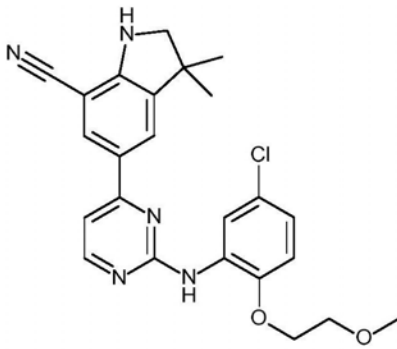
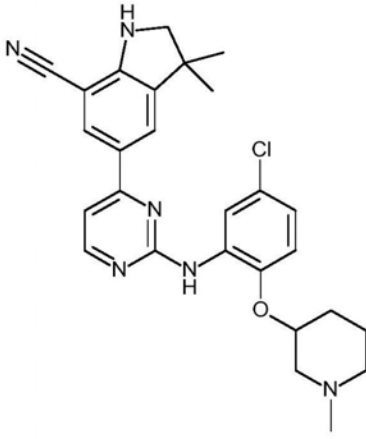
[2064] 化合物80的制备:

[2065] 将HCl (3M, 在H₂O中) (1.72mL, 5.16mmol) 添加至中间体281 (304.00mg, 0.52mmol)

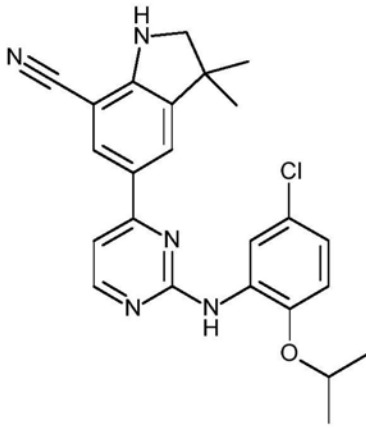
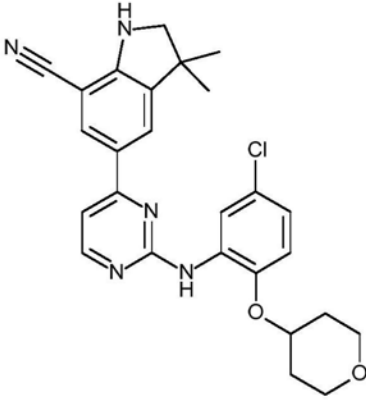
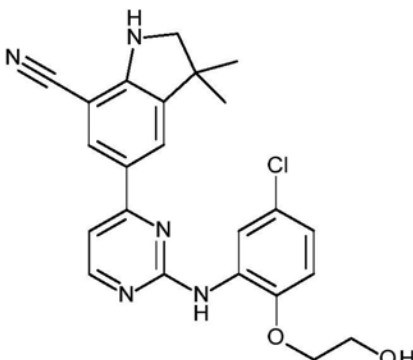
在EtOAc (19.3mL) 中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌2h。在2h之后, 将该反应藉由LC/MS检查但是没有观察到转化。同样, 将反应在45℃下加热过夜。为了加速转化将温度提高直至65℃持续多于一天。在反应完成之后, 将所得混合物冷却至室温, 倾倒进10%水性K₂CO₃ 溶液中并用DCM萃取。将有机层倾析, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物 (183mg, 黄色油) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 24g, 流动相: NH₄OH/MeOH/DCM, 梯度从0% NH₄OH、0% MeOH、100% DCM至1.5% NH₄OH、15% MeOH、85% DCM) 进行纯化。将含有产物的级分蒸发。将残余物 (103mg, 黄色油) 藉由反相半制备型HPLC (固定相: X-Bridge-C18, 5μm 30x 150mm, 流动相: 梯度从40% NH₄HCO₃ 0.5%、60% MeOH至0% NH₄HCO₃ 0.5%、100% MeOH) 进行纯化。将含有产物的级分浓缩以给出无色油。将残余物 (60mg) 用Et₂O沉淀以给出54mg的化合物78 (21% 产率, 白色粉末) M.P=192℃ (K)。

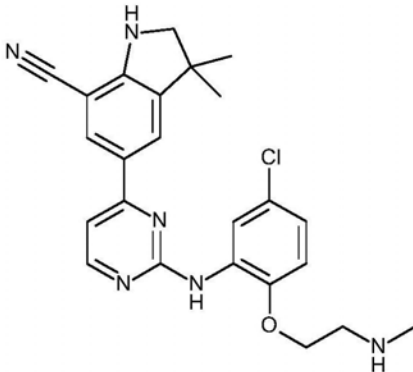
[2066] 下表中的化合物藉由使用与用于制备化合物80所报导的方法类似的方法从各自的起始原料开始制备。与参考方法最相关的小差异在‘质量 (mg)’ 列中表示为附加信息。

[2067]	化合物 编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
--------	-----------	----	---------	-----------

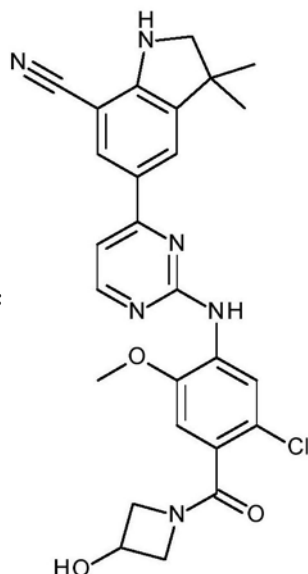
化合物 编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 99	 从中间体337	63 白色粉末 用MeOH作为 溶剂的方法	36
化合物 100	 从中间体338	18 白色粉末 用MeOH作为 溶剂的方法	11
化合物 101	 从中间体339	40 白色粉末 用MeOH作为 溶剂的方法	26

[2068]

化合物 编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 102	 从中间体342	80 (100%纯度, 基于LC/MS) 用EtOAc作为 溶剂的方法 白色粉末 22 用MeOH作为 溶剂的方法 (100%纯度, 基于LC/MS) 白色粉末	23 44
[2069] 化合物 103	 从中间体345	83 黄色粉末	20
化合物 107	 从中间体353	15 白色粉末 用MeOH作为 溶剂的方法	26

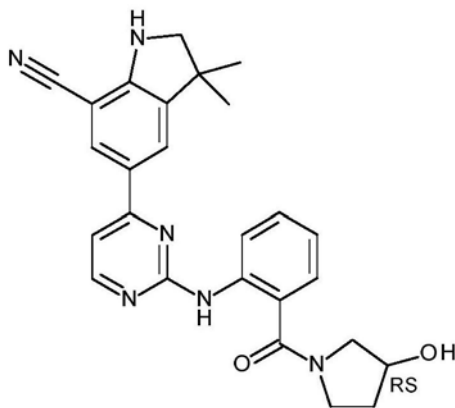
化合物 编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
[2070] 化合物 109	 从中间体356	48 黄色粉末 用MeOH作为 溶剂的方法	63

[2071] 实例B9

[2072] 化合物110的制备:

[2073] 将在HCl/二氧六环(4M)中的中间体357(160.00mg,0.26mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将混合物在真空下蒸发并藉由高效液相色谱(柱:沃特斯Xbridge Prep OBD C18 150x 30,5 μ m,流动相:水(0.05%氢氧化氨v/v)/CH₃CN,梯度在从10min内33%至63%的CH₃CN,然后在3min内100%的CH₃CN,用25mL/min的流速)进行纯化。收集希望的级分,并将溶剂在真空中浓缩以给出38mg的化合物110(28%产率)。

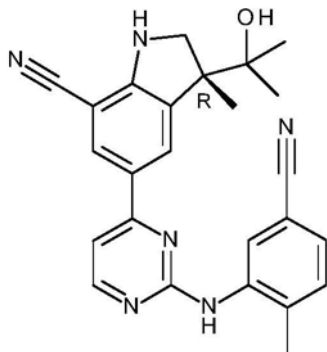
[2074] 实例B10



[2075] 化合物111的制备:

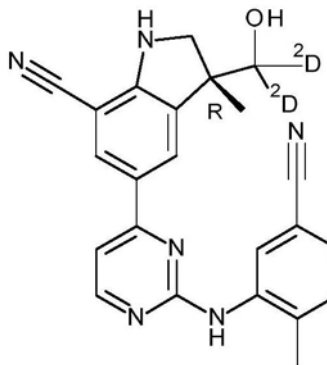
[2076] 将TBAF (1M, 在THF中) (0.59mL, 0.59mmol) 添加至中间体362 (168.00mg, 0.29mmol) 在Me-THF (5mL) 中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌4h。该反应混合物用EtOAc稀释并倾倒入10%水性K₂CO₃溶液中将有机层倾析, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物从CH₃CN/DiPE结晶并将沉淀物过滤并干燥以给出102mg的化合物111 (76%产率)。M.P. = 219°C (K)。

[2077] 实例B11



[2078] 化合物135的制备:

[2079] 在5°C下, 将TFA (0.88mL, 11.50mmol) 逐滴添加至中间体383 (178.00mg, 0.34mmol) 在DCM (用戊烯稳定) (6mL) 中的溶液中并将该反应混合物在此温度下搅拌30min。将该反应混合物用10%水性K₂CO₃溶液淬灭并用DCM萃取。将有机层倾析, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 24g, 流动相: DCM/MeOH, 梯度从97:3至95:5) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥。将残余物 (98mg) 藉由硅胶层析藉由手性SFC (固定相: 2-乙基吡啶6μm 150x 21.2mm, 流动相: 75%CO₂, 25%MeOH (0.3% iPrNH₂)) 进行纯化。将纯级分混合并将溶剂蒸发。将残余物 (52mg) 从Et₂O结晶, 过滤并干燥以给出25mg的化合物135 (17%产率)。

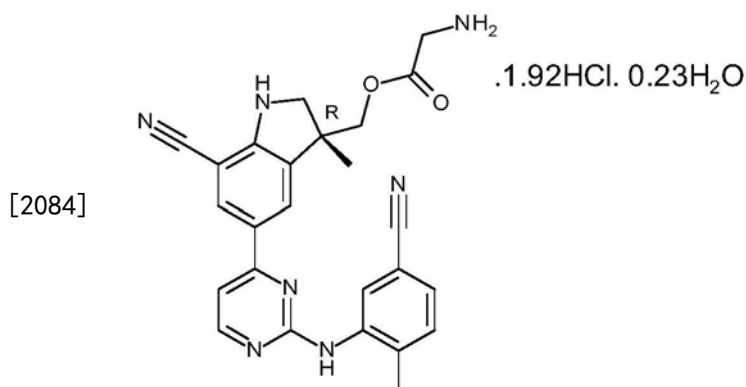


[2080] 化合物136的制备:

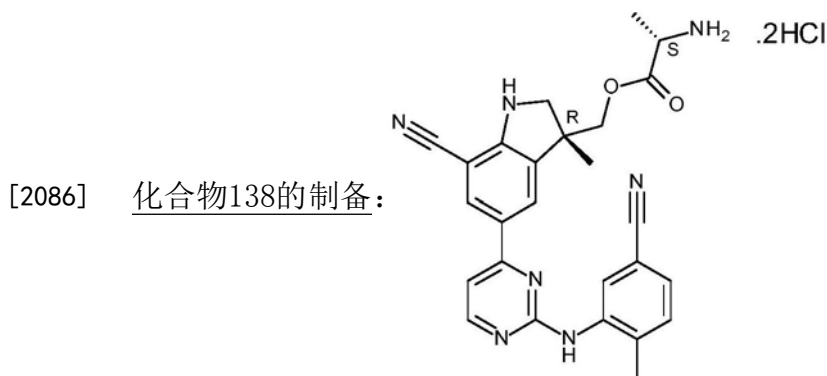
[2081] 在5℃下,将TFA (0.77mL, 10.02mmol) 逐滴添加至中间体384 (147.00mg, 0.29mmol) 在DCM(用戊烯稳定) (5mL) 中的溶液中并将该反应混合物在此温度下搅拌1h。将该反应混合物用10%水性K₂CO₃溶液淬灭并用DCM萃取。将有机层倾析,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶柱层析(不规则SiOH, 24g, 流动相:DCM/MeOH, 梯度从97:3至95:5) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥。将残余物 (44mg) 藉由反相(固定相:YMC-actus Tria 室温-C18, 10μm, 30x 150mm, 流动相:梯度从60%NH₄HCO₃ 0.2%、40%MeOH至0%NH₄HCO₃ 0.2%、100%MeOH) 进行纯化。混合物藉由CH₃CN吸收,过滤并干燥以给出24mg的化合物136 (20%产率)。

[2082] 实例B12

[2083] 化合物137的制备:



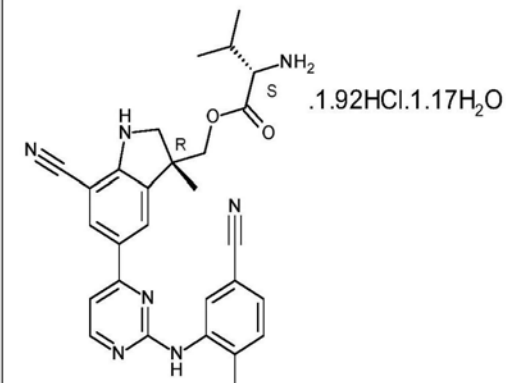
[2085] 在室温下,将HCl (4M, 在二氧六环中) (8mL; 32.24mmol) 添加至中间体385 (3.57g; 6.45mmol) 在ACN (95mL) 中的溶液中并将该反应混合物搅拌3小时。将悬浮液进行超音波15min并然后将沉淀物过滤,用ACN洗涤并在50℃下在真空下干燥产生2.92g (86%) 的化合物137, M.P.: 290℃ (DSC)。

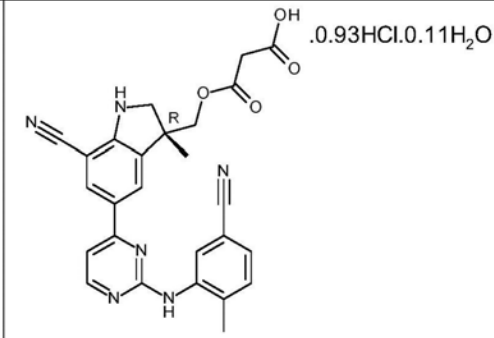


[2087] 在室温下,将HCl (4M, 在二氧六环中) (35.2mL; 140.93mmol) 添加至中间体386 (16g; 28.19mmol) 在ACN (400mL) 中的溶液中并将该反应混合物搅拌3小时。然后,将悬浮液进行超音波30分钟。将沉淀物过滤,用ACN洗涤并干燥产生14.21g (93%) 的化合物138。

[2088] 下表中的化合物藉由使用用于制备化合物137和138报导的类似方法从各自的起始材料开始制备。

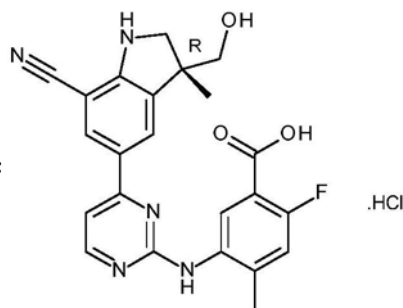
[2089]

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 139	 从中间体 387	230	54

中间体编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
[2091] 化合物142b	 从中间体390	200	47

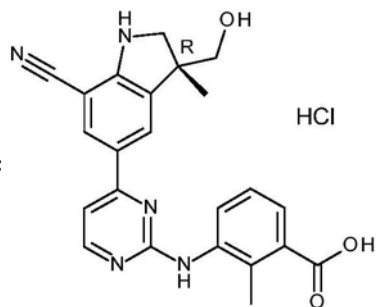
[2092] 实例B13

[2093] 化合物182的制备:



[2094] 将氢氧化锂 (213mg; 5.074mmol) 在水 (5mL) 中的溶液添加至中间体483 (570mg; 1.015mmol) 在THF (25mL) 中的溶液中并将该反应混合物搅拌18小时。再次添加氢氧化锂 (213mg; 5.074mmol) 在水 (2mL) 中的溶液并将该反应混合物在室温下搅拌多于24小时。在60℃下, 将该反应混合物加热4小时。该反应混合物用3N水性HCl酸化, 并用ACN稀释并浓缩。将残余物从水结晶。将沉淀物过滤并干燥以给出402mg (84%) 的化合物182。

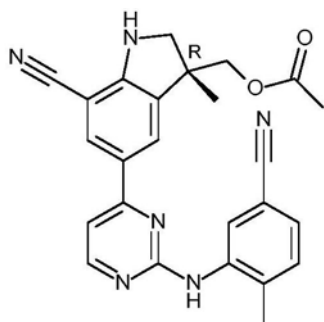
[2095] 化合物202的制备:



[2096] 按照一种与用于制备化合物182的方法类似的方法, 由中间体522开始制备化合物202 (491mg; 84%)。

[2097] C. 最终化合物的转化

[2098] 实例C1



[2099] 化合物125的制备:

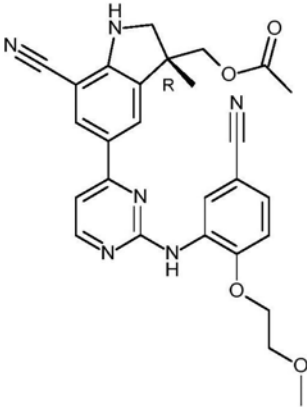
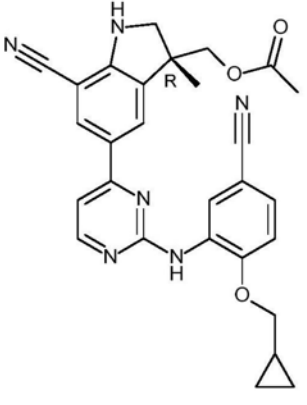
[2100] 在5℃将DIPEA (2.16mL, 12.51mmol) 逐滴添加至在THF (4.07mL) 和DMF (3.88mL) 的混合物中的化合物1 (992.00mg, 2.50mmol)、乙酸 (0.28mL, 5.00mmol) 和HATU (3.80g, 10.01mmol) 的混合物中。将该混合物在室温下搅拌过夜。然后添加水并且将该反应混合物用DCM萃取。将有机层倾析, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物 (2g, 黄色油) 藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 120g, 流动相: DCM/MeOH, 梯度从100:0至98:2) 进行纯化。收集含有产物的级分并蒸发至干燥以给出566mg的第一批的化合物125 (58%纯度, 基于LC/MS, 黄色油) 收集其他级分并蒸发至干燥以给出第二批的化合物125 (800mg, 黄色油)。将此批再次藉由硅胶柱层析 (不规则SiOH, 40g, 流动相: DCM, 100%) 进行纯化。将含有产物的级分收集并蒸发。将残余物 (563mg, 黄色粉末) 用CH₃CN吸收以提供393mg的化合物125 (36%产率, 黄色粉末)。M.P=213℃ (K)。

[2101] 下表中的化合物藉由使用与对于化合物125所报导的方法类似的方法从各起始材料开始制备。与参考方法最相关的小差异差异在‘质量 (mg)’ 列中表示为附加信息。

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
化合物 126		30 白色粉末	6

[2102]

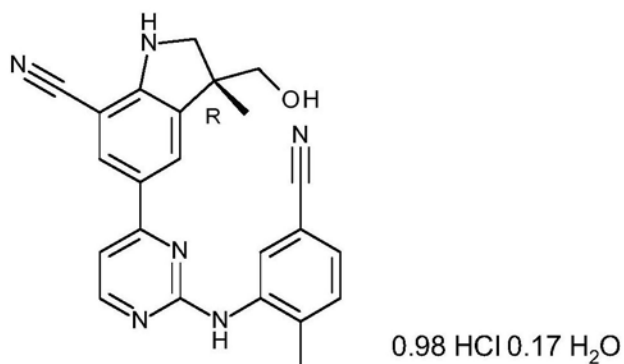
[2103]

化合物编号	结构	质量 (mg)	产率 (%)
	从化合物1		
化合物127	 从化合物66	55 白色粉末	18
化合物128	 从化合物13	40 白色粉末	32

[2104] 实例C2

[2105] 化合物129的制备:

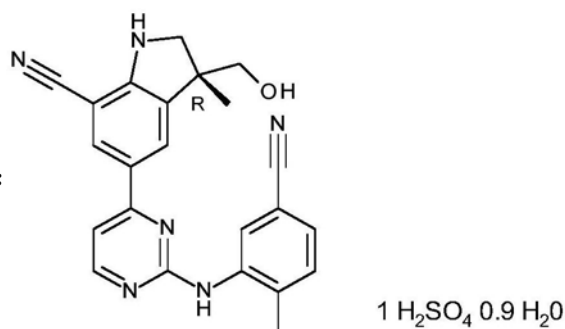
[2106]



[2107] 在5℃下,将HCl (4M,在二氧六环中) (126.00μL,0.50mmol) 逐滴添加至化合物1 (200.00mg,0.50mmol) 在CH₃CN (20mL) 中的悬浮液中。允许该反应混合物温至室温并搅拌过夜。将沉淀物过滤,用CH₃CN洗涤并在50℃下在真空下干燥整个周末以给出204mg的化合物129 (93%产率)。M.P.=190℃ (K)。

[2108] 实例C3

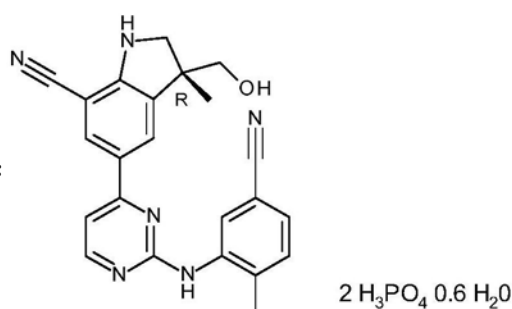
[2109] 化合物130的制备:



[2110] 在5℃下,将水性H₂SO₄ (3M) (168.00μL, 0.50mmol) 逐滴添加至化合物1 (200.00mg, 0.50mmol) 在CH₃CN (20mL) 中的悬浮液中。允许该反应混合物温至室温并搅拌过夜。将沉淀物过滤,用CH₃CN洗涤并在50℃下在真空下干燥整个周末以给出214mg的化合物130 (83%产率)。M.P. = 264℃ (K)。

[2111] 实例C4

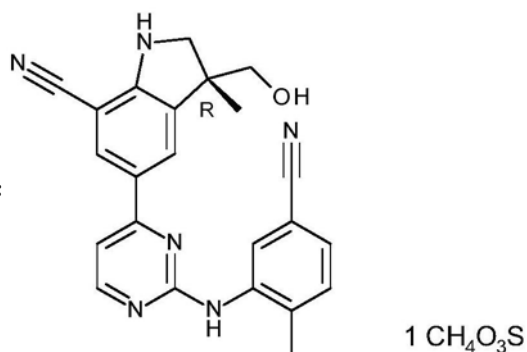
[2112] 化合物131的制备:



[2113] 在5℃下,将磷酸 (3M) (168.00μL, 0.50mmol) 逐滴添加至化合物1 (200.00mg, 0.50mmol) 在CH₃CN (20mL) 中的悬浮液中。允许该反应混合物温至室温并搅拌过夜。将沉淀物过滤,用CH₃CN洗涤并在50℃下在真空下干燥整个周末以给出228mg的化合物131 (75%产率)。M.P. = 174℃ (K)。

[2114] 实例C5

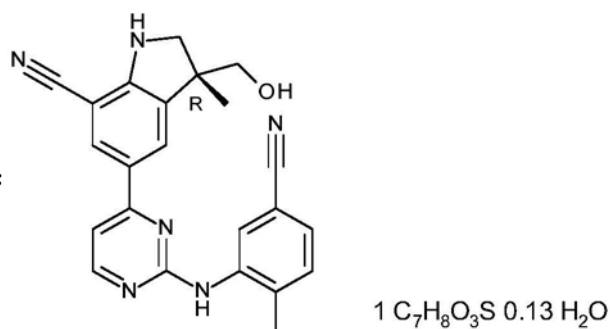
[2115] 化合物132的制备:



[2116] 甲磺酸 (33.00μL, 0.50mmol) 逐滴添加至化合物1 (200.00mg, 0.50mmol) 在CH₃CN (20mL) 中的悬浮液中。将该反应混合物搅拌过夜。将沉淀物过滤,用Et₂O洗涤并在50℃下在真空下干燥以给出115mg的化合物132 (46%产率)。M.P. = 234℃ (K)。

[2117] 实例C6

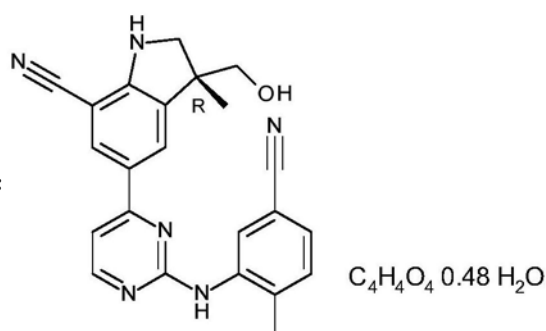
[2118] 化合物133的制备:



[2119] 将对甲苯磺酸一水合物 (96.00mg, 0.50mmol) 在水 (0.5mL) 中的溶液逐滴添加至化合物1 (200.00mg, 0.50mmol) 在 CH_3CN (20mL) 中的悬浮液中。将该反应混合物搅拌过夜。将沉淀物过滤, 用 Et_2O 洗涤并在 50°C 下在真空下干燥以给出229mg的化合物133 (79% 产率)。M.P. = 262°C (K)。

[2120] 实例C7

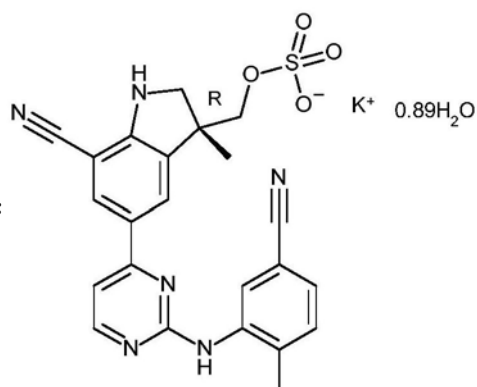
[2121] 化合物134的制备:



[2122] 将马来酸 (58.56mg, 0.50mmol) 在 CH_3CN (0.50mL) 和水 (0.50mL) 中的溶液逐滴添加至化合物1 (200.00mg, 0.50mmol) 在 CH_3CN (20mL) 中的悬浮液中。允许该反应混合物温至室温并搅拌过夜。将沉淀物过滤, 用 Et_2O 洗涤并在 50°C 下在真空下干燥以给出169mg的化合物134 (65% 产率)。M.P. = 190°C (K)。

[2123] 实例C8

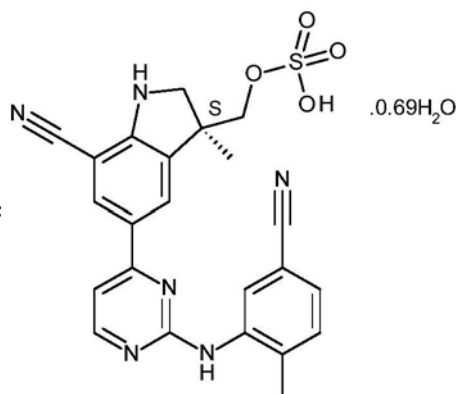
[2124] 化合物143的制备:



[2125] 将化合物1 (200mg; 0.504mmol) 添加至吡啶三氧化硫 (48% - 50%) (163mg; 0.504mmol) 在THF (2mL) 中的悬浮液中, 并将该反应混合物在室温下搅拌3小时。在添加丙酮之前, 添加氢氧化钾 (28mg; 0.504mmol) 在水 (0.5mL) 中的溶液并将所得溶液冷却至 5°C 。产物在静置下沉淀。然后, 将其过滤并用丙酮洗涤产生250mg的级分A (>100%)。

[2126] 将级分A用甲苯然后 EtOH 吸收并将溶剂蒸发至干燥。将沉淀物用ACN吸收, 过滤并干燥产生233mg的级分B (97%)。

[2127] 将级分B悬浮在水中并搅拌15分钟,然后过滤并干燥产生159mg (59%) 的化合物143, M.P.: >270°C (科夫勒)。

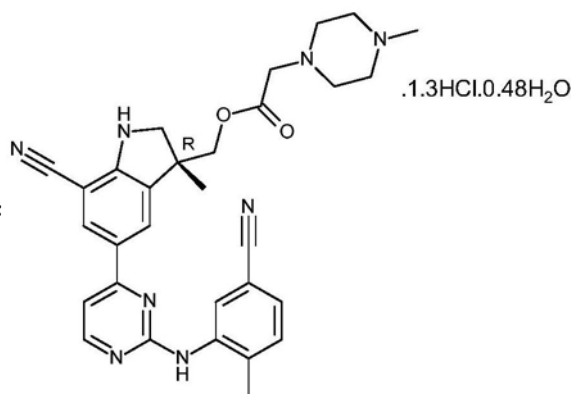


[2128] 化合物144的制备:

[2129] 将化合物65 (200mg; 0.504mmol) 添加至吡啶三氧化硫 (164mg; 0.504mmol) 在THF (2mL) 中的悬浮液中, 并该反应混合物在室温下搅拌3小时。在添加丙酮之前, 添加氢氧化钾 (28mg; 0.504mmol) 在水 (0.5mL) 中的溶液并将溶液冷却至5°C。产物在静置下沉淀。然后, 将其过滤并用丙酮洗涤产生249mg的级分A (>100%)。

[2130] 将级分A用水然后丙酮洗涤并干燥产生127mg (51%) 的化合物144。

[2131] 实例C9:

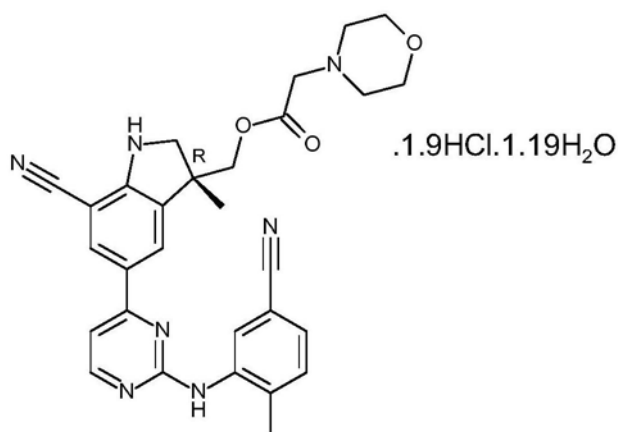


[2132] 化合物145的制备:

[2133] 将在DMF (7.5mL) 中的化合物1 (250mg; 0.63mmol)、4-甲基-1-哌嗪乙酸 (249mg; 1.58mmol)、HATU (599mg; 1.58mmol)、DIPEA (543μL; 3.15mmol) 和DMAP (4mg; 0.034mmol) 的混合物在室温下搅拌18小时。将溶液倾倒进水中并用EtOAc萃取。将有机层用H₂O、然后盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物藉由硅胶层析 (不规则SiOH从, 24g; 流动相: 0.2% NH₄OH、2% MeOH、98% DCM至0.5% NH₄OH、5% MeOH、95% DCM) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥产生395mg的中间体加分, 其溶解在ACN (15mL) 中。将溶液冷却至5°C并添加HCl (4M, 在二氧六环中) (473μL; 1.89mmol)。将悬浮液搅拌3小时并将沉淀物过滤并干燥产生203mg (54%) 化合物145, M.P.: 胶, 在216°C (科夫勒)。

[2134] 化合物146的制备:

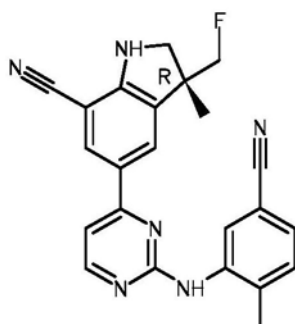
[2135]



[2136] 化合物146按照用于制备化合物145的相似的方法,从化合物1和4-甲基-1-吗啉乙酸开始制备。获得86mg (22%)的化合物146,胶,在186℃ (科夫勒)。

[2137] 实例C10

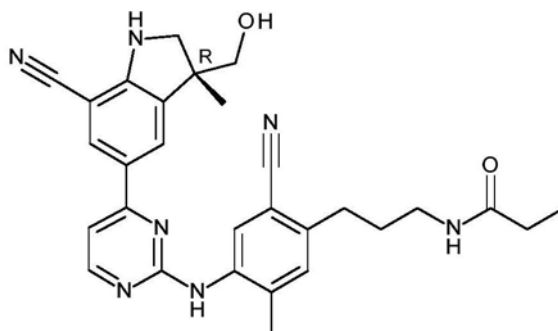
[2138] 化合物164的制备:



[2139] 在-78℃下,将二乙基氨基三氟化硫(0.247mL;2.02mmol)添加至化合物1(200mg;0.504mmol)在THF(7mL)中的溶液中。在2小时之后,再次添加二乙基氨基三氟化硫(0.247mL;2.02mmol)并将混合物在室温下搅拌20小时。将混合物倾倒进冰中。将获得的沉淀物过滤出。将母层藉由碳酸钾碱化并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并将溶剂蒸发。将残余物藉由硅胶层析(50g,15-40μm,固体沉积,洗提液:DCM/MeOH:100/0至95/5)进行纯化。将纯级分混合并将溶剂蒸发。将所得残余物(0.05g)经手性SFC(固定相:二乙基氨基丙基5μm 150x 21.2mm,流动相:85%CO₂,15%MeOH)进行纯化。将纯级分和溶剂蒸发以给出0.02g (10%)的化合物164。M.P.=194℃ (科夫勒)。

[2140] 实例C11

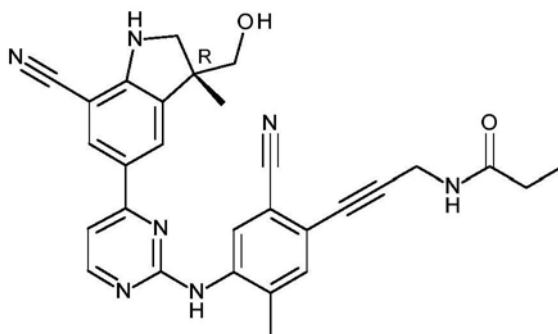
[2141] 化合物172的制备:



[2142] 将在DCM(0.8mL)中的化合物170(39mg;0.086mmol)、丙酸(0.095mL;0.0946mmol)、HATU(36mg;0.0946mmol)和DIPEA(0.0445mL;0.258mmol)的混合物在室温下搅拌18小时。将溶液倾倒进水中并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将

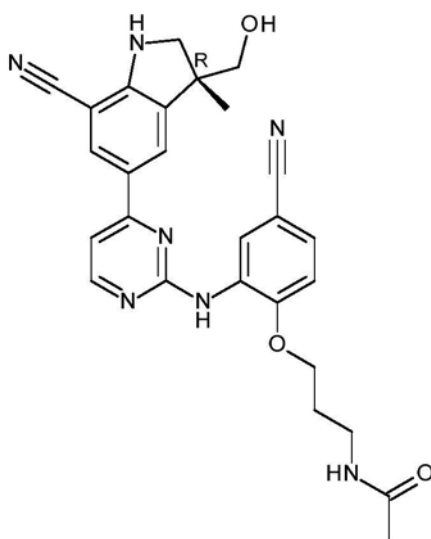
残余物藉由硅胶层析(不规则SiOH, 4g; 流动相: DCM/MeOH: 100/0至95/5)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥以给出20mg (46%)的化合物172。MP=193°C (科夫勒)。

[2143] 化合物176的制备:



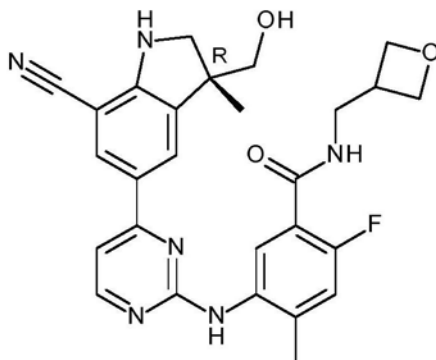
[2144] 由化合物171开始, 藉由使用与用于制备上述化合物172类似的方法合成化合物176 (21mg; 20%)。

[2145] 化合物181的制备:



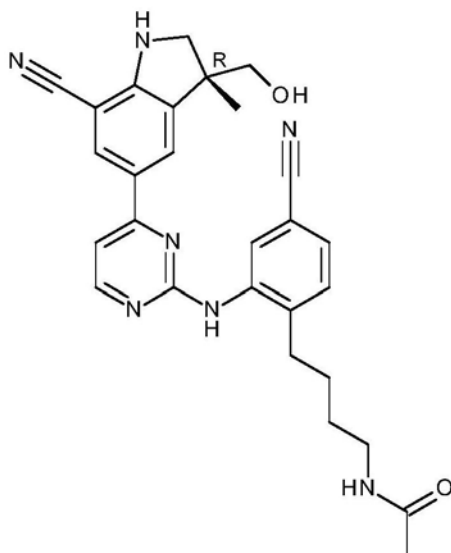
[2146] 从化合物180开始, 使用与用于制备化合物172的方法类似的方法合成化合物181 (4mg; 18%)。

[2147] 化合物183的制备:



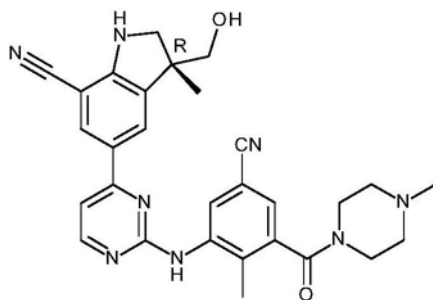
[2148] 由化合物182开始, 使用如用于制备化合物172的类似方法 (溶剂: DCM/THF/DMF: 50/50/5) 合成化合物183 (280mg; 65%; MP=209°C; DSC)。

[2149] 化合物185的制备:



[2150] 从化合物184开始,藉由使用与用于制备化合物172相似的方法(溶剂:DCM/THF),合成化合物184 (35mg;45%;MP=胶,在156℃;科夫勒)。

[2151] 化合物203的制备:

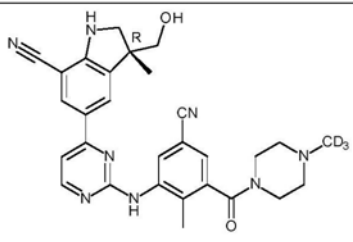
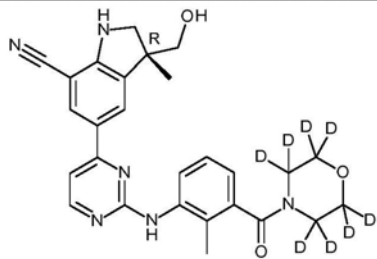
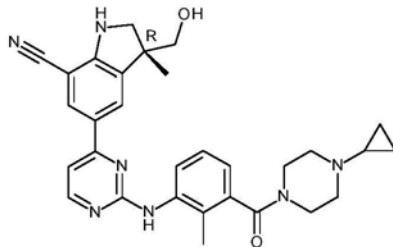
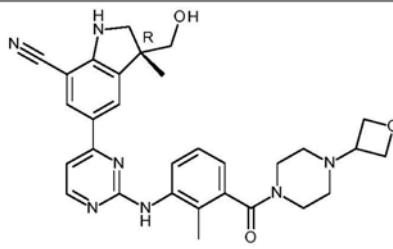


[2152] 将在DCM (10mL) 中的化合物201 (260mg;0.38mmol)、1-甲基哌嗪 (63μL;0.57mmol)、HATU (159mg;0.42mmol) 和DIEA (265μL;1.52mmol) 的混合物在室温下搅拌18小时。添加水并且将该反应混合物用DCM萃取。将有机层通过**chromabond®**过滤并蒸发至干燥。将残余物 (180mg) 藉由硅胶层析 (不规则SiOH, 10g;流动相:梯度从0.3%NH₄OH、3%MeOH、97%DCM至1.5%NH₄OH、15%MeOH、85%DCM) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干燥。将残余物用ACN吸收并将沉淀物过滤并干燥产生72mg (36%) 的化合物203。M.P.:294℃ (DSC)。

[2153] 使用与用于制备化合物203所述的类似方法,由各自的起始材料开始,制备下表中的化合物。

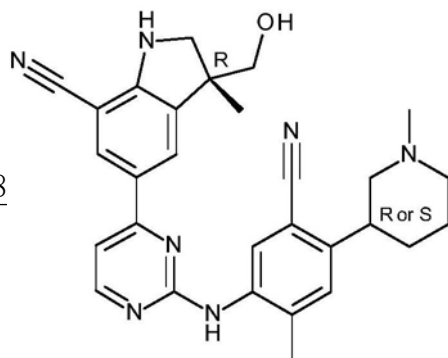
[2154]	化合物编号	结构	量	产率
--------	-------	----	---	----

[2155]

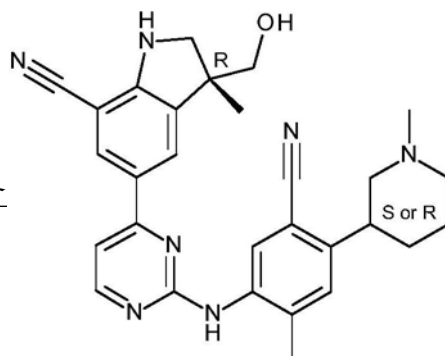
化合物 204	 从化合物 201 和中间体 524	78 mg	40%
化合物 205	 从化合物 202 和吗啉-d8	331 mg	38%
化合物 206	 从化合物 202 和 1-环丙基哌嗪	205 mg	71%
化合物 207	 M.P.: 268°C (DSC)。 从化合物 202 和 1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪	200 mg	67%

[2156] 实例C12

[2157] 化合物178



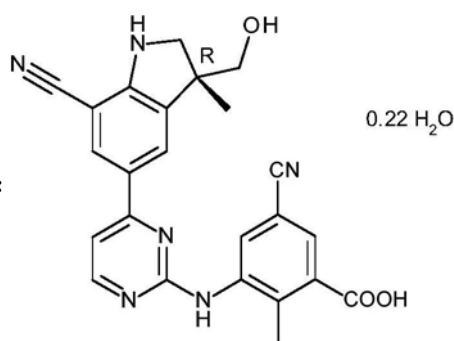
[2158] 和化合物179的制备



[2159] 藉由手性SFC(固定相:Chiralpak IC 5 μ m 250x 20mm,流动相:50%CO₂,50%EtOH(0.3% iPrNH₂))进行纯化获得化合物178和化合物179。将含有产物的级分混合并将溶剂蒸发以得到期望的47mg的化合物178和43mg的化合物179。

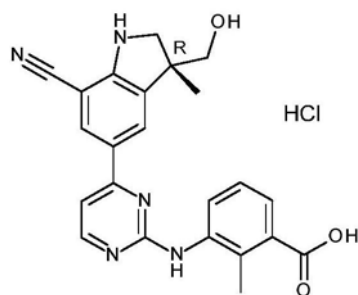
[2160] 实例C13

[2161] 化合物201的制备:



[2162] 将LiOH·H₂O(77mg;1.83mmol)在蒸馏水(2mL)中的溶液添加至化合物8(166mg;0.365mmol)在THF(10mL)中的溶液中并该反应混合物搅拌18小时。该反应混合物用6N水性HCl酸化,并用ACN稀释并浓缩。将残余物从水/ACN结晶。将沉淀物过滤,用水洗涤并干燥产生118mg(72%)的化合物201。M.P.:220°C(胶,科夫勒)。

[2163] 化合物202的制备:



[2164] 按照与用于制备化合物501的方法类似的方法,由中间体522开始制备化合物202(491mg;84%)。

[2165] 分析部分

[2166] LCMS(液相色谱/质谱)

[2167] 使用LC泵、二极管数组(DAD)或UV检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相色谱(HPLC)测量。若需要,包括其他检测器(参见下文的方法表格)。

[2168] 使流自柱通入配置有大气压离子源的质谱仪(MS)。以下在技术人员知识内:设定调谐参数(例如扫描范围、采样时间……)以获得允许鉴别出化合物的标称单同位素分子量(MW)的离子。利用适宜软件进行数据获取。

[2169] 藉由其实验保留时间 (R_t) 和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定,那么报导的分子离子对应于 $[M+H]^+$ (质子化的分子) 和/或 $[M-H]^-$ (去质子的分子)。在该化合物不是直接可电离的情况下,指定加合物类型 (即 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ 等)。对于具有多种同位素模式的分子 (Br、Cl 等) 来说,报导的值系针对最低同位素质量获得的值。获得的所有结果具有与使用的方法通常相关的实验不确定性。

[2170] 在下文中,“SQD”意思系单四极检测器,“RT”室温,“BEH”桥连的乙基硅氧烷/二氧化硅杂合体,“HSS”高强度二氧化硅,“DAD”二极管数组检测器。

[2171] 表:LCMS方法代码 (以 mL/min 表示流量;以 $^{\circ}\text{C}$ 表示柱温度 (T);以分钟表示运行时间)。

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量	运行时间
					柱 T	
[2172] 方法 1	沃特斯 Acquity	沃特斯 BEH C18	A: 95% CH_3COO	84.2% A 持续 0.49 min, 在 2.18	0.343	6.2

[2173]

方法代 码	仪器	柱	流动相	梯度	流量	运行 时间
					柱 T	
	UPLC [®] - DAD和 Quattro Micro [™]	(1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	NH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	min内至10.5% A, 保持1.94 min, 在0.73 min 内回到84.2% A, 保持0.73 min。	40	
方法2	沃特斯 Acquity UPLC [®] H 级别 -DAD和 SQD 2	沃特斯 BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% CH ₃ COO NH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	在2.18 min内从 84.2% A至 10.5% A, 保持 1.94 min, 在0.73 min内返回至 84.2% A保持 0.73 min。	0.343	6.1
					40	
方法3	装备有 MSD 6110 的安捷伦 (Agilent) 1200	安捷伦 TC-C18 (5 μm, 2.1 x 50 mm)	A: H ₂ O (0.1% TFA), B: CH ₃ CN (0.05% TFA)	90% A保持0.80 min, 在3.7 min 内从90%至20% A, 保持3.00 min, 在2 min内 返回至90% A。	0.8	10
					50	
方法4	沃特斯 Acquity UPLC [®] H-Class - DAD和 QDa	BEH [®] -C1 8 (1.7 μm, 2.1 x 1000 mm)	A: 95% CH ₃ COO NH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	在1 min内从 95% A至0.5% A, 保持1.6 min, 在1.2 min内返 回至95% A保持 0.5 min。	0.5	3.3
					40	
方法5	装备有 MSD 6110 的安捷伦 (Agilent) 1200	XBridge Shield RP18 (5 μm, 2.1 x 50 mm)	A: H ₂ O (0.05% NH ₃ ·H ₂ O) , B: CH ₃ CN	100% A保持0.80 min, 然后在4.00 min内从100%至 40% A, 然后在 2.50 min内从 40% A至5% A, 在2 min内返回 至100% A。	0.8	10
					40	
方法6	沃特斯 装备有 PDA检测 器的	Acquity HST-C18 (1.8 μm, 2.1 x	A: 95% 水 (具有 0.1% CH ₃ COO	95% A保持0.4 min, 然后5.2 min, 从95% A至 5% A, 保持0.8	0.4	6.4

[2174]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量	运行时间
					柱 T	
	Micromass ZQ2000-沃特斯 Acquity UPLC 系统	100 mm)	H), B: CH ₃ CN (具有 0.1% CH ₃ COOH)	min。	40	
方法 7	安捷伦 1100	ACE C18 柱 (3 μM, 3.0 x 50 mm)	A: 95% 水 (具有 0.05% TFA) B: CH ₃ CN	5.2 min, 95% A 至 0% A	2.2	6.4
					50	
方法 8	装备有 MSD 6110 的安捷伦 (Agilent) 1200	Phenomenex Luna-C18, 50×2mm, 5μm	A: H ₂ O (0.1% TFA), B: CH ₃ CN (0.05% TFA)	100% A 保持 1 mn, 然后在 4 mn 内 100% A 至 40% A, 然后在 2.5 mn 内 40% A 至 15 % A, 然后在 2 mn 内返回至 100% A 保持 0.5 min。	0.8	10
					50	
方法 9	装备有 MSD 6110 的安捷伦 (Agilent) 1200	Phenomenex Luna-C18, 50×2mm, 5μm	A: H ₂ O (0.1% TFA), B: CH ₃ CN (0.05% TFA)	90% A 保持 0.8 mn, 然后在 3.7 mn 内 90% A 至 20% A, 保持 2mn, 在 2 mn 内返回至 90% A, 保持 0.5 min。	0.8	10
					50	
方法 10	安捷伦 1290 Infinity DAD LC/MS G6110A	Phenomenex Kinetex C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μm)	A: 在 H ₂ O 中的 0.1% HCOOH B: CH ₃ CN	在 1.5 min 内从 90% A 至 10% A, 保持 0.4 min, 在 0.1 min 内至 90% A。	1.5	2.0
					60	
方法 11	安捷伦	YMC	A: 在 H ₂ O	在 4.8 min 内从	2.6	6.0

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量	运行时间
					柱 T	
[2175]	1100 series DAD LC/MS G1956A	ODS-AQ C18(50 x 4.6 mm, 3.0 μm)	中的0.1% HCOOH B: CH ₃ CN	95% A至5% A, 保持1.0 min, 在0.2 min内至90% A。	35	6.0
	方法12 安捷伦 1290 Infinity DAD TOF-LC/MS G6224A	YMC-pack ODS-AQ C18(50 x 4.6 mm, 3 μm)	A: 在H ₂ O中的0.1% HCOOH B: CH ₃ CN	在4.8 min内从95% A至5% A, 保持1.0 min, 在0.2 min内至95% A。	2.6 35	

[2176] 熔点

[2177] 对于多种化合物,熔点(MP)系用DSC1(梅特勒-托利多(Mettler-Toledo))来确定的。使用10℃/分钟的温度梯度来测量熔点。最大温度系350℃。值系峰值。在表中表示为DSC。

[2178] 对于许多化合物,熔点系用科夫勒热台(Kofler hot bench)(在分析表中用(K)表示)获得的,科夫勒热台由具有线性温度梯度的加热板、滑动指针以及单位系摄氏度的温度标组成。

[2179] 对于许多化合物,使用自动熔点仪WRS-2A(在分析表中用WRS-2A表示)获得熔点。熔点是利用以下来测量:5℃/分钟的温度梯度,从室温开始至320℃的最大值。

[2180] 对于许多化合物,使用Mettler Toledo MP50装置(在分析表中用MP50表示)获得熔点。熔点是利用以下来测量:10℃/分钟的温度梯度,从50℃(等待时间是10秒)开始至300℃的最大值。

[2181] 表:Co.No.意指化合物编号;保留时间(Rt)以分钟计;MP意指熔点(℃);dec意指分解;n.d.表示未确定。

化合物编号	MP (°C)	MP方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS方法
1	222	DSC	2.71	397	1
2	-	-	2.82	504	1

化合物编号	MP (°C)	MP方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS方法
3	-	-	2.95	506	1
4	193	DSC	2.23	429	1

[2183]

化合物 编号	MP (°C)	MP 方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS 方法
5	115 (胶)	K	2.17	508	1
6	148 (胶)	K	2.49	504	1
7	215	DSC	3.01	424	1
8	184	K	2.44	443	1
9	120 (胶)	K	3.17	541	1
10	215	K	3.01	439	1
11	215	DSC	2.74	415	1
12	159	K	2.64	471	1
13	194	K	3.13	453	1
14	162	K	2.76	483	1
15	110 (胶)	K	1.32	439	4
16	162 (胶)	K	3.10	441	1
17	148	K	2.44	450	1
18	263	DSC	2.41	492	1
19	284	DSC	3.21	537	1
20	-	-	2.25	482	1
21	-	-	3.74	515	6
22	-	-	3.16	548	6
23	> 260	K	2.67	520	6
24	-	-	3.93	452	6
25	-	-	3.26	505	6
26	195	DSC	2.72	396	6
27	289	DSC	3.04	405	6
28	-	-	3.15	534	6
29	210	DSC	3.35	426	1
30	224	DSC	3.14	456	1
31	295	DSC	2.79	413	1
32	274	DSC	2.97	417	1
33	239	DSC	3.13	422	1
34	184	K	3.06	466	1

化合物 编号	MP (°C)	MP 方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS 方法
35	192	K (胶)	3.40	531	1
36	263	K	2.99	510	1
37	221	K	2.88	525	1
38	190	K	2.54	486	2
39	173	K (胶)	2.73	505	2
40	236	K	2.41	452	2
41	> 260	K	2.40	503	1
42	183	K	3.49	506	1
43	237	K	2.43	539	1
44	168	K	2.39	465	1
45	169	K	3.06	466	1
47	> 250	K	3.28	440	1
48	> 250	K	3.28	440	1
49	172	K	3.29	460	1
50	190	K	2.65	566	1
51	200	K	3.29	484	1
52	217	K	3.34	476	1
53	245	K	2.51	477	1
54	154	K	2.69	477	1
55	135	K (胶)	2.72	560	1
56	170	K	2.70	463	1
57	188	K	3.06	466	1
58	183	K	2.38	532	1
59	267	DSC	3.12	507	1
60	132	K (胶)	2.38	513	1
61	-	-	2.70	516	1
62	228	DSC	2.29	434	1
63	262	K	2.37	463	1
64	160	DSC	2.18	464	1
65	218	K	2.45	397	2

[2184]

化合物 编号	MP (°C)	MP 方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS 方法
66	165	K	2.74	457	1
67	188	DSC	2.19	508	1
68	-	-	2.19	546	1
69	157	DSC	2.87	450	1
70	237	DSC	2.97	451	1
71	210	DSC	2.97	423	1
72	189	DSC	3.20	464	1
73	201	DSC	2.55	466	1
74	124	K	2.86	455	1
75	228	K	2.75	481	1
76	-	-	3.37	484	2
77	-	-	2.85	484	2
78	-	-	4.15	483	6
79	-	-	5.55	491	6
80	192	K	3.81	489	6
81	-	-	3.67	518	6
82	-	-	4.68	507	6
83	-	-	3.69	532	6
84	-	-	4.82	436	6
85	-	-	5.10	484	6
87	-	-	3.71	532	6
88	-	-	5.83	450	6
89	-	-	3.72	548	6
90	-	-	5.47	454	6
91	-	-	3.46	502	6
92	-	-	5.91	519	6
93	-	-	3.77	532	6
94	-	-	3.62	527	6
95	-	-	3.50	548	6
96	-	-	4.97	468	6

化合物 编号	MP (°C)	MP 方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS 方法
97	-	-	4.59	491	6
98	-	-	3.77	530	6
99	120	K (胶)	4.15	515	1
100	171	K	3.61	450	1
101	104	K (胶)	3.76	489	1
102	112	K (胶)	4.01	434	1
103	126	K (胶)	3.66	476	1
104	176	K	3.12	420	2
105	>250	K	3.20	505	1
106	208	K	3.56	464	1
107	176	K	3.22	436	1
108	>260	K	2.97	533	1
109	152	K	2.93	449	1
110	-	-	4.95	505	5
111	219	K	2.65	455	1
112	>260	K	2.77	507	1
113	178	K	2.62	558	1
114	206	K (胶)	2.54	558	1
115	-	-	5.04	533	5
116	-	-	5.10	533	5
117	-	-	5.01	545	5
118	-	-	5.65	539	5
119	-	-	5.07	547	5
120	-	-	5.19	545	5
121	193	K	5.03	543	5
122	-	-	3.22	544	3
123	287	K	3.62	545	3
124	-	-	5.07	534	5
125	213	K	2.98	439	1
126	200	K	3.25	467	1

[2185]

化合物 编号	MP (°C)	MP 方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS 方法
127	158	K	3.01	499	1
128	156	K (胶)	3.37	495	1
129	190	K	2.70	397	1
130	264	K	2.71	397	1
131	174	K	2.71	397	1
132	234	K	2.70	397	1
133	262	K	2.71	397	1
134	190	K	2.71	397	1
135	166	K (胶)	2.91	425	1
136	219	K	2.76	397	1
137	290	DSC	2.60	454	1
138	-	-	2.67	468	1
139	202	K (胶)	2.90	496	1
140	180	K (胶)	3.01	544	1
141	212	K (胶)	2.57	468	2
142a	138	DSC	2.11	483	1
142b	214	DSC	2.18	483	1
143	>270	K	2.18	477	1
144	-	-	2.17	477	1
145	216 (胶)	K	2.61	573	1
146	186 (胶)	K	2.85	524	1
147	-	-	1.32	415	7
148	231	DSC	2.43	422	1
149	-	-	3.27	444	9
150	-	-	3.67	404	8
151	122	-	2.75	430	9
152	229	DSC	2.43	420	1
153	144 (胶)	K	2.38	413	1
154	250	WRS-2A	3.02	446	9
155	218	DSC	2.38	447	1

化合物 编号	MP (°C)	MP 方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS 方法
156	206	DSC	2.58	489	2
157	235	DSC	2.5	489	2
158	-	-	2.16	512	1
159	140 (胶)	K	2.23	528	1
160	206	K	2.43	443	1
161	245	DSC	2.28	498	1
162	143	DSC	2.63	473	1
163	150	K	2.04	498	1
164	194	K	2.95	399	2
165	224	DSC	2.41	451	1
166	116	DSC	2.15	516	1
167	239	DSC	2.15	516	1
168	246	DSC	2.42	503	1
169	256	DSC	2.41	503	1
170	207	K	2.11	454	1
171	249	K	2.19	450	2
172	193	K	2.49	510	1
173	183	DSC	2.57	510	1
174	211	DSC	2.66	498	1
175	226	K	2.24	494	1
176	-	-	2.56	506	1
177	222	DSC	2.38	494	1
178	230	K	2.27	494	2
179	188 (胶)	K	2.26	494	2
180	194 (胶)	K	2.16	456	1
181	-	-	2.44	498	1
182	-	-	0.82	434	4

[2186]

化合物 编号	MP (°C)	MP 方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS 方法
183	209	DSC	2.33	503	1
184	134 (胶)	K	2.15	454	1
185	156 (胶)	K	2.41	496	1
186	172	DSC	2.44	472	2
187	240	DSC	2.37	503	1
188	190	K	2.56	477	1
189	239	K	2.43	452	1
190	128	K	2.63	452	1
191	122	WRS-2A	2.42	438	9
192	250	WRS-2A	2.47	469	9
193	188 (胶)	K	2.32	427	1
194	193	DSC	2.88	524	2
195	210	K	2.70	484	1
196	240	K	2.84	502	1
197	223	DSC	2.99	499	1
198	222	DSC	2.98	501	1
199	170 (胶)	K	2.53	513	1
200	260	K	2.75	455	1
201	220 (胶)	K	1.78	441	1
203	294	DSC	2.23	523	1
204	297	DSC	2.23	526	1
205	201	K	2.28	493	1
206	238	DSC	2.53	524	1
207	268	DSC	2.15	540	1
208	234	DSC	2.59	462	2
209	254	DSC	3.12	457	1
210	--	-	2.34	441	9

化合物 编号	MP (°C)	MP 方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS 方法
211	160 (胶)	K	2.65	438	1
212	168	K	2.78	474	1
213	304	WRS-2A	4.66	398	8
214	252	K	4.08	430	8
215	225	DSC	2.38	402	1
216	108 (胶)	K	2.25	455	1
217	151	DSC	2.18	459	1
218	115 (胶)	K	2.49	441	1
219	181	DSC	2.86	477	1
220	140	K	2.65	459	1
221	181	MP50	2.17	485	11
222	-	-	0.59	471	10
223	129	DSC	2.38	496	1
224	238	K	2.98	482	1
225	181	MP50	2.17	452	11
226	298	MP50	2.36	495	11
227	223	MP50	3.64	488	11
228	170	MP50	2.26	470	11
229	207	DSC	2.83	484	1
230	-	-	2.45	514	11
231	-	-	2.45	514	11
232	167	DSC	2.61	500	2
233	162	DSC	2.76	500	1
234	192	DSC	2.41	485	2
235	133	MP50	2.36	471	12
236	249	K	2.39	499	1
237	-	-	2.12	427	1
238	-	-	2.12	427	1

[2187]

化合物 编号	MP (°C)	MP 方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS 方法
239	116 (胶)	K	2.05	415	1

化合物 编号	MP (°C)	MP 方法	Rt	[M+H] ⁺	LCMS 方法
240	259	K	2.57	479	1

[2188] OR

[2189] 旋光度用偏振计测量,例如341Perkin Elmer, Autopol IV自动旋光仪 (Rodolph研究分析) 或P-2000 (Jasco)。

[2190] 比旋光度 (OR) : $[\alpha]_{\lambda}^{\theta} = (100 * \alpha) / (c * l)$

[2191] α (测量的旋光度) 系平面偏振光藉由质量浓度c和途径长度l的溶液旋转的角度。浓度系克/100mL;途径长度l系以分米计并且系1.000分米。

[2192] θ 系温度 (°C) 并且 λ 系所使用的光的波长。

[2193] 除非另外说明,温度系20°C,并且使用钠D线 (589nanometer)。

[2194] OR数据:溶剂:DMF (除非另有说明);温度:20°C (除非另有说明);波长:589nm (除非另有说明);‘Conc.’系指样品的浓度以克/100mL;‘OR’表示旋光度 (比旋光度)。(‘Co.No.’表示化合物编号)

[2195]

化合物编号	OR (°)	浓缩的
1	+ 48.33	0.3
2	+ 21.17	0.227
3	+ 17.21	0.215
4	+ 8.89	0.225
7	+ 27.2	0.261
8	+ 21.43	0.28
9	+ 29.92	0.264
10	+ 50	0.25
11	+ 43.61	0.342
12	+ 57.28	0.183
13	+ 64.29	0.28
14	+ 49.12	0.34
15	+ 35.19	0.27
16	+ 68.64	0.22
17	+ 18.08	0.26
18	+ 9.51	0.284
19	+ 47.99	0.292
20	+ 29.2	0.25
45	+ 32.5	0.2
48	+ 29.63	0.27
57	- 35.2	0.25
59	+ 28.51	0.245
60	+ 15.2	0.25
61	+ 13.2	0.25

化合物编号	OR (°)	浓缩的
62	+ 15.84	0.227
63	+5.49	0.255
64	+ 20.63	0.16
65	-43.85	0.26
66	+ 60.43	0.23
67	+ 16.5	0.273
68	+ 16.15	0.26
69	+ 17.31	0.26
70	+ 17.31	0.26
71	+ 36.36	0.253
72	+ 21.60	0.25
73	+ 19.33	0.3
74	+ 34.75	0.259
75	+ 28.18	0.33
125	+ 70.57	0.35
126	+ 74.52	0.231
127	+ 73	0.2
128	+ 100	0.2
129	+ 63.33	0.21
130	+ 52.08	0.221
131	+ 30.81	0.214
132	+ 43.6	0.241
133	+ 43.86	0.207
134	+ 36.19	0.21

化合物编号	OR (°)	浓缩的
135	+ 23.08	0.26
137	+51.55	0.258
138	+54.55	0.275
139	+58.54	0.205
140	+35.65	0.292
141	+87.5	0.28
142a	+38.04	0.276
142b	+69.96	0.273
143	+65.15	0.264
144	-64.35	0.264
145	+74.44	0.266
146	+17.45	0.275
148	+9.44	0.339
149	+13.21	0.106 (MeOH)
150	+11.67	0.3
151	+8.33	0.3 (MeOH)
152	+13.01	0.269
153	+61.94	0.258
154	+8.08	0.099 (MeOH)
155	+11.07	0.262

[2196]

化合物编号	OR (°)	浓缩的	化合物编号	OR (°)	浓缩的	化合物编号	OR (°)	浓缩的
156	+12.41	0.29	188	+ 26.18	0.275	219	+8.63	0.255
157	+9.16	0.251	189	+ 21.14	0.175	220	+10.94	0.256
158	+12 (在 436 nm)	0.25	190	+ 29.42	0.258	221	+13.72	0.277
159	+8.45	0.296	191	+ 40	0.105 (MeOH)	222	+18.39	0.261
160	+10.17	0.295	192	+28	0.1 (MeOH)	223	+46.55	0.29
161	+10.77	0.26	193	+34.58	0.24	224	+44.17	0.24
162	+9.23	0.26	194	+22.91	0.227	225	+34.16	0.322
164	+43.6	0.25	195	+21.05	0.285	226	+34.2	0.2 (MeOH)
165	+13.31	0.338	196	+28.46	0.26	227	+39.3	0.23 (MeOH)
166	+12	0.275	200	+31.37	0.271	228	+44.2	0.16 (MeOH)
167	+9.42	0.276	201	+29.44	0.248	229	+50.33	0.302
168	+4.12	0.267	203	+27.89	0.251	232	+40.15	0.269
169	+20.56	0.248	204	+27.09	0.251	233	+46.85	0.254
170	+54	0.25	205	+10.04	0.259	234	+15.75	0.254
171	+54.8	0.25	206	+9.73	0.298	235	+20.27	0.301
173	+29.62	0.26	207	+10.76	0.288	236	+ 12.4	0.258
174	+31.79	0.28	208	+18.29	0.257			
175	+34.64	0.28	209	+47.92	0.288			
176	+25.94	0.266	211	+80.43	0.281			
178	+9.66	0.29	212	+58.7	0.23			
179	+57.14	0.28	213	+31.11	0.135 T=24°C			
180	+17.49	0.263	214	+14.29	0.238			
183	+12.5	0.256	215	+14.62	0.26			
184	+34.2	0.269	216	+10.07	0.278			
185	+31.52	0.257	217	+11.54	0.26			
186	+7.58	0.264	218	+12.69	0.26			
187	+21.43	0.266						

[2197] SFC-MS方法:

[2198] 用于SFC-MS方法的通用方法

[2199] 使用分析型超临界流体层析(SFC)系统来进行SFC测量,该系统由以下构成:用于递送二氧化碳(CO₂)和改性剂的二元泵、自动进样器、柱烘箱、配备有经得起400巴的高压流动池的二极管数组检测器。如果配置有质谱仪(MS),来自柱的流被带至该(MS)。设置调谐参数(例如扫描范围、停留时间等)以便获得允许鉴别化合物的标称单一同位素分子量(MW)的离子系在技术人员知识内。使用适当的软件进行数据采集。

[2200] 表:分析型SFC-MS方法(以mL/min表示流量;以℃表示柱温度(T);以分钟表示运行时间,以巴表示背压(BPR))。

方法号	柱	流动相	梯度	流量	运行时间
				----- 柱温度	----- BPR
[2201] 1	大赛璐 Chiralpak® AD-3柱(3 μm, 100 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: MeOH (0.3% iPrNH ₂)	35% B保持 6 min	3.5	6
				----- 35	----- 103

[2202] 表:分析的SFC-MS数据-R_t意指保留时间(以分钟计),方法系指用于对映异构体纯的化合物的(SFC)MS分析的方法。

化合物编号	R _t	手性纯度UV面积%	方法号
[2203] 232	2.59	100	1
233	2.20	98.79	1

[2204] NMR

[2205] 使用Bruker Avance 500III、使用内部氘锁和装备有反向三重共振(¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI)的探头头,或使用Bruker Avance DRX 400光谱仪在环境温度下、使用内部氘锁和装备有z梯度的反向双共振(¹H, ¹³C, SEI)探头头,并且在对于质子400MHz下和对于碳在100MHz下进行NMR试验。化学位移(δ)以百万分率(ppm)报告。J值表示为Hz。

[2206] 化合物1: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ8.92(s, 1H), 8.40(d, J=5.3Hz, 1H), 8.17(d, J=1.2Hz, 1H), 8.07(d, J=1.2Hz, 1H), 7.92(d, J=1.3Hz, 1H), 7.48-7.40(m, 3H), 7.36(d, J=5.4Hz, 1H), 4.98(t, J=5.4Hz, 1H), 3.69(d, J=9.8Hz, 1H), 3.44(dd, J=10.7Hz, 5.3Hz, 1H), 3.34-3.39(m, 1H, 被溶剂峰部分遮盖), 3.29(d, J=9.8Hz, 1H), 2.37(s, 3H), 1.27(s, 3H)。

[2207] 化合物4: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ8.80(s, 1H), 8.33-8.37(m, 2H), 8.20(d, J=0.9Hz, 1H), 8.04(d, J=1.6Hz, 1H), 7.91(d, J=1.6Hz, 1H), 7.52(dd, J=7.9Hz, 1.9Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 4.95(br s, 1H), 3.70(d, J=9.1Hz, 1H), 3.42(dd, J=9.8Hz, 1.8Hz, 1H), 3.34-3.39(m, 1H, 被溶剂峰部分遮盖), 3.27(d, J=9.1Hz, 1H), 2.77(d, J=4.4Hz, 3H), 2.30(s, 3H), 1.24(s, 3H)。

[2208] 化合物45: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ8.62(d, J=2.5Hz, 1H), 8.49(d, J=5.4Hz,

1H), 8.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.7Hz, 2.7Hz, 1H), 5.01 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 3H), 3.46 (dd, J=10.7Hz, 5.3Hz, 1H), 3.42-3.34 (m, 4H), 3.31-3.37 (m, 1H, 被溶剂峰部分遮盖), 1.30 (s, 3H)。

[2209] 化合物66: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 8.77 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.27 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.97 (t, J=5.5Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.71 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.47 (dd, J=10.7Hz, 5.3Hz, 1H), 3.38 (dd, J=10.7Hz, 5.7Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (d, J=10.1Hz, 1H), 1.30 (s, 3H)。

[2210] 化合物68: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.39 (s, 1H) 8.90 (s, 1H) 8.36 (d, J=5.0Hz, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.32 (d, J=5.4Hz, 1H) 7.22 (s, 1H) 4.99 (br t, J=5.2Hz, 1H) 3.69 (br d, J=9.8Hz, 1H) 3.50-3.35 (m, 2H, 被溶剂峰部分遮盖) 3.29 (br d, J=10.1Hz, 1H) 2.81 (br d, J=11.0Hz, 2H) 2.31-2.40 (m, 1H) 2.16 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.87 (br t, J=11.2Hz, 2H) 1.78 (br d, J=11.0Hz, 2H) 1.58-1.73 (m, 2H) 1.27 (s, 3H)。

[2211] 化合物73: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 8.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.5Hz, 1.9Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 3H), 5.04 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.68 (d, J=9.5Hz, 1H), 3.47 (dd, J=10.7Hz, 5.3Hz, 1H), 3.40 (dd, J=10.4Hz, 5.3Hz, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H, 被溶剂峰部分遮盖), 3.21 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

[2212] 化合物74: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 8.92 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (dd, J=7.9Hz, 1.3Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.35 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.97 (t, J=5.2Hz, 1H), 3.69 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.44 (dd, J=10.4Hz, 5.3Hz, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H, 被溶剂峰部分遮盖), 3.27-3.31 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.79 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.78 (q, J=6.9Hz, 2H), 1.27 (s, 3H)。

[2213] 化合物110: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.15 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.52 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.33 (s, 6H)。

[2214] 化合物125: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.90 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.38 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.00-4.14 (m, 2H), 3.62 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.39 (d, J=10.6Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

[2215] 化合物138: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.47 (br s, 1H) 8.51 (br s, 2H) 8.47 (d, J=5.7Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.20 (d, J=1.3Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.57-8.03 (m, 1H) 7.46-7.56 (m, 3H) 5.20-7.15 (m, 1H) 4.35 (d, J=10.7Hz, 1H) 4.14 (d, J=10.7Hz, 1H) 3.95-4.09 (m, 1H) 3.73 (d, J=10.7Hz, 1H) 3.47 (d, J=10.7Hz, 1H) 2.39 (s, 3H) 1.40 (s, 3H) 1.25 (d, J=7.3Hz, 3H)

[2216] 化合物137: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.24 (br s, 1H) 8.45 (d, J=5.6Hz, 1H)

8.36 (br s, 3H) 8.20 (s, 1H) 8.17 (d, J=1.5Hz, 1H) 8.06 (d, J=1.5Hz, 1H) 7.63 (br s, 1H) 7.48-7.53 (m, 1H) 7.42-7.48 (m, 2H) 6.34 (br s, 2H) 4.22 (s, 2H) 3.76-3.89 (m, 2H) 3.70 (d, J=10.6Hz, 1H) 3.42 (d, J=10.6Hz, 1H) 2.38 (s, 3H) 1.39 (s, 3H)

[2217] 化合物148: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.72 (s, 1H) 8.30 (br d, J=5.0Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.57 (br d, J=7.3Hz, 1H) 7.35 (s, 1H) 7.23 (br d, J=5.4Hz, 1H) 7.02 (br d, J=10.7Hz, 1H) 5.15 (s, 1H) 4.99 (br t, J=5.0Hz, 1H) 3.67 (br d, J=9.8Hz, 1H) 3.39-3.46 (m, 1H) 3.34-3.39 (m, 1H) 3.28 (br d, J=9.8Hz, 1H) 2.21 (s, 3H) 1.26 (s, 3H)

[2218] 化合物155: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.86 (s, 1H) 8.40 (d, J=5.4Hz, 1H) 8.12-8.20 (m, 1H) 8.10 (d, J=1.6Hz, 1H) 8.01 (br d, J=7.3Hz, 1H) 7.97 (d, J=1.3Hz, 1H) 7.43 (s, 1H) 7.34 (d, J=5.4Hz, 1H) 7.23 (d, J=11.3Hz, 1H) 5.01 (t, J=5.4Hz, 1H) 3.75 (d, J=9.5Hz, 1H) 3.46-3.53 (m, 1H) 3.41 (dd, J=10.7, 5.7Hz, 1H) 3.34 (d, J=9.5Hz, 1H) 2.85 (d, J=4.4Hz, 3H) 2.34 (s, 3H) 1.31 (s, 3H)

[2219] 化合物156: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.53 (br d, J=7.9Hz, 1H) 8.39 (d, J=5.4Hz, 1H) 8.06-8.13 (m, 2H) 7.93-8.06 (m, 2H) 7.40 (s, 1H) 7.36 (d, J=5.0Hz, 1H) 7.25 (d, J=12.3Hz, 1H) 4.93 (t, J=5.4Hz, 1H) 3.99-4.07 (m, 1H) 3.72 (br d, J=9.8Hz, 1H) 3.47-3.53 (m, 1H) 3.40 (br dd, J=10.6, 5.5Hz, 1H) 3.29 (br d, J=9.8Hz, 1H) 2.81 (d, J=4.4Hz, 3H) 1.29 (s, 3H) 0.67-0.91 (m, 4H)

[2220] 化合物232: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.72 (s, 1H) 8.45-8.56 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.52 (br d, J=8.2Hz, 1H) 7.43-7.48 (m, 2H) 7.22 (br d, J=8.5Hz, 1H) 5.23-5.42 (m, 1H) 5.05-5.17 (m, 1H) 4.97 (br t, J=5.0Hz, 1H) 3.71 (br d, J=9.8Hz, 1H) 3.44-3.52 (m, 1H) 3.38 (br dd, J=10.6, 5.5Hz, 1H) 3.28-3.33 (m, 2H, 被溶剂峰部分遮盖) 3.25 (br dd, J=9.8, 6.6Hz, 1H) 2.74-2.95 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 1.30 (s, 3H)

[2221] 药理学部分

[2222] 生物分析A

[2223] 重组人类NF- κ B诱导激酶(NIK/MAP3K14)的自身磷酸化活性之抑制
(AlphaScreen®)

[2224] 使用AlphaScreen® (α 筛选)(珀金埃尔默(Perkin Elmer))测量NIK/MAP3K14自身磷酸化活性。将所测试的所有化合物都溶解于二甲亚砜(DMSO)中,并且在分析缓冲液中进行进一步稀释。在分析中最终DMSO浓度系1% (v/v)。分析缓冲液系50mM Tris pH 7.5,含有1mM EGTA(乙二醇四乙酸)、1mM DTT(二硫苏糖醇)、0.1mM Na₃VO₄、5mM MgCl₂、0.01% Tween 20。在384孔 α 板(珀金埃尔默)中进行分析。培养物由化合物、25 μ M 5'-三磷酸腺苷(ATP)以及0.2nM NIK/MAP3K14组成。使培养藉由添加加了GST标签的NIK/MAP3K14酶而起始,在25℃下进行1小时,并且藉由添加含有抗磷酸化IKK Ser176/180抗体的终止缓冲液而终止。添加蛋白A受体和谷胱甘肽供体珠子,随后使用EnVision®多标记板读取器(珀金埃尔默)来读数。将含有空白样品的孔中获得的信号从所有其他孔减去,并且藉由将S形曲线拟合为对照的抑制%相较于Log₁₀化合物浓度来测定IC₅₀。

[2225] 生物分析B

[2226] 化合物对L363细胞中的P-IKK α 水平(NIK转移的多发性骨髓瘤)之作用

[2227] 将所测试的所有化合物都溶解于DMSO中,并且在培养基中进行进一步稀释。在细胞分析中最终DMSO浓度系1% (v/v)。将人类L363细胞(ATCC)在补充有GlutaMax和10%胎牛血清(PAA)的RPMI 1640培养基中培养。常规地将细胞维持在 0.2×10^6 个细胞/ml- 1×10^6 个细胞/ml的密度下、在37℃下、在潮湿5%CO₂氛围中。使细胞一周两次进行传代,分裂回以获得低密度。将细胞以 2×10^6 /ml培养基接种于96孔板(Nunc 167008)中,体积系75μl/孔,加25μl 1μg/ml重组人类B细胞活化因子(BAFF/BLyS/TNFSF13B)。将接种的细胞在37℃下在潮湿5%CO₂氛围中培养24小时。添加药物和/或溶剂(20μl)到120μl的最终体积。2小时之后,将处理板从培养箱移出,并且藉由添加30μl 5×溶解缓冲液接着在板振荡器上在4℃下振荡10分钟来实现细胞溶解。在这一培养结束时,将溶解的细胞在4℃下以 $800 \times g$ 离心20分钟,并且藉由在抗兔抗体涂布的Mesoscale板中进行的夹心免疫分析评估溶解物的P-IKKα水平。在一个实验内,每个处理的结果系2个重复孔的平均值。出于初始筛选目的,使用8点稀释曲线(连续1:3稀释)来测试化合物。在每个实验中,使对照(含有MG132和BAFF但不含有测试药物)和空白培养物(含有MG132和BAFF以及10μM ADS125117,已知给出完全抑制的测试浓度)平行地运行。将空白培养值从所有对照和样品值减去。为测定IC₅₀,将S形曲线拟合为对照P-IKKα水平的抑制%相较于Log₁₀化合物浓度的图。

[2228] 注:化合物237和238在823nM的最大浓度进行测试。

[2229] 生物分析C

[2230] 测定对JJN-3(NIK转移)和KMS12-BM(NIK WT)多发性骨髓瘤细胞之抗增生活性

[2231] 将所测试的所有化合物都溶解于DMSO中,并且在培养基中进行进一步稀释。在细胞增殖分析中最终DMSO浓度系0.3% (v/v)。使用CellTiter-Glo细胞活力分析套组(kit)(普洛麦格(Promega))来评估活力。将人类JJN-3以及KMS12-BM细胞(DSMZ)在补充有2mM L-谷氨酰胺和10%胎牛血清(PAA)的RPMI 1640培养基中培养。常规地将细胞维持为悬浮细胞、在37℃下、在潮湿5%CO₂氛围中。使细胞一周两次以 0.2×10^6 /ml的接种密度进行传代。将细胞接种于黑色组织培养物处理的96孔板(珀金埃尔默)中。用于涂布的密度在135μl培养基的总体积中在从15000(JJN3)到20000(KMS12BM)个细胞/孔的范围内。添加药物和/或溶剂(15μl)到150μl的最终体积。96小时处理之后,将板从培养箱移出,并且使其平衡到室温后持续约10分钟。添加75μl CellTiter-Glo试剂到每个孔中,该孔然后被遮盖(珀金埃尔默顶部密封),并且在板振荡器上振荡10分钟。在HTS Topcount(珀金埃尔默)上测量发光。在一个实验内,每个处理的结果系2个重复孔的平均值。出于初始筛选目的,使用9点稀释曲线(连续1:3稀释)来测试化合物。在每个实验中,使对照(不含有药物)和空白培养物(含有细胞,在化合物添加时读取)平行地运行。将空白值从所有对照和样品值减去。对于每个样品,将细胞生长的平均值(以相对光单位为单位)表示为对照的细胞生长的平均值的百分比。

[2232] 在以上分析中本发明的化合物的数据提供在表A中

[2233] (表中的值系对所有批次的化合物的所有测量的平均值)。(‘n.c.’:意指未计算)

[2234] 表A:

[2235]

化合物	NIK的自动 磷酸化抑制 (IC50 (nM))	pIKK α _L-36 3的抑制 (IC50 (nM))	KMS-12增 殖抑制 (IC50 (nM))	JJN-3增殖 抑制 (IC50 (nM))
1	1.8	2.2	5188	85
2	4.3	4.8	> 10000	58
3	10.2	15.1	> 10000	115
4	4.2	20.9	> 10000	759
5	2511.9	> 10000	n.d.	n.d.
6	446.7	> 10000	n.d.	n.d.
7	5.8	n.d.	2512	148
8	1.3	32.4	> 10000	87
9	10.7	8.1	10233	162
10	7.4	11.5	1227	67
11	1.8	6.0	> 10000	617
12	4.1	25.7	4898	138
13	9.2	30.9	> 10000	146
14	5.5	21.4	> 10000	170
15	11.0	约269.1	> 10000	117
16	15.5	15.5	550	258
17	1.1	6.8	479	56

[2236]

化合物	NIK的自动 磷酸化抑制 (IC50 (nM))	pIKK α _L-36 3的抑制 (IC50 (nM))	KMS-12增 殖抑制 (IC50 (nM))	JJN-3增殖 抑制(IC50 (nM))
18	2.6	20.0	约8128	407
19	27.5	38.9	> 10000	1950
20	1.7	11.5	约1585	63
21	2.5	4.5	891	51
22	2.5	11.5	631	7
23	7.1	12.0	> 10000	71
24	4.5	6.0	2818	13
25	3.6	33.9	589	12
26	3.7	n.d.	> 10000	255
27	9.2	n.d.	> 10000	106
28	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
29	17.4	n.d.	> 10000	166
30	51.3	n.d.	> 10000	> 10000
31	5.3	n.d.	> 10000	2344
32	4.0	n.d.	> 10000	170
33	11.2	n.d.	> 10000	85
34	20.9	n.d.	> 10000	316
35	37.2	n.d.	7079	129
36	75.9	n.d.	6457	51
37	37.2	n.d.	4169	17
38	30.9	n.d.	> 10000	182
39	7.4	n.d.	2344	87
40	8.7	n.d.	> 10000	155
41	1.7	n.d.	110	13
42	309.0	n.d.	> 10000	4266
43	2.5	n.d.	251	9
44	8.3	n.d.	> 10000	219
45	9.1	37.2	> 10000	490

[2237]

化合物	NIK的自动 磷酸化抑制 (IC50 (nM))	pIKK α _L-36 3的抑制 (IC50 (nM))	KMS-12增 殖抑制 (IC50 (nM))	JJN-3增殖 抑制 (IC50 (nM))
47	15.1	n.d.	> 10000	776
48	8.9	n.d.	> 10000	447
49	24.6	n.d.	> 10000	1622
50	3.0	n.d.	102	9
51	49.0	n.d.	> 10000	363
52	41.7	n.d.	> 10000	676
53	3.6	n.d.	1259	33
54	9.8	n.d.	> 10000	275
55	15.5	n.d.	> 10000	282
56	125.9	n.d.	> 10000	1738
57	50.1	n.d.	> 10000	> 10000
58	2.6	n.d.	6761	85
59	23.4	n.d.	4074	129
60	2754.2	n.d.	n.d.	n.d.
61	11.0	n.d.	> 10000	186
62	912.0	n.d.	n.d.	n.d.
63	1.7	n.d.	约 5012	7
64	1.8	18.2	1230	约 246
65	4.1	103.1	> 10000	1102
66	3.0	5.9	19	251
67	4.3	n.d.	> 10000	约 1698
68	0.8	1.9	1479	16
69	4.9	n.d.	> 10000	1023
70	3.9	n.d.	> 10000	2188
71	7.2	n.d.	> 10000	148
72	11.0	n.d.	> 10000	123
73	2.2	1.4	> 10000	68
74	4.0	16.2	约 1148	182

[2238]

化合物	NIK的自动 磷酸化抑制 (IC50 (nM))	pIKK α _L-36 3的抑制 (IC50 (nM))	KMS-12增 殖抑制 (IC50 (nM))	JJN-3增殖 抑制 (IC50 (nM))
75	3.6	n.d.	约3311	105
76	186.2	n.d.	> 10000	2344
77	46.8	n.d.	约2455	126
78	2.7	7.9	2042	87
79	47.9	75.9	约5129	91
80	15.2	208.9	1000	124
81	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
82	7.6	5.3	> 10000	22
83	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
84	19.1	12.9	约7586	251
85	11.3	41.7	> 10000	57
87	7.1	93.3	1175	35
88	85.1	n.d.	> 10000	178
89	20.9	n.d.	> 10000	约100
90	218.8	n.d.	> 10000	> 10000
91	7.2	n.d.	> 10000	约107
92	138.0	n.d.	> 10000	389
93	11.5	n.d.	> 10000	83
94	9.8	n.d.	> 10000	166
95	9.3	n.d.	> 10000	129
96	9.1	n.d.	> 10000	约81
97	45.7	n.d.	4365	59
98	128.8	n.d.	> 10000	105
99	218.8	n.d.	8318	380
100	91.2	n.d.	> 10000	1413
101	49.0	n.d.	1349	447
102	403.3	n.d.	> 10000	3548
103	104.7	n.d.	> 10000	3715

[2239]

化合物	NIK的自动 磷酸化抑制 (IC50 (nM))	pIKK α _L-36 3的抑制 (IC50 (nM))	KMS-12增 殖抑制 (IC50 (nM))	JJN-3增殖 抑制(IC50 (nM))
104	12.0	n.d.	> 10000	2138
105	28.5	22.9	约6607	118
106	63.1	123.0	> 10000	1622
107	41.7	n.d.	> 10000	1023
108	11.0	3.8	> 3981	39
109	53.7	n.d.	n.d.	676
110	4.2	n.d.	> 10000	193
111	3548.1	n.d.	> 10000	3467
112	4.3	n.d.	> 10000	20
113	2.6	n.d.	约407	28
114	2.2	n.d.	490	19
115	4.9	n.d.	> 10000	166
116	6.8	n.d.	> 10000	162
117	4.7	n.d.	1549	19
118	25.7	n.d.	> 10000	933
119	7.1	n.d.	1380	28
120	15.5	n.d.	> 10000	25
121	8.5	n.d.	120	12
122	4.7	n.d.	约4467	35
123	8.5	n.d.	1047	14
124	1.6	n.d.	437	525
125	13.8	3.6	约6918	182
126	112.2	约6.9	约8913	151
127	128.8	11.5	> 10000	570
128	251.2	20.9	> 10000	407
129	1.4	3.2	约7943	330
130	1.5	2.2	9772	167
131	1.3	4.7	> 10000	324

[2240]

化合物	NIK的自动 磷酸化抑制 (IC50 (nM))	pIKK α _L-36 3的抑制 (IC50 (nM))	KMS-12增 殖抑制 (IC50 (nM))	JJN-3增殖 抑制 (IC50 (nM))
132	1.3	2.2	5012	128
133	0.7	3.0	4365	170
134	0.9	2.8	5495	91
135	58.9	4365.2	n.d.	n.d.
136	1.7	<0.66	> 10000	269
137	6.0	2.7	约10000	545
138	11.2	2.1	约4786	102
139	56.2	26.9	约8913	302
140	51.3	56.2	约9120	550
141	8.7	2.2	> 10000	33
142a	12.0	2.2	> 10000	3631
142b	17.0	约58.9	> 10000	977
143	6.5	12.3	> 10000	200
144	5.8	约1174.9	> 10000	约10000
145	17.4	436.5	n.d.	n.d.
146	19.9	5.2	> 10000	78
147	3.9	1.2	> 10000	302
148	4.7	8.9	> 10000	523
149	10.0	102.3	n.d.	n.d.
150	0.8	2.2	> 10000	91
151	22.4	426.6	n.d.	n.d.
152	2.3	7.8	> 10000	272
153	1.3	6.3	> 10000	240
154	1.4	6.6	> 10000	141
155	3.5	7.7	> 10000	467
156	4.8	7.8	> 10000	251
157	4.9	12.9	约7586	178
158	5.4	91.2	> 10000	1230

[2241]

化合物	NIK的自动 磷酸化抑制 (IC50 (nM))	pIKK α _L-36 3的抑制 (IC50 (nM))	KMS-12增 殖抑制 (IC50 (nM))	JJN-3增殖 抑制 (IC50 (nM))
159	5.5	20.4	> 10000	4786
160	11.2	64.6	> 10000	4786
161	20.4	407.4	n.d.	n.d.
162	5.5	19.5	> 10000	288
163	3.5	33.1	> 10000	437
164	26.9	288.4	n.d.	n.d.
165	3.6	6.0	约5248	1122
166	8.9	18.6	> 10000	955
167	7.6	19.1	6166	562
168	10.7	14.5	> 10000	约1413
169	8.7	8.3	> 10000	约1000
170	1.0	2.3	约4677	81
171	1.1	34.7	> 10000	955
172	4.8	2.4	> 10000	65
173	1.8	1.3	> 10000	29
174	3.5	2.0	> 10000	71
175	1.8	2.8	约191	27
176	3.8	5.9	> 10000	91
177	3.2	1.2	约246	14
178	2.0	2.6	约891	42
179	2.2	1.4	1288	58
180	3.7	44.7	n.d.	n.d.
181	5.1	7.8	> 10000	195
182	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
183	9.1	7.1	> 10000	501
184	2.8	19.1	> 10000	178
185	6.5	6.6	n.d.	n.d.
186	4.6	n.d.	n.d.	n.d.

[2242]

化合物	NIK的自动 磷酸化抑制 (IC50 (nM))	pIKK α _L-36 3的抑制 (IC50 (nM))	KMS-12增 殖抑制 (IC50 (nM))	JJN-3增殖 抑制(IC50 (nM))
187	3.2	n.d.	1097	39
188	2.6	5.4	> 10000	54
189	30.9	1621.8	n.d.	n.d.
190	34.7	2630.3	n.d.	n.d.
191	13.8	4073.8	n.d.	n.d.
192	72.4	2951.2	537	1175
193	1.6	1.7	> 10000	22
194	3.6	1.4	479	17
195	6.2	1.9	约3715	30
196	7.8	1.0	> 10000	14
197	6.0	4.8	约240	33
198	4.6	5.6	约550	63
199	6.9	7.4	> 10000	76
200	1.7	约0.66	> 10000	41
201	2.8	约1202.3	n.d.	n.d.
202	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
203	6.6	1.8	约5888	14
204	6.2	1.5	约3981	14
205	6.0	11.2	> 10000	162
206	5.3	n.d.	约7244	71
207	5.0	13.2	约9550	66
208	6.5	10.7	> 10000	389
209	14.5	14.8	> 10000	132
210	33.1	> 10000	n.d.	n.d.
211	16.2	3162.3	n.d.	n.d.
212	25.1	约4466.9	n.d.	n.d.
213	4.2	5.0	> 10000	1072
214	6.9	n.d.	n.d.	n.d.

[2243]

化合物	NIK的自动磷酸化抑制 (IC50 (nM))	pIKK α _L-36 3的抑制 (IC50 (nM))	KMS-12增殖抑制 (IC50 (nM))	JJN-3增殖抑制 (IC50 (nM))
215	1.5	2.9	> 10000	199
216	49.0	144.5	n.d.	n.d.
217	9.8	107.2	约 7943	4266
218	3.6	约 1230.3	n.d.	n.d.
219	15.5	5495.4	n.d.	n.d.
220	10.2	72.4	> 10000	4571
221	32.4	645.7	n.d.	n.d.
222	31.6	302.0	n.d.	n.d.
223	1.6	3.1	约 851	23
224	14.1	83.2	> 10000	3236
225	20.0	19.5	> 10000	195
226	4.3	33.1	> 10000	74
227	7.9	32.4	约 3162	96
228	5.4	19.5	> 10000	120
229	7.6	22.4	> 10000	251
230	6.3	7.7	> 10000	46
231	7.8	12.3	> 10000	89
232	5.5	11.5	> 10000	282
233	4.6	21.4	> 10000	741
234	3.5	5.9	约 6607	20
235	3.9	60.3	2692	457
236	2.6	42.7	178	32
237	213.8	> 831.8	n.d.	n.d.
238	955.0	> 831.8	n.d.	n.d.
239	13.8	354.8	n.d.	n.d.
240	2.5	11.2	302	44

[2244] 预示组合物实例

[2245] 如遍及该等实例中所用的“活性成分”(a.i.)涉及一种具有式(I)之化合物,包括其任何互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;具体涉及所示例的化合物中的任一者。

[2246] 用于本发明的配制物的配方的典型实例如下：

[2247] 1. 片剂

	活性成分	5至50 mg
	磷酸二-钙	20 mg
	乳糖	30 mg
[2248]	滑石	10 mg
	硬脂酸镁	5 mg
	马铃薯淀粉	补足到200 mg

[2249] 2. 悬浮液

[2250] 制备用于经口给予的水性悬浮液，以使得每毫升含有1到5mg活性成分、50mg羧甲基纤维素钠、1mg苯甲酸钠、500mg山梨糖醇以及水（加到1ml）。

[2251] 3. 注射剂

[2252] 藉由在0.9%NaCl溶液中或在按体积计10%丙二醇的水溶液中搅拌1.5%（重量/体积）的活性成分来制备肠胃外组合物。

[2253] 4. 软膏剂

	活性成分	5至1000 mg
	硬脂醇	3 g
[2254]	羊毛脂	5 g
	白凡士林	15 g
	水	补足到100 g

[2255] 在此实例中，可以将活性成分替代为相同量的根据本发明的任何化合物，特别是相同量的任何示例性化合物。