



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107531692 B

(45) 授权公告日 2020.12.25

(21) 申请号 201680019098.2

V·H·W·崔 S·王

(22) 申请日 2016.01.28

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 陈桢

申请公布号 CN 107531692 A

(51) Int.Cl.

(43) 申请公布日 2018.01.02

C07D 471/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 519/00 (2006.01)

62/109,522 2015.01.29 US

A61K 31/437 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4427 (2006.01)

2017.09.27

A61K 31/4523 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/4709 (2006.01)

PCT/US2016/015450 2016.01.28

A61K 31/5377 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 35/00 (2006.01)

W02016/123391 EN 2016.08.04

A61P 35/02 (2006.01)

(73) 专利权人 基因泰克公司

(56) 对比文件

地址 美国加利福尼亚州

WO 2014/194667 A1, 2014.12.11

专利权人 星座制药股份有限公司

WO 2014/201161 A1, 2014.12.18

(72) 发明人 M·阿德勒 D·J·伯迪克

Michael R McKeown et al..Biased

T·克劳福德 M·杜普莱西

Multicomponent Reactions to Develop Novel

S·马格努森

Bromodomain Inhibitors.《J. Med. Chem.》

C·G·纳斯维斯查克

.2014, 第57卷第9019-9027页.

F·A·罗梅罗 Y·唐

审查员 冯媛

权利要求书29页 说明书181页

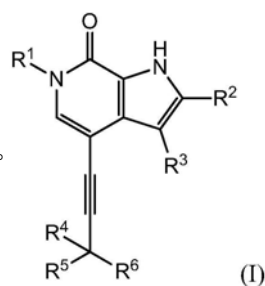
(54) 发明名称

治疗化合物及其用途

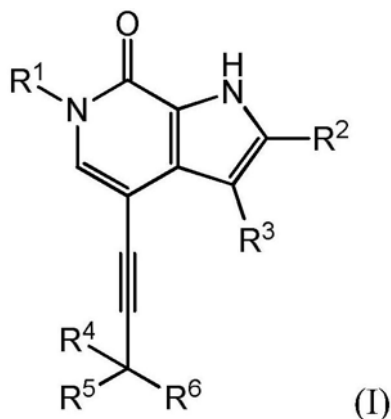
(57) 摘要

本发明涉及式(I)的化合物及其盐及其组合物和用途,其中R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>具有说明书定义的任何值。所述化合物可用作TAF1抑制剂。本发明还包括包含式(I)的化合物或其药用盐的药物组合物和使用上述化合物和盐治疗各种由TAF1介导的病症

的方法。



1. 式 (I) 的化合物或其盐:



其中

$R^1$  是  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{2-6}$  烯基, 所述  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{2-6}$  烯基任选被一个或多个独立选自  $C_{3-8}$  碳环基的基团取代;

$R^2$  是  $C_{1-6}$  烷基或碳环基;

$R^3$  是 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$  或 5-6 元杂芳基环, 所述  $C_{1-6}$  烷基和 5-6 元杂芳基环任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:  $C_{1-6}$  烷基、碳环基、杂环基、氧代、卤素、 $-N(R^b)_2$  和  $-O-R^b$ , 其中任何  $C_{1-6}$  烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:  $-N(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$  和  $-O-R^b$ ;

$R^a$  选自氢、 $C_{1-10}$  烷基和碳环基, 其中任何  $C_{1-10}$  烷基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:  $R^d$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$  和  $-N(R^b)-C(O)-R^b$ ;

每个  $R^b$  独立选自氢和  $C_{1-6}$  烷基;

每个  $R^d$  独立选自碳环基和杂环基, 其中每个碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:  $R^e$ 、氧代、卤素、 $-CN$ 、 $-O-R^e$  和  $-C(O)-R^e$ ;

每个  $R^e$  为  $C_{1-6}$  烷基, 其中每个  $C_{1-6}$  烷基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: 卤素和羟基;

$R^4$  不存在或是 H、羟基或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^5$  是 H 或任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的  $C_{1-6}$  烷基; 且  $R^6$  是  $C_{1-6}$  烷基、碳环基或杂环基, 所述  $C_{1-6}$  烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个  $R^g$  取代; 或  $R^5$  和  $R^6$  与和它们连接的碳一起形成碳环基或杂环基, 所述碳环基和杂环基任选被一个或多个  $R^g$  取代;

每个  $R^g$  独立选自  $C_{1-6}$  烷基、碳环基、杂环基、 $R^k$ 、卤素、氧代 ( $=O$ )、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$  和  $-C(O)-R^h$ ;

每个  $R^h$  独立选自氢、 $C_{1-6}$  烷基和碳环基, 其中每个  $C_{1-6}$  烷基和碳环基任选被一个或多个卤素取代; 和

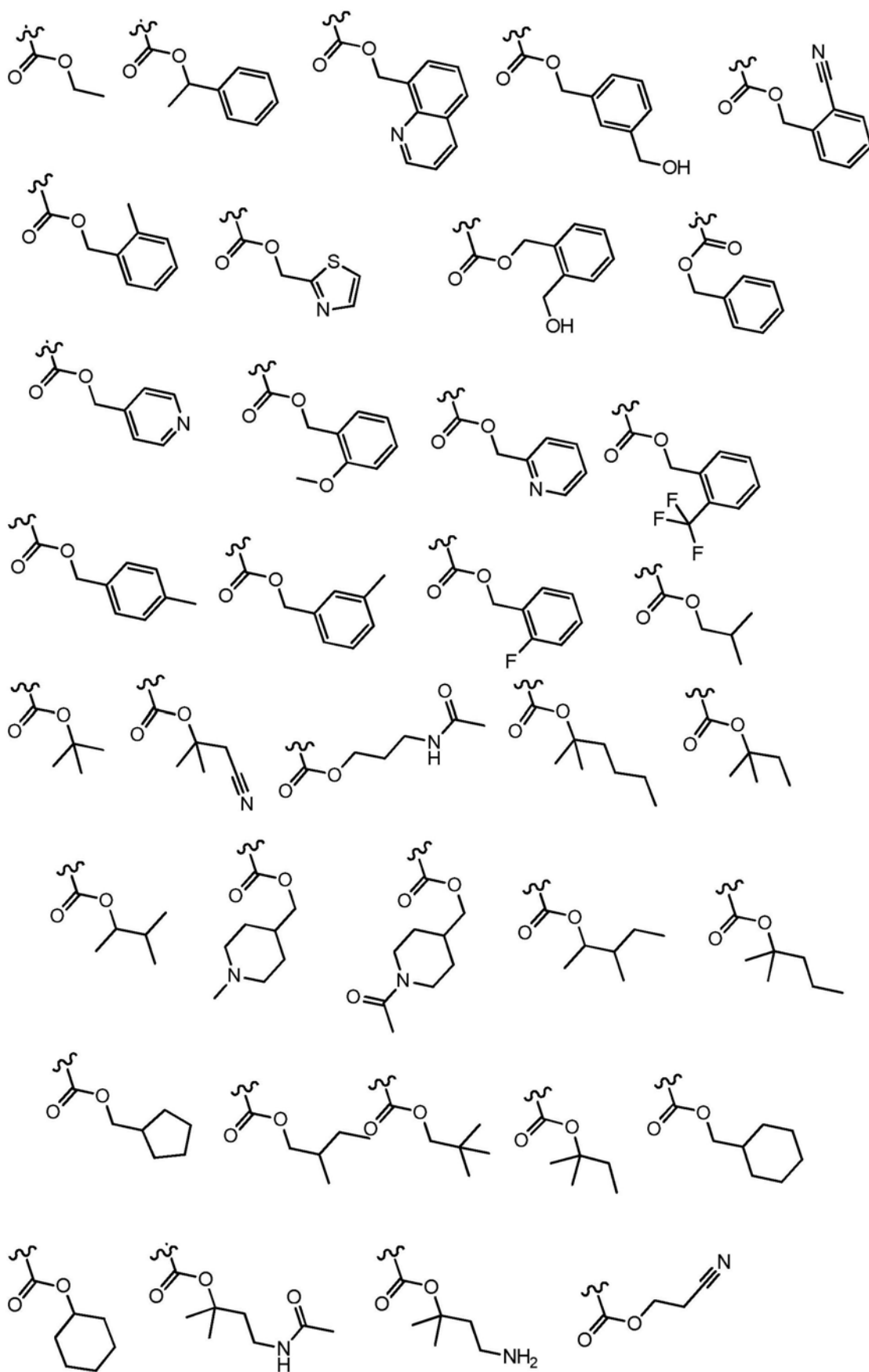
每个  $R^k$  独立选自  $C_{1-6}$  烷基和碳环基, 其中  $C_{1-6}$  烷基和碳环基被一个或多个  $-O-R^h$  取代; 并且

其中碳环基是具有 3 至 20 个碳原子的饱和、部分不饱和或芳族的环系; 和

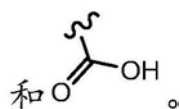
杂环基是其中 1、2、3 或 4 个碳原子被独立地选自 O、N 和 S 的杂原子代替的碳环基。

2. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中  $R^1$  是任选被一个或多个独立选自  $C_{3-8}$  碳环基的基团取代的  $C_{1-6}$  烷基。

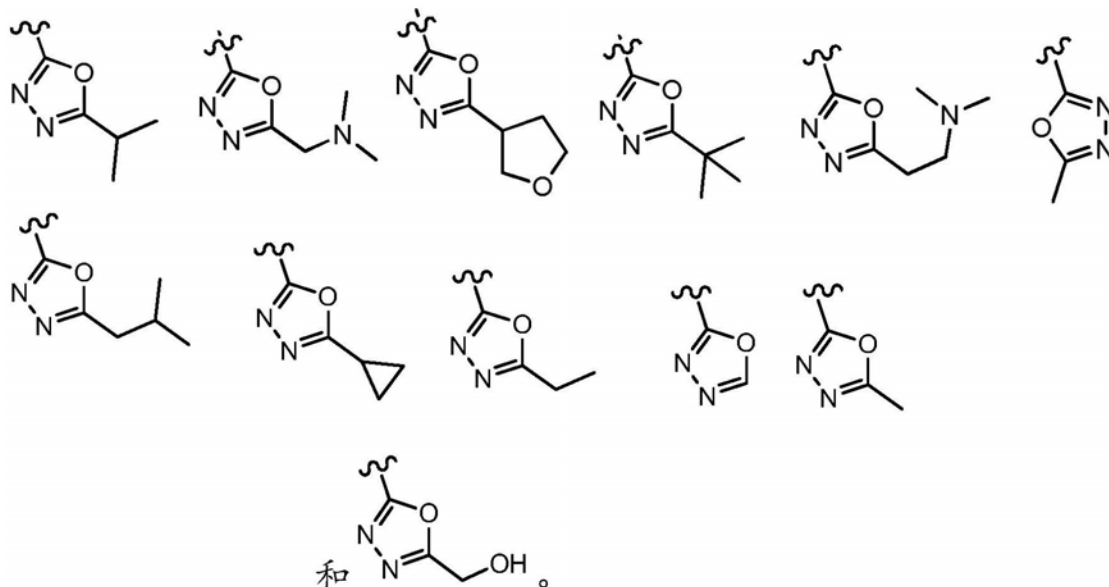
3. 权利要求1的化合物或其盐,其中 $R^1$ 是甲基。
4. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中 $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。
5. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中 $R^2$ 是甲基。
6. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中 $R^3$ 是H。
7. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中 $R^3$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基:碳环基、杂环基、氧代、卤素、 $-N(R^b)_2$ 和 $-O-R^b$ ,其中任何碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: $-N(R^b)_2$ 和 $-O-R^b$ 。
8. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中 $R^3$ 是 $-N(R^b)_2$ 。
9. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中 $R^3$ 是 $-C(=O)R^a$ 。
10. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中 $R^3$ 是 $-C(=O)OR^a$ 。
11. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中 $R^3$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的5-6元杂芳基环: $C_{1-6}$ 烷基、碳环基、杂环基、氧代、卤素、 $-N(R^b)_2$ 和 $-O-R^b$ ,其中任何 $C_{1-6}$ 烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: $-N(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 和 $-O-R^b$ 。
12. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中 $R^3$ 选自:



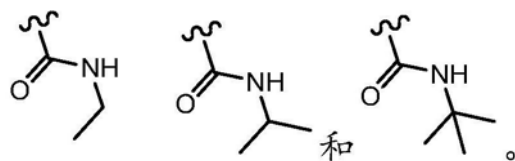




13. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中R<sup>3</sup>选自:



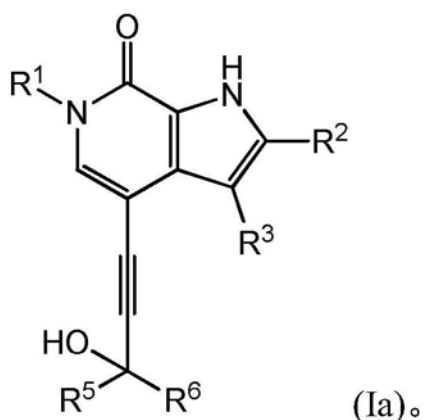
14. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中R<sup>3</sup>选自:



15. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中R<sup>3</sup>选自:



16. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,所述化合物为式(Ia)的化合物:



17. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中R<sup>4</sup>是H。

18. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中R<sup>4</sup>是羟基。

19. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。

20. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中R<sup>5</sup>是H。

21. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐, 其中 $R^5$ 是任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

22. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐, 其中 $R^6$ 是任选被一个或多个 $R^g$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

23. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐, 其中 $R^6$ 是任选被一个或多个 $R^g$ 取代的碳环基。

24. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐, 其中 $R^6$ 是任选被一个或多个 $R^g$ 取代的杂环基。

25. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐, 其中 $R^6$ 是被氧代和 $-N(R^h)_2$ 取代以形成基团 $-C(O)-N(R^h)_2$ 的 $C_1$ 烷基。

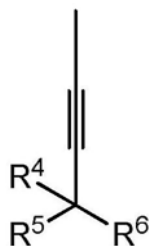
26. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐, 其中 $R^5$ 和 $R^6$ 与和它们连接的碳一起形成任选被一个或多个 $R^g$ 取代的碳环基。

27. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐, 其中 $R^5$ 和 $R^6$ 与和它们连接的碳一起形成任选被一个或多个 $R^g$ 取代的杂环基。

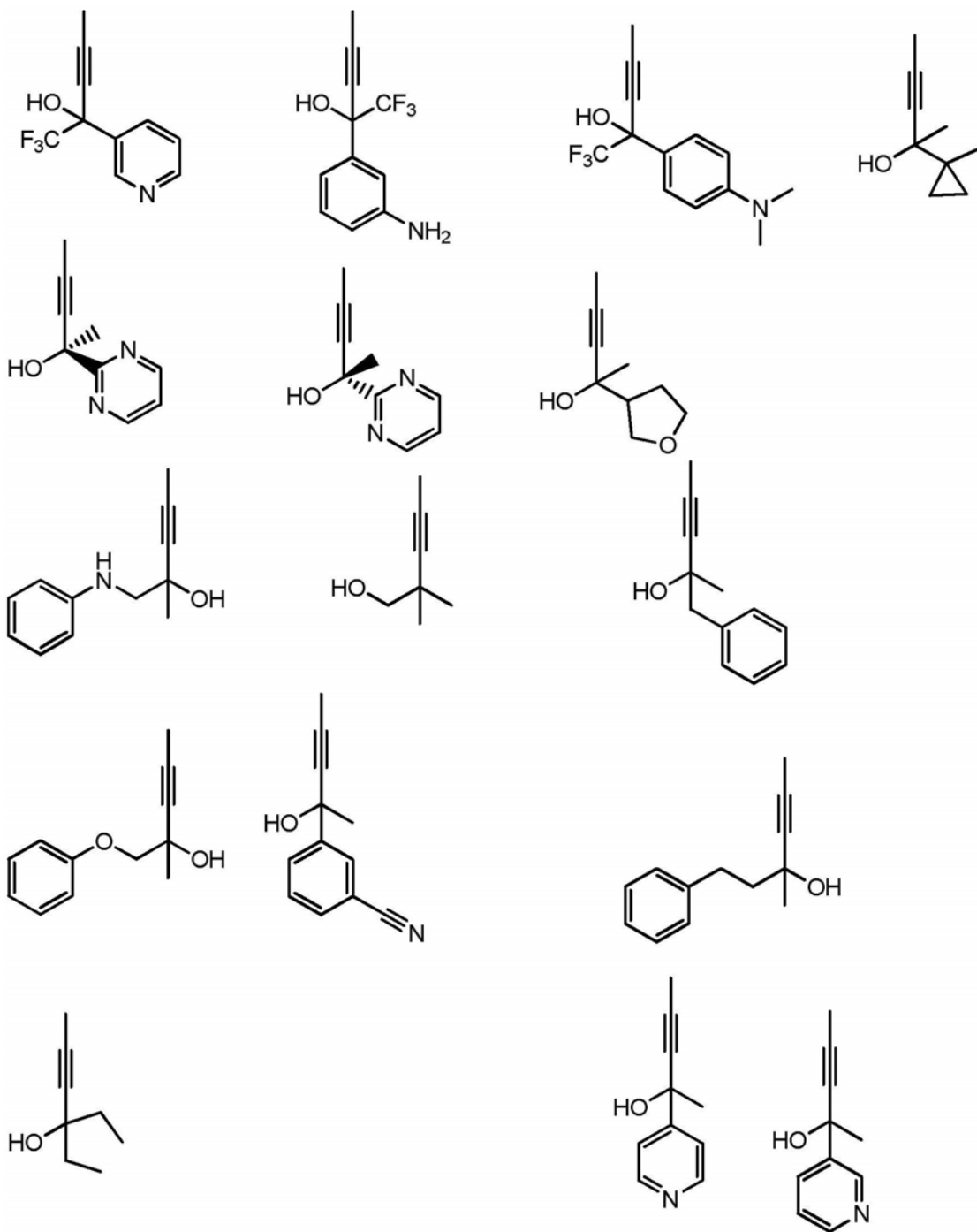
28. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐, 其中 $R^4$ 不存在; 且 $R^5$ 和 $R^6$ 与和它们连接的碳一起形成任选被一个或多个 $R^g$ 取代的芳基环, 其在芳环的原子处与式(I)的其余部分连接。

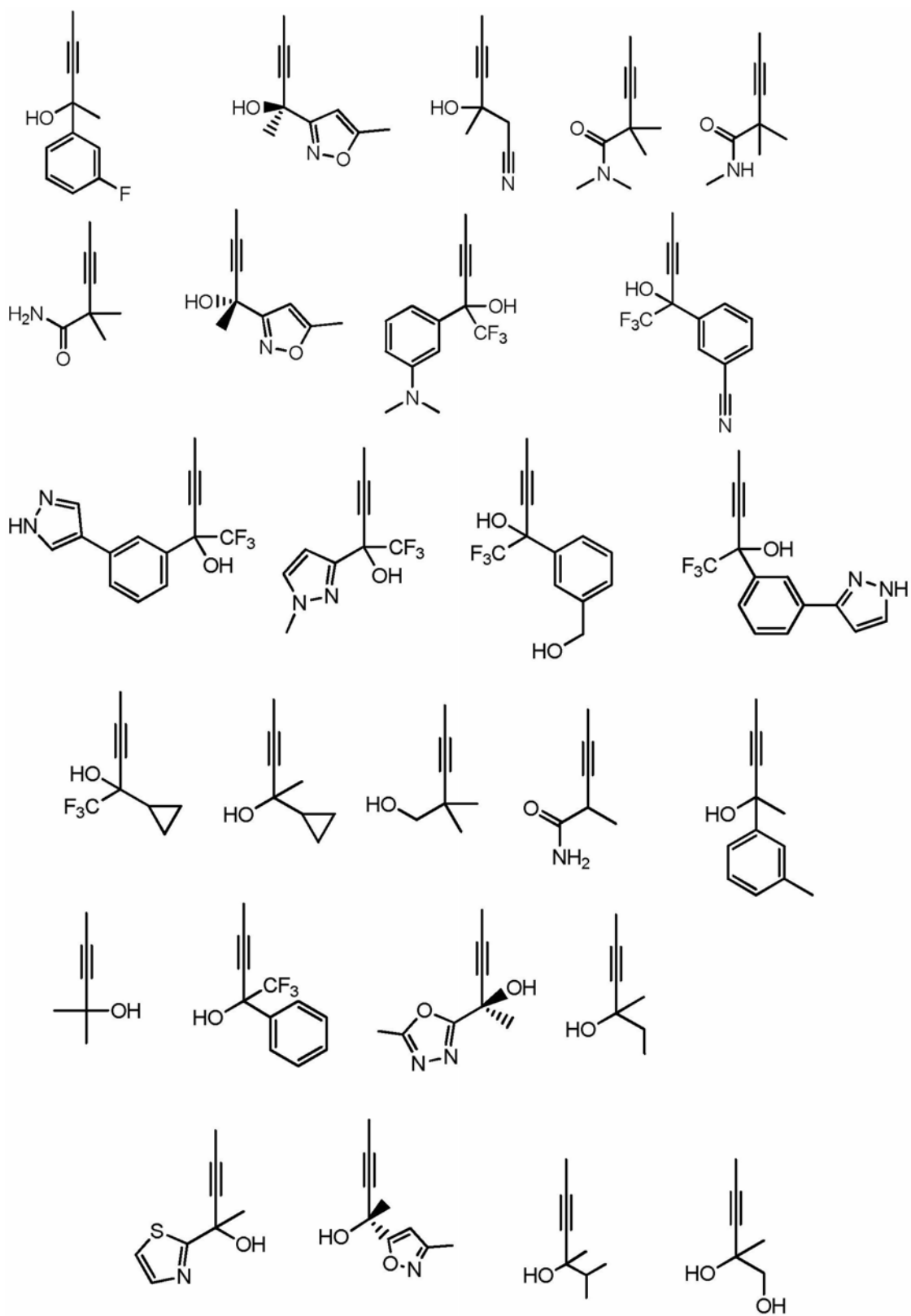
29. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐, 其中 $R^4$ 不存在; 且 $R^5$ 和 $R^6$ 与和它们连接的碳一起形成任选被一个或多个 $R^g$ 取代的杂环基, 其在芳环的原子处与式(I)的其余部分连接。

30. 权利要求1的化合物或其盐, 其中基团:

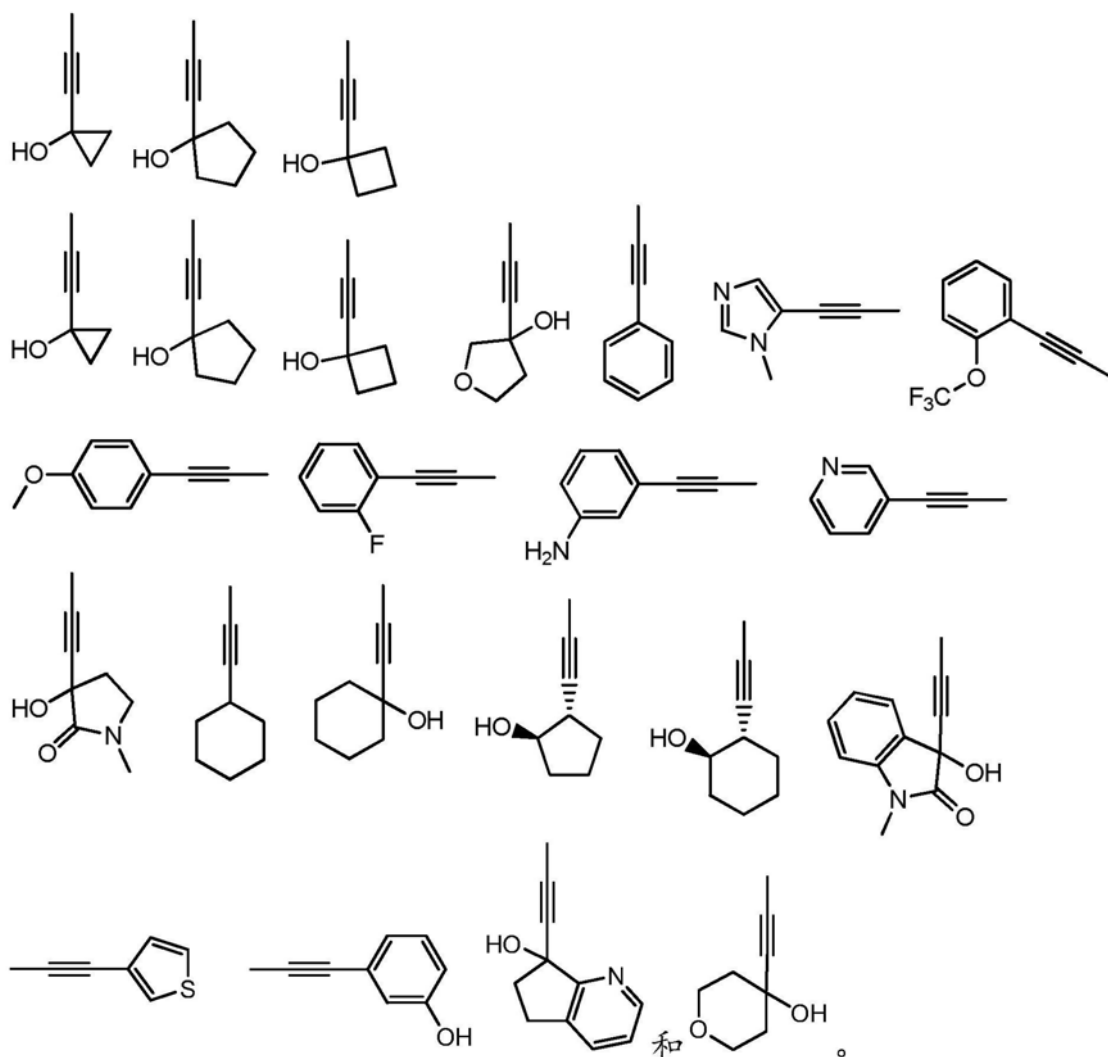


选自:









32. 权利要求1的化合物或其盐, 其中

R<sup>1</sup>是任选被一个或多个C<sub>3-8</sub>碳环基取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基;和

R<sup>3</sup>是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基:碳环基、杂环基、氧代、卤素、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>和-O-R<sup>b</sup>,其中任何碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>和-O-R<sup>b</sup>。

33. 权利要求1的化合物或其盐, 其中

R<sup>1</sup>是任选被一个或多个C<sub>3-8</sub>碳环基取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基;和

$$R^3 \text{ 是 } -N(R^b)_2。$$

34. 权利要求1的化合物或其盐, 其中

R<sup>1</sup>是任选被一个或多个C<sub>3-8</sub>碳环基取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基;和

$$R^3 \text{ 是 } -C(=O)OR^a。$$

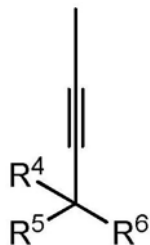
35. 权利要求1的化合物或其盐, 其中

R<sup>1</sup>是任选被一个或多个C<sub>3-8</sub>碳环基取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

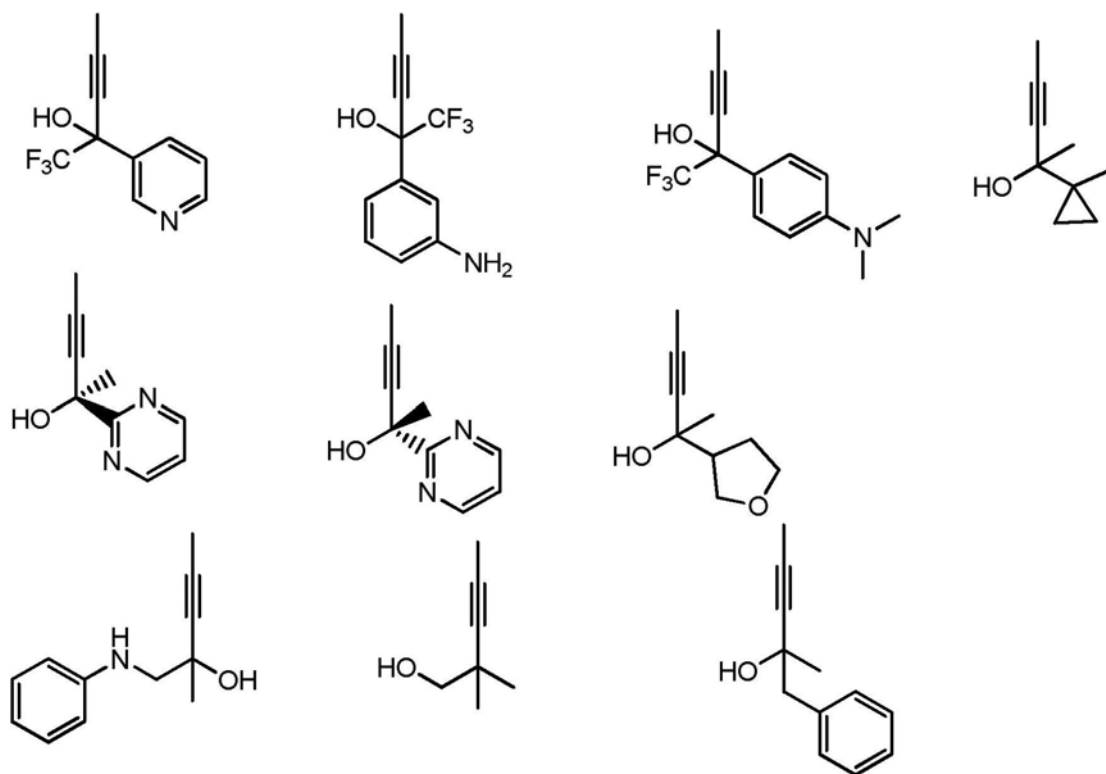
$R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基；和

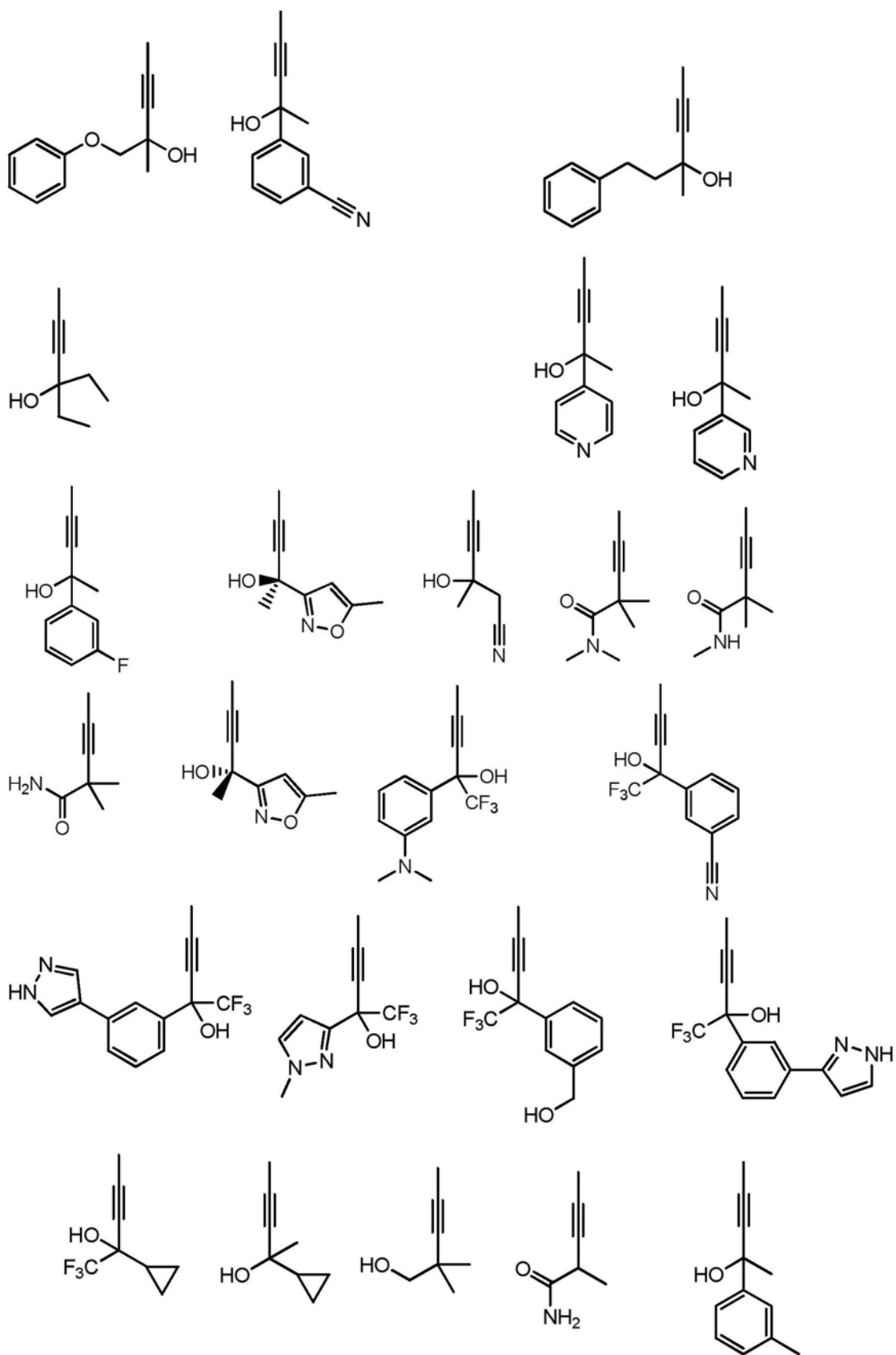
$R^3$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的5-6元杂芳基环： $C_{1-6}$ 烷基、碳环基、杂环基、氧代、卤素、 $-N(R^b)_2$ 和 $-O-R^b$ ，其中任何 $C_{1-6}$ 烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代： $-N(R^b)_2$ 和 $-O-R^b$ 。

36. 权利要求32-35中任一化合物的化合物或其盐，其中基团：

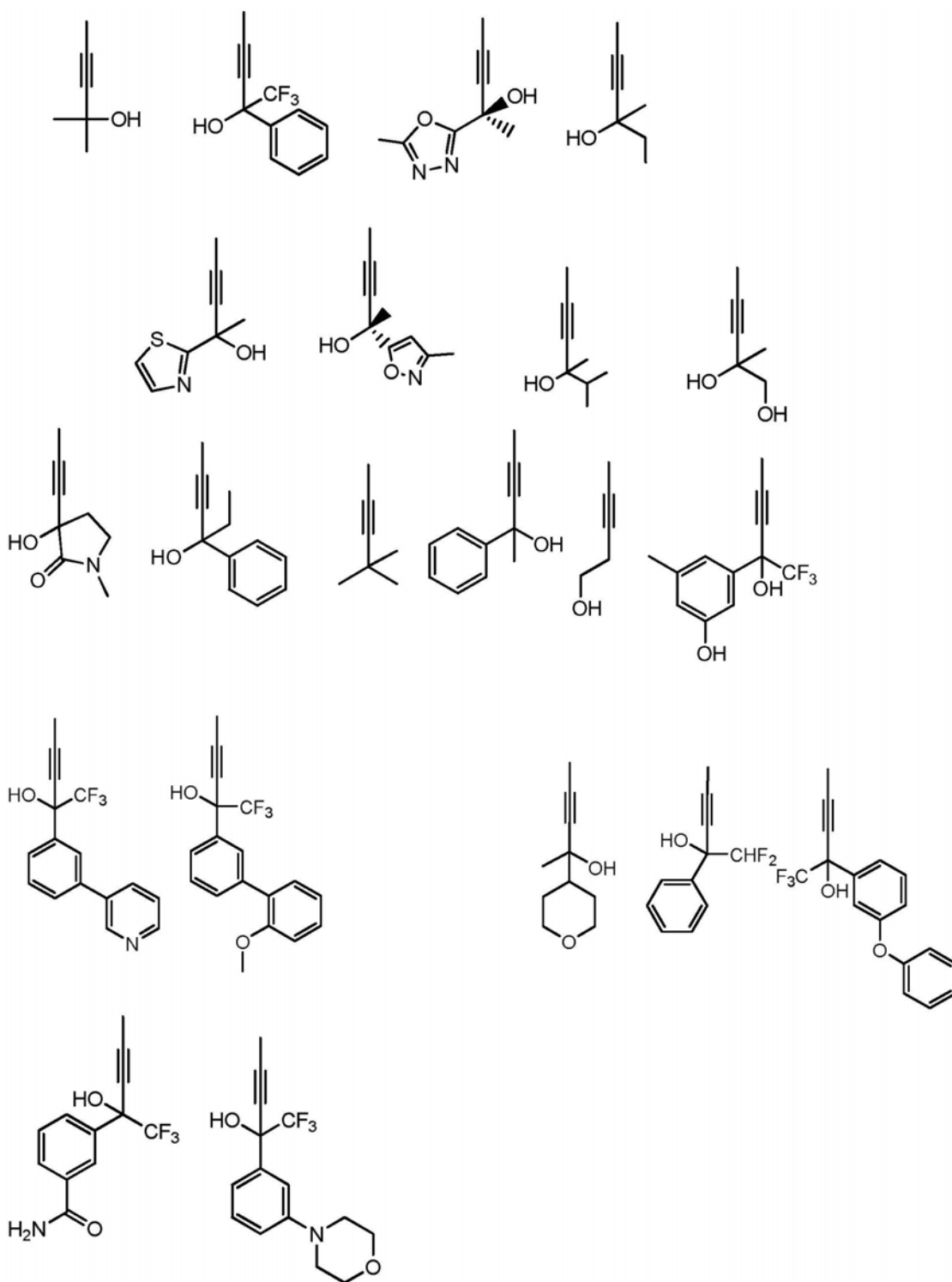


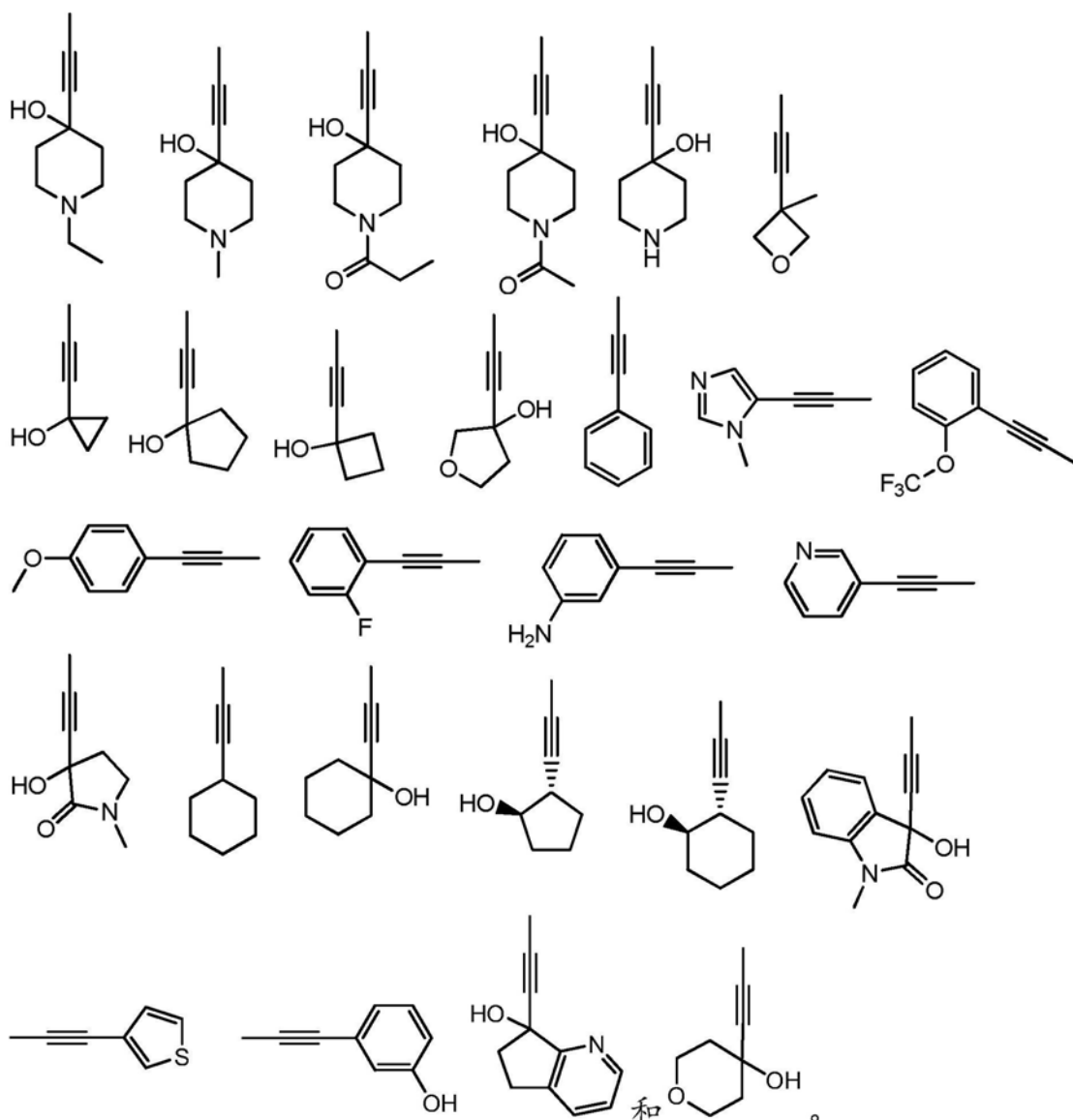
选自：





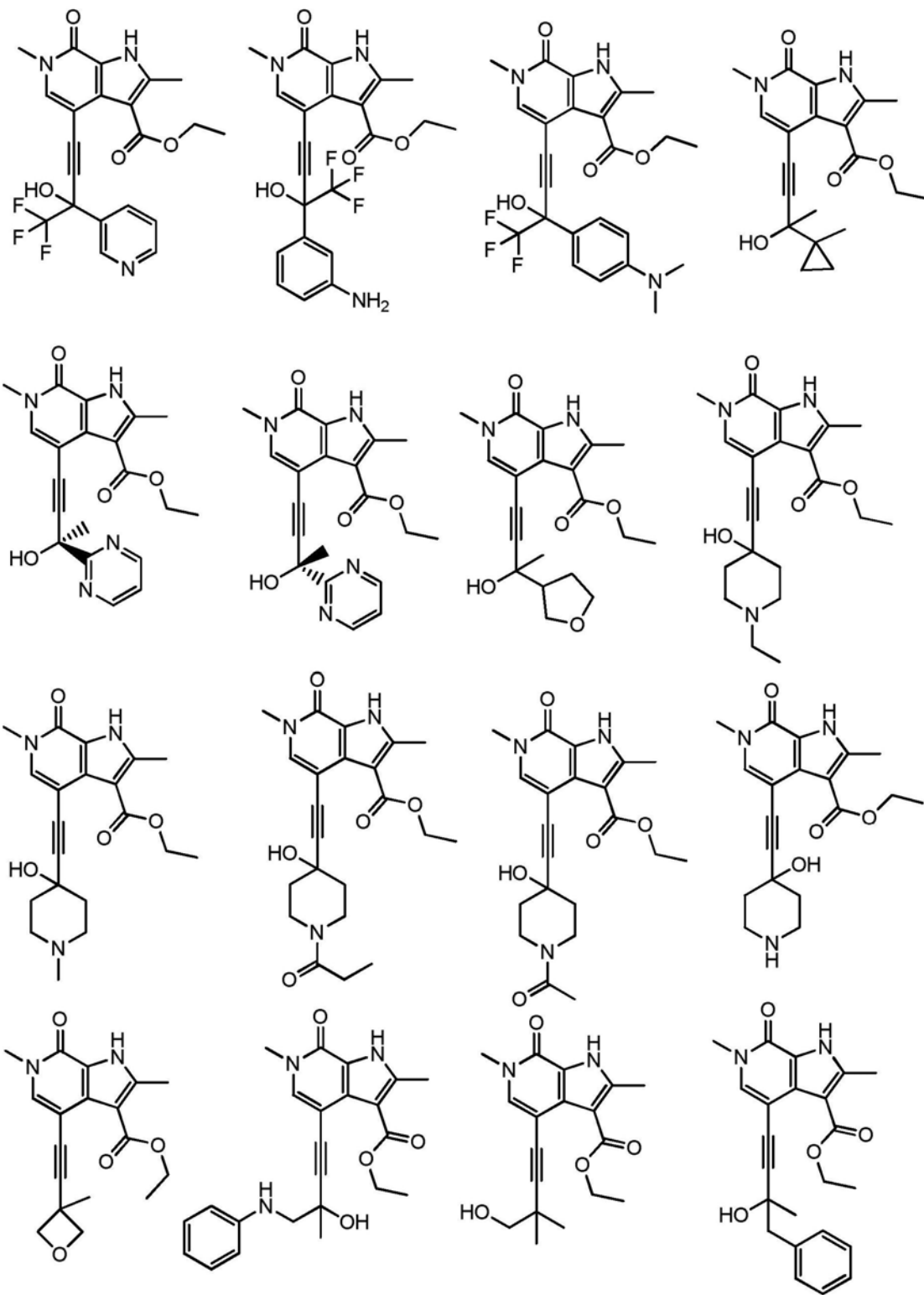


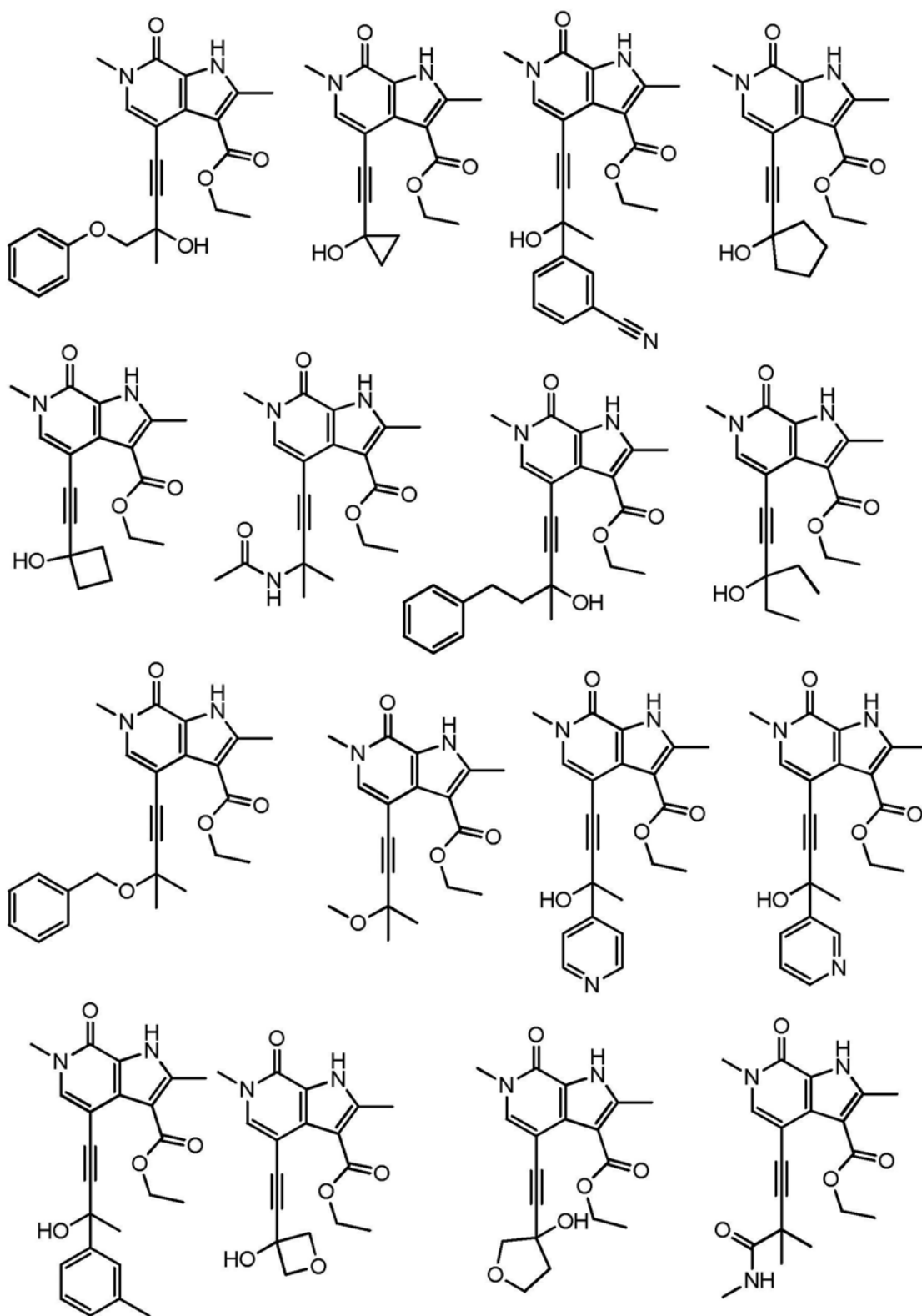


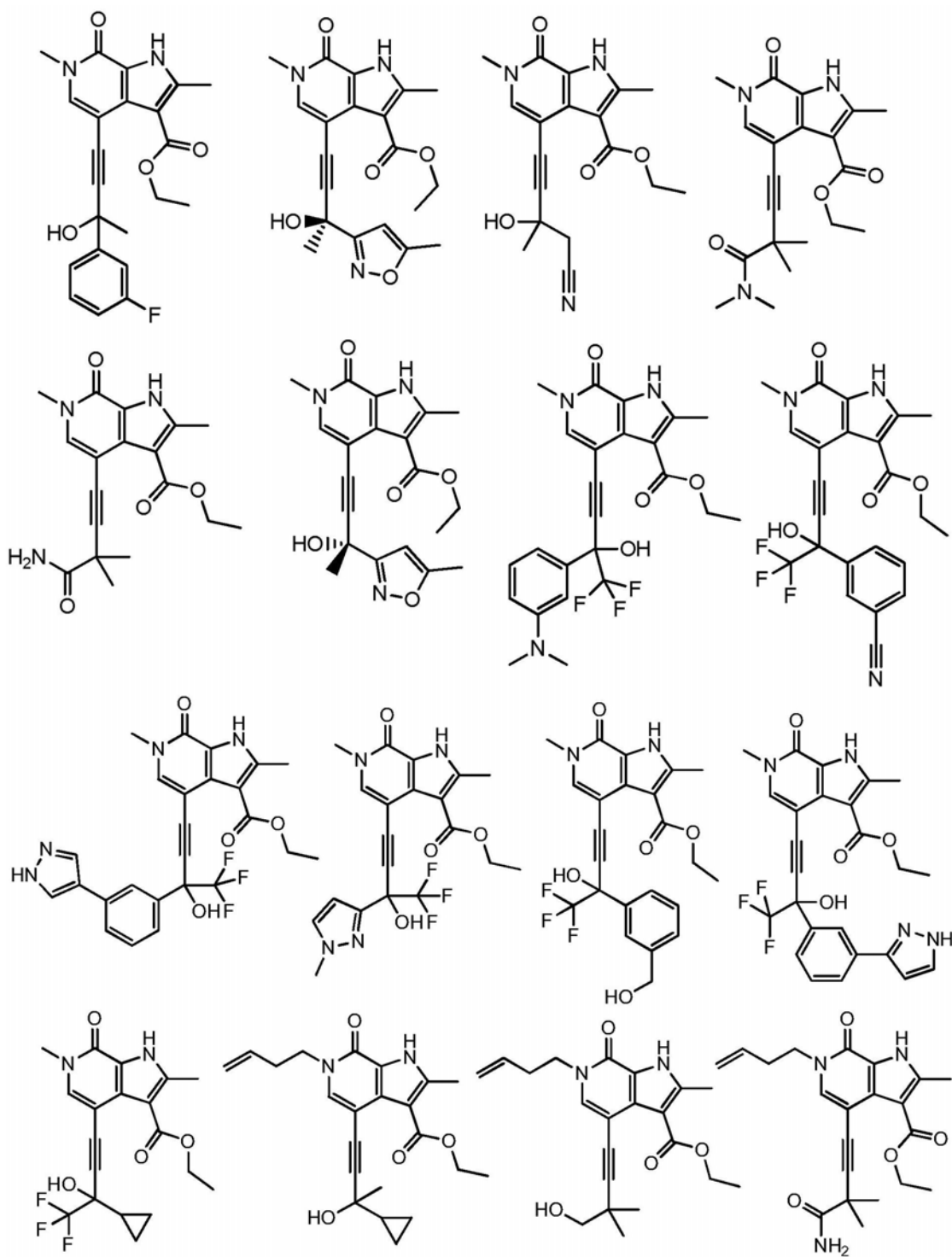


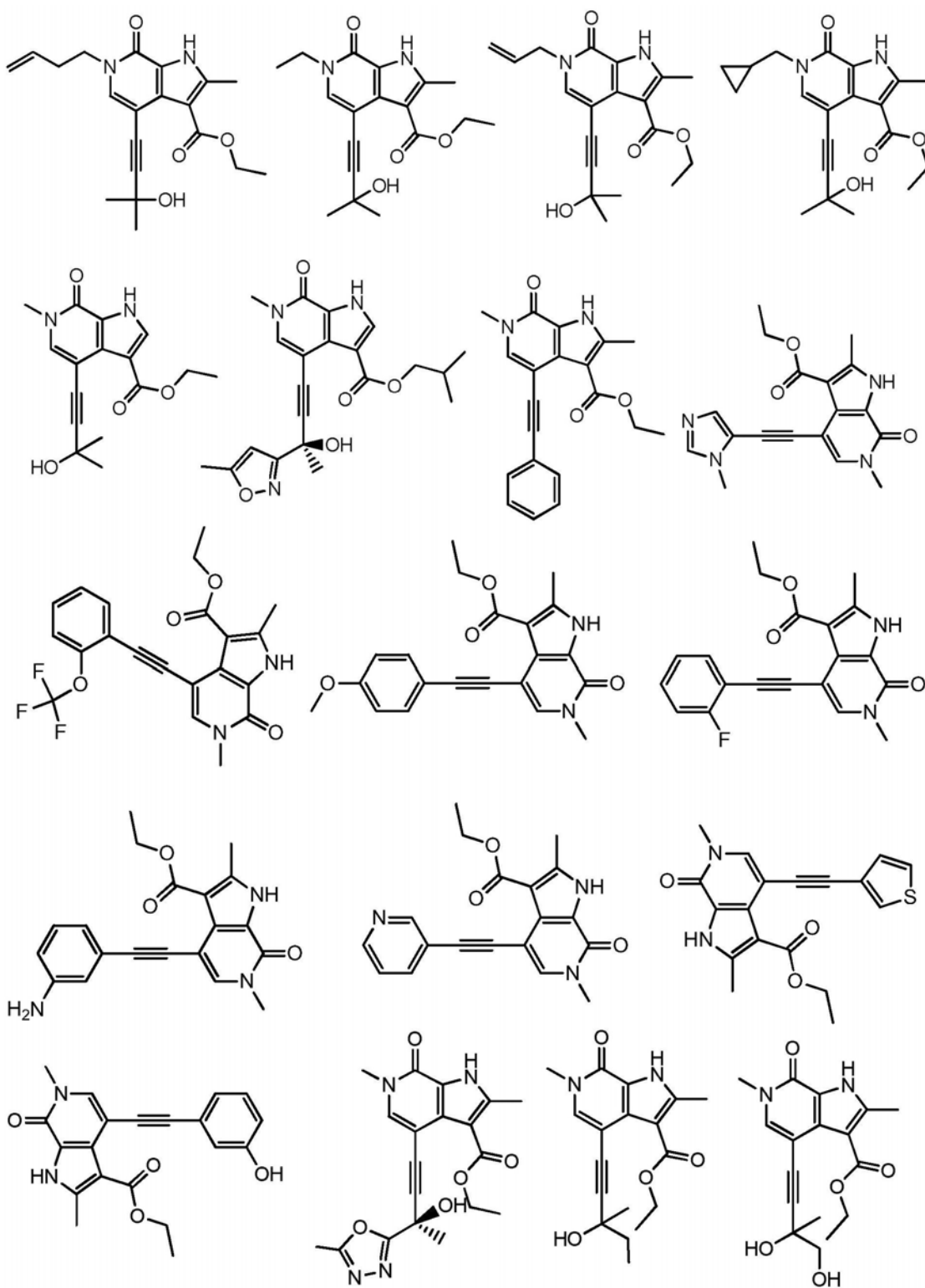
37. 权利要求1-3中任一项的化合物或其盐,其中R<sup>3</sup>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>a</sup>或5-6元杂芳基环,所述C<sub>1-6</sub>烷基和5-6元杂芳基环任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:C<sub>1-6</sub>烷基、碳环基、杂环基、氧代、卤素、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>和-O-R<sup>b</sup>,其中任何C<sub>1-6</sub>烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>和-O-R<sup>b</sup>。

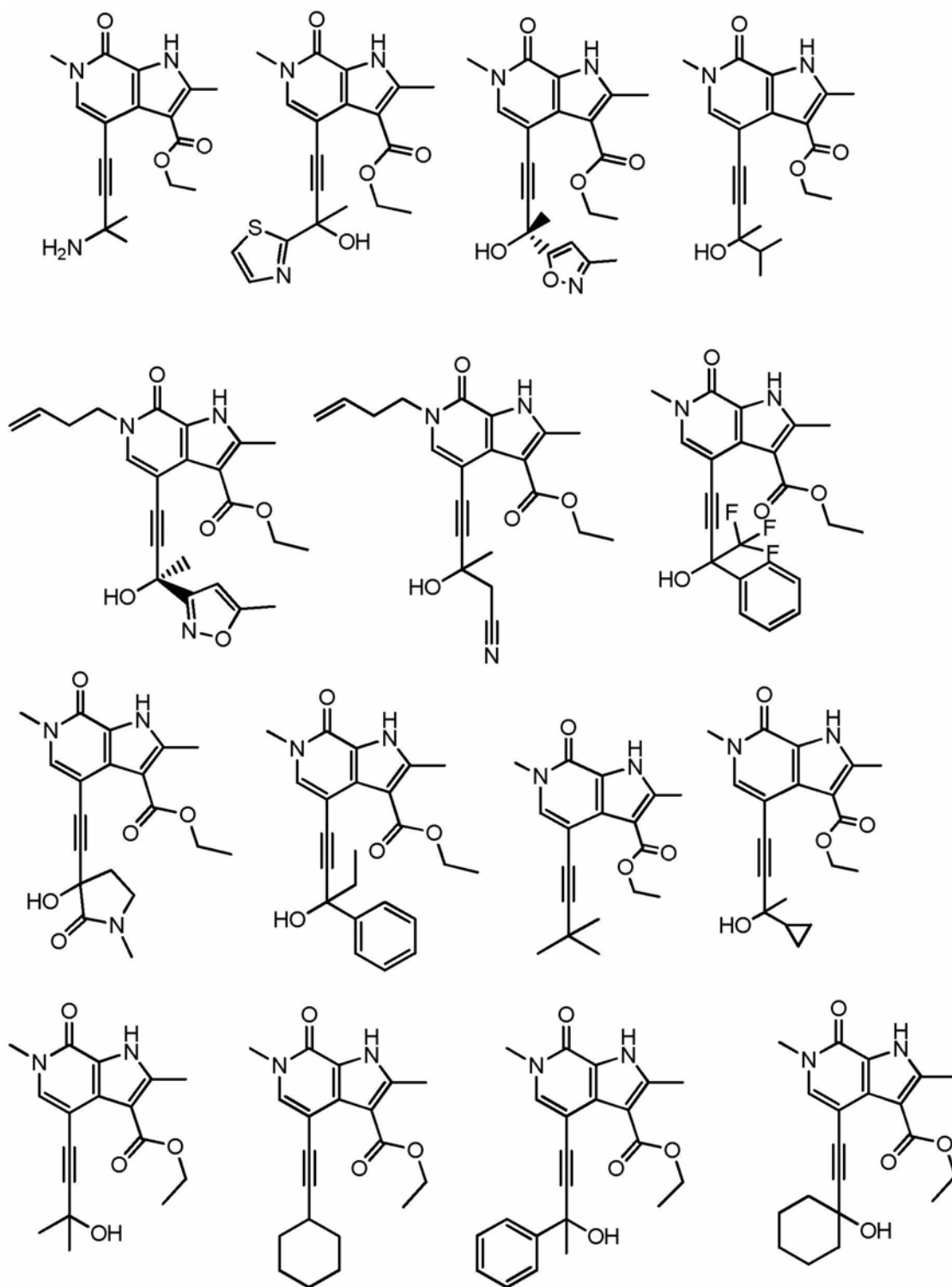
38. 一种化合物或其盐, 所述化合物选自:

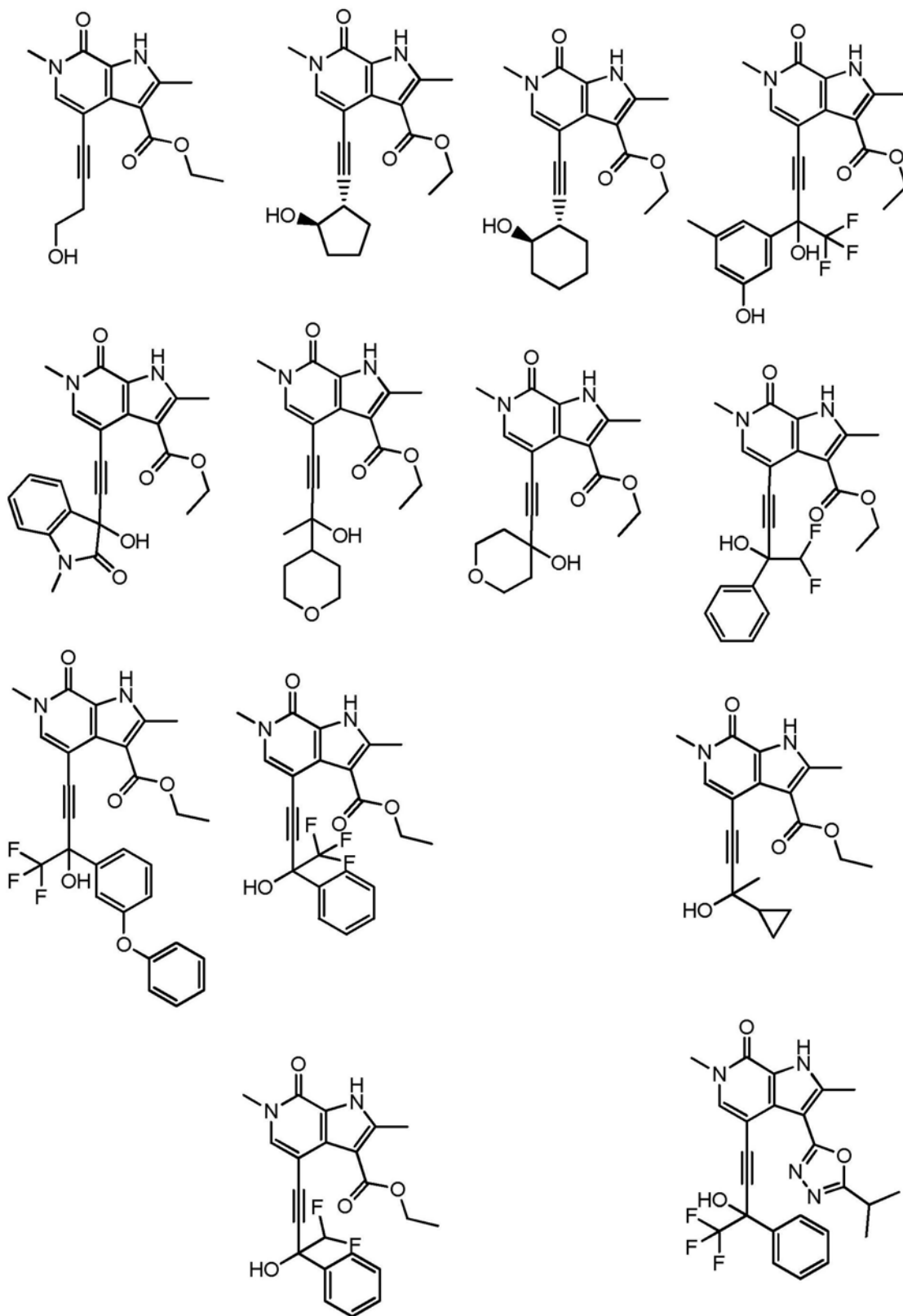




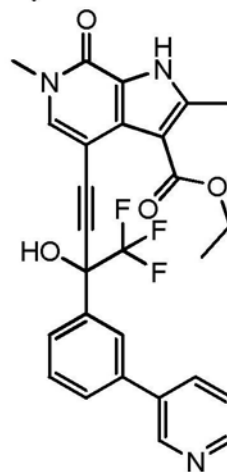
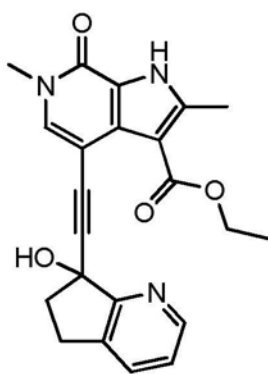
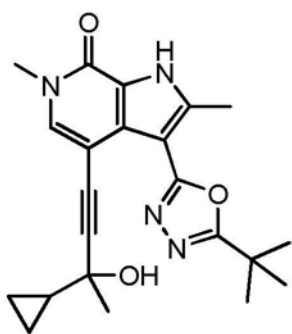
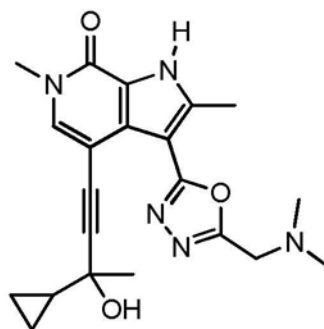
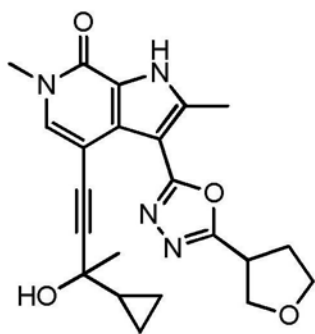
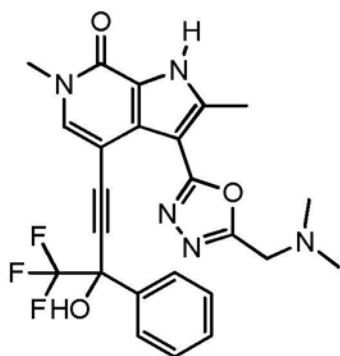


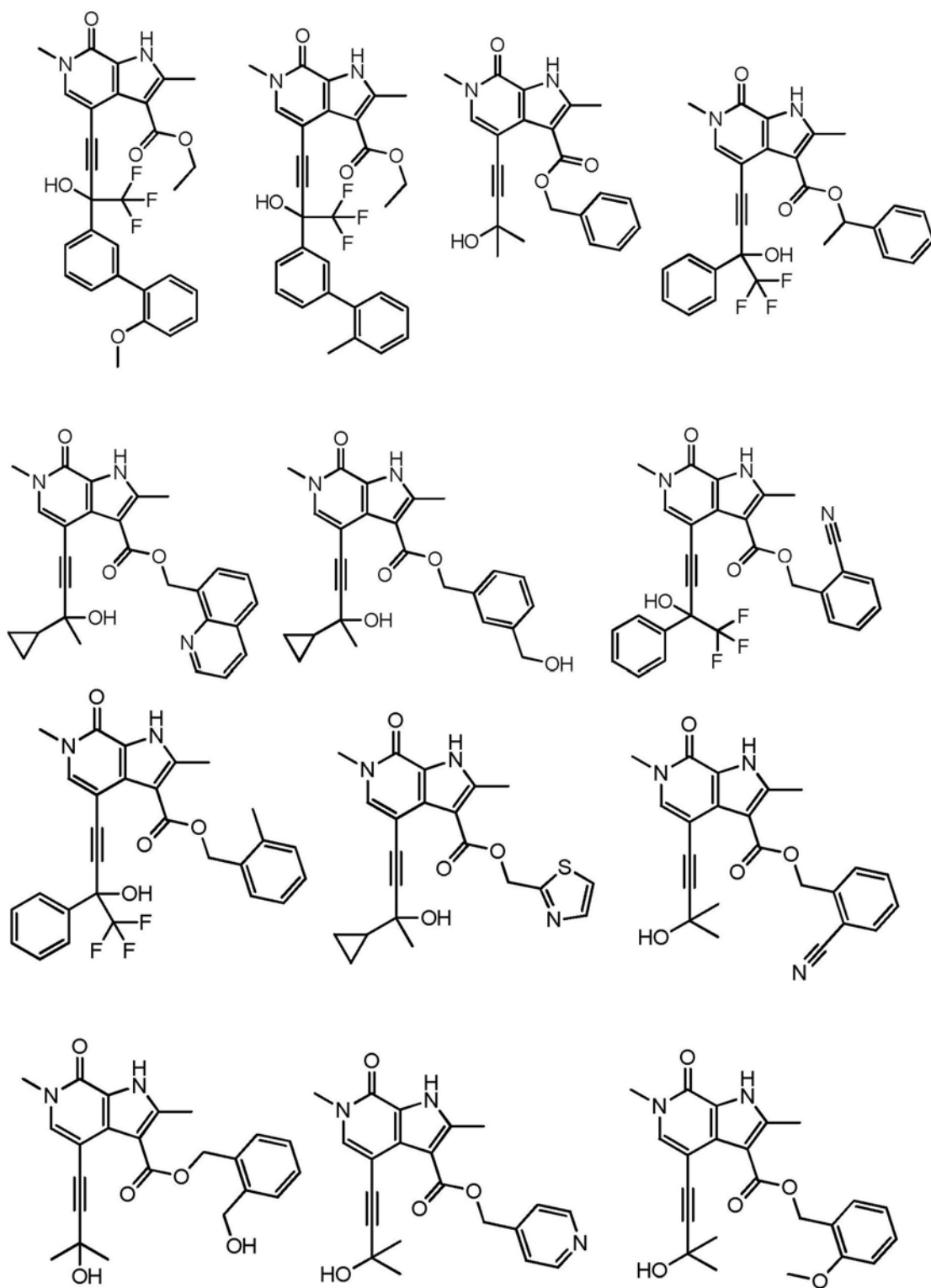


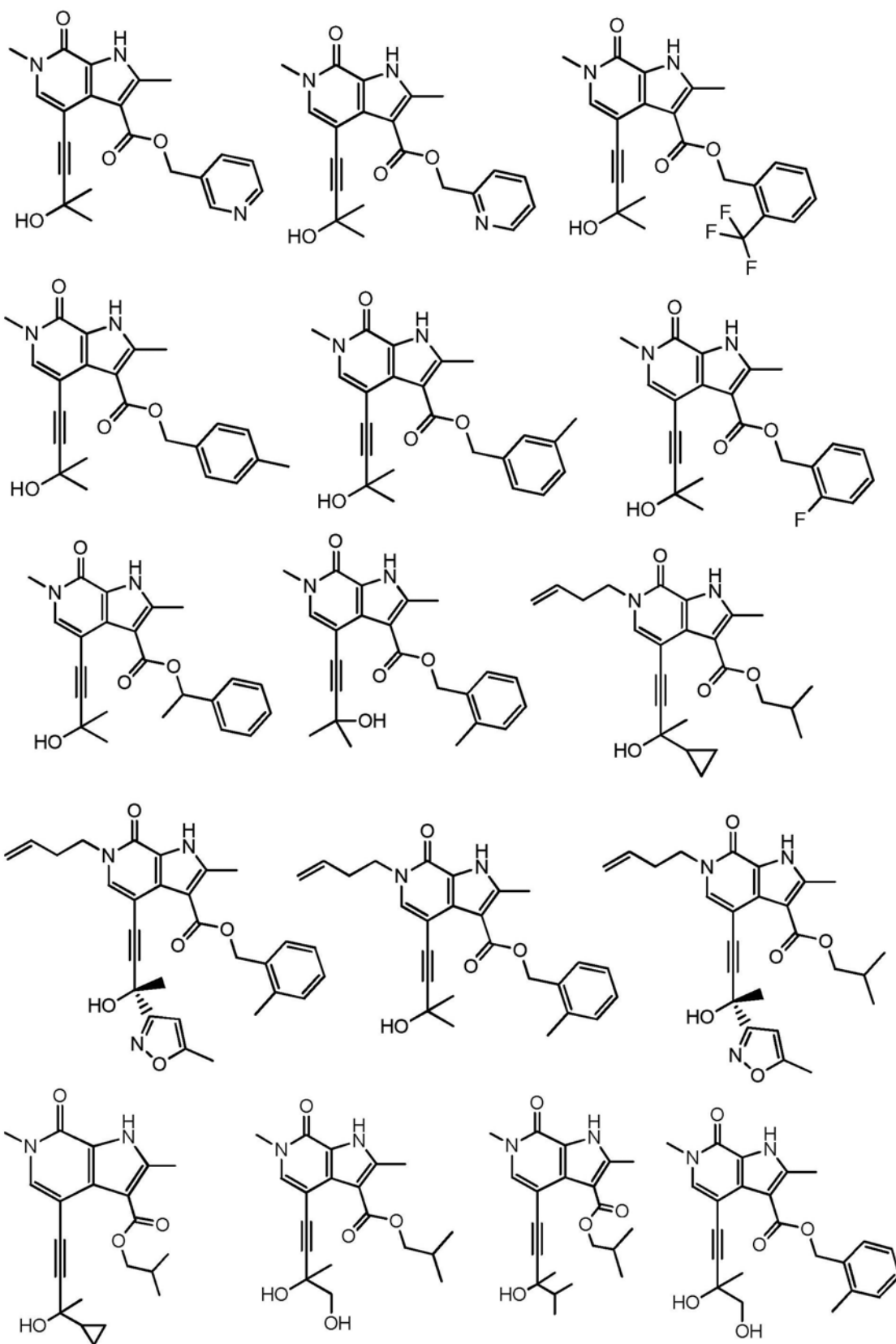


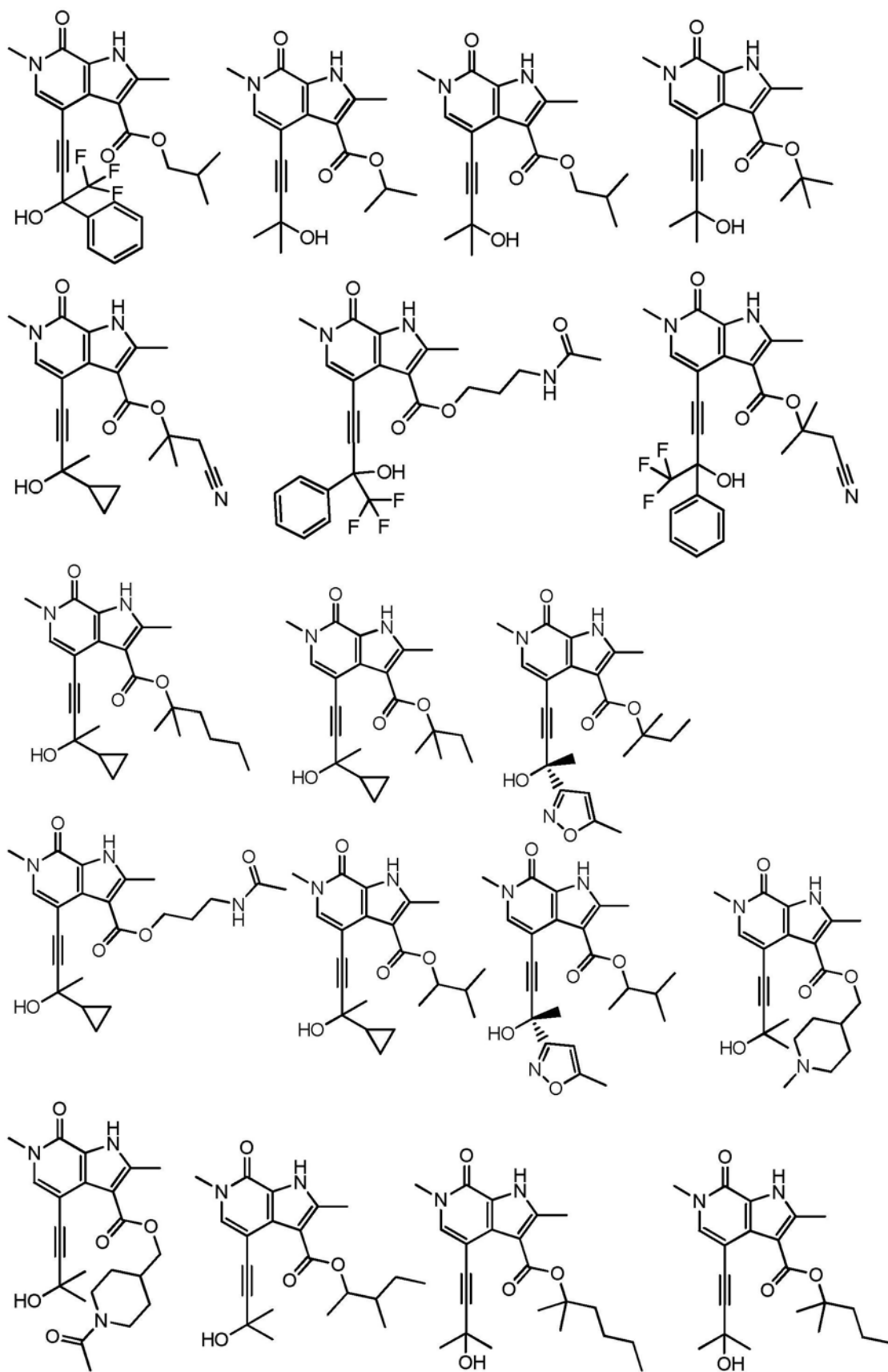


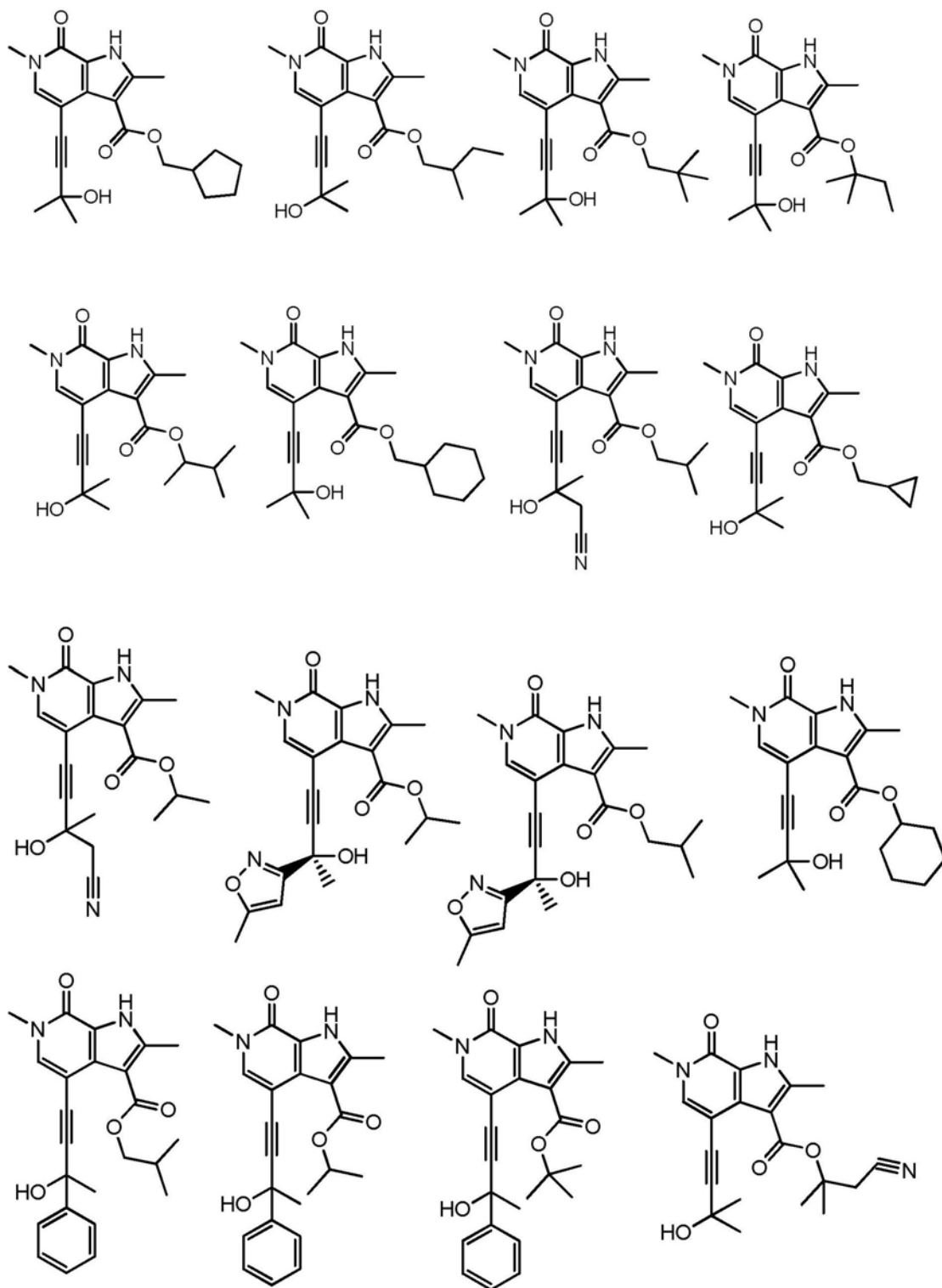


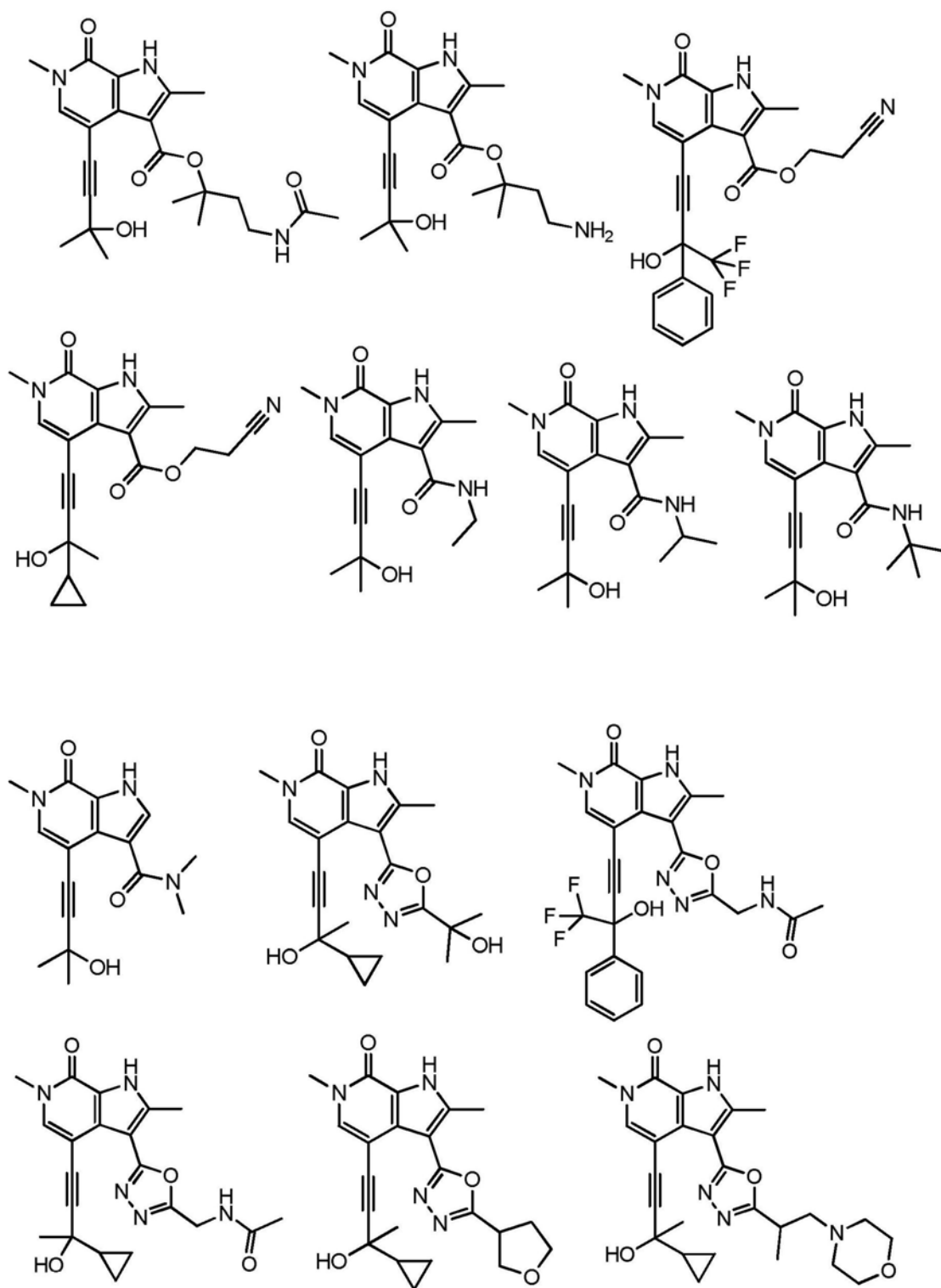


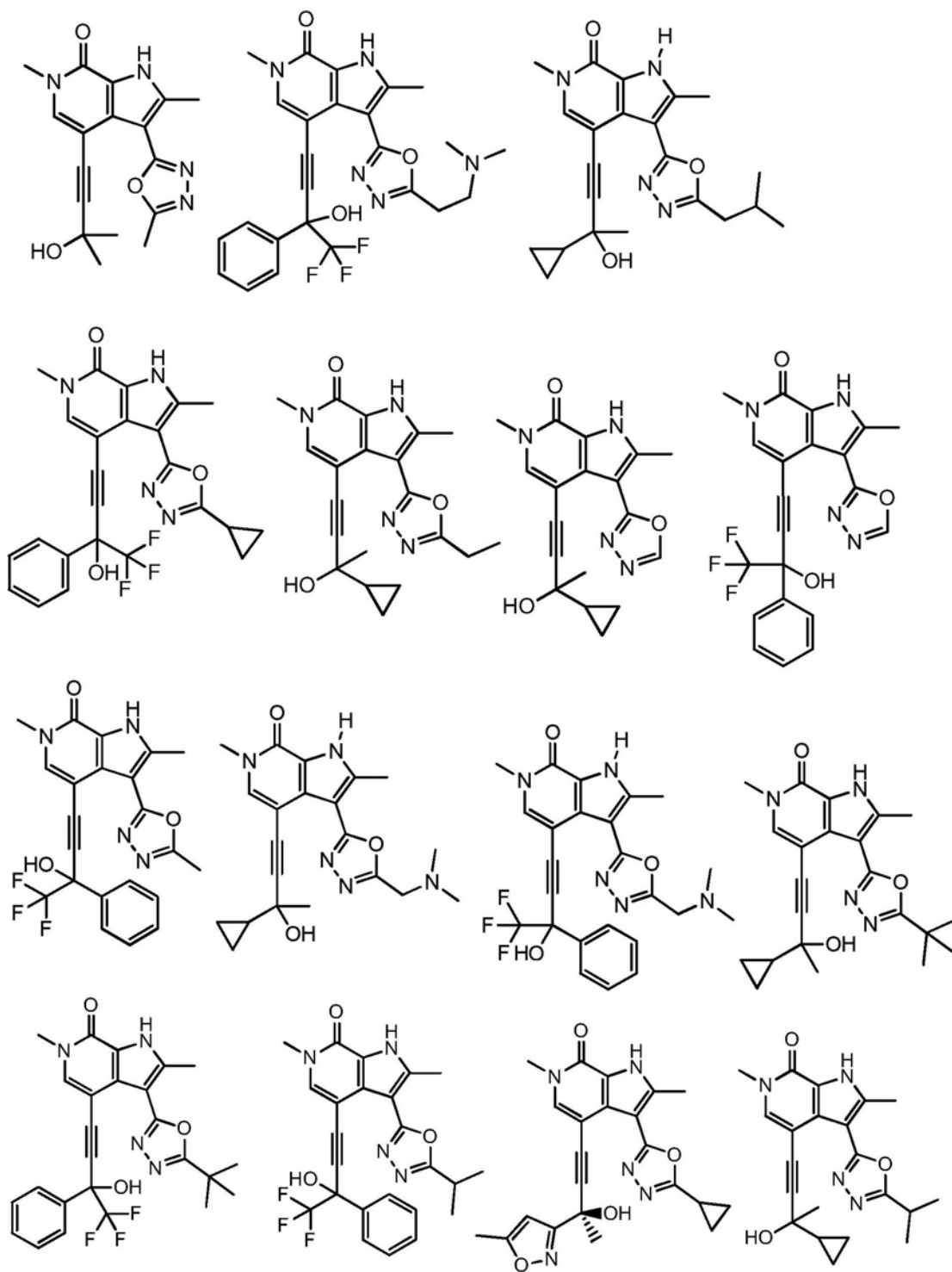


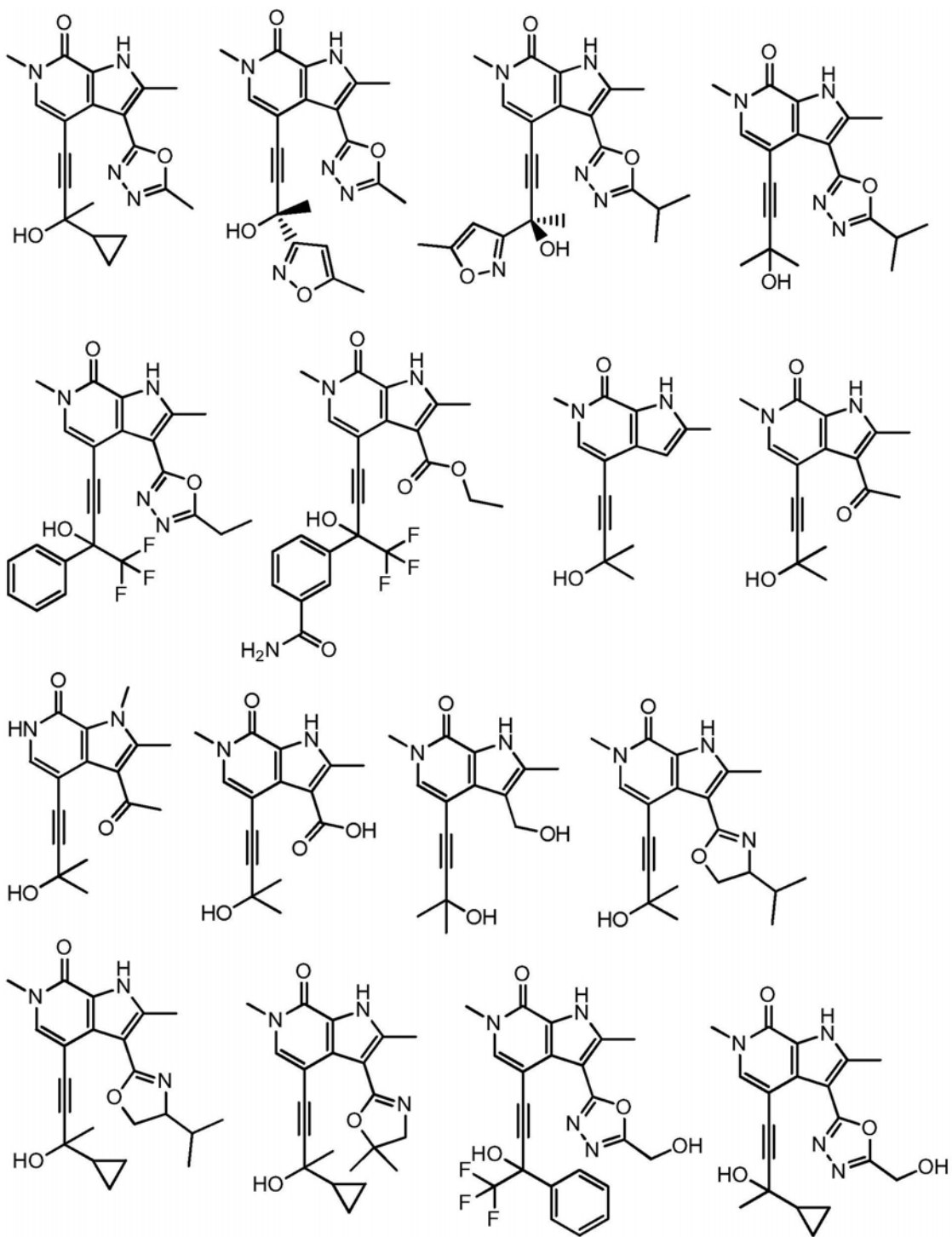




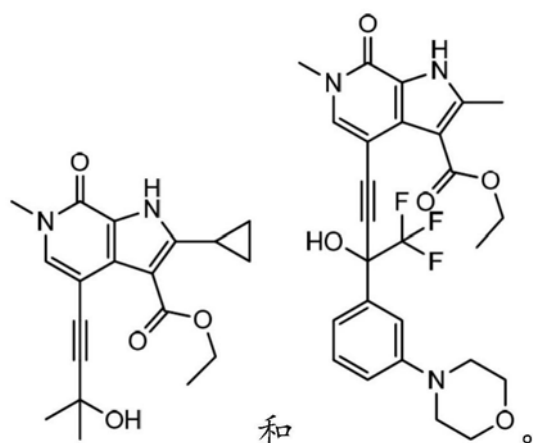












39. 一种组合物,其包含权利要求1-38中任一项的化合物或其药用盐和药用辅料、载体或媒介物。

40. 权利要求39的组合物,其还包含其它治疗剂。

41. 权利要求40的组合物,其中所述其它治疗剂是化学治疗剂。

42. 权利要求1-38中任一项的化合物或其药用盐在制备用于在动物中治疗由TAF1介导的病症的药物中的用途。

43. 权利要求42的用途,其中所述病症是癌症。

44. 权利要求43的用途,其中所述癌症选自听神经瘤、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、急性T细胞白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、子宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、胰腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、异常增殖性改变、胚胎癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食道癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤文瘤、纤维肉瘤、滤泡型淋巴瘤、生殖细胞睾丸癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、胶质肉瘤、重链病、头颈癌、成血管细胞瘤、肝癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、成淋巴细胞性白血病、T细胞或B细胞源性淋巴恶性肿瘤、髓样癌、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、髓细胞性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、NUT中线癌(NMC)、非小细胞肺癌、少突神经胶质瘤、口腔癌、骨源性肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲状腺癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、睾丸肿瘤、子宫癌和维尔姆斯瘤。

45. 权利要求43的用途,其中所述癌症选自实体瘤。

46. 权利要求43的用途,其中所述癌症选自癌瘤和肉瘤。

47. 权利要求43的用途,其中所述癌症选自白血病。

48. 权利要求43的用途,其中所述癌症选自急性白血病和慢性白血病。

49. 权利要求43的用途,其中所述癌症选自肝细胞癌。

50. 权利要求43的用途,其中所述癌症选自淋巴管肉瘤。

51. 权利要求43的用途,其中所述癌症选自淋巴瘤。

52. 权利要求43的用途,其中所述癌症选自肺癌。

53. 权利要求43的用途,其中所述病症是癌症且所述癌症选自肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠直肠癌和黑素瘤。

54. 权利要求1-38中任一项的化合物或其药用盐在制备用于医学治疗的药物中的用途。

55. 权利要求1-38中任一项的化合物或其药用盐在制备用于预防或治疗由TAF1介导的病症的药物中的用途。

56. 权利要求1-38中任一项的化合物或其药用盐在制备用于在人类中治疗由TAF1介导的病症的药物中的用途。

57. 权利要求1-38中任一项的化合物或其药用盐在制备用于在有此需要的动物中抑制TAF1的药物中的用途。

58. 权利要求1-38中任一项的化合物或其药用盐在制备用于抑制TAF1的药物中的用途。

59. 权利要求1-38中任一项的化合物或其药用盐在制备用于在有此需要的人类中抑制TAF1的药物中的用途。

## 治疗化合物及其用途

[0001] 发明优先权

[0002] 本申请要求2015年1月29日提交的美国临时专利申请62/109,522的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及可用作TAF1抑制剂的化合物。

### 背景技术

[0004] 染色质是DNA和蛋白质的复杂组合,其构成染色体。其在真核细胞的细胞核中被发现且被分成异染色质(凝缩的)和常染色质(展开的)形式。染色质的主要组分为DNA和蛋白质。组蛋白是染色质的首要蛋白质组分,其用作DNA所缠绕的线轴。染色质的功能是将DNA包装成较小的体积以容纳在细胞中,增强DNA以进行有丝分裂和减数分裂及用作控制表达和DNA复制的机制。染色质结构通过一系列对组蛋白尤其是组蛋白H3和H4且最常见在延伸超出核心核小体结构的“组蛋白尾”中的翻译后修饰来控制。组蛋白尾易于参与蛋白质-蛋白质相互作用且也是组蛋白最易发生翻译后修饰的部分。这些修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和SUMO化。这些表观遗传标志物被以下具体酶所书写和擦除,所述酶将标签置于组蛋白尾中的具体残基上,由此形成表观遗传密码,所述密码随后被细胞所解译以对染色质结构且由此对转录进行基因特异性调节。

[0005] 在所有类别的蛋白质中,组蛋白是最易发生翻译后修饰的。组蛋白修饰是动态的,这是因为其可响应于具体刺激而被添加或除去且这些修饰引起染色质结构变化和基因转录变化。不同类别的酶即组蛋白乙酰基转移酶(HAT)和组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)使具体的组蛋白赖氨酸残基发生乙酰化或去乙酰化(Struhl K., *Genes Dev.*, 1989, 12, 5, 599-606)。

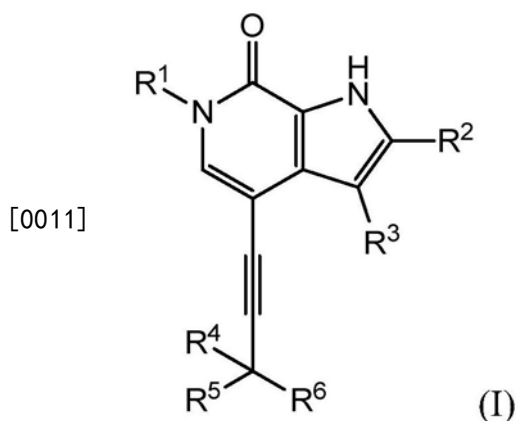
[0006] 长度为约110个氨基酸的布罗莫结构域在很多种染色质相关蛋白中被发现且已经在约70种人蛋白质(通常与其它蛋白质基序相邻)中被鉴定(Jeanmougin F.等人, *Trends Biochem.Sci.*, 1997, 22, 5, 151-153和Tamkun J.W.等人, *Cell*, 1992, 7, 3, 561-572)。布罗莫结构域与经修饰的组蛋白之间的相互作用可能是染色质结构变化和基因调节的重要机制。含有布罗莫结构域的蛋白质参与包括癌症、炎症和病毒复制在内的疾病过程。参见例如Prinjha等人, *Trends Pharm.Sci.*, 33 (3) :146-153 (2012) 和Muller等人, *Expert Rev.*, 13 (29) :1-20 (2011年9月)。

[0007] TBP相关因子1(TAF1)是转录因子IID的亚基且含有HAT结构域和双重布罗莫结构域(Papai等人, *Current Opinion in Genetics&Development* 21:219-224 (2011))。虽然TAF1的功能尚未完全阐明,但是该分子参与与癌症相关的途径(参见例如Kloet等人, *Molecular and Cellular Biology* 32 (16) :3358-3369 (2012))。因此,对TAF1的选择性抑制就开发用于治疗人类功能障碍(包括癌症)的新颖治疗剂而言创造了各种机会。

[0008] 因此,需要抑制TAF1以治疗疾病例如癌症的化合物及用于研究TAF1药理学的工具。

[0009] 发明概述

[0010] 一个方面包括式 (I) 的化合物或其盐：



[0012] 其中

[0013]  $R^1$  是  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、碳环基或杂环基，所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代：卤素、氰基、 $C_{1-3}$  烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的  $C_{3-8}$  碳环基；

[0014]  $R^2$  是  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、碳环基或杂环基，所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代：卤素、氰基、 $C_{1-3}$  烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的  $C_{3-8}$  碳环基；

[0015]  $R^3$  是 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$  或 5-6 元杂芳基环，所述  $C_{1-6}$  烷基和 5-6 元杂芳基环任选被一个或多个独立选自以下的基团取代： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、碳环基、杂环基、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$  和  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ ，其中任何  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代： $R^f$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$  和  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ ；

[0016]  $R^a$  选自氢、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、碳环基和杂环基，其中任何  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代： $R^d$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$  和  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ ；

[0017] 每个  $R^b$  独立选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、碳环基和杂环基，其中每个  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代： $R^c$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$  和  $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ ；或两个  $R^b$  与和它们连接的氮一起形成任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的杂环基：氧代、卤素和任选被一个或多个独立选自氧代和卤素的基团取代的  $C_{1-3}$  烷基；和

[0018] 每个 $R^c$ 独立选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:氧代、卤素、氨基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基、杂环基和任选被一个或多个独立选自氧代和卤素的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或两个 $R^c$ 与和它们连接的氮一起形成任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的杂环基:氧代、卤素和任选被一个或多个独立选自氧代和卤素的基团取代的 $C_{1-3}$ 烷基;

[0019] 每个 $R^d$ 独立选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: $R^e$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 和 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ ;

[0020] 每个 $R^e$ 独立选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:氧代、卤素、氨基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基、杂环基和任选被一个或多个独立选自氧代和卤素的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或两个 $R^e$ 与和它们连接的氮一起形成任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的杂环基:氧代、卤素和任选被一个或多个独立选自氧代和卤素的基团取代的 $C_{1-3}$ 烷基;

[0021] 每个 $R^f$ 独立选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:氧代、卤素、氨基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基、杂环基和任选被一个或多个独立选自氧代和卤素的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;

[0022]  $R^4$ 不存在或是H、羟基或任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;

[0023]  $R^5$ 是H或任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;且 $R^6$ 是 $C_{1-6}$ 烷基、碳环基或杂环基,所述 $C_{1-6}$ 烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个 $R^8$ 取代;或 $R^5$ 和 $R^6$ 与和它们连接的碳一起形成碳环基或杂环基,所述碳环基和杂环基任选被一个或多个 $R^8$ 取代;

[0024] 每个 $R^g$ 独立选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基、 $R^k$ 、卤素、氧代( $=O$ )、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-OR^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 和 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ ;

[0025] 每个 $R^h$ 独立选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:氧代、卤素、氨基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基、杂环基和任选被一个或多个独立选自氧代和卤素的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基;或两个 $R^h$ 与和它们连接的氮一起形成任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的杂环基:氧代、卤素和任选被一个或多个独立选自氧代和卤素的基团取代的 $C_{1-3}$ 烷基;和

[0026] 每个 $R^k$ 独立选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基,其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基被一个或多个独立选自以下的基团取代:卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-OR^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$

和 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 。

[0027] 另一个方面包括包含式(I)的化合物或其药用盐和药用辅料、载体或媒介物的组合物。

[0028] 另一个方面包括用于在动物中治疗由TAF1介导的病症的方法,所述方法包括向所述动物给药式(I)的化合物或其药用盐。

[0029] 另一个方面包括用于医学治疗的式(I)的化合物或其药用盐。

[0030] 另一个方面包括用于预防或治疗由TAF1介导的病症的式(I)的化合物或其药用盐。

[0031] 另一个方面包括式(I)的化合物或其药用盐在制备用于在动物(例如哺乳动物例如人类)中治疗由TAF1介导的病症的药物中的用途。

[0032] 另一个方面包括在有此需要的动物中抑制TAF1的方法,所述方法包括向所述动物给药式(I)的化合物或其药用盐。

[0033] 另一个方面包括用于抑制TAF1的式(I)的化合物或其药用盐。

[0034] 另一个方面包括式(I)的化合物或其药用盐在制备用于在有此需要的动物中抑制TAF1的药物中的用途。

[0035] 另一个方面包括用于在动物中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述动物给药有效量的TAF1抑制剂。

[0036] 另一个方面包括用于医学治疗的TAF1抑制剂。

[0037] 另一个方面包括用于预防或治疗癌症的TAF1抑制剂。

[0038] 另一个方面包括TAF1抑制剂在制备用于在动物中治疗癌症的药物中的用途。

[0039] 另一个方面包括用于研究TAF1的化合物。

[0040] 另一个方面包括本文公开的可用于制备式(I)的化合物或其盐的合成中间体和合成方法。

## 具体实施方式

### [0041] 化合物和定义

[0042] 以下更详细地描述了定义和术语。化学元素根据Elements,CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版鉴定。

[0043] 除非另有说明,式I的化合物包括给定结构的对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)异构体。例如,本申请包括每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体、Z和E构象异构体、单一立体化学异构体及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)异构体混合物。除非另有说明,本申请包括本文描述的所有结构的互变异构体。另外,除非另有说明,本文描述的结构还意在包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,本申请包括以下式I的化合物,其中用氘或氚对一个或多个氢、用 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ 碳对一个或多个碳、用 $^{15}\text{N}$ 氮对一个或多个氮、用 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 或 $^{36}\text{S}$ 硫对一个或多个硫或用 $^{17}\text{O}$ 或 $^{18}\text{O}$ 氧对一个或多个氧进行独立置换或富集。上述化合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或治疗剂。

[0044] 当描述具体的对映异构体时,其在某些实施方案中可按基本上不含有相应对映异构体的形式提供且还可称为是“光学富集”的。本文使用的“光学富集”是指对映异构体的混合物由显著较大比例的一种对映异构体构成且可通过对映异构体过量(ee%)描述。在某些

实施方案中,对映异构体的混合物由至少约90重量%的给定对映异构体(约90%ee)构成。在其它实施方案中,对映异构体的混合物由至少约95重量%、98重量%或99重量%的给定对映异构体(约95%、98%或99%ee)构成。对映异构体和非对映异构体可通过本领域技术人员已知的任何方法由外消旋混合物分离(包括从一种立体异构体比另一种立体异构体较易溶解在其中的溶剂中重结晶、手性高压液相色谱(HPLC)、超临界流体色谱(SFC)、手性盐形成和结晶且然后通过上述任何方法分离)或通过不对称合成来制备和任选进一步富集。参见例如Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York,1981);Wilens等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);Wilens,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions,第268页(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。

[0045] 术语“杂原子”是指独立选自除碳或氢外的原子例如氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式和任何氮的季铵化形式)中的一种或多种的任何原子。

[0046] 本文使用的术语“卤代”和“卤素”是指选自氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)和碘(-I)的原子。

[0047] 术语“氧代”是指=O或(=O)<sub>2</sub>。

[0048] 本文使用的术语“不饱和”是指基团具有一个或多个不饱和单元。

[0049] 单独或作为较大基团的一部分使用的术语“碳环基”是指具有3至20个碳原子的饱和、部分不饱和或芳族的环系。在一个实施方案中,碳环基包括3至12个碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)。在另一个实施方案中,碳环基包括C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>或C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>。在另一个实施方案中,作为单环的碳环基包括C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>。在另一个实施方案中,作为二环的碳环基包括C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>。在另一个实施方案中,作为螺环系统的碳环基包括C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>。单环碳环基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、全氘代环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、苯基和环十二烷基;具有7至12个环原子的二环碳环基包括[4,3]、[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]环系例如二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷、茚和二环[3.2.2]壬烷;且螺环碳环基包括螺[2.2]戊烷、螺[2.3]己烷、螺[2.4]庚烷、螺[2.5]辛烷和螺[4.5]癸烷。术语“碳环基”包括如本文定义的芳基环系。术语“碳环基”还包括环烷基环(例如饱和或部分不饱和的单环、二环或螺环碳环)。

[0050] 本文使用的术语“烷基”是指饱和的直链或支链的一价烃基。在一个实施方案中,烷基具有1至18个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)。在其它实施方案中,烷基为C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>。C<sub>0</sub>烷基是指键。烷基的实例包括甲基(Me、-CH<sub>3</sub>)、乙基(Et、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-丙基(i-Pr、异丙基、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、异丁基、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-丁基(s-Bu、仲丁基、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、叔丁基、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1-戊基(正戊基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-己基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-己基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-己基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、2-甲基-2-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲

基-2-戊基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、4-甲基-2-戊基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、3-甲基-3-戊基 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、2-甲基-3-戊基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2,3-二甲基-2-丁基 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、3,3-二甲基-2-丁基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0051] 本文使用的术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的直链或支链的一价烃基。烯基包括具有“顺式”和“反式”取向或“E”和“Z”取向的基团。在一个实例中，烯基具有2至18个碳原子 ( $\text{C}_2\text{--C}_{18}$ )。在其它实例中，烯基为  $\text{C}_2\text{--C}_{12}$ 、 $\text{C}_2\text{--C}_{10}$ 、 $\text{C}_2\text{--C}_8$ 、 $\text{C}_2\text{--C}_6$  或  $\text{C}_2\text{--C}_3$ 。实例包括但不限于乙烯基 ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ )、丙-1-烯基 ( $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ )、丙-2-烯基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ )、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。

[0052] 本文使用的术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳叁键的直链或支链的一价烃基。在一个实例中，炔基具有2至18个碳原子 ( $\text{C}_2\text{--C}_{18}$ )。在其它实例中，炔基为  $\text{C}_2\text{--C}_{12}$ 、 $\text{C}_2\text{--C}_{10}$ 、 $\text{C}_2\text{--C}_8$ 、 $\text{C}_2\text{--C}_6$  或  $\text{C}_2\text{--C}_3$ 。实例包括但不限于乙炔基 ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ )、丙-1-炔基 ( $-\text{C}\equiv\text{CCCH}_3$ )、丙-2-炔基 (炔丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ )、丁-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

[0053] 术语“烷氧基”是指由式-OR表示的直链或支链的一价基团，其中R是烷基、烯基、炔基或碳环基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和环丙氧基。

[0054] 本文使用的术语“卤代烷基”是指被一个或多个 (例如1、2、3或4个) 卤素取代的如本文定义的烷基。

[0055] 单独或作为“芳基烷基”、“芳基烷氧基”或“芳基氧基烷基”等较大基团的一部分使用的术语“芳基”是指单环、二环或三环碳环系统，其包括稠环，其中所述系统中的至少一个环是芳族的。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换使用。在一个实施方案中，芳基包括具有6-18个碳原子的基团。在另一个实施方案中，芳基包括具有6-10个碳原子的基团。芳基的实例包括苯基、萘基、蒽基、联苯、菲基、苯并蒽基、1,2,3,4-四氢萘基、1H-茛基、2,3-二氢-1H-茛基等，其可为取代的或独立被一个或多个本文描述的取代基取代。具体的芳基是苯基。在另一个实施方案中，芳基包括与一个或多个碳环稠合的芳基环例如茛满基或四氢萘基等，其中连接基团或连接点在芳环上。

[0056] 单独或作为“杂芳基烷基”或“杂芳基烷氧基”等较大基团的一部分使用的术语“杂芳基”是指具有5至14个环原子的单环、二环或三环系统，其中至少一个环为芳香性的且含有至少一个杂原子。在一个实施方案中，杂芳基包括4-6元单环芳族基团，其中一个或多个环原子是独立任选取代的氮、硫或氧。在另一个实施方案中，杂芳基包括5-6元单环芳族基团，其中一个或多个环原子是独立任选取代的氮、硫或氧。杂芳基的实例包括噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、嘌呤基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、吲哚基、1,3-噻唑-2-基、1,3,4-三唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、1H-四唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基和吡啶-2-基N-氧化物。术语“杂芳基”还包括以下基团，其中杂芳基与一个或多个芳基、碳环基或杂环基环稠合，其中连接基团或连接点在杂芳基环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑



基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、呋唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可为单环、二环或三环。

[0057] 本文使用的术语“杂环基”是指如本文定义的“碳环基”，其中一个或多个(例如1、2、3或4个)碳原子被杂原子(例如O、N或S)代替。在一些实施方案中，杂环基是指饱和环系例如3-12元饱和杂环基环系。在一些实施方案中，杂环基是指杂芳基环系例如5-14元杂芳基环系。杂环基可任选被一个或多个独立选自本文定义的那些取代基的取代基取代。术语“杂环基”还包括C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基，其是包含3-8个碳和一个或多个(1、2、3或4个)杂原子的饱和或部分不饱和的单环、二环或螺环系统。

[0058] 在一个实例中，杂环基包括3-12个环原子且包括单环、二环、三环和螺环系统，其中环原子是碳且1-5个环原子是选自氮、硫或氧的杂原子，其独立任选被一个或多个基团取代。在一个实例中，杂环基包括1至4个杂原子。在另一个实例中，杂环基包括具有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的3至7元单环。在另一个实例中，杂环基包括具有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的4至6元单环。在另一个实例中，杂环基包括3元单环。在另一个实例中，杂环基包括4元单环。在另一个实例中，杂环基包括5-6元单环。在一个实例中，杂环基包括0至3个双键。任何氮或硫杂原子可任选被氧化(例如NO、SO、SO<sub>2</sub>)且任何氮杂原子可任选被季铵化(例如[NR<sub>4</sub>]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>、[NR<sub>4</sub>]<sup>+</sup>OH<sup>-</sup>)。杂环基的实例包括环氧乙烷基、氮丙啶基、硫杂丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2-二硫杂环丁烷基、1,3-二硫杂环丁烷基、吡咯烷基、二氢-1H-吡咯基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、1,1-二氧化-硫吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、六氢噻喃基、六氢嘧啶基、噁嗪烷基、噻嗪烷基、噻噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂茺基、氧氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、二氮杂茺基、硫氮杂茺基、硫氮杂环庚烷基、四氢噻喃基、噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,1-二氧化异噻唑烷酮基、噁唑烷酮基、咪唑烷酮基、4,5,6,7-四氢[2H]吡唑基、四氢苯并咪唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]咪唑基、1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶基、噻嗪基、噁嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁噻嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、噻喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、嘧啶-2,4-二酮基、哌嗪酮基、哌嗪二酮基、吡唑烷基、咪唑啉基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚基、6-氮杂二环[3.1.1]庚基、3-氮杂二环[3.1.1]庚基、3-氮杂二环[4.1.0]庚基、氮杂二环[2.2.2]己基、2-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、2-氮杂二环[2.2.2]辛基、8-氮杂二环[2.2.2]辛基、7-氧杂二环[2.2.1]庚烷、氮杂螺[3.5]壬基、氮杂螺[2.5]辛基、氮杂螺[4.5]癸基、1-氮杂螺[4.5]癸-2-酮基、氮杂螺[5.5]十一烷基、四氢吡啶基、八氢吡啶基、四氢异吡啶基、四氢吡唑基、1,1-二氧化六氢噻喃基。含有硫或氧原子和1-3个氮原子的5元杂环基的实例是噻唑基，包括噻唑-2-基和噻唑-2-基N-氧化物；噻二唑基，包括1,3,4-噻二唑-5-基和1,2,4-噻二唑-5-基；噁唑基，例如噁唑-2-基；和噁二唑基，例如1,3,4-噁二唑-5-基和1,2,4-噁二唑-5-基。含有2至4个氮原子的5元杂环基环的实例包括咪唑基，例如咪唑-2-基；三唑基，例如1,3,4-三唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三

唑-5-基;和四唑基,例如1H-四唑-5-基。与苯稠合的5元杂环基的实例是苯并噁唑-2-基、苯并噻唑-2-基和苯并咪唑-2-基。含有1-3个氮原子且任选含有硫或氧原子的6元杂环基的实例是吡啶基,例如吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;嘧啶基,例如嘧啶-2-基和嘧啶-4-基;三嗪基,例如1,3,4-三嗪-2-基和1,3,5-三嗪-4-基;哒嗪基,具体是哒嗪-3-基;和吡嗪基。吡啶N-氧化物和哒嗪N-氧化物和吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、哒嗪基和1,3,4-三嗪-2-基是杂环基的其它实例。

[0059] 本文使用的术语“部分不饱和”是指以下环基团,其在环原子之间包括至少一个双键或叁键,但是所述环基团不是芳族的。

[0060] 本文使用的术语“多环”是指以下环系,其具有两个或更多个(例如2、3、4或5个)呈稠合、桥接或螺环关系的环。

[0061] 本文使用的术语“抑制剂”是指以下化合物,其以可测量的亲和力和活性结合且抑制TAF1布罗莫结构域。在某些实施方案中,抑制剂具有小于约50 $\mu$ M、小于约1 $\mu$ M、小于约500nM、小于约100nM或小于约10nM的IC<sub>50</sub>或结合常数。

[0062] 本文使用的术语“可测量的亲和力”和“可测量地抑制”是指TAF1布罗莫结构域的活性在(i)包含式I的化合物或其组合物和上述TAF1布罗莫结构域的样品和(ii)在不存在所述化合物或其组合物的情况下包含上述TAF1布罗莫结构域的等同样品之间可测量的降低。

[0063] “药用盐”包括酸和碱加成盐。应理解的是,当本文的化合物或实施例被显示为具体的盐时,本申请包括相应的游离碱及相应的游离碱的其它盐(包括相应的游离碱的药用盐)。

[0064] “药用酸加成盐”是指与无机酸或有机酸形成的保留游离碱的生物学效力和性质且不是在生物学或其它方面不期望的那些盐,所述无机酸为例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸可选自脂族、环脂族、芳族、芳脂族、杂环羧酸和磺酸类有机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、扑酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0065] “药用碱加成盐”包括衍生自无机碱的那些药用碱加成盐例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。具体地,碱加成盐是铵、钾、钠、钙和镁盐。衍生自药用有机无毒碱的盐包括以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环状胺和碱性离子交换树脂例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤类、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。具体的有机无毒碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、氨丁三醇、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0066] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒相互转化的结构异构体。例如,质子互变异构体包括通过质子迁移的相互转化例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价态互变异构体包括通过重组一些成键电子的相互转化。

[0067] “溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子和本发明化合物的缔合物或络合物。溶剂的实例包括水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指其中溶剂分子是水的络合物。

[0068] “治疗有效量”是指本发明化合物的以下量,其(i)治疗具体的疾病、病症或障碍;(ii)减轻、缓解或消除具体的疾病、病症或障碍的一种或多种症状;或(iii)预防或延迟本文描述的具体的疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作。对于癌症,治疗有效量的药物可减少癌细胞的数目;减小肿瘤尺寸;抑制(即在一定程度上减缓且优选停止)癌细胞浸润到周围器官中;抑制(即在一定程度上减缓且优选停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上缓解与癌症相关的一种或多种症状。对于癌症疗法,效力可例如通过评估疾病进展时间(TTP)和/或确定响应率(RR)来测量。对于免疫障碍,治疗有效量是以下量,其足以减轻或缓解变应性障碍、自身免疫性和/或炎症疾病的症状或急性炎症反应的(例如哮喘)。在一些实施方案中,治疗有效量是本文描述的化学实体的以下量,其足以显著降低耐药性或持续耐药性癌细胞的活性或数目。

[0069] “治疗”是指试图使所治疗的个体或细胞的自然过程发生改变的临床干预且可用于预防或在临床病理过程中实施。治疗的理想效果包括以下一种或多种:预防疾病的发生或复发,缓解症状,减轻疾病的任何直接或间接病理后果,使疾病状态得以稳定(即不恶化),预防转移,降低疾病进展速率,改善或缓解疾病状态,与不接受治疗的预期生存期相比延长生存期和缓解或改善预后。在某些实施方案中,式I的化合物用于延缓疾病或障碍的发展或减缓疾病或障碍的进展。需要治疗的那些个体包括已经患有病症或障碍的那些个体及易患病症或障碍的那些个体(例如由于遗传突变或基因或蛋白质的异常表达)或病症或障碍有待预防的那些个体。

[0070] 除非另有明确说明,本文使用的“一个/种”是指一个/种或多个/种。本文使用的“另一个/种”是指至少另一个/种或更多个/种。

[0071] 示例性的值

[0072] 在一个实施方案中, $R^1$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基:卤素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{3-8}$ 碳环基。

[0073] 在一个实施方案中, $R^1$ 是甲基。

[0074] 在一个实施方案中, $R^2$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基:卤素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{3-8}$ 碳环基。

[0075] 在一个实施方案中, $R^2$ 是甲基。

[0076] 在一个实施方案中, $R^3$ 是H。

[0077] 在一个实施方案中, $R^3$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基:碳环基、杂环基、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 和 $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ ,其中任何碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: $R^f$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 和 $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ 。

[0078] 在一个实施方案中, $R^3$ 是 $-N(R^b)_2$ 。

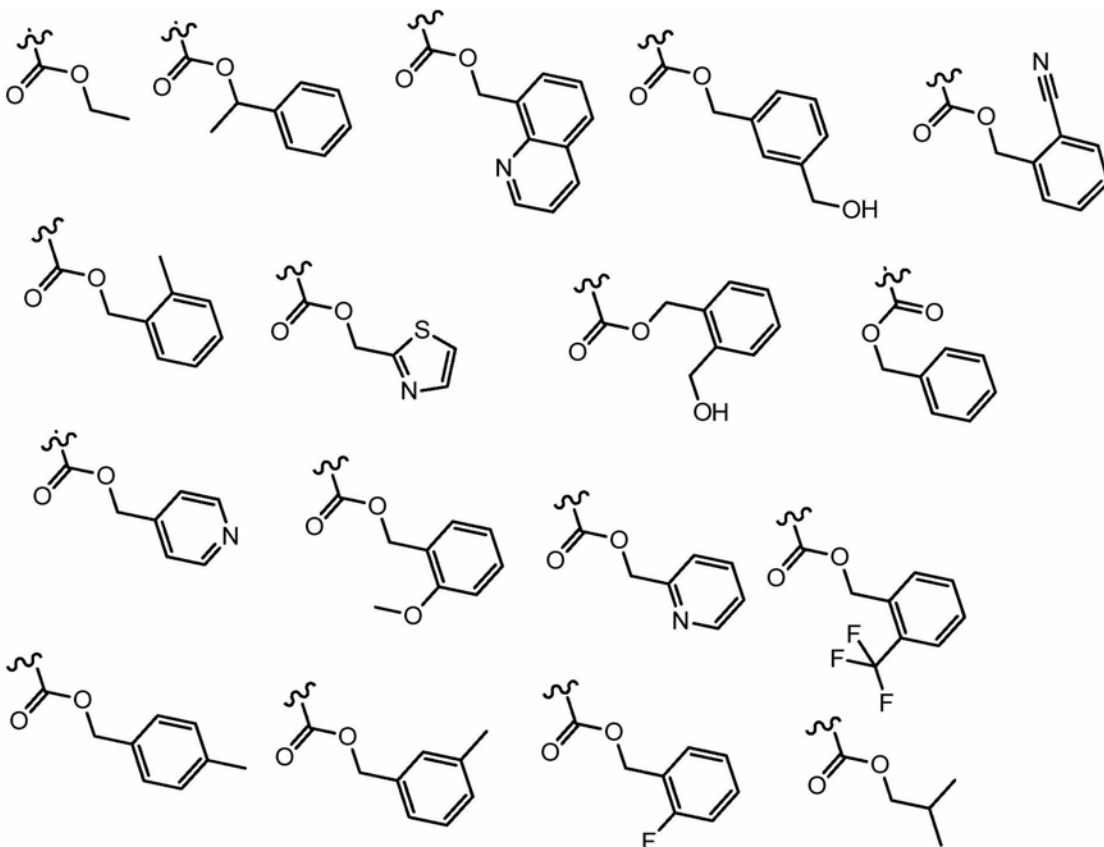
[0079] 在一个实施方案中, $R^3$ 是 $-C(=O)R^a$ 。

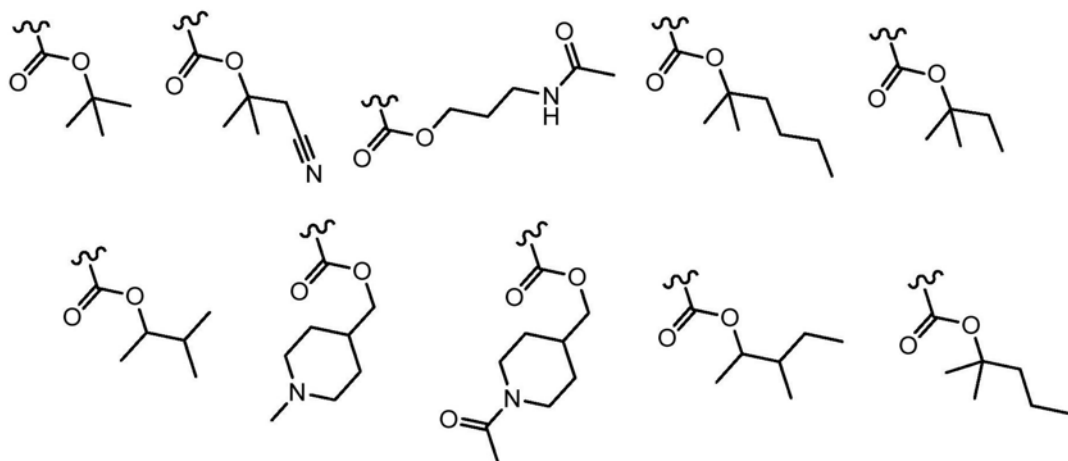
[0080] 在一个实施方案中, $R^3$ 是 $-C(=O)OR^a$ 。

[0081] 在一个实施方案中, $R^3$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的5-6元杂

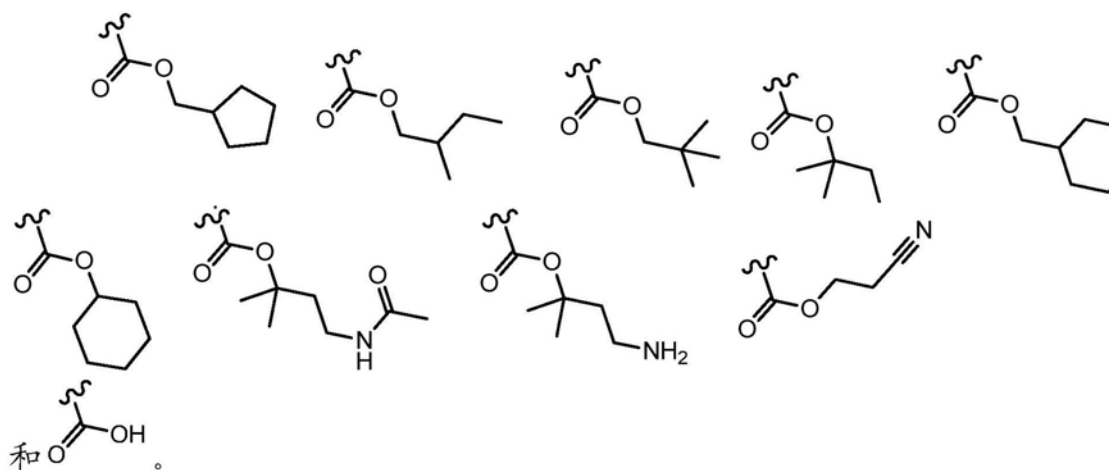
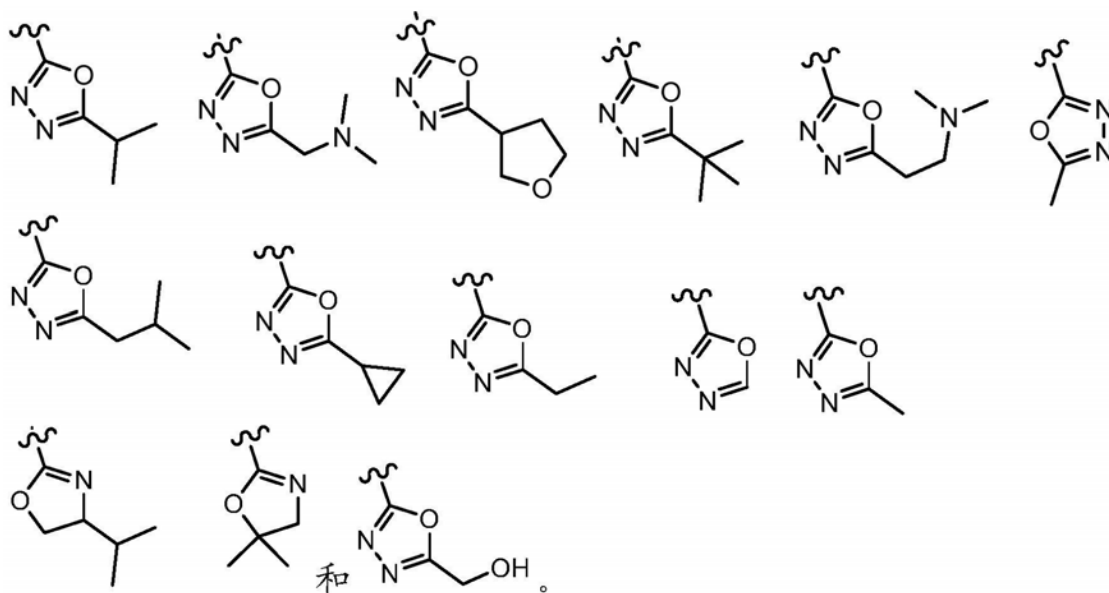
芳基环: C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、杂环基、氧代、卤素、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>和-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>, 其中任何C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: R<sup>f</sup>、氧代、卤素、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-O-R<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>和-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>。

[0082] 在一个实施方案中,  $R^3$  选自:

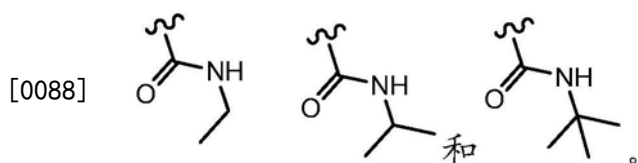




[0084]

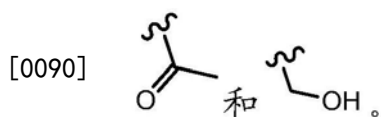
[0085] 在一个实施方案中,  $R^3$ 选自:

[0086]

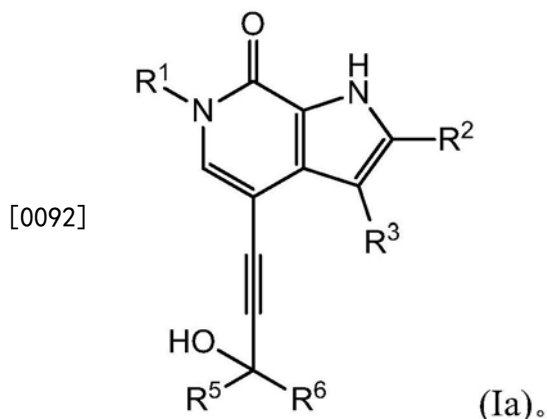
[0087] 在一个实施方案中,  $R^3$ 选自:

[0088]

[0089] 在一个实施方案中,  $R^3$ 选自:



[0091] 在一个实施方案中, 式 (I) 的化合物是式 (Ia) 的化合物或其盐:



[0093] 在一个实施方案中,  $R^4$ 是H。

[0094] 在一个实施方案中,  $R^4$ 是羟基。

[0095] 在一个实施方案中,  $R^4$ 是任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0096] 在一个实施方案中,  $R^5$ 是H。

[0097] 在一个实施方案中,  $R^5$ 是任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0098] 在一个实施方案中,  $R^6$ 是任选被一个或多个 $R^s$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0099] 在一个实施方案中,  $R^6$ 是任选被一个或多个 $R^s$ 取代的碳环基。

[0100] 在一个实施方案中,  $R^6$ 是任选被一个或多个 $R^s$ 取代的杂环基。

[0101] 在一个实施方案中,  $R^6$ 是被氧化和 $-N(R^h)_2$ 取代以形成基团 $-C(O)-N(R^h)_2$ 的 $C_1$ 烷基。

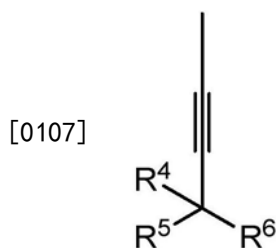
[0102] 在一个实施方案中,  $R^5$ 和 $R^6$ 与和它们连接的碳一起形成任选被一个或多个 $R^s$ 取代的碳环基。

[0103] 在一个实施方案中,  $R^5$ 和 $R^6$ 与和它们连接的碳一起形成任选被一个或多个 $R^s$ 取代的杂环基。

[0104] 在一个实施方案中,  $R^4$ 不存在;且 $R^5$ 和 $R^6$ 与和它们连接的碳一起形成任选被一个或多个 $R^s$ 取代的芳基环,其在芳环的原子处与式 (I) 的其余部分连接。

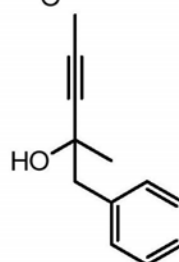
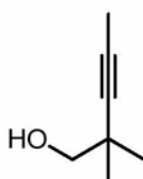
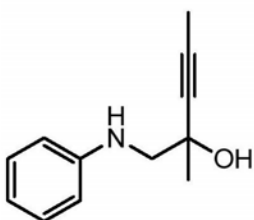
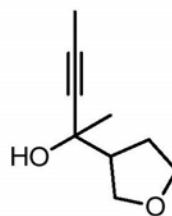
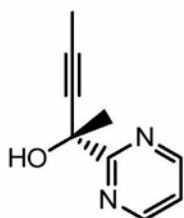
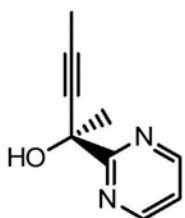
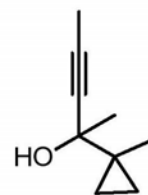
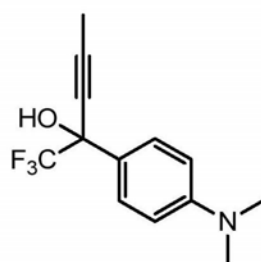
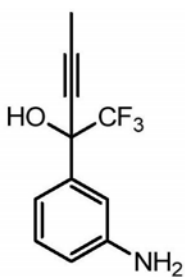
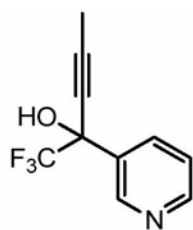
[0105] 在一个实施方案中,  $R^4$ 不存在;且 $R^5$ 和 $R^6$ 与和它们连接的碳一起形成任选被一个或多个 $R^s$ 取代的杂环基,其在芳环的原子处与式 (I) 的其余部分连接。

[0106] 在一个实施方案中, 基团:

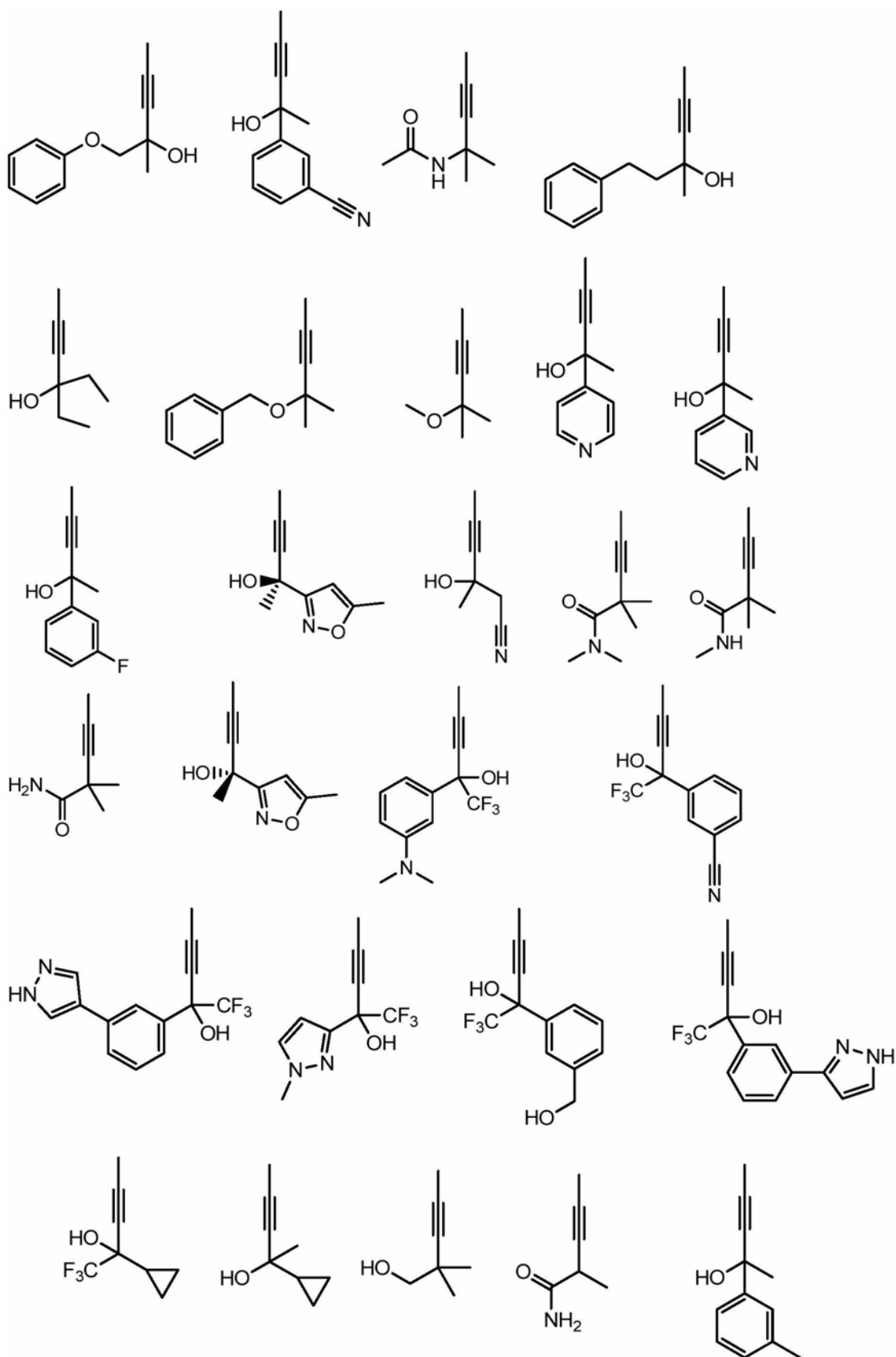


[0108] 选自:

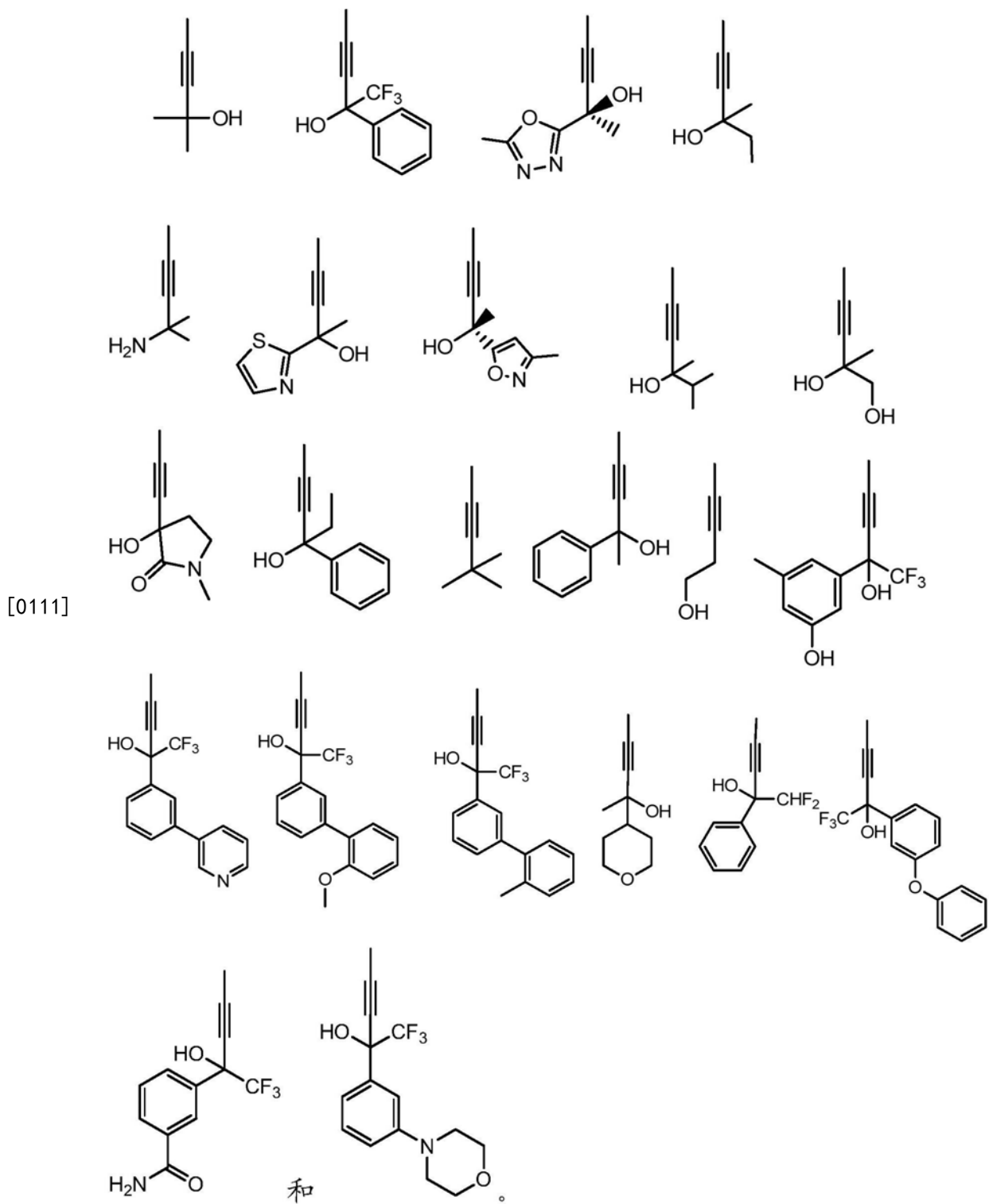
[0109]



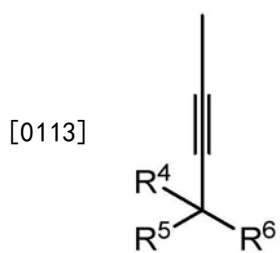
[0110]



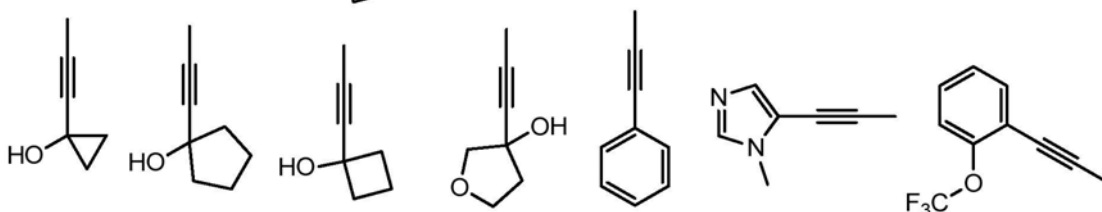
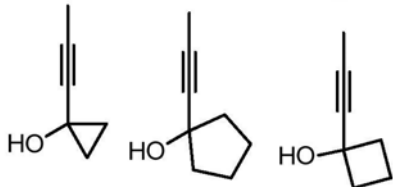
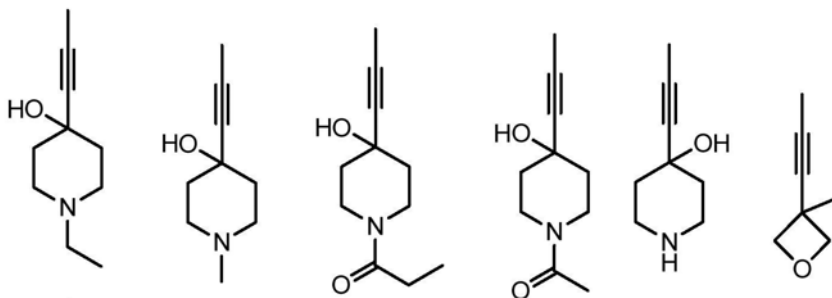




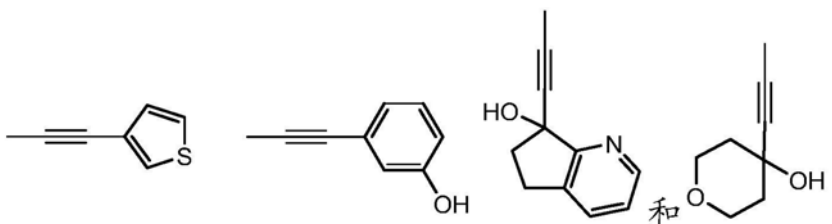
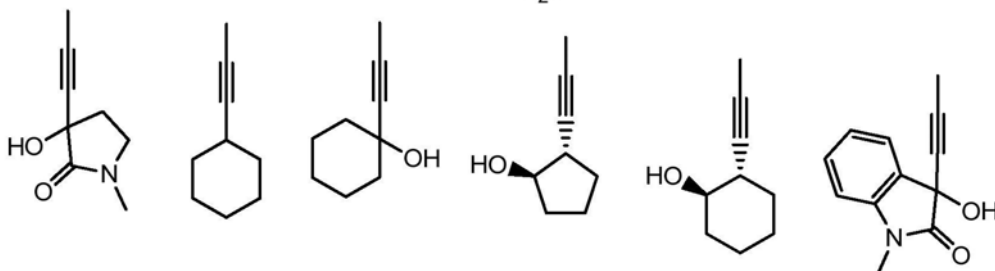
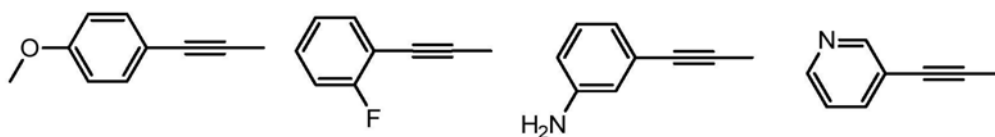
[0112] 在一个实施方案中,基团:



[0114] 选自：



[0115]



[0116] 在一个实施方案中： $R^1$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基：卤素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{3-8}$ 碳环基；

[0117]  $R^2$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基：卤素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{3-8}$ 碳环基；和

[0118]  $R^3$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基：碳环基、杂环基、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 和 $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ ，其中任何碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代： $R^f$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-$

$N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 和 $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ 。

[0119] 在一个实施方案中： $R^1$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基：卤素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{3-8}$ 碳环基；

[0120]  $R^2$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基：卤素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{3-8}$ 碳环基；和

[0121]  $R^3$ 是 $-N(R^b)_2$ 。

[0122] 在一个实施方案中： $R^1$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基：卤素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{3-8}$ 碳环基；

[0123]  $R^2$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基：卤素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{3-8}$ 碳环基；和

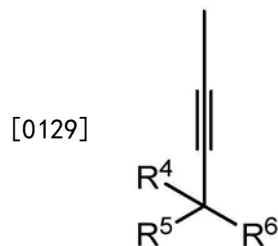
[0124]  $R^3$ 是 $-C(=O)OR^a$ 。

[0125] 在一个实施方案中： $R^1$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基：卤素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{3-8}$ 碳环基；

[0126]  $R^2$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的 $C_{1-6}$ 烷基：卤素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和任选被一个或多个独立选自卤素的基团取代的 $C_{3-8}$ 碳环基；和

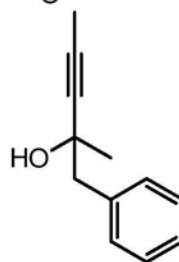
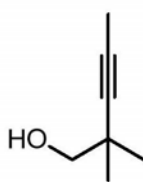
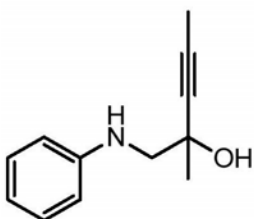
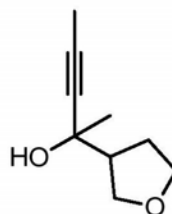
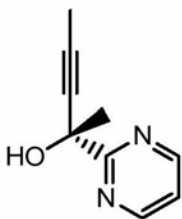
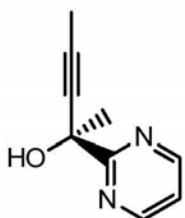
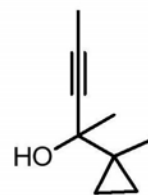
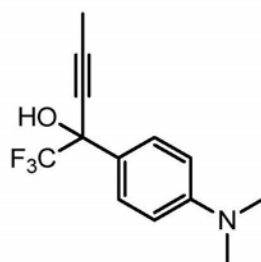
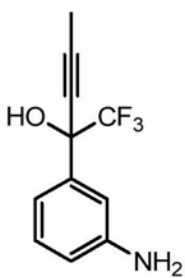
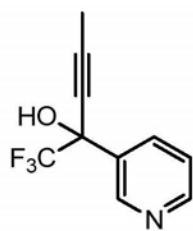
[0127]  $R^3$ 是任选被一个或多个独立选自以下的基团取代的5-6元杂芳基环： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 和 $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ ，其中任何 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代： $R^f$ 、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 和 $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ 。

[0128] 在一个实施方案中，基团：

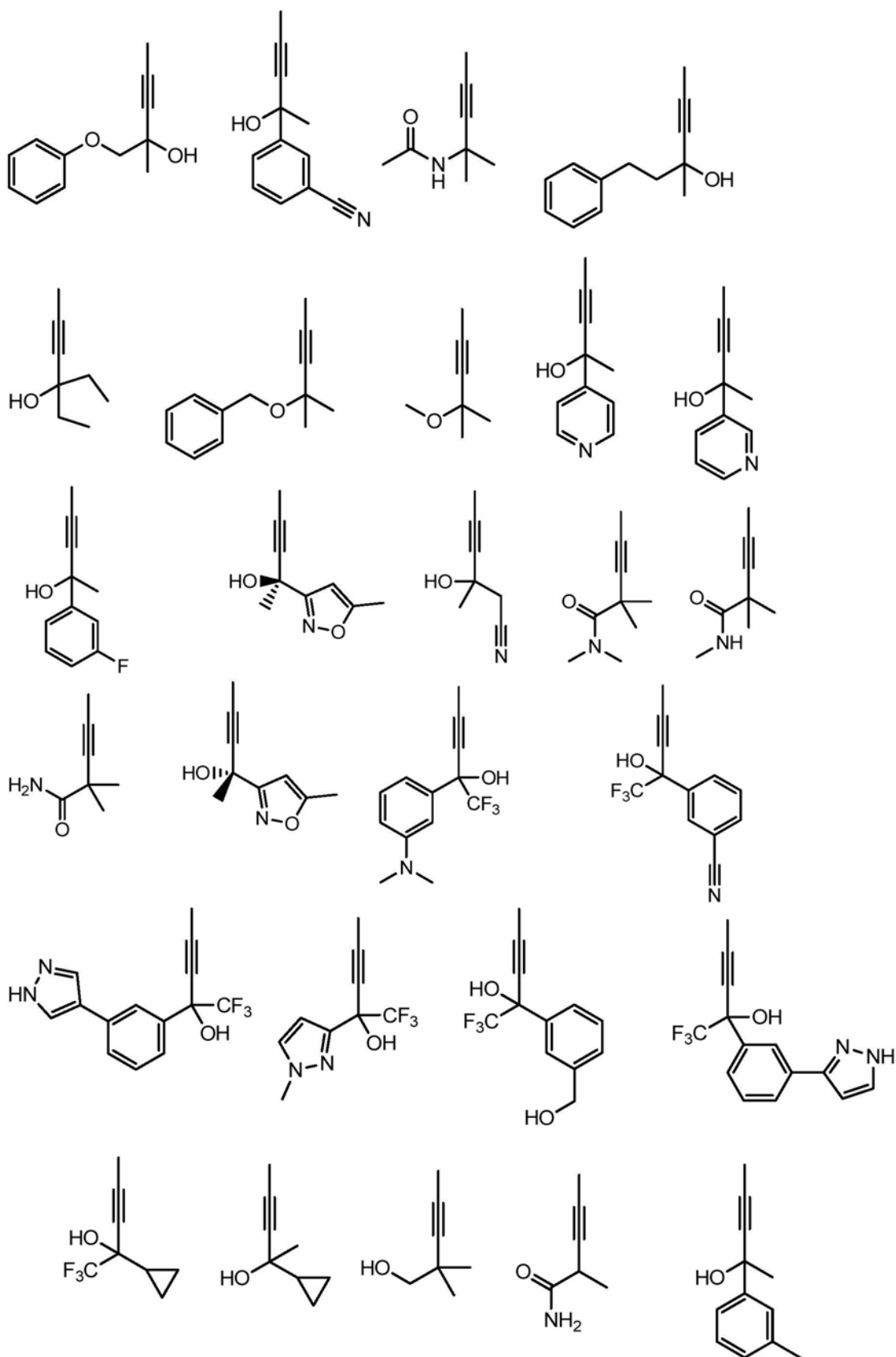


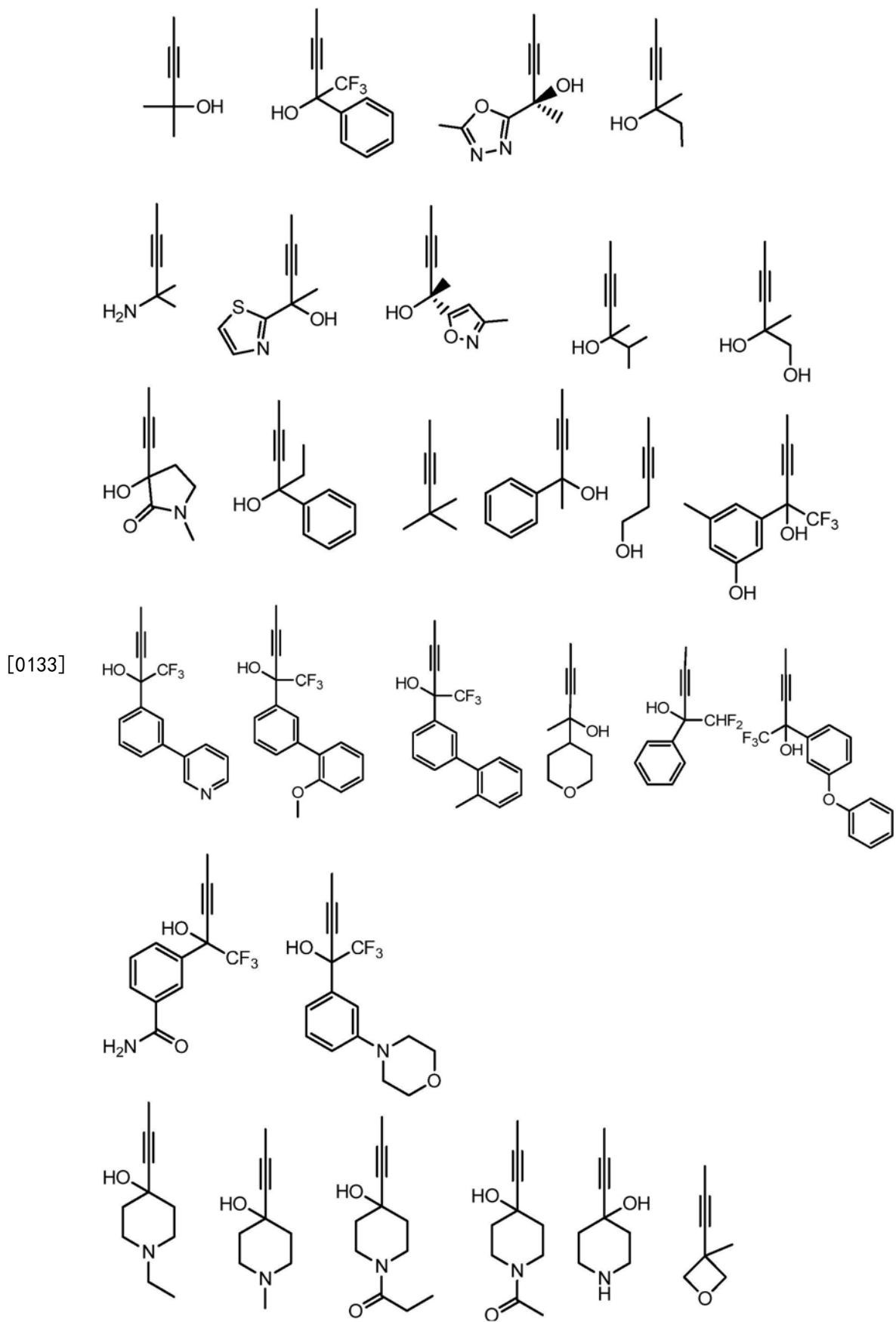
[0130] 选自：

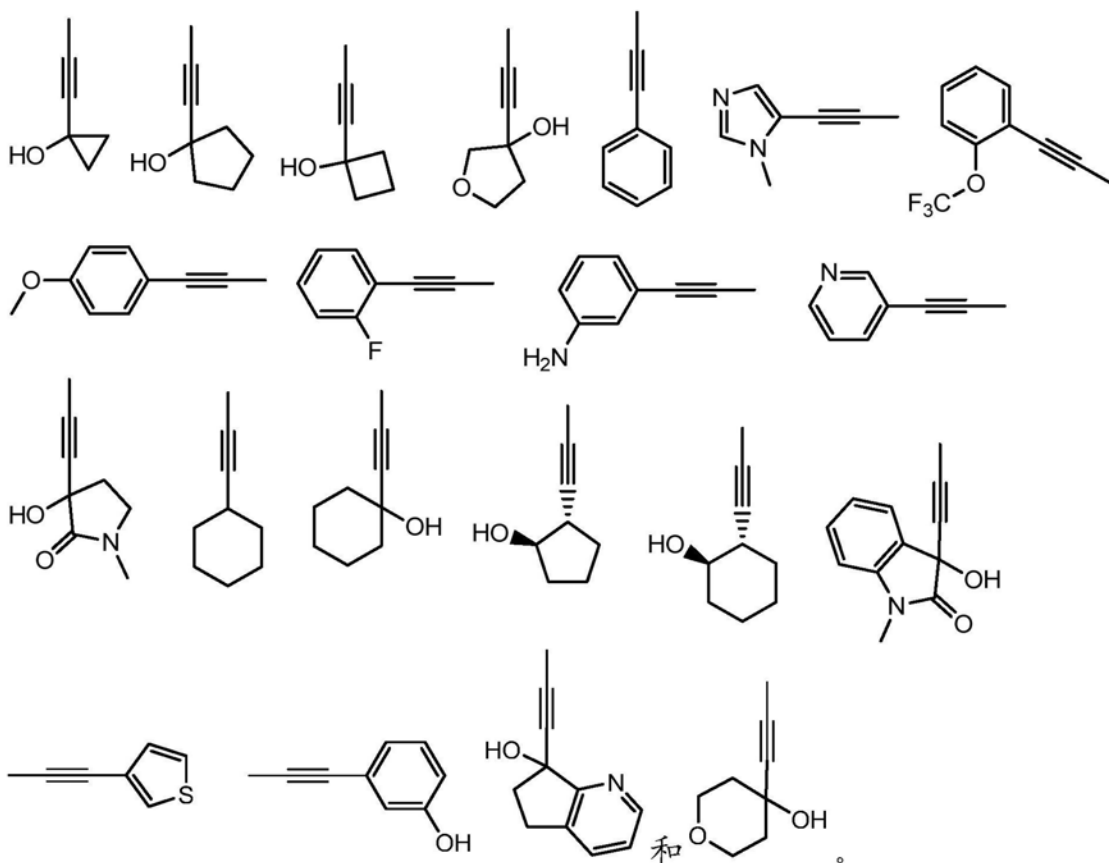
[0131]



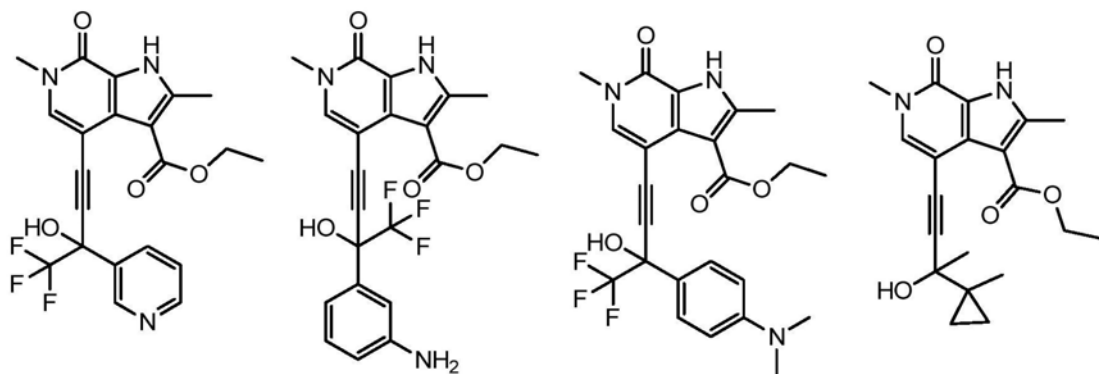
[0132]



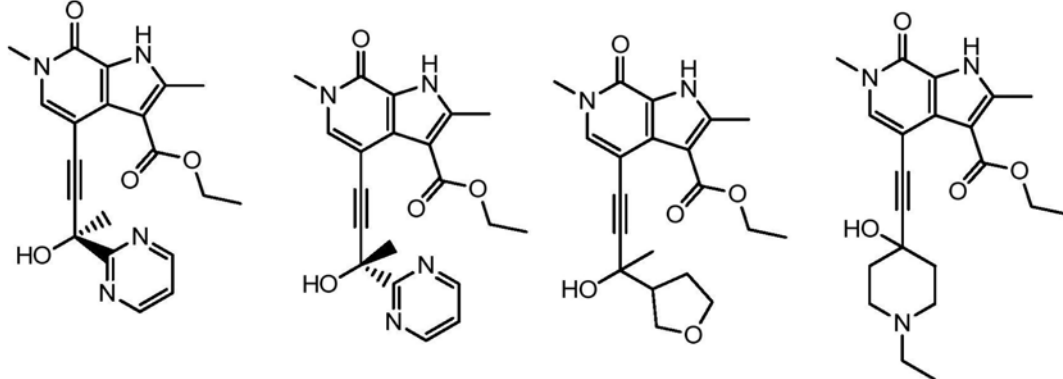


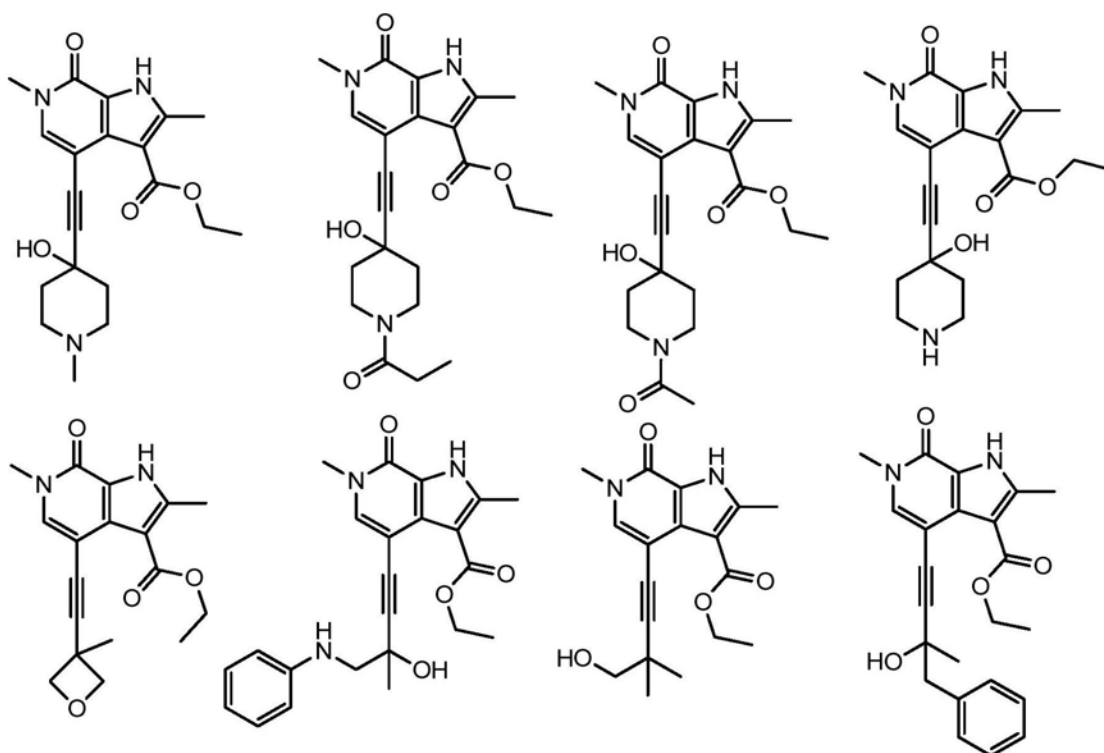


[0135] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

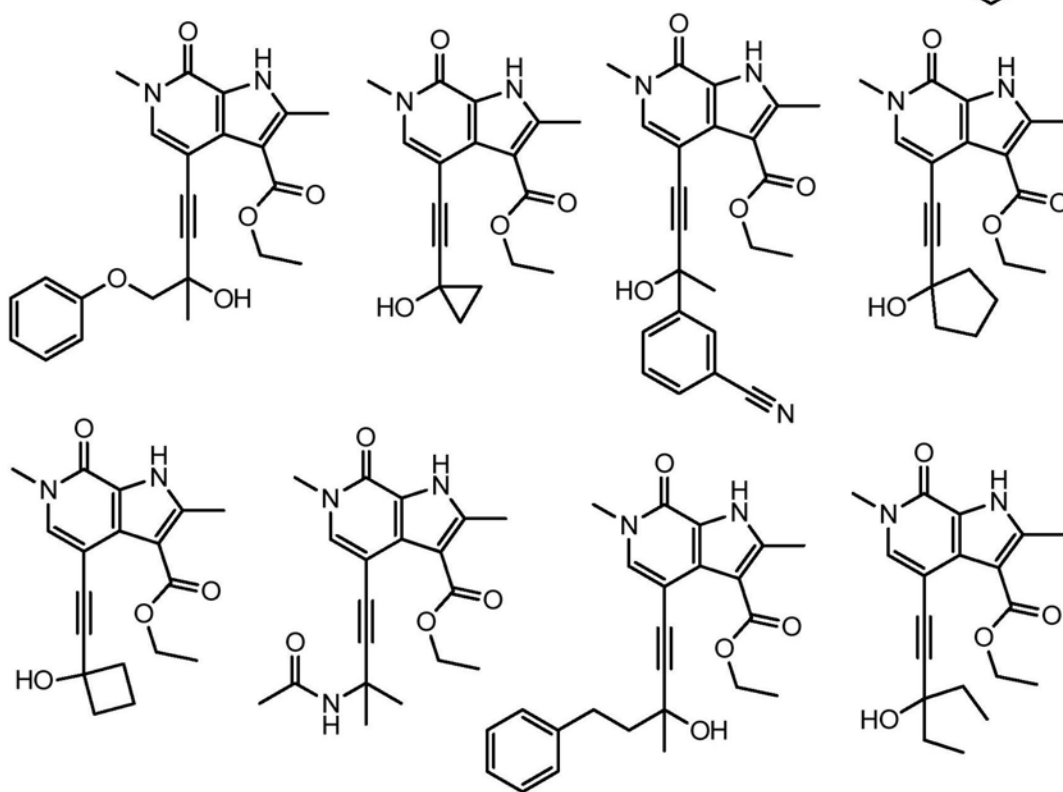


[0136]

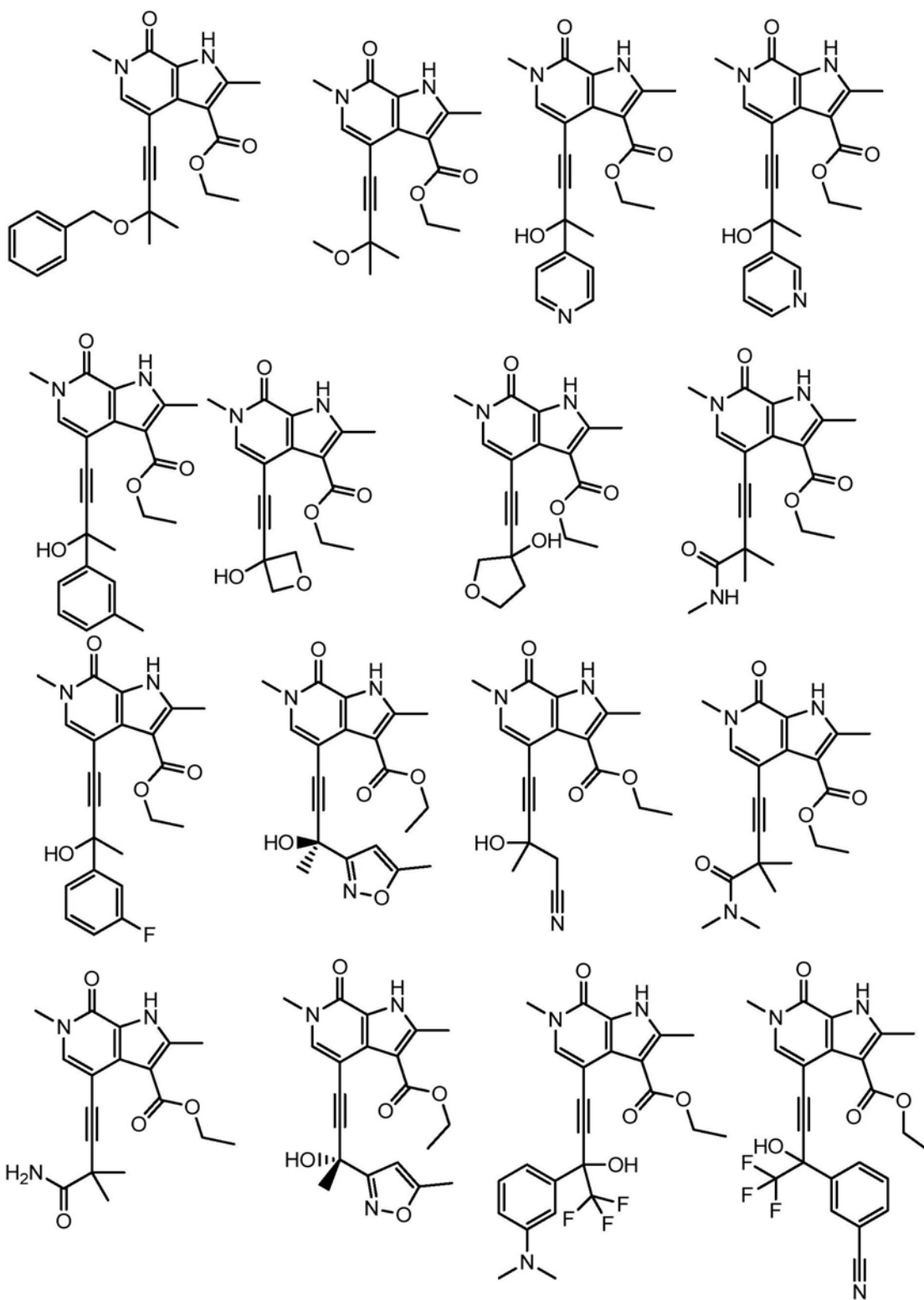




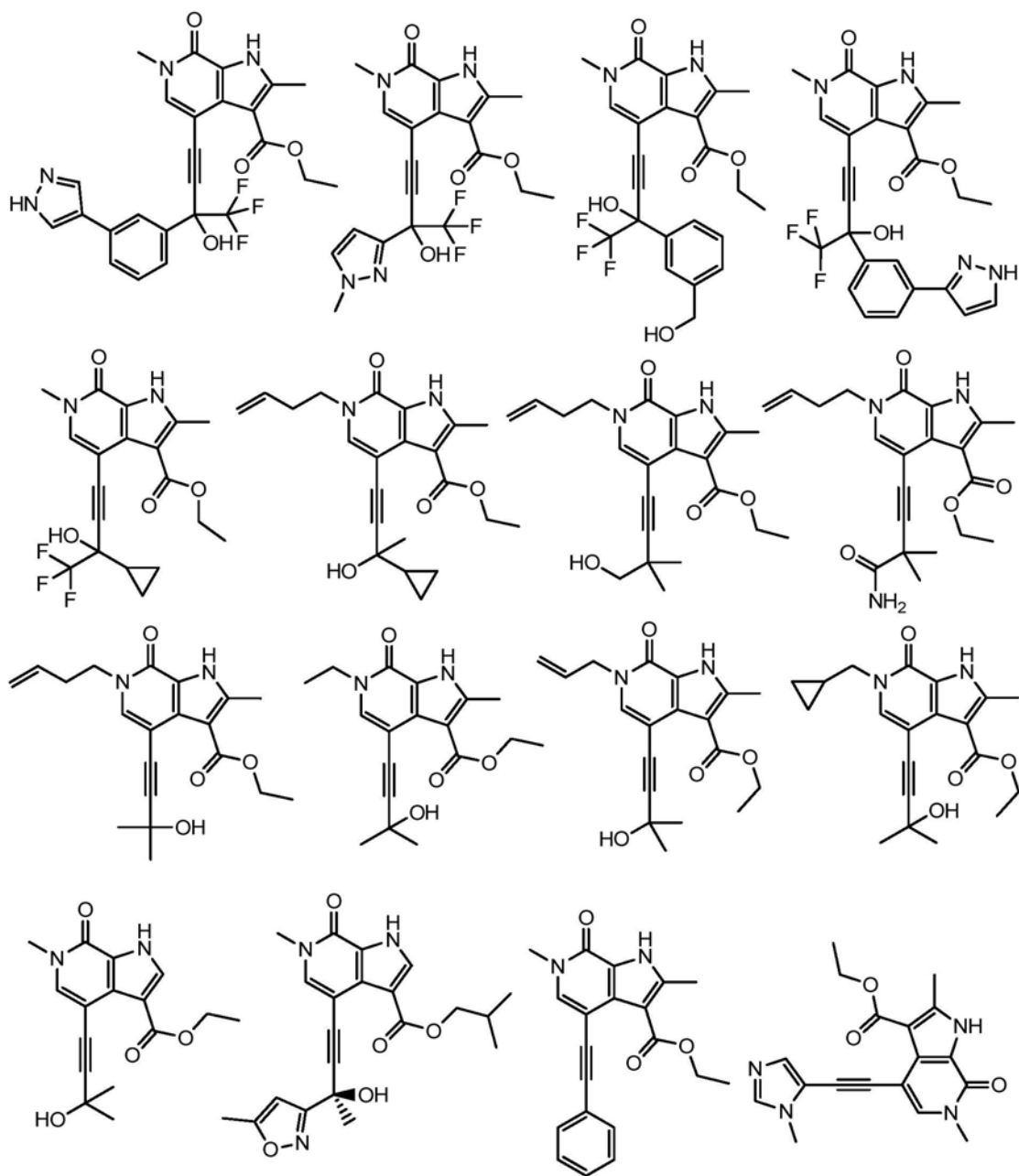
[0137]



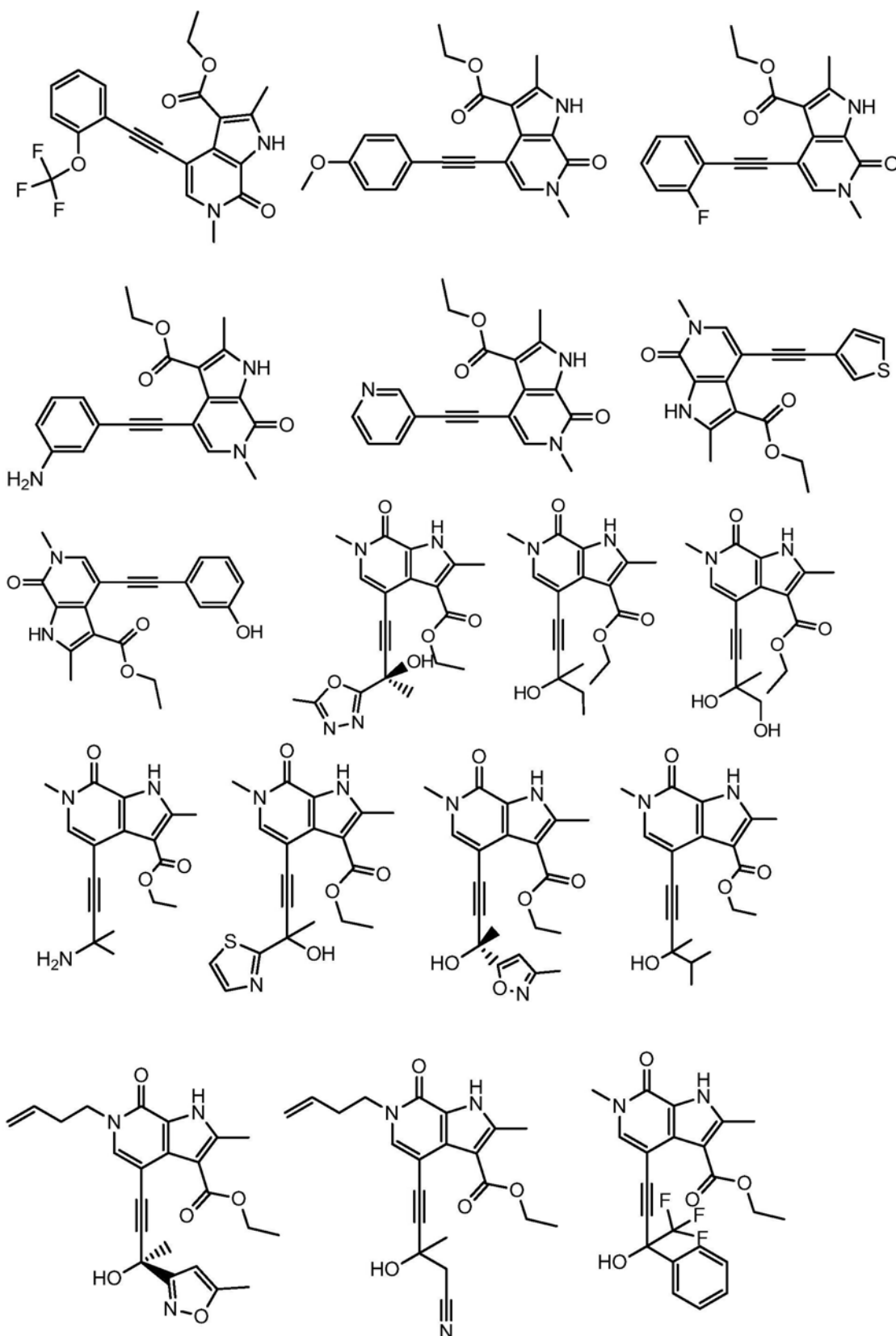




[0139]

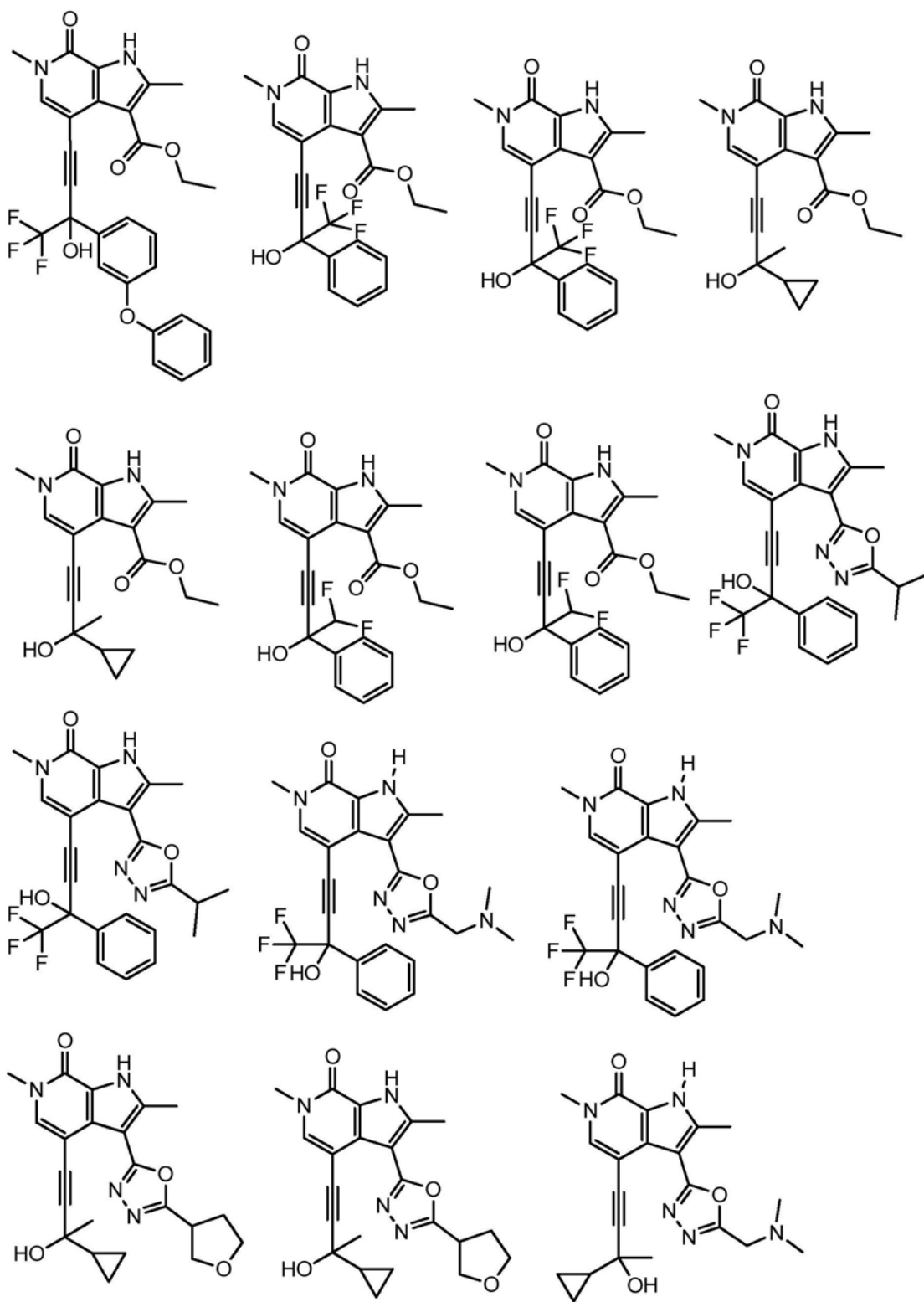


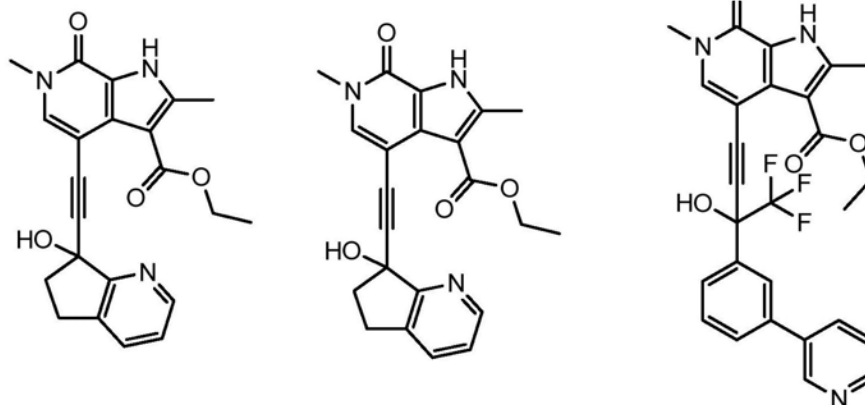
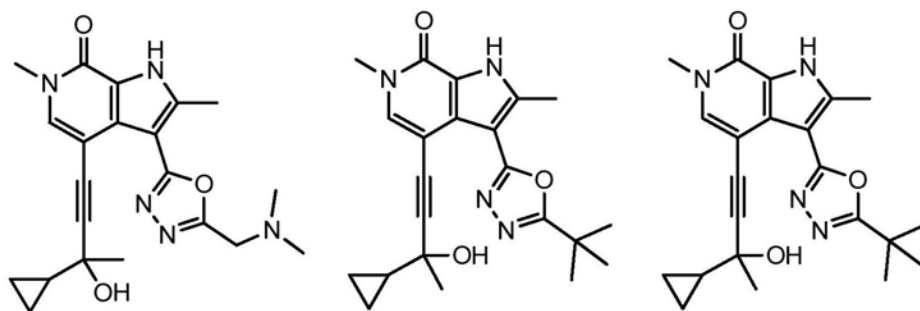
[0140]



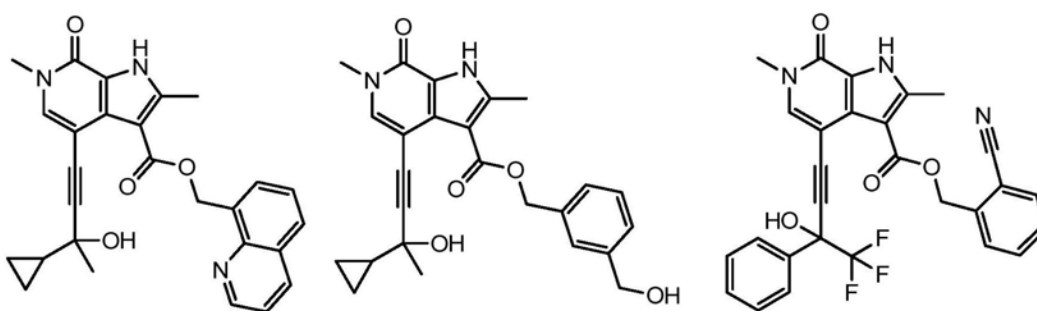
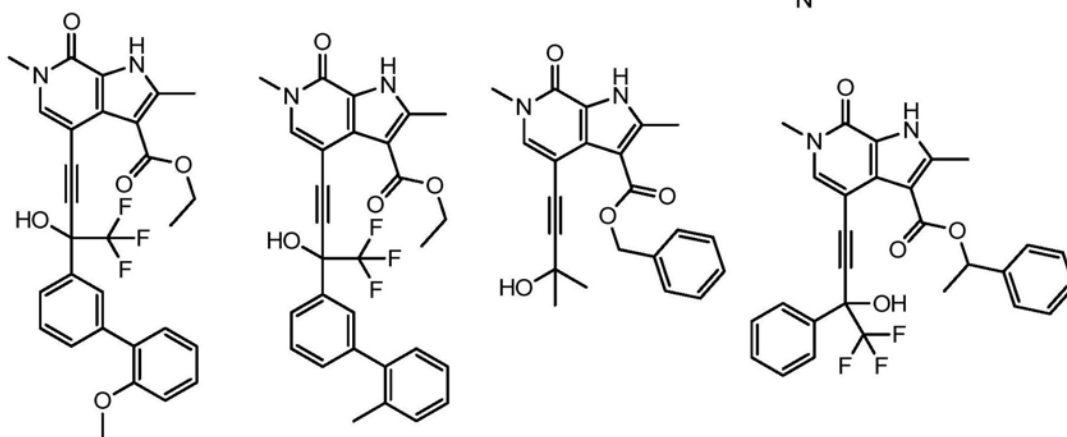


[0142]

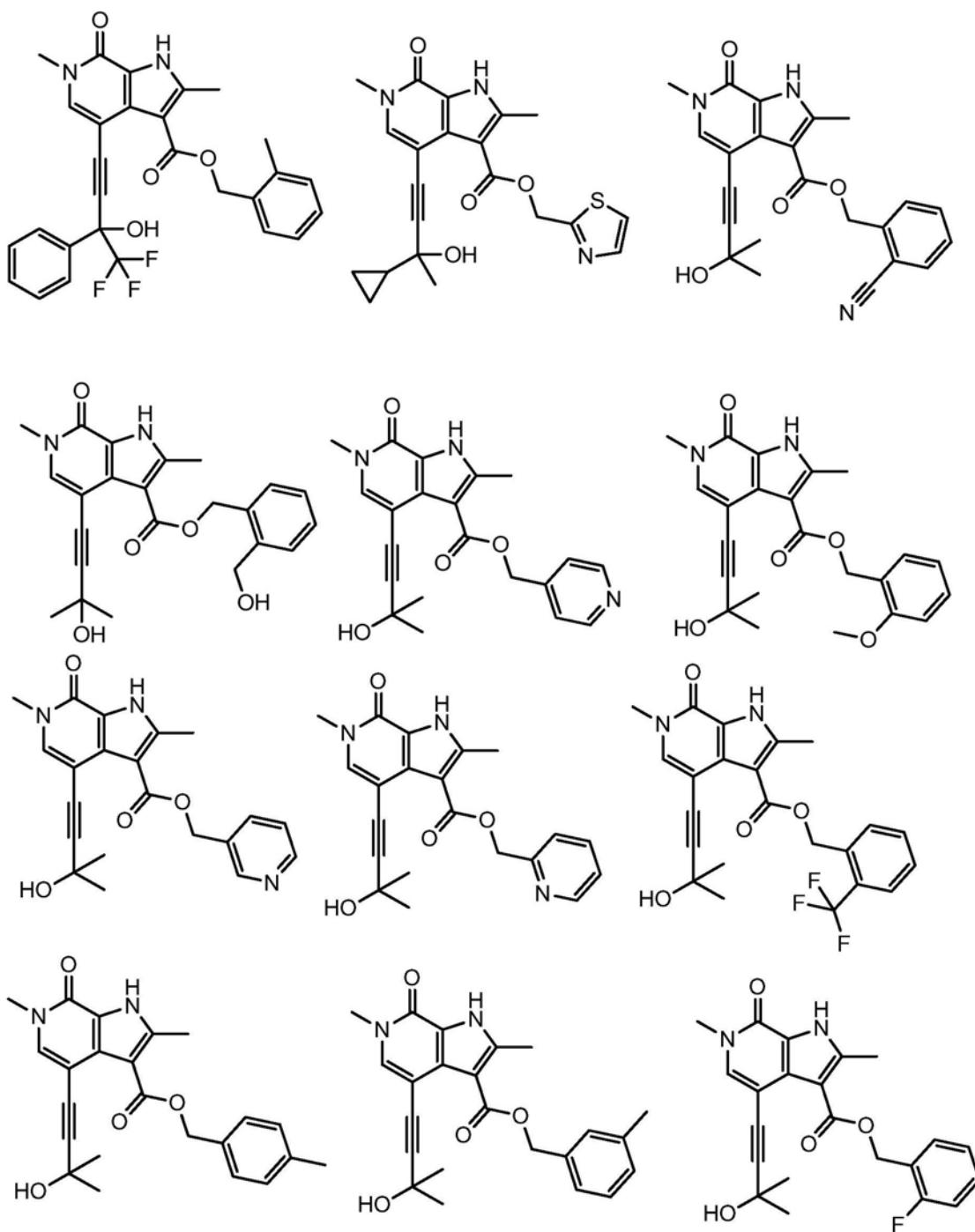




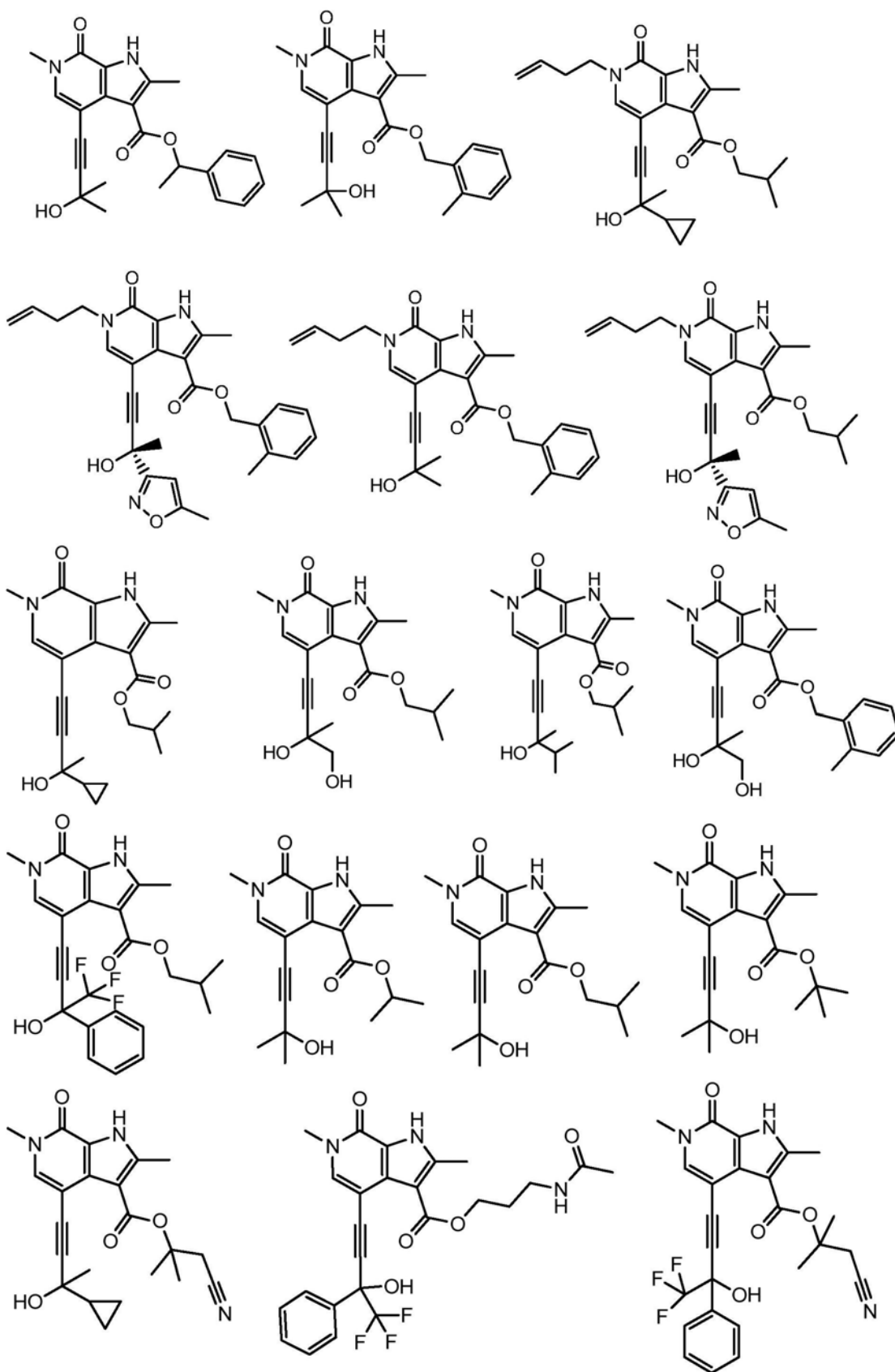
[0143]



[0144]

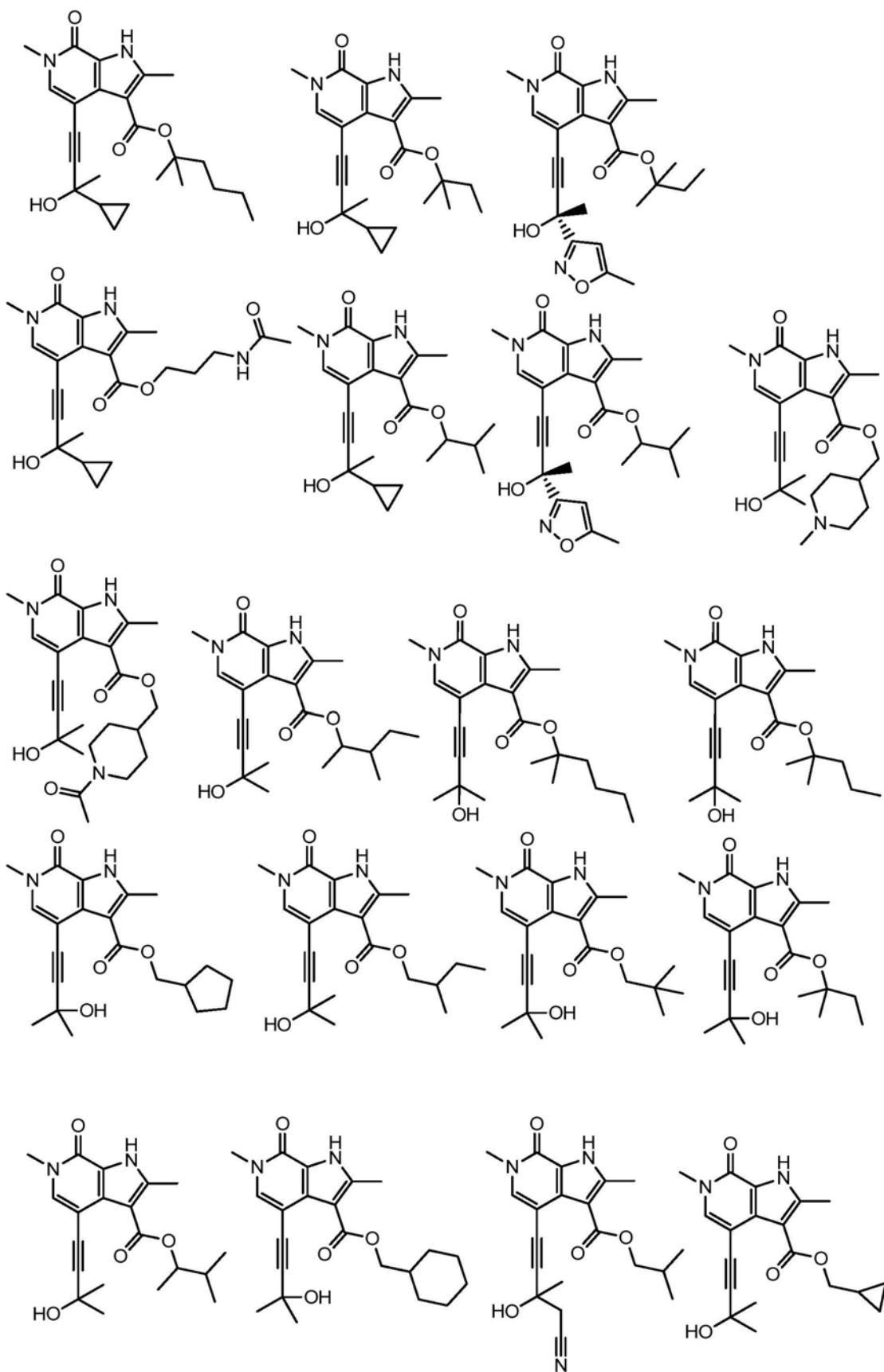


[0145]

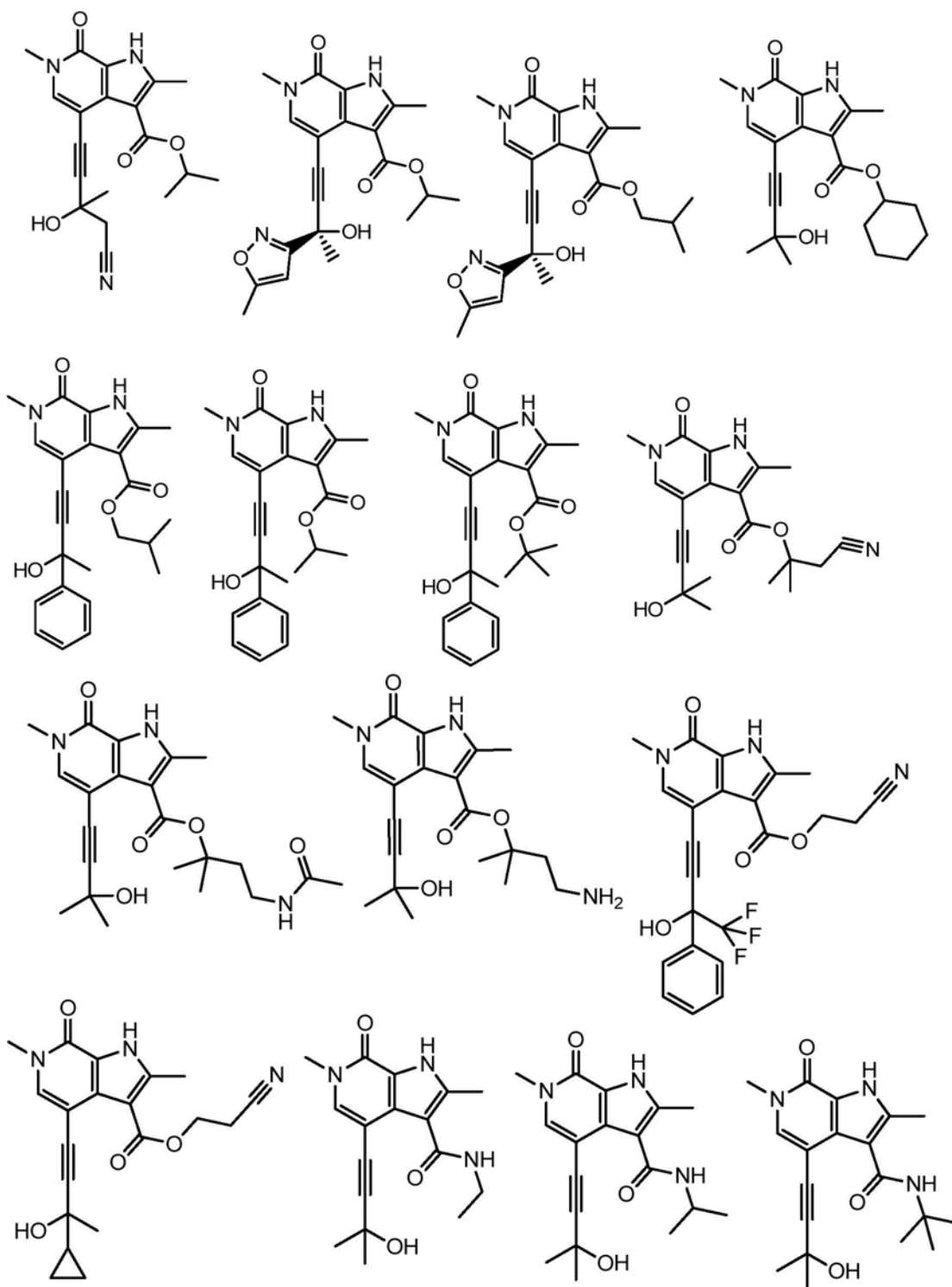


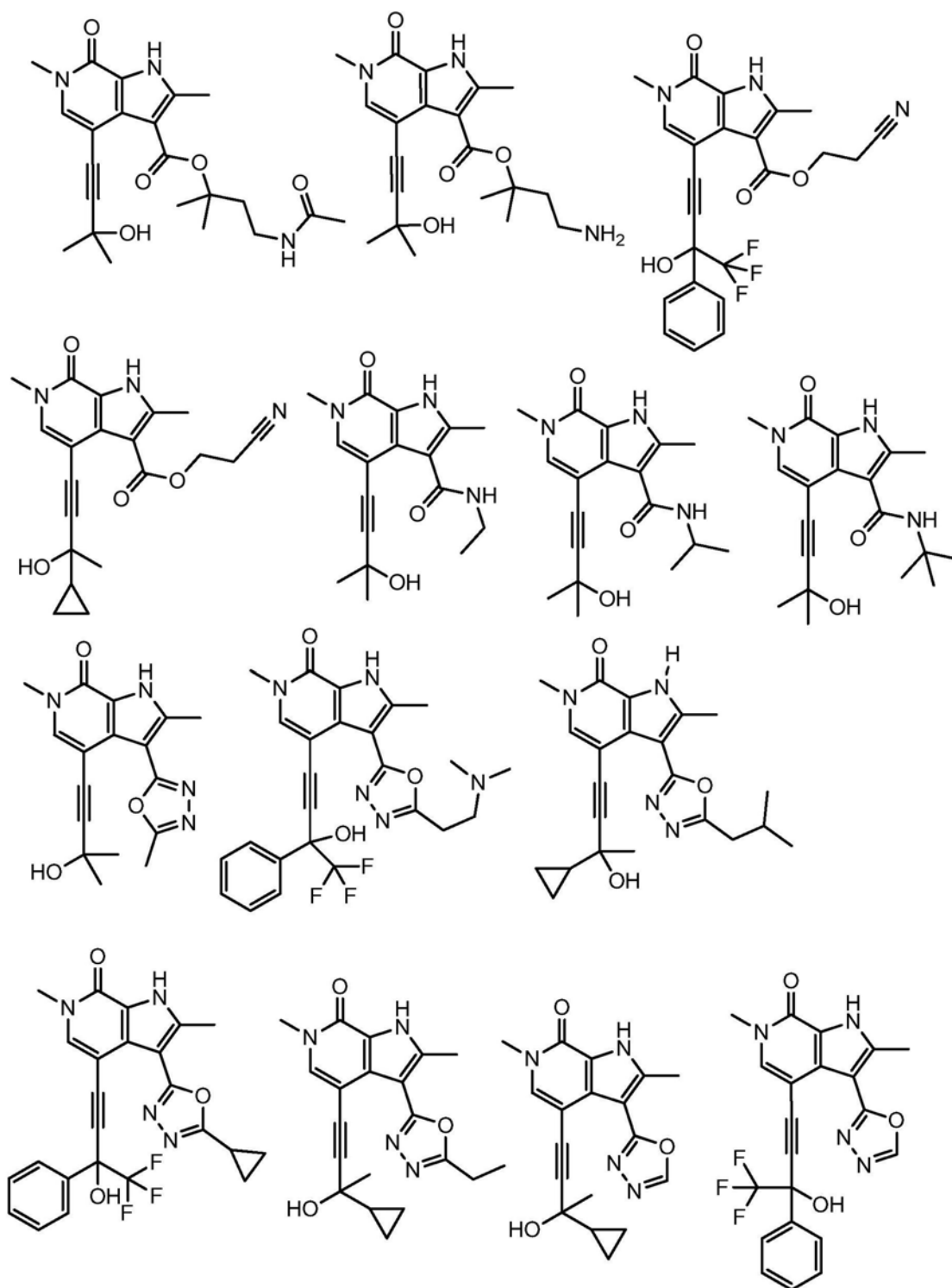


[0146]

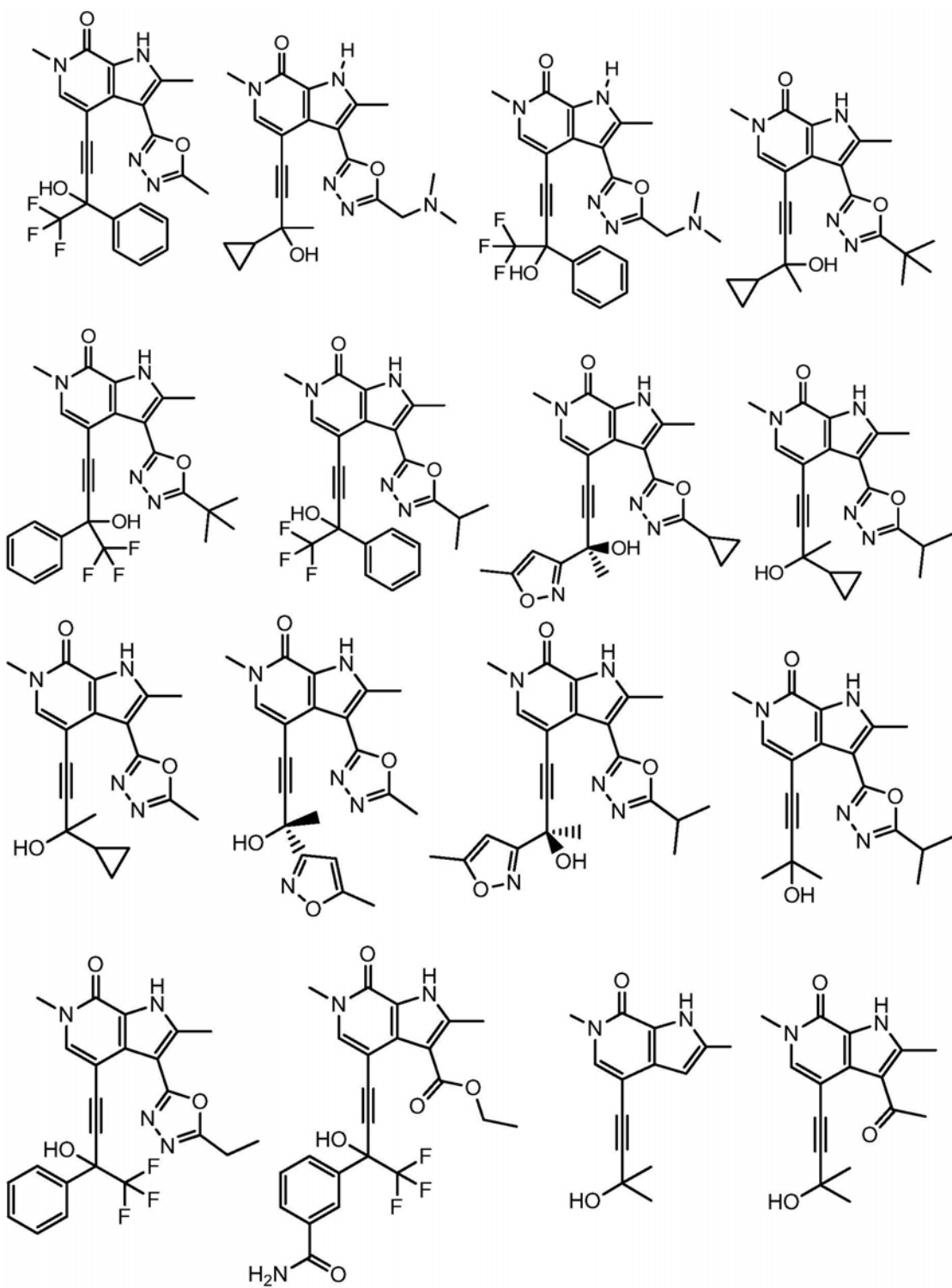


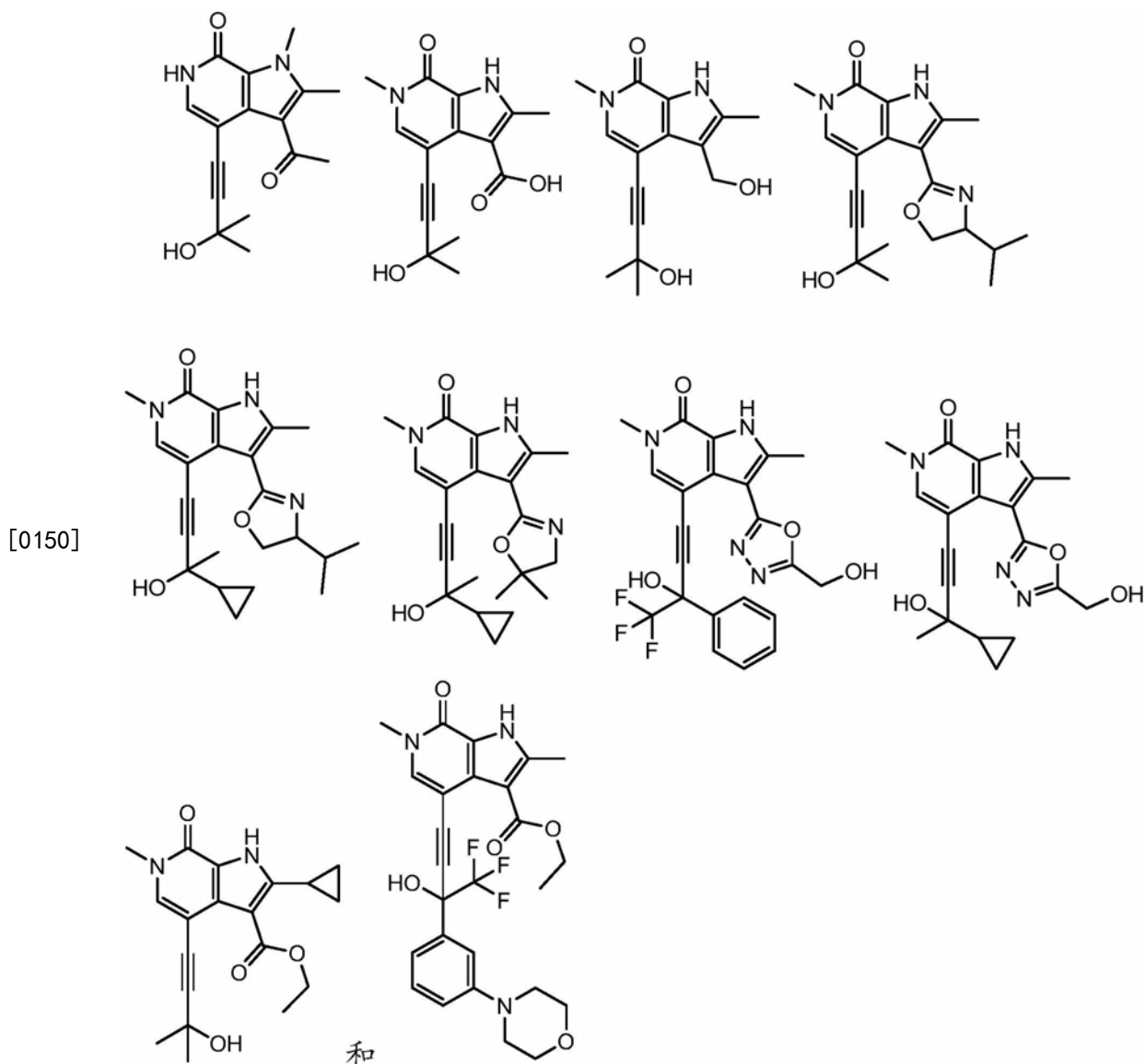
[0147]





[0149]





[0151] 及其盐。

[0152] 一个实施方案提供包含本文公开的化合物或其药用盐和药用辅料、载体或媒介物的组合物。

[0153] 一个实施方案提供用于在动物中治疗由TAF1介导的病症的方法,所述方法包括向所述动物给药本文公开的化合物或其药用盐。

[0154] 一个实施方案提供本文公开的化合物或其药用盐,其用于医学治疗。

[0155] 一个实施方案提供本文公开的化合物或其药用盐,其用于预防或治疗由TAF1介导的病症。

[0156] 一个实施方案提供本文公开的化合物或其药用盐在制备用于在动物(例如哺乳动物例如人类)中治疗由TAF1介导的病症的药物中的用途。

[0157] 一个实施方案提供本文公开的可用于制备本文公开的化合物或其盐的合成中间体和合成方法。

[0158] 用途、制剂和给药

[0159] 药用组合物

[0160] 另一个方面包括药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药用盐或本文公开的化合物或其药用盐。在一个实施方案中,组合物还包含药用载体、助剂或媒介物。在另一个实施方案中,组合物还包含一定量的足以可测量地抑制TAF1布罗莫结构域的化合物。在某些实施方案中,将组合物配制成用于给药至有此需要的患者。

[0161] 本文使用的术语“患者”或“个体”是指动物例如哺乳动物例如人类。在一个实施方案中,患者或个体是指人类。

[0162] 术语“药用载体、助剂或媒介物”是指不破坏所配制的化合物的药理活性的无毒载体、助剂或媒介物。可用于本发明组合物的药用载体、助剂或媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白例如人血清白蛋白、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0163] 包含式I的化合物或其盐的组合物可口服、胃肠外、通过吸入喷雾、局部、经皮、经直肠、经鼻、经颊、舌下、经阴道、腹膜内、肺内、皮内、硬膜外或通过植入储库给药。本文使用的术语“胃肠外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0164] 在一个实施方案中,将包含式I的化合物或其盐或本文公开的化合物或其药用盐的组合物配制成用于口服给药的固体剂型。用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉末剂和颗粒剂。在某些实施方案中,包含式(I)的化合物或其盐或本文公开的化合物或其药用盐的固体口服剂型包含以下一种或多种物质:(i) 惰性药用赋形剂或载体,例如柠檬酸钠或磷酸二钙;(ii) 填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇或硅胶;(iii) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖或阿拉伯胶;(iv) 保湿剂,例如甘油;(v) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐或碳酸钠;(vi) 溶液阻滞剂,例如石蜡;(vii) 吸收促进剂,例如季铵盐;(viii) 润湿剂,例如鲸蜡醇或甘油单硬脂酸酯;(ix) 吸附剂,例如高岭土或膨润土;和(x) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇或月桂基硫酸钠。在某些实施方案中,将固体口服剂型配制成胶囊剂、片剂或丸剂。在某些实施方案中,固体口服剂型还包含缓冲剂。在某些实施方案中,可将用于固体口服剂型的上述组合物配制成包含一种或多种赋形剂例如乳糖、聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填料。

[0165] 在某些实施方案中,包含式I的化合物或其盐或本文公开的化合物或其药用盐的组合物片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂任选包含包衣或外壳例如肠溶衣。其可任选包含遮光剂且还可具有以下组分,其仅或优先在肠道的某一部分中任选以延迟方式释放活性成分。包埋用组分的实例包括聚合物和蜡,其也可用作使用乳糖及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中的填料。

[0166] 在另一个实施方案中,组合物包含微囊化的式(I)的化合物或其盐或本文公开的化合物或其盐且任选还包含一种或多种赋形剂。

[0167] 在另一个实施方案中,组合物包括用于口服给药的包含式I的化合物或其盐的液体剂型且任选还包括一种或多种药用乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。在某些

实施方案中,液体剂型任选还包含一种或多种惰性稀释剂例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体为棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇或脱水山梨醇的脂肪酸酯及其混合物。在某些实施方案中,液体口服组合物任选还包含一种或多种助剂例如润湿剂、助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0168] 注射用制剂例如无菌注射用水性或油性混悬剂可根据已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂配制。无菌注射用制剂还可为在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射用溶液剂、混悬剂或乳剂例如在1,3-丁二醇中的溶液剂。可使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格溶液U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油通常用作溶剂或混悬介质。出于该目的,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸例如油酸用于制备注射剂。

[0169] 注射用制剂可例如如下灭菌:用细菌截留过滤器过滤或将灭菌剂引入到可在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌注射用介质中的无菌固体组合物中。

[0170] 为了延长式(I)的化合物或本文公开的化合物的作用,通常期望减缓化合物在皮下或肌肉注射后的吸收。这可通过使用具有差的水溶性的结晶或无定形材料的液体混悬液来实现。化合物的吸收速率由此取决于其溶解速率,而溶解速率又可取决于晶体尺寸和结晶形式。可选择地,胃肠外给药的化合物的延迟吸收通过将化合物溶解或混悬在油媒介物中来实现。注射用储库形式通过形成化合物在可生物降解的聚合物例如聚乳酸-聚乙交酯中的微囊基质来制备。取决于化合物与聚合物的比例和所使用的具体聚合物的性质,可控制化合物的释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型注射用制剂也通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0171] 在某些实施方案中,将用于直肠或阴道给药的组合物配制成栓剂,其可如下制备:将式(I)的化合物或其盐或本文公开的化合物或其盐与合适的无刺激性的赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡例如在环境温度为固体但在体温为液体且由此在直肠或阴道腔中融化和释放式(I)的化合物或本文公开的化合物的那些赋形剂或载体。

[0172] 用于局部或透皮给药式(I)的化合物或本文公开的化合物的示例性剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉末剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。式(I)的化合物或其盐或本文公开的化合物或其盐在无菌条件下与药用载体和任选的防腐剂或缓冲剂混合。其它制剂实例包括眼用制剂、滴耳剂、滴眼剂、透皮贴剂。透皮剂型可通过将式(I)的化合物或其盐溶解或分散在介质例如乙醇或二甲基亚砷中来制备。吸收增强剂也可用于增加化合物穿过皮肤的通量。速率可通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0173] 可使用苄醇或其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、氟碳化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂将式(I)的化合物或其盐或本文公开的化合物或其盐的鼻气雾剂或吸入制剂制备成在盐水中的溶液。

[0174] 在某些实施方案中,药物组合物可与食物一起或不与食物一起给药。在某些实施方案中,药用组合物不与食物一起给药。在某些实施方案中,本发明药用组合物与食物一起给药。

[0175] 用于任何具体患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、主治医生的判断和所治疗的具体疾病的严重性。在组合中提供的式I的化合物或其盐的量将取决于组合中的具体化合物。

[0176] 在一个实施方案中,每剂胃肠外给药的本发明化合物的治疗有效量将为约0.01-100mg/kg患者体重/天或约0.1-20mg/kg患者体重/天,其中所使用的化合物的典型初始范围为0.3-15mg/kg/天。在另一个实施方案中,口服单位剂型例如片剂和胶囊剂含有约5mg至约100mg本发明化合物。

[0177] 示例性片剂口服剂型包含约2mg、5mg、25mg、50mg、100mg、250mg或500mg式(I)的化合物或其盐且还包含约5-30mg无水乳糖、约5-40mg交联羧甲基纤维素钠、约5-30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30和约1-10mg硬脂酸镁。配制片剂的过程包括将粉末状成分混合在一起且进一步与PVP溶液混合。可将所得组合干燥,制粒,与硬脂酸镁混合且使用常规设备压制成片剂形式。气雾制剂的实例可如下制备:将约2-500mg式I的化合物或其盐溶解在合适的缓冲溶液例如磷酸盐缓冲液中且按需添加张力剂例如盐例如氯化钠。溶液可例如使用0.2微米过滤器过滤以去除杂质和污染物。

[0178] 化合物和药用组合物的用途

[0179] 另一个方面包括式(I)的化合物或其盐或本文公开的化合物或其盐在抑制TAF1(体外或体内)中的用途。

[0180] 另一个实施方案包括用于在动物中治疗由TAF1介导的病症的方法,所述方法包括向所述动物给药式(I)的化合物或其药用盐或本文公开的化合物或其药用盐。由TAF1介导的病症包括但不限于本文描述的那些病症。

[0181] 另一个实施方案包括使包含细胞毒性剂的癌症治疗在动物中的效力得以增加的方法,所述方法包括向所述动物给药有效量的式(I)的化合物或其药用盐或本文公开的化合物或其药用盐。

[0182] 另一个实施方案包括在动物中延迟或预防癌症对细胞毒性剂的耐药性的发展的方法,所述方法包括向所述动物给药式(I)的化合物或其药用盐或本文公开的化合物或其药用盐。

[0183] 另一个实施方案包括在动物中延长对癌症治疗的响应的持续时间的方法,所述方法包括向接受癌症治疗的动物给药式(I)的化合物或其药用盐或本文公开的化合物或其药用盐,其中当给药式(I)的化合物或其药用盐或本文公开的化合物或其药用盐时对癌症治疗的响应的持续时间延长超过在不给药式(I)的化合物或其药用盐或本文公开的化合物或其药用盐的情况下对癌症治疗的响应的持续时间。

[0184] 另一个实施方案包括在个体中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述个体给药(a)式(I)的化合物或其药用盐或本文公开的化合物或其药用盐和(b)细胞毒性剂。在一个实施方案中,细胞毒性剂选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素剂、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢剂、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂、脂肪酸生物合成抑制剂、细胞周期信号传导抑制剂、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和癌症代谢抑制剂。在一个实施方案中,细胞毒性剂是紫杉烷。在一个实施方案中,紫杉烷是紫杉醇或多西他赛。在一个实施方案中,细胞毒性剂是铂剂。在一个实施方案中,细胞毒性剂是EGFR拮抗剂。在一个实施方



案中,EGFR拮抗剂是N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺或其药用盐(例如厄洛替尼)。在一个实施方案中,细胞毒性剂是RAF抑制剂。在一个实施方案中,RAF抑制剂是BRAF或CRAF抑制剂。在一个实施方案中,RAF抑制剂是威罗菲尼。在一个实施方案中,细胞毒性剂是PI3K抑制剂。

[0185] 在某些实施方案中,治疗可在一种或多种症状已经发展后给药。在其它实施方案中,治疗可在没有症状的情况下给药。例如,治疗可在症状发作前给药至易感个体(例如根据症状史和/或遗传或其它易感因素)。治疗还可在症状已经消退后持续例如以预防或延迟其复发。

[0186] 由TAF1介导的病症

[0187] “由TAF1介导的病症”的特征在于TAF1参与病症的一种或多种症状或疾病标志物、严重性或进展的出现、表现。

[0188] 由TAF1介导的病症包括癌症,包括但不限于听神经瘤、急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病(单核细胞性、成髓细胞性、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、骨髓单细胞性和早幼粒细胞性)、急性T细胞白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、子宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、胰腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、异常增殖性改变(发育异常和化生)、胚胎癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食道癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤因瘤、纤维肉瘤、滤泡型淋巴瘤、生殖细胞睾丸癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、胶质肉瘤、重链病、成血管细胞瘤、肝癌、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、成淋巴细胞性白血病、淋巴瘤(霍奇金和非霍奇金淋巴瘤)、膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性和过度增殖性疾病、T细胞或B细胞源性淋巴恶性肿瘤、髓样癌、髓母细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、髓细胞性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、NUT中线癌(NMC)、非小细胞肺癌、少突神经胶质瘤、口腔癌、骨源性肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、实体瘤(癌瘤和肉瘤)、小细胞肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲状腺癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、睾丸肿瘤、子宫癌和维尔姆斯瘤。

[0189] 在某些实施方案中,癌症是肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠直肠癌和/或黑素瘤。在某些实施方案中,癌症是肺癌。在某些实施方案中,肺癌是NSCLC。在某些实施方案中,癌症是乳腺癌。在某些实施方案中,癌症是黑素瘤。

[0190] 由TAF1介导的病症还包括炎性疾病、炎性病症和自身免疫性疾病,包括但不限于艾迪生病、急性痛风、强直性脊柱炎、哮喘、动脉粥样硬化、贝切特病、大疱性皮肤病、慢性阻塞性肺病(COPD)、克罗恩病、皮炎、湿疹、巨细胞性动脉炎、肾小球性肾炎、肝炎、下垂体炎、炎性肠病、川崎病、狼疮性肾炎、多发性硬化、心肌炎、肌炎、肾炎、器官移植排斥、骨关节炎、胰腺炎、心包炎、结节性多动脉炎、肺炎、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎、巩膜炎、硬化性胆管炎、败血症、系统性红斑狼疮、高安动脉炎、中毒性休克、甲状腺炎、I型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、血管炎和韦格纳肉芽肿病。

[0191] 由TAF1介导的病症还包括AIDS;慢性肾病,包括但不限于糖尿病性肾病、高血压性肾病、HIV相关肾病、肾小球肾炎、狼疮肾炎、IgA肾病、局灶性节段性肾小球硬化、膜性肾小球肾炎、微小病变疾病、多囊性肾病和肾小管间质性肾炎;急性肾损伤或疾病或病症,包括但不限于由缺血-再灌注引起的、由心脏手术和大手术引起的、由经皮冠状动脉介入术引起的、由造影剂引起的、由败血症引起的、由肺炎引起的和由药物毒性引起的;肥胖;血脂异常;高胆固醇血症;阿尔茨海默病;代谢综合征;肝脂肪变性;II型糖尿病;胰岛素抵抗;和糖尿病性视网膜病变。

#### [0192] 化合物与其它药物的共同给药

[0193] 式(I)的化合物或其盐或本文公开的化合物或其药用盐可单独使用或与用于治疗的其它药物组合使用。例如,药物组合制剂或给药方案中的第二药物可具有与式(I)的化合物互补的活性以使它们不相互不利影响。化合物可在单一药物组合物中一起给药或分开给药。在一个实施方案中,化合物或其药用盐可与细胞毒性剂共同给药以治疗增殖性疾病和癌症。

[0194] 术语“共同给药”是指式(I)的化合物或其盐或本文公开的化合物或其药用盐与另一种或多种活性药物成分(包括细胞毒性剂和放射治疗)的同时给药或任何方式的分开依序给药。若给药不是同时的,则化合物以彼此接近的时间给药。另外,化合物是否以相同剂型给药是无关紧要的,例如一种化合物可局部给药且另一种化合物可口服给药。

[0195] 通常,对所治疗的疾病或病症具有活性的任何药物可共同给药。上述药物的实例可参见Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T.Devita and S.Hellman (编者),第6版(2001年2月15日),Lippincott Williams&Wilkins Publishers。本领域技术人员基于所涉及的药物和疾病的具体性质而能够辨别哪些药物组合可为有用的。

[0196] 在一个实施方案中,治疗方法包括共同给药式(I)的化合物或其药用盐和至少一种细胞毒性剂。本文使用的术语“细胞毒性剂”是指抑制或阻止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素(例如At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>和Lu的放射性同位素);化学治疗剂;生长抑制剂;酶及其片段,例如核酸水解酶;和毒素,例如小分子毒素或细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素,包括其片段和/或变体。

[0197] 示例性细胞毒性剂可选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素剂、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢剂、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂、脂肪酸生物合成抑制剂、细胞周期信号传导抑制剂、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和癌症代谢抑制剂。

[0198] “化学治疗剂”包括可用于治疗癌症的化学化合物。化学治疗剂的实例包括厄洛替尼(TARCEVA<sup>®</sup>, Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(VELCADE<sup>®</sup>, Millennium Pharm.)、双硫仑、表没食子儿茶素没食子酸酯、salinosporamide A、卡非佐米、17-AAG(格尔德霉素)、根赤壳菌素、乳酸脱氢酶A(LDH-A)、氟维司群(FASLODEX<sup>®</sup>, AstraZeneca)、舒尼替尼(SUTENT<sup>®</sup>, Pfizer/Sugen)、来曲唑(FEMARA<sup>®</sup>, Novartis)、甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC<sup>®</sup>, Novartis)、finasunate(VATALANIB<sup>®</sup>, Novartis)、奥沙利铂(OXALATIN<sup>®</sup>, AstraZeneca)。

ELOXATIN<sup>®</sup>, Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、甲酰四氢叶酸、雷帕霉素 (Sirolimus, RAPAMUNE<sup>®</sup>, Wyeth)、拉帕替尼 (TYKERB<sup>®</sup>, GSK572016, Glaxo Smith Kline)、Lonafamib (SCH 66336)、索拉非尼 (NEXAVAR<sup>®</sup>, Bayer Labs)、吉非替尼 (IRESSA<sup>®</sup>, AstraZeneca)、AG1478、烷化剂例如噻替哌和CYTOXAN<sup>®</sup>环磷酰胺; 烷基磺酸酯类, 例如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡; 氮丙啶类, 例如苯佐替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌; 乙撑亚胺类和甲基密胺类, 包括六甲密胺、三乙撑密胺、三乙撑磷酰胺、三乙撑硫代磷酰胺和三羟甲密胺; 番荔枝内酯类 (尤其是布拉它辛和布拉它辛酮); 喜树碱 (包括托泊替康和伊立替康); 苔藓抑素; callystatin; CC-1065 (包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物); 隐藻素类 (具体为隐藻素1和隐藻素8); 肾上腺皮质类固醇 (包括泼尼松和泼尼松龙); 醋酸环丙孕酮; 5 $\alpha$ -还原酶, 包括非那雄胺和度他雄胺; 伏立诺他、罗米地辛、帕比司他、丙戊酸、mocetinostat、多拉司他丁; 阿地白介素; 滑石、倍癌霉素 (包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1); 软珊瑚醇; 水鬼蕉碱; 匍枝珊瑚醇; 海绵抑制素; 氮芥类, 例如苯丁酸氮芥、氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆留醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥; 硝基脲类, 例如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫斯汀和雷莫司汀; 抗生素类, 例如烯二炔抗生素类 (例如刺孢霉素且尤其是刺孢霉素  $\gamma$  1I 和刺孢霉素  $\omega$  1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 达内霉素, 包括达内霉素A; 二膦酸盐类, 例如氯膦酸盐; 埃斯培拉霉素; 及新制癌菌素生色团和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团、阿克拉霉素类、放线菌素、氨基霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、carabycin、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN<sup>®</sup> (多柔比星)、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉子基-多柔比星和去氧多柔比星、表柔比星、依索比星、依达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素例如丝裂霉素C、麦考酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星; 抗代谢剂, 例如甲氨喋呤和5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物, 例如二甲叶酸、甲氨喋呤、喋罗呤、三甲曲沙; 嘌呤类似物, 例如氟达拉滨、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物, 例如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷; 雄激素类, 例如卡鲁睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯; 抗肾上腺类, 例如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦; 叶酸补充剂, 例如亚叶酸; 醋葡萄糖内酯; 醛磷酰胺糖苷; 氨基乙酰丙酸; 恩尿嘧啶; 氨苯吡啶; bestabucil; 比生群; 依达曲沙; 地磷酰胺; 地美可辛; 地吡酮; 依氟鸟氨酸; 依利醋铵; 埃博霉素; 依托格鲁; 硝酸镓; 羟基脲; 香菇多糖; 氯尼达明; 美登木素生物碱类, 例如美登素和安丝菌素; 米托胍脲; 米托蒽醌; 莫哌达醇; 二胺硝吡啶; 喷司他丁; 蛋氨酸; 吡柔比星; 洛索蒽醌; 鬼臼酸; 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼; PSK<sup>®</sup> 多糖复合物 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 雷佐生; 根霉素; 西佐喃; 锗螺胺; 细交链孢菌酮酸; 三亚胺醌; 2,2',2''-三氯三乙胺; 单端孢菌烯类 (具体为T-2毒素、verracurin A、杆孢菌素A和蛇形菌素); 乌拉坦; 长春地辛; 达卡巴嗪; 甘露莫司汀; 二溴甘露醇; 二溴卫矛醇; 哌泊溴烷; gacytosine; 阿糖胞苷 ("Ara-C"); 环磷酰胺; 噻替哌; 类紫杉醇, 例如TAXOL

(紫杉醇; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ)、**ABRAXANE**<sup>®</sup>(不含 Cremophor)、紫杉醇的白蛋白工程化纳米粒制剂(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)和**TAXOTERE**<sup>®</sup>(多西他塞; Sanofi-Aventis)、苯丁酸氮芥;**GEMZAR**<sup>®</sup>(吉西他滨); 6-硫鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 甲氨喋呤; 铂类似物, 例如顺铂和卡铂; 长春碱; 依托泊苷(VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春新碱;**NAVELBINE**<sup>®</sup>(长春瑞滨); 能灭瘤; 替尼泊苷; 依达曲沙; 道诺霉素; 氨基蝶呤; 卡培他滨(**XELODA**<sup>®</sup>); 伊班膦酸盐; CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸(DMF0); 类视黄醇, 例如视黄酸; 和上述任何物质的药用盐、酸和衍生物。

[0199] 化学治疗剂还包括(i)用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂, 例如抗雌激素类和选择性雌激素受体调节剂(SERM), 包括例如他莫昔芬(包括**NOLVADEX**<sup>®</sup>; 枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、iodoxyfene、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、keoxifene、LY117018、奥那司酮和**FARESTON**<sup>®</sup>(枸橼酸托瑞米芬); (ii)对调节肾上腺中雌激素生成的芳香酶进行抑制的芳香酶抑制剂, 例如4(5)-咪唑类、氨鲁米特、**MEGASE**<sup>®</sup>(醋酸甲地孕酮)、**AROMASIN**<sup>®</sup>(依西美坦; Pfizer)、福美坦、法倔唑、**RIVISOR**<sup>®</sup>(伏氯唑)、**FEMARA**<sup>®</sup>(来曲唑; Novartis)和**ARIMIDEX**<sup>®</sup>(阿那曲唑; AstraZeneca); (iii)抗雄激素类, 例如氟他米特、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林; 布舍瑞林、曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己烯雌酚、普雷马林、氟甲睾酮、全反式维甲酸、芬维A胺及曲沙他滨(1,3-二氧杂环戊烷核苷胞嘧啶类似物); (iv)蛋白激酶抑制剂; (v)脂质激酶抑制剂; (vi)反义寡核苷酸, 具体为对参与异常细胞增殖的信号传导途径中的基因的表达进行抑制的那些反义寡核苷酸, 例如PKC- $\alpha$ 、Raf和H-Ras; (vii)核酶, 例如VEGF表达抑制剂(例如**ANGIOZYME**<sup>®</sup>)和HER2表达抑制剂; (viii)疫苗, 例如基因疗法疫苗, 例如**ALLOVECTIN**<sup>®</sup>、**LEUVECTIN**<sup>®</sup>和**VAXID**<sup>®</sup>; **PROLEUKIN**<sup>®</sup>、rIL-2; 拓扑异构酶1抑制剂, 例如**LURTOTECAN**<sup>®</sup>; **ABARELIX**<sup>®</sup> rmRH; 和(ix)上述任何物质的药用盐、酸和衍生物。

[0200] 化学治疗剂还包括抗体, 例如阿仑单抗(Campath)、贝伐单抗(**AVASTIN**<sup>®</sup>, Genentech); 西妥昔单抗(**ERBITUX**<sup>®</sup>, Imclone); 帕尼单抗(**VECTIBIX**<sup>®</sup>, Amgen)、利妥昔单抗(**RITUXAN**<sup>®</sup>, Genentech/Biogen Idec)、培妥珠单抗(**OMNITARG**<sup>®</sup>, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗(**HERCEPTIN**<sup>®</sup>, Genentech)、托西莫单抗(Bexxar, Corixa)和抗体药物缀合物吉妥珠单抗奥佐米星(**MYLOTARG**<sup>®</sup>, Wyeth)。具有作为药物与本发明化合物组合的治疗潜力的其它人源化单克隆抗体包括阿泊珠单抗、阿塞珠单抗、atlizumab、巴品珠单抗、bivatuzumab mertansine、cantuzumab mertansine、西利珠单抗、培舍珠单抗、cidfusituzumab、cidtuzumab、达克珠单抗、依库利珠单抗、依法利珠单抗、依帕珠单抗、厄利珠单抗、非维珠单抗、芳妥珠单抗、吉妥珠单抗奥佐米星、英妥珠单抗奥佐米星、易普利单抗、拉贝珠单抗、林妥珠单抗、马妥珠单抗、美泊利单抗、莫维珠单抗、motovizumab、那他珠单抗、尼妥珠单抗、nolovizumab、numavizumab、ocrelizumab、奥玛珠单抗、帕利珠单抗、

帕考珠单抗 (pascolizumab)、pecfusituzumab、pectuzumab、培克珠单抗、ralivizumab、兰尼单抗、reslivizumab、瑞利珠单抗、resyvizumab、罗维珠单抗、鲁利珠单抗、西罗珠单抗、西利珠单抗、索土珠单抗、tacatuzumab tetraxetan、tadocizumab、他利珠单抗、特非珠单抗、托珠单抗、托利珠单抗、tucotuzumab celmoleukin、tucosituzumab、umavizumab、乌珠单抗、优特克单抗、维西珠单抗和抗白细胞介素-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories) (其为经遗传修饰以识别白细胞介素-12p40蛋白的排他性重组人序列全长IgG $\lambda$ 抗体)。

[0201] 化学治疗剂还包括“EGFR抑制剂”,其是指与EGFR结合或以其它方式与EGFR直接相互作用且抑制或降低其信号传导活性的化合物且还可称为“EGFR拮抗剂”。上述药物的实例包括与EGFR结合的抗体和小分子。与EGFR结合的抗体的实例包括MAb579 (ATCC CRL HB8506)、MAb455 (ATCC CRL HB8507)、MAb225 (ATCC CRL8508)、MAb528 (ATCC CRL8509) (参见美国专利4,943,533, Mendelsohn等人) 及其变体例如嵌合225 (C225或西妥昔单抗; **ERBUTIX<sup>®</sup>**) 和重构人225 (H225) (参见W096/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, 其为完整人EGFR靶向抗体 (Imclone); 与II型突变EGFR结合的抗体 (美国专利5,212,290); 与EGFR结合的人源化和嵌合抗体, 参见美国专利5,891,996; 和与EGFR结合的人抗体, 例如ABX-EGF或帕尼单抗 (参见W098/50433, Abgenix/Amgen); EMD55900 (Stragliotto等人, Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (matuzumab), 其为针对EGFR且与EGF和TGF- $\alpha$ 竞争EGFR结合的人源化EGFR抗体 (EMD/Merck); 人EGFR抗体HuMax-EGFR (GenMab); 已知为E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3且描述在US6,235,883中的完整人抗体; MDX-447 (Medarex Inc); 和mAb806或人源化mAb806 (Johns等人, J. Biol. Chem.

[0202] 279 (29):30375-30384 (2004))。抗EGFR抗体可与细胞毒性剂缀合,由此产生免疫缀合物 (参见例如EP659,439A2, Merck Patent GmbH)。EGFR拮抗剂包括小分子例如描述在以下文献中的化合物:美国专利5,616,582、5,457,105、5,475,001、5,654,307、5,679,683、6,084,095、6,265,410、6,455,534、6,521,620、6,596,726、6,713,484、5,770,599、6,140,332、5,866,572、6,399,602、6,344,459、6,602,863、6,391,874、6,344,455、5,760,041、6,002,008和5,747,498及以下PCT公开文本:W098/14451、W098/50038、W099/09016和W099/24037。具体的小分子EGFR拮抗剂包括OSI-774 (CP-358774, 厄洛替尼, **TARCEVA<sup>®</sup>** (Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD183805 (CI1033, N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯酰胺二盐酸盐, Pfizer Inc.); ZD1839即吉非替尼 (**IRESSA<sup>®</sup>**, 4-(3'-氯-4'-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉, Zeneca); ZM105180 ((6-氨基-4-(3-甲基苯基)-氨基)-喹唑啉, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-苯基乙基)氨基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚); (R)-6-(4-羟基苯基)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶); CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔酰胺); EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹唑啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU5271; Pfizer); 双重EGFR/HER2酪氨酸激酶抑制剂, 例如拉帕替尼 (**TYKERB<sup>®</sup>**, GSK572016或N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[[2-甲基磺酰基)

乙基]氨基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

[0203] 化学治疗剂还包括“酪氨酸激酶抑制剂”，包括前面段落所描述的EGFR靶向药物；小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂，例如可得自Takeda的TAK165；CP-724,714，其为ErbB2受体酪氨酸激酶的口服选择性抑制剂(Pfizer and OSI)；双重HER抑制剂，例如EKB-569(可得自Wyeth)，其优先与EGFR结合，但是抑制HER2和EGFR过表达细胞；拉帕替尼(GSK572016；可得自Glaxo-SmithKline)，其为口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂；PKI-166(可得自Novartis)；泛HER抑制剂，例如canertinib(CI-1033；Pharmacia)；Raf-1抑制剂，例如可得自ISIS Pharmaceuticals的反义药物ISIS-5132，其抑制Raf-1信号传导；非HER靶向TK抑制剂，例如甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC<sup>®</sup>，可得自Glaxo SmithKline)；多靶点酪氨酸激酶抑制剂，例如舒尼替尼(SUTENT<sup>®</sup>，可得自Pfizer)；VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂，例如瓦他拉尼(PTK787/ZK222584，可得自Novartis/Schering AG)；MAPK细胞外调节激酶I抑制剂CI-1040(可得自Pharmacia)；喹唑啉类，例如PD153035即4-(3-氯苯氨基)喹唑啉；吡啶并嘧啶类；嘧啶并嘧啶类；吡咯并嘧啶类，例如CGP59326、CGP60261和CGP62706；吡唑并嘧啶类，4-(苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶类；姜黄素(二阿魏酰甲烷，4,5-二(4-氟苯氨基)邻苯二甲酰亚胺)；含有硝基噻吩部分的磷酸酪氨酸类；PD-0183805(Warner-Lambert)；反义分子(例如与HER编码核酸结合的那些反义分子)；喹喔啉类(美国专利5,804,396)；磷酸酪氨酸类(美国专利5,804,396)；ZD6474(Astra Zeneca)；PTK-787(Novartis/Schering AG)；泛HER抑制剂，例如CI-1033(Pfizer)；Affinitac(ISIS3521；Isis/Lilly)；甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC<sup>®</sup>)；PKI166(Novartis)；GW2016(Glaxo SmithKline)；CI-1033(Pfizer)；EKB-569(Wyeth)；Semaxinib(Pfizer)；ZD6474(AstraZeneca)；PTK-787(Novartis/Schering AG)；INC-1C11(Imclone)；雷帕霉素(西罗莫司，RAPAMUNE<sup>®</sup>)；或描述在以下任何专利公开文本中的化学治疗剂：美国专利5,804,396、W01999/09016(American Cyanamid)、W01998/43960(American Cyanamid)、W01997/38983(Warner Lambert)、W01999/06378(Warner Lambert)、W01999/06396(Warner Lambert)、W01996/30347(Pfizer, Inc)、W01996/33978(Zeneca)、W01996/3397(Zeneca)和W01996/33980(Zeneca)。

[0204] 化学治疗剂还包括地塞米松、干扰素、秋水仙碱、美托品、环孢菌素、两性霉素、甲硝唑、阿仑单抗、阿利维甲酸、别嘌呤醇、氨磷汀、三氧化二砷、天冬酰胺酶、活卡介苗、贝伐珠单抗、贝沙罗汀、克拉屈滨、氯法巴明、达比泊汀 $\alpha$ 、地尼白介素、右雷佐生、阿法依泊汀、厄洛替尼、非格司亭、乙酸组氨瑞林、替伊莫单抗、干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b、来那度胺、左旋咪唑、美司钠、甲氧沙林、诺龙、奈拉滨、诺菲妥珠单抗、奥普瑞白介素、帕利夫明、帕米膦酸、培加酶、培门冬酶、培非格司亭、培美曲塞二钠、普拉霉素、吡吩姆钠、奎纳克林、拉布立酶、沙莫司亭、替莫唑胺、VM-26、6-TG、托瑞米芬、维甲酸、ATRA、戊柔比星、唑来膦酸和唑来膦酸及其药用盐。

[0205] 化学治疗剂还包括氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、特戊酸替可的松、曲安奈德、曲安西龙醇、莫米松、安西奈德、布地奈德、地奈德、氟轻松、氟西奈德、倍他米松、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟可龙、氢化可的松-17-丁酸酯、氢化可的松-17-戊酸酯、二丙酸阿氯米松、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、泼尼卡酯、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他松-17-丙酸酯、己酸氟可龙、特戊酸氟可龙和醋酸氟泼尼定；免疫选择性抗

炎肽 (ImSAID), 例如苯丙氨酸-谷氨酰胺-甘氨酸 (FEG) 及其D-异构体 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); 抗风湿药物, 例如硫唑嘌呤、环孢菌素 (环孢霉素A)、D-青霉胺、金盐、羟氯喹、来氟米特、米诺环素、柳氮磺吡啶、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 阻断剂例如依那西普 (Enbrel)、英夫利昔单抗 (Remicade)、阿达木单抗 (Humira)、培舍珠单抗 (Cimzia)、戈利木单抗 (Simponi)、白细胞介素1 (IL-1) 阻断剂例如阿那白滞素 (Kineret)、T细胞共刺激阻断剂例如阿巴西普 (Orencia)、白细胞介素6 (IL-6) 阻断剂例如托珠单抗 (ACTEMERA<sup>®</sup>); 白细胞介素13 (IL-13) 阻断剂, 例如雷贝珠单抗; 干扰素 $\alpha$  (IFN) 阻断剂, 例如罗利珠单抗;  $\beta$ 7 整合素阻断剂, 例如rhumaB Beta7; IgE途径阻断剂, 例如抗M1引物; 分泌同源三聚体LTa3和膜结合异源三聚体LTa1/ $\beta$ 2阻断剂, 例如抗淋巴毒素 $\alpha$  (LTa); 放射性同位素 (例如At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>和Lu的放射性同位素); 各种研究性药剂, 例如thioplatin、PS-341、苯丁酸类、ET-18-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>或法尼基转移酶抑制剂 (L-739749、L-744832); 多酚类, 例如槲皮素、白藜芦醇、白皮杉醇、表没食子儿茶素没食子酸酯、茶黄素、黄烷醇类、原花青素类、桦木酸及其衍生物; 自噬抑制剂, 例如氯喹;  $\delta$ -9-四氢大麻酚 (屈大麻酚, MARINOL<sup>®</sup>);  $\beta$ -拉帕醌; 拉帕醇; 秋水仙碱; 桦木酸; 乙酰喜树碱、莨菪亭和9-氨基喜树碱; 鬼臼毒素; 替加氟 (UFTORAL<sup>®</sup>); 贝沙罗汀 (TARGRETIN<sup>®</sup>); 二膦酸盐, 例如氯膦酸盐 (例如BONEFOS<sup>®</sup>或OSTAC<sup>®</sup>)、依替膦酸盐 (DIDROCAL<sup>®</sup>)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐 (ZOMETA<sup>®</sup>)、阿仑膦酸盐 (FOSAMAX<sup>®</sup>)、帕米膦酸盐 (AREDIA<sup>®</sup>)、替鲁膦酸盐 (SKELID<sup>®</sup>) 或利塞膦酸盐 (ACTONEL<sup>®</sup>); 和表皮生长因子受体 (EGF-R); 疫苗, 例如THERATOPE<sup>®</sup>疫苗; 哌立福辛、COX-2抑制剂 (例如塞来考昔或依托考昔)、蛋白酶体抑制剂 (例如PS341); CCI-779; 替吡法尼 (R11577); 奥拉非尼、ABT510; Bcl-2抑制剂, 例如奥美林钠 (GENASENSE<sup>®</sup>); pixantrone; 法尼基转移酶抑制剂, 例如拉那非尼 (SCH6636, SARASAR<sup>™</sup>); 和上述任何药物的药用盐、酸或衍生物; 及上述两种或更多种药物的组合, 例如CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙组合疗法的缩写) 和FOLFOX (奥沙利铂 (ELOXATIN<sup>™</sup>) 与5-FU和亚叶酸组合治疗方案的缩写)。

[0206] 化学治疗剂还包括具有镇痛、解热和抗炎作用的非甾体抗炎药。NSAID包括环加氧酶的非选择性抑制剂。NSAID的具体实例包括阿司匹林; 丙酸衍生物, 例如布洛芬、非诺洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普嗪和萘普生; 乙酸衍生物, 例如吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、双氯芬酸; 烯醇酸衍生物, 例如吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈噁昔康、氯诺昔康和依索昔康; 芬那酸衍生物, 例如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸; 和COX-2抑制剂, 例如塞来考昔、依托考昔、鲁米考昔、帕瑞考昔、罗非考昔、罗非考昔和伐地考昔。NSAID可用于病症的症状缓解, 所述病症例如类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性关节病、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎、赖特综合征、急性痛风、痛经、转移性骨痛、头痛和偏头痛、术后疼痛、由于炎症和组织损伤而引起的轻度至中度疼痛、发热、肠梗阻和肾绞痛。

[0207] 化学治疗剂还包括针对阿尔茨海默病的治疗, 例如盐酸多奈哌齐和利伐斯的明; 针对帕金森病的治疗, 例如L-DOPA/卡比多巴、恩他卡朋、罗毗尼洛、普拉克索、溴隐亭、培高利特、trihexphenidyl和金刚烷胺; 用于治疗多发性硬化 (MS) 的药物, 例如 $\beta$ 干扰素 (例如



Avonex<sup>®</sup>和 Rebif<sup>®</sup>)、醋酸格拉默和米托蒽醌;针对哮喘的治疗,例如沙丁胺醇和孟鲁司特钠;用于治疗精神分裂症的药物,例如再普乐、维思通、思瑞康和氟哌啶醇;抗炎剂,例如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶;免疫调节剂和免疫抑制剂,例如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素、吗替麦考酚酯、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶;神经营养因子,例如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑和抗帕金森病剂;用于治疗心血管疾病的药物,例如 $\beta$ -阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸酯、钙通道阻断剂和他汀类;用于治疗肝病的药物,例如皮质类固醇、考来烯胺、干扰素和抗病毒剂;用于治疗血液病症的药物,例如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子;和用于治疗免疫缺陷病症的药物,例如 $\gamma$ 球蛋白。

[0208] 另外,化学治疗剂包括本文描述的任何化学治疗剂的药用盐、酸或衍生物及其中两种或更多种的组合。

[0209] 为了治疗炎症性疾病或自身免疫性疾病,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:甲氨蝶呤、托法替尼、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪、奥沙拉嗪、氯喹/羟氯喹、青霉胺、金硫苹果酸盐(肌内和口服)、硫唑嘌呤、秋水仙碱、皮质类固醇(口服、吸入和局部注射)、 $\beta$ 2肾上腺素受体激动剂(沙丁胺醇、特布他林、salmeteral)、黄嘌呤(茶碱、氨茶碱)、色甘酸盐/酯、奈多罗米、酮替芬、异丙托铵和氧托品、环孢菌素、FK506、雷帕霉素、吗替麦考酚酯、来氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮质类固醇(例如泼尼松龙)、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素能剂、通过促炎细胞因子例如TNF或IL-1干扰信号传导的药物(例如NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂)、IL-1转化酶抑制剂、T细胞信号传导抑制剂(例如激酶抑制剂)、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺吡啶、6-巯基嘌呤、血管紧张素转化酶抑制剂、可溶性细胞因子受体(例如可溶性p55或p75TNF受体和衍生物p75TNFRigG(依那西普)和p55TNFRigG(来那西普)、siL-1RI、siL-1RII、siL-6R)、抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13和TGF)、塞来考昔、叶酸、硫酸羟氯喹、罗非考昔、依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、托珠单抗、阿巴西普、蔡普生、伐地考昔、柳氮磺吡啶、甲泼尼龙、美洛昔康、醋酸甲泼尼龙、金硫苹果酸钠、阿司匹林、曲安奈德、萘磺酸丙氧酚/对乙酰氨基酚、叶酸、萘丁美酮、双氯芬酸、吡罗昔康、依托度酸、双氯芬酸钠、奥沙普嗪、盐酸羟考酮、重酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚、双氯芬酸钠/米索前列醇、芬太尼、阿那白滞素、盐酸曲马多、双水杨酯、舒林酸、氰钴胺/fa/吡多辛、对乙酰氨基酚、阿仑膦酸钠、泼尼松龙、可的松、倍他米松、硫酸吗啡、盐酸利多卡因、吡哆美辛、硫酸葡萄糖胺/软骨素、盐酸阿米替林、磺胺嘧啶、盐酸羟考酮、对乙酰氨基酚、盐酸奥洛他定、米索前列醇、蔡普生钠、奥美拉唑、环磷酰胺、利妥昔单抗、IL-1TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗IL-12、抗IL1S、BIRB-796、SCI0-469、VX-702、AMG-548、VX-740、罗氟司特、IC-485、CDC-801、S1P1激动剂(例如FTY720)、PKC家族抑制剂(例如Ruboxistaurin或AEB-071)或Mesopram。在某些实施方案中,式(I)的化合物或其药用盐可与甲氨蝶呤或来氟米特共同给药。在中度或重度类风湿关节炎病例中,式(I)的化合物或其药用盐可如上所述与环孢菌素和抗TNF抗体共同给药。式(I)的化合物或其药用盐也可与以下药物共同给药:布地奈德;表皮生长因子;皮质类固醇;环孢菌素、柳氮磺吡啶;对氨基水杨酸盐/酯;6-巯基嘌呤;硫唑嘌呤;甲硝唑;脂氧合酶抑制剂;美沙拉嗪;奥沙拉嗪;巴柳氮;抗氧化剂;血栓烷抑制剂;IL-1受体拮抗剂;抗IL-1单克隆抗体;抗IL-6单克隆抗体;生长因子;弹性蛋白酶抑制剂;吡啶基-咪唑化合物;针对



其它人细胞因子或生长因子(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF和PDGF)的抗体或拮抗剂;细胞表面分子(例如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69或CD90或其配体);甲氨蝶呤;环孢菌素;FK506;雷帕霉素;吗替麦考酚酯;来氟米特;NSAID(例如布洛芬);皮质类固醇(例如泼尼松龙);磷酸二酯酶抑制剂;腺苷激动剂;抗血栓形成剂;补体抑制剂;肾上腺素能剂;通过促炎细胞因子例如TNF或IL-1干扰信号传导的药物(例如NIK、IKK或MAP激酶抑制剂);IL-1转化酶抑制剂;TNF转化酶抑制剂;T细胞信号传导抑制剂例如激酶抑制剂;金属蛋白酶抑制剂;柳氮磺吡啶;硫唑嘌呤;6-巯基嘌呤;血管紧张素转化酶抑制剂;可溶性细胞因子受体(例如可溶性p55或p75TNF受体、siL-1RI、siL-1RII、siL-6R)和抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13或TGF)。

[0210] 为了治疗克罗恩病,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:TNF拮抗剂(例如抗TNF抗体)、D2E7(阿达木单抗)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP571、TNFR-Ig构建体(p75TNFRigG(依那西普))、p55TNFRigG(LENERCEPT™)抑制剂或PDE4抑制剂。

[0211] 为了治疗炎性肠病,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:皮质类固醇(例如布地奈德或地塞米松);柳氮磺吡啶、5-氨基水杨酸;奥沙拉嗪;干扰促炎细胞因子例如IL-1的合成或作用的药物(例如IL-1转化酶抑制剂或IL-1ra);T细胞信号传导抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂);6-巯基嘌呤;IL-11;美沙拉嗪;泼尼松;硫唑嘌呤;巯基嘌呤;英夫利昔单抗;甲泼尼龙琥珀酸钠;地诺芬酯/硫酸阿托品;盐酸洛哌丁胺;甲氨蝶呤;奥美拉唑;叶酸;环丙沙星/葡萄糖-水;重酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚;盐酸四环素;氟轻松;甲硝唑;硫柳汞/硼酸;考来烯胺/蔗糖;盐酸环丙沙星;硫酸苄砒碱;盐酸哌替啶;盐酸咪达唑仑;盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚;盐酸异丙嗪;磷酸钠;磺胺甲噁唑/甲氧苄啶;塞来考昔;聚卡波非;萘磺酸丙氧酚;氢化可的松;多维维生素剂;巴柳氮二钠;磷酸可待因/对乙酰氨基酚;盐酸考来维仑;氰钴胺;叶酸;左氧氟沙星;甲泼尼龙;那他珠单抗或干扰素- $\gamma$ 。

[0212] 为了治疗多发性硬化,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:皮质类固醇;泼尼松龙;甲泼尼龙;硫唑嘌呤;环磷酰胺;环孢菌素;甲氨蝶呤;4-氨基吡啶;替扎尼定;干扰素-1a(AVONEX®;Biogen);干扰素-1b(BETASERON®;Chiron/Berlex);干扰素-n3(Interferon Sciences/Fujimoto)、干扰素-(Alfa Wassermann/J&J)、干扰素1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)、聚乙二醇化干扰素2b(Enzon/Schering-Plough)、共聚物1(Cop-1;COPAXONE®;Teva Pharmaceutical Industries, Inc.);高压氧气;静脉用免疫球蛋白;克拉屈滨;针对其它人细胞因子或生长因子及其受体(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF或PDGF)的抗体或拮抗剂。

[0213] 为了治疗AIDS,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:细胞表面分子,例如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或其配体的抗体。式(I)的化合物或其药用盐也可与以下药物共同给药:甲氨蝶呤、环孢菌素、FK506、雷帕霉素、吗替麦考酚酯、来氟米特、S1P1激动剂、NSAID(例如布洛芬)、皮质类固醇(例如泼尼松龙)、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素能剂、通过促炎细胞因子例如TNF或IL-1干扰信号传导的药物(例如NIK、IKK、p38或MAP激酶

抑制剂)、IL-1转化酶抑制剂、TACE抑制剂、T细胞信号传导抑制剂(例如激酶抑制剂)、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、血管紧张素转化酶抑制剂、可溶性细胞因子受体(例如可溶性p55或p75TNF受体、siL-1RI、siL-1RII或siL-6R)或抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-13或TGF)。

[0214] 式(I)的化合物或其药用盐也可与以下药物共同给药:例如阿仑单抗、屈大麻酚、达克珠单抗、米托蒽醌、盐酸扎利罗登、氨吡啶、醋酸格拉默、那他珠单抗、sinnabidol、免疫因子NNS03、ABR-215062、AnergiX.MS、趋化因子受体拮抗剂、BBR-2778、calagualine、CPI-1189、LEM(用脂质体包裹的米托蒽醌)、THC.CBD(大麻素激动剂)、MBP-8298、mesopram(PDE4抑制剂)、MNA-715、抗IL-6受体抗体、neurovax、吡非尼酮、allotrap1258(RDP-1258)、sTNF-R1、他仑帕奈、特立氟胺、TGF- $\beta$ 2、替利莫肽、VLA-4拮抗剂(例如TR-14035、VLA4Ultrahaler或Antegran-ELAN/Biogen)、干扰素 $\gamma$ 拮抗剂或IL-4激动剂。

[0215] 为了治疗强直性脊柱炎,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:布洛芬、双氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吡罗昔康、双氯芬酸、塞来考昔、罗非考昔、柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、米诺环素、泼尼松、抗TNF抗体、D2E7(HUMIRA<sup>®</sup>)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP571、TNFR-Ig构建体、p75TNFRigG(ENBREL<sup>®</sup>)或p55TNFRigG(LENERCEPT<sup>®</sup>)。

[0216] 为了治疗哮喘,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:沙丁胺醇、沙美特罗/氟替卡松、孟鲁司特钠、丙酸氟替卡松、布地奈德、泼尼松、昔萘酸沙美特罗、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇/异丙托铵、泼尼松龙磷酸钠、曲安奈德、二丙酸倍氯米松、异丙托溴铵、阿奇霉素、醋酸吡布特罗、泼尼松龙、无水茶碱、甲泼尼龙琥珀酸钠、克拉霉素、扎鲁司特、富马酸福莫特罗、流感病毒疫苗、阿莫西林三水合物、氟尼缩松、色甘酸钠、盐酸非索非那定、氟尼缩松/薄荷醇、阿莫西林/克拉维酸盐、左氧氟沙星、愈创木酚甘油醚、地塞米松磷酸钠、盐酸莫西沙星、盐酸多西环素、愈创木酚甘油醚/d-甲吗啉、伪麻黄碱/cod/氯苯那敏、加替沙星、盐酸西替利嗪、糠酸莫米松、昔萘酸沙美特罗、苯佐那酯、头孢氨苄、pe/氢可酮/氯苯那敏、盐酸西替利嗪/伪麻黄碱、去氧肾上腺素/cod/异丙嗪、可待因/异丙嗪、头孢丙烯、地塞米松、愈创木酚甘油醚/伪麻黄碱、氯苯那敏/氢可酮、奈多罗米钠、硫酸特布他林、肾上腺素、甲泼尼龙、抗IL-13抗体或硫酸间羟异丙肾上腺素。

[0217] 为了治疗COPD,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:硫酸沙丁胺醇/异丙托铵、异丙托溴铵、沙美特罗/氟替卡松、沙丁胺醇、昔萘酸沙美特罗、丙酸氟替卡松、泼尼松、无水茶碱、甲泼尼龙琥珀酸钠、孟鲁司特钠、布地奈德、富马酸福莫特罗、曲安奈德、左氧氟沙星、愈创木酚甘油醚、阿奇霉素、二丙酸倍氯米松、盐酸左旋沙丁胺醇、氟尼缩松、头孢曲松钠、阿莫西林三水合物、加替沙星、扎鲁司特、阿莫西林/克拉维酸盐、氟尼缩松/薄荷醇、氯苯那敏/氢可酮、硫酸间羟异丙肾上腺素、甲泼尼龙、糠酸莫米松、伪麻黄碱/cod/氯苯那敏、醋酸吡布特罗、伪麻黄碱/氯雷他定、硫酸特布他林、噻托溴铵、(R,R)-福莫特罗、TgAAT、西洛司特或罗氟司特。

[0218] 为了治疗银屑病,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:卡泊三烯、丙酸氯倍他索、曲安奈德、丙酸卤倍他索、他扎罗汀、甲氨蝶呤、氟轻松、二丙酸倍他米松增强型、氟西奈德、阿维A、焦油香波、戊酸倍他米松、糠酸莫米松、酮康唑、普莫卡因/氟新诺龙、戊酸氢化可的松、氟氢缩松、脉、倍他米松、丙酸氯倍他索/润肤剂、丙酸氟替卡松、阿奇

霉素、氢化可的松、保湿配方、叶酸、地奈德、吡美莫司、煤焦油、二乙酸二氟拉松、叶酸依那西普、乳酸、甲氧沙林、he/bismuth subgal/znox/resor、醋酸甲泼尼龙、泼尼松、防晒剂、氯氟舒松、水杨酸、地蒽酚、特戊酸氯可托龙、煤提取物、煤焦油/水杨酸、煤焦油/水杨酸/硫、去羟米松、地西洋、润肤剂、氟轻松/润肤剂、矿物油/蓖麻油/na lact、矿物油/花生油、石油/肉豆蔻酸异丙酯、补骨脂素、水杨酸、皂/三溴沙仑、硫柳汞/硼酸、塞来考昔、英夫利昔单抗、环孢菌素、阿来法塞、依法利珠单抗、他克莫司、吡美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺吡啶、ABT-874或ustekinumab。

[0219] 为了治疗银屑病性关节炎,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:甲氨蝶呤、依那西普、罗非考昔、塞来考昔、叶酸、柳氮磺吡啶、萘普生、来氟米特、醋酸甲泼尼龙、吲哚美辛、硫酸羟氯喹、泼尼松、舒林酸、二丙酸倍他米松增强型、英夫利昔单抗、甲氨蝶呤、叶酸、曲安奈德、双氯芬酸、二甲基亚砷、吡罗昔康、双氯芬酸钠、酮洛芬、美洛昔康、甲泼尼龙、萘丁美酮、托美汀钠、卡泊三烯、环孢菌素、双氯芬酸钠/米索前列醇、氟轻松、硫酸葡糖胺、金硫苹果酸钠、重酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚、布洛芬、利塞膦酸钠、磺胺嘧啶、硫鸟嘌呤、伐地考昔、阿来法塞、D2E7 (阿达木单抗) 或依法利珠单抗

[0220] 为了治疗狼疮,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:NSAID(例如双氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡罗昔康或吲哚美辛);COX2抑制剂(例如塞来考昔、罗非考昔或伐地考昔);抗疟剂(例如羟氯喹);类固醇(例如泼尼松、泼尼松龙、布地奈德或地塞米松);细胞毒性剂(例如硫唑嘌呤、环磷酰胺、吗替麦考酚酯或甲氨蝶呤);PDE4抑制剂或嘌呤合成抑制剂(例如Cellcept<sup>®</sup>)。例如,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:柳氮磺吡啶、5-氨基水杨酸、奥沙拉嗪、Imuran<sup>®</sup>、干扰促炎细胞因子(例如IL-1)的合成、产生或作用的药物或半胱天冬酶抑制剂(例如IL-1转化酶抑制剂或IL-1ra)。

[0221] 式(I)的化合物或其药用盐也可与以下药物共同给药:T细胞信号传导抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂)或靶向于T细胞活化的分子(例如CTLA-4-IgG、抗B7家族抗体或抗PD-1家族抗体)。

[0222] 式(I)的化合物或其药用盐也可与以下药物共同给药:IL-11抗体、抗细胞因子抗体(例如fonotolizumab(抗IFN $\gamma$ 抗体))或抗受体抗体(例如抗IL-6受体抗体或针对B细胞表面分子的抗体)。

[0223] 式(I)的化合物或其药用盐也可与以下药物共同给药:LJP394(阿贝莫司)、消耗或灭活B细胞的药物(例如利妥昔单抗(抗CD20抗体)或lymphoto-B(抗BlyS抗体))、TNF拮抗剂(例如抗TNF抗体)、D2E7(阿达木单抗)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP571、TNFR-Ig构建体、p75TNFRigG(依那西普)或p55TNFRigG(LENERCEPT<sup>™</sup>)。

[0224] 式(I)的化合物或其药用盐也可与用于预防或治疗AIDS的一种或多种药物共同给药:HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、免疫调节剂或其它逆转录病毒药物。逆转录酶抑制剂的实例包括但不限于阿巴卡韦、阿德福韦、去羟肌苷、地拉夫定二匹酯、依法韦仑、恩曲他滨、拉米夫定、奈韦拉平、利匹韦林、司他夫定、替诺福韦、扎西他滨和齐多夫定。蛋白酶抑制剂的实例包括但不限于安普那韦、阿扎那韦、达瑞那韦、茚地那韦、福沙那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦和替拉诺韦。其它逆转录病毒药物的实例包括但不限于埃替格韦、恩夫韦肽、马拉维若和雷特格韦。

[0225] 为了治疗II型糖尿病、肝脂肪变性、胰岛素抵抗、代谢综合征或相关病症,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:胰岛素或经修饰以改善体内作用时长的胰岛素;刺激胰岛素分泌的药物,例如乙酰己胺、氯丙酰胺、格列本脲、格列美脲、格列吡嗪、格列齐特、格列吡脲、格列喹酮、瑞格列奈、那格列奈、妥拉磺脲或甲苯磺丁脲;作为胰高血糖素样肽激动剂的药物,例如艾塞那肽、利拉鲁肽或他司鲁肽;抑制二肽基肽酶IV的药物,例如维格列汀、西格列汀、沙格列汀、利格列汀、alogliptin或sempagliflozin;与过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 结合的药物,例如罗格列酮或吡格列酮;减小胰岛素抵抗的药物,例如二甲双胍;或减少小肠中葡萄糖吸收的药物,例如阿卡波糖、米格列醇或伏格列波糖。

[0226] 为了治疗急性肾病或慢性肾病,式(I)的化合物或其药用盐可与以下药物共同给药:多巴胺、利尿剂(例如呋塞米)、布美他尼、噻嗪类、甘露醇、葡萄糖酸钙、碳酸氢钠、沙丁胺醇、帕立骨化醇、度骨化醇、西那卡塞或甲基巴多索隆。

[0227] 可与载体材料组合以制备单一剂型的式(I)的化合物或其盐或本文公开的化合物或其盐和其它药物(在包含上述其它治疗剂的那些组合中)的量将随所治疗的宿主和具体的给药模式而变化。在某些实施方案中,将本发明组合物配制成可给药剂量为0.01-100mg/kg体重/天的本发明化合物。

[0228] 其它治疗剂和式(I)的化合物或本文公开的化合物可协同作用。因此,上述组合物中其它治疗剂的量可小于仅使用该治疗剂的单一疗法所需要的量或当使用较低的剂量时,在患者中可存在较少的副作用。在某些实施方案中,可在上述组合物中给药剂量为0.01-1,000 $\mu$ g/kg体重/天的其它治疗剂。

[0229] 本文提供在患有癌症的个体中延长对细胞毒性剂的响应的持续时间的方法,所述方法包括向所述个体给药(a)有效量的式(I)的化合物或其药用盐或本文公开的化合物或其药用盐和(b)有效量的细胞毒性剂。

[0230] 在任何方法的某些实施方案中,细胞毒性剂是靶向疗法。在某些实施方案中,靶向疗法是一种或多种EGFR拮抗剂、RAF抑制剂和/或PI3K抑制剂。

[0231] 在任何方法的某些实施方案中,靶向疗法是EGFR拮抗剂。在任何方法的某些实施方案中,EGFR拮抗剂是N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺和/或其药用盐。在某些实施方案中,EGFR拮抗剂是N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺。在某些实施方案中,EGFR拮抗剂是N-(4-(3-氟苄基氧基)-3-氯苯基)-6-(5-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)喹唑啉-4-胺二4-甲基苯磺酸盐或其药用盐(例如拉帕替尼)。

[0232] 在任何方法的某些实施方案中,靶向疗法是RAF抑制剂。在某些实施方案中,RAF抑制剂是BRAF抑制剂。在某些实施方案中,RAF抑制剂是CRAF抑制剂。在某些实施方案中,BRAF抑制剂是威罗菲尼。在某些实施方案中,RAF抑制剂是3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺或其药用盐(例如AZ628(CAS# 878739-06-1))。

[0233] 在任何方法的某些实施方案中,靶向疗法是PI3K抑制剂。

[0234] 在任何方法的某些实施方案中,细胞毒性剂是化学疗法。在任何方法的某些实施方案中,化学疗法是紫杉烷。在某些实施方案中,紫杉烷是紫杉醇。在某些实施方案中,紫杉烷是多西他赛。

[0235] 在任何方法的某些实施方案中,细胞毒性剂是铂剂。在某些实施方案中,铂剂是卡铂。在某些实施方案中,铂剂是顺铂。在任何方法的某些实施方案中,细胞毒性剂是紫杉烷和铂剂。在某些实施方案中,紫杉烷是紫杉醇。在某些实施方案中,紫杉烷是多西他赛。在某些实施方案中,铂剂是卡铂。在某些实施方案中,铂剂是顺铂。

[0236] 在任何方法的某些实施方案中,细胞毒性剂是长春花生物碱。在某些实施方案中,长春花生物碱是长春瑞滨。在任何方法的某些实施方案中,化学疗法是核苷类似物。在某些实施方案中,核苷类似物是吉西他滨。

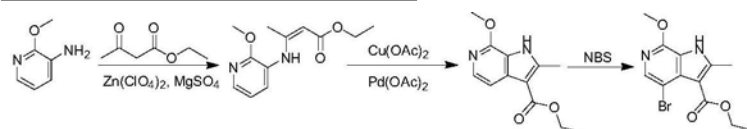
[0237] 在任何方法的某些实施方案中,细胞毒性剂是放射疗法。

[0238] 在任何方法的某些实施方案中,式(I)的化合物或其药用盐或本文公开的化合物或其药用盐与细胞毒性剂(例如靶向疗法、化学疗法和/或放射疗法)同时给药。在某些实施方案中,式(I)的化合物或其药用盐在细胞毒性剂(例如靶向疗法、化学疗法和/或放射疗法)前和/或与细胞毒性剂(例如靶向疗法、化学疗法和/或放射疗法)并行给药。

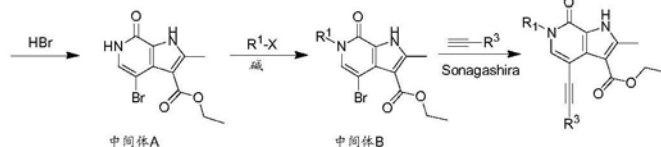
[0239] 实施例

[0240] 如以下实施例所述,在某些示例性实施方案中,化合物根据以下一般程序制备。应理解的是,虽然一般方法描述了本发明某些化合物的合成,但是以下一般方法和本领域技术人员已知的其它方法可应用于本文描述的所有化合物及这些化合物的亚类和每种。

[0241] 一般方案A(实施例1-99a/99b)

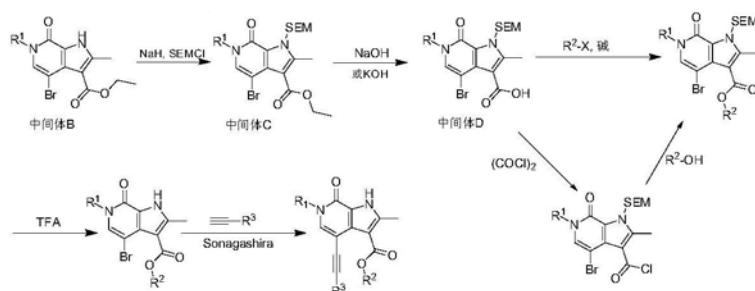


[0242]

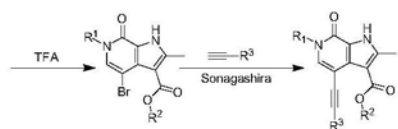


[0243] 根据上述方案制备代表性的式(I)的化合物。中间体A(如下所述制备)用各种R<sup>1</sup>-卤化物进行烷基化,得到中间体B,其在Sonogashira条件下在各种碱例如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺存在下用各种R<sup>3</sup>-炔处理,得到式(I)的化合物。

[0244] 一般方案B(实施例103-167)



[0245]

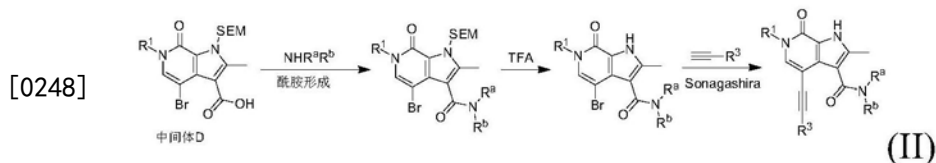


(Ia)

[0246] 根据上述方案制备代表性的式(Ia)的化合物。各种N-取代的衍生物中间体B(如一般方案A制备)在碱性条件下用2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯处理。对乙酯的水解暴露出羧酸,其用各种R<sup>2</sup>-卤化物处理,得到相应的酯。可替代地,酯如下制备:用各种R<sup>2</sup>-醇处理

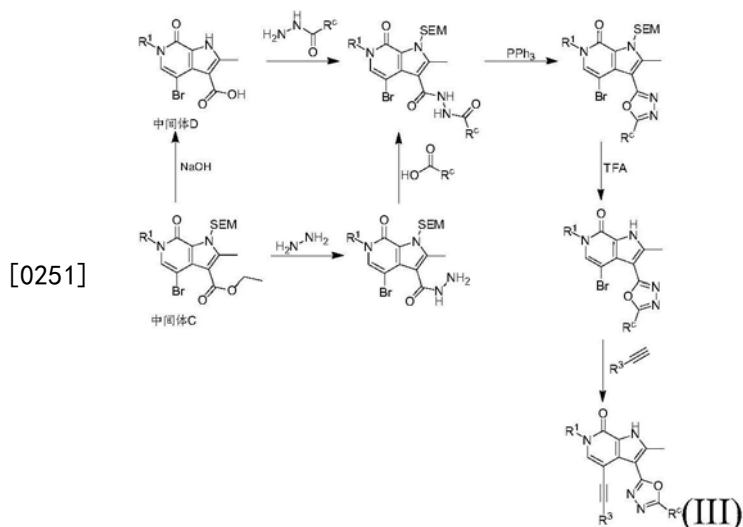
羧酰氯,然后水解除去2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基保护基。所得中间体在Sonagashira条件下用各种R<sup>3</sup>-炔处理,得到式(Ia)的化合物。

[0247] 一般方案C(实施例169-172)



[0249] 根据上述方案制备代表性的式(II)的化合物。使各种N-取代的衍生物中间体D(如一般方案B制备)与各种胺偶联,得到相应的酰胺,然后水解除去2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基保护基。所得中间体在Sonagashira条件下用各种R<sup>3</sup>-炔处理,得到式(II)的化合物。

[0250] 一般方案D(实施例172-196)



[0252] 根据上述方案制备代表性的式(III)的化合物。中间体C(如一般方案B制备)用水合肼处理,得到碳酰肼中间体,使其与各种羧酸偶联。在三苯基磷存在下进行环化,然后水解除去2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基保护基。所得中间体在Sonagashira条件下用各种R<sup>3</sup>-炔处理,得到式(III)的化合物。

[0253] 缩写列表

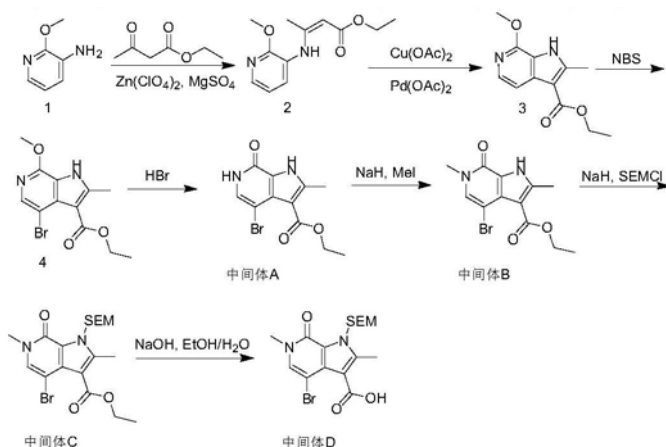
ACN	乙腈
Boc	叔丁氧基羰基
Br <sub>2</sub>	溴
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸铯
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DMAP	脱氧腺苷一磷酸
EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇

[0255]

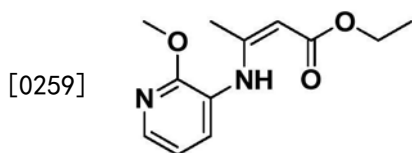
h	小时
HATU	N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐 N-氧化物
HCl	氯化氢
HPLC	高效液相色谱
H <sub>2</sub> O	水
HOBT	1-羟基苯并三唑
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钾
KOH	氢氧化钾
MgSO <sub>4</sub>	硫酸镁
MeOH	甲醇
N <sub>2</sub>	氮气
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
NaH	氢化钠
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钠
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸钠
NaOMe	甲醇钠
NaOH	氢氧化钠
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	亚硫酸钠
NH <sub>4</sub> Cl	氯化铵
NH <sub>4</sub> OH	氢氧化铵
n-BuLi	正丁基锂
PPh <sub>3</sub>	三苯基膦
SEM-Cl	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯
TBAF	四正丁基氟化铵
TEA	三乙胺
THF	四氢呋喃

[0256] 制备中间体A、B、C和D的一般程序

[0257]

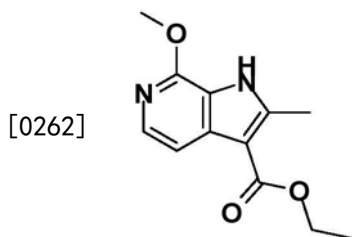


[0258] 步骤1: (Z)-3-((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)丁-2-烯酸乙酯



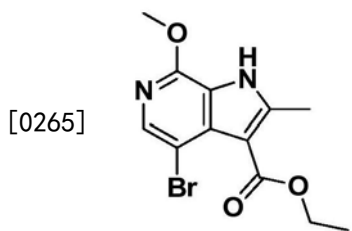
[0260] 将2-甲氧基吡啶-3-胺(100.0g,0.80mol)、3-氧代丁酸乙酯(136.3g,1.05mol)、高氯酸锌(II)六水合物(17.9g,0.05mol)和MgSO<sub>4</sub>(290.0g,2.42mol)于DCM(2.0L)中的混合物在环境温度搅拌15h。过滤后,减压浓缩滤液。粗产物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=19:1)纯化,得到标题化合物(113.3g,60%收率),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.88-7.87(m,1H),7.32-7.29(m,1H),6.84-6.81(m,1H),4.75(s,1H),4.19-4.12(m,2H),4.00(s,3H),2.04(s,3H),1.27(t,J=7.2Hz,3H)。

[0261] 步骤2:7-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯



[0263] 将(Z)-3-((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)丁-2-烯酸乙酯(50.0g,211.6mmol)、乙酸铜(II)(126.8g,634.9mmol)、乙酸钯(II)(2.38g,10.6mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(67.3g,634.9mmol)于DMF(1.0L)中的混合物加热至100℃保持15h。冷却至环境温度后,反应混合物用水(500mL)稀释且用EtOAc(3×1.0L)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=3:1)纯化,得到标题化合物(25.0g,51%收率),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.35(s,1H),7.74(d,J=6.0Hz,1H),7.43(d,J=5.6Hz,1H),4.28-4.23(m,2H),4.01(s,3H),2.63(s,3H),1.33(t,J=7.2Hz,3H)。

[0264] 步骤3:4-溴-7-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯

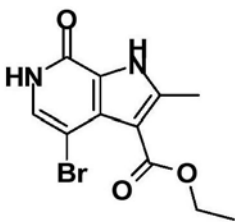


[0266] 在0℃向7-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(10.00g,42.69mmol)于DMF(100mL)中的溶液中加入乙酸钯(II)(48mg,0.21mmol)和NBS(8.36g,46.96mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌15h,然后用水(100mL)稀释。溶液用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=3:1)纯化,得到标题化合物(10.71g,80%收率),其为黄色固体。

[0267] 步骤4:4-溴-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯



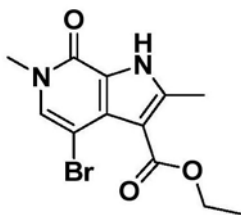
[0268]



[0269] 向4-溴-7-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(10.0g, 31.93mmol)于EtOH(100mL)中的溶液中加入溴化氢(40%水溶液,25mL,184.16mmol)。将反应混合物在80℃加热3h,然后冷却至环境温度且减压蒸发并残余物用水(100mL)稀释。过滤收集所得析出物,得到粗标题化合物(中间体A)(8.0g,84%收率),其为黄色固体。粗品不经进一步纯化即用于以下反应。

[0270] 步骤5:4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯

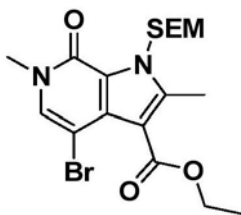
[0271]



[0272] 在0℃向4-溴-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(8.0g,26.75mmol)于DMF(100mL)中的溶液中分批加入NaH(60%于矿物油中,1.6g,40.13mmol)。将反应混合物搅拌30min,然后加入甲基碘(3.8g,26.75mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌1h,然后倒入水(50mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=1:1)纯化,得到标题化合物(中间体B)(7.50g,90%收率),其为黄色固体。LCMS M/Z (M+H) 312.8,314.8。

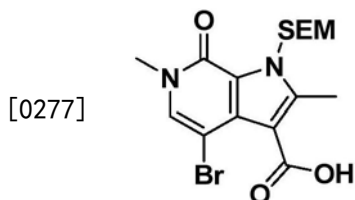
[0273] 步骤6:4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯

[0274]



[0275] 在0℃向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(7.50g,23.95mmol)于DMF(100mL)中的溶液中加入NaH(60%于矿物油中,1.50g,38.32mmol)。将反应混合物搅拌30min且加入SEM-Cl(6.69g,40.13mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1h,然后倒入水(50mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。粗产物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=4:1)纯化,得到标题化合物(中间体C)(7.30g,69%收率),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.51(s,1H),6.06(s,2H),4.39-4.33(m,2H),3.62-3.60(m,2H),3.57(s,3H),2.54(s,3H),1.43-1.37(m,3H),0.84(t,J=8.0Hz,2H),0.07(s,9H)。

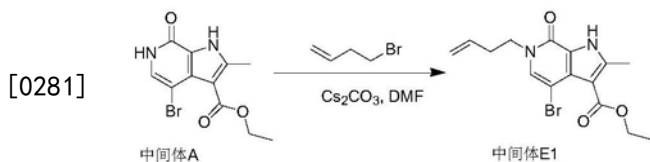
[0276] 步骤7:4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸



[0278] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(7.00g, 15.79mmol)于EtOH(50mL)中的溶液中加入NaOH水溶液(4N, 20mL, 80.00mmol)。将反应混合物在80℃加热15h。冷却后,通过加入HCl水溶液(1N)将混合物调节至pH 4-5。减压除去EtOH且将水溶液用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩,得到粗标题化合物(中间体D)(6.20g, 94%收率),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.51(s, 1H), 6.08(s, 2H), 3.63-3.58(m, 2H), 3.58(s, 3H), 2.58(s, 3H), 0.85(t, J=8.0Hz, 2H), 0.06(s, 9H)。

[0279] 制备中间体E1-E4的一般程序

[0280] 4-溴-6-(丁-3-烯-1-基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯



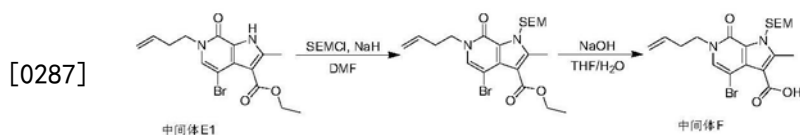
[0282] 向4-溴-2-甲基-7-氧代-1,6-二氢吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(17.00g, 56.83mmol)于DMF(250mL)中的溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(27.78g, 85.25mmol)和4-溴丁-1-烯(9.97g, 73.88mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌16h,然后过滤。减压浓缩滤液。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=2:1)纯化,得到标题化合物(中间体E1)(7.00g, 35%收率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.69(s, 1H), 7.57(s, 1H), 5.85-5.76(m, 1H), 5.04-4.98(m, 2H), 4.27-4.21(m, 2H), 4.05-4.01(m, 2H), 2.44-2.39(m, 5H), 1.30(t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 355。

[0283] 以与中间体E1类似的方式制备以下化合物

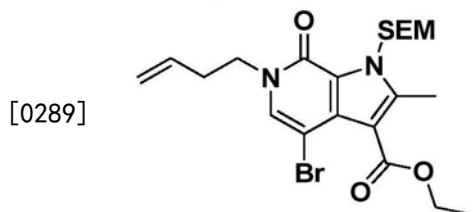
[0284] 实施例2-4

实施例	结构	化合物名称	m/z
E2		6-烯丙基-4-溴-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	339
E3		4-溴-6-(环丙基甲基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	353
E4		4-溴-6-乙基-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	327

[0286] 制备中间体F的一般程序

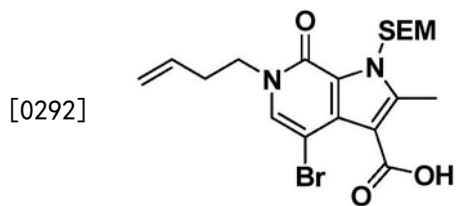


[0288] 步骤1: 4-溴-6-(丁-3-烯-1-基)-2-甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯



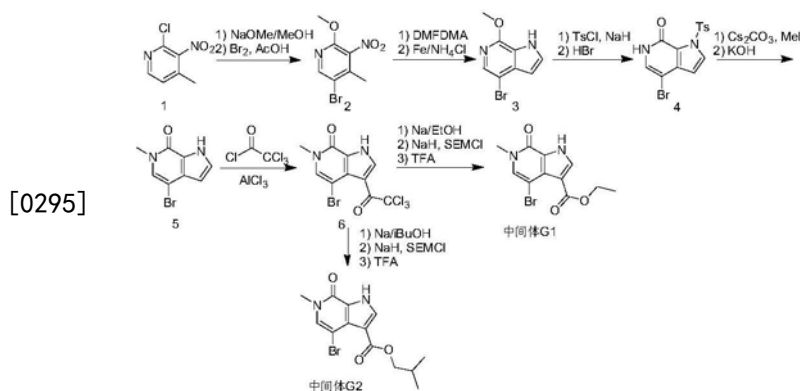
[0290] 在0℃向4-溴-6-(丁-3-烯-1-基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(中间件E1)(1.0g, 2.83mmol)于DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(60%于矿物油中, 170mg, 4.25mmol)。搅拌30min后, 加入SEM-Cl(708mg, 4.25mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌1h, 然后倒入冰水(10mL)中且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=4:1)纯化, 得到标题化合物(1.2g, 88%收率), 其为浅黄色固体。

[0291] 步骤2: 4-溴-6-(丁-3-烯-1-基)-2-甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸

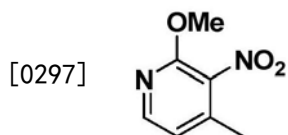


[0293] 向4-溴-6-(丁-3-烯-1-基)-2-甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(1.20g, 2.48mmol)于EtOH/H<sub>2</sub>O(10mL/10mL)中的溶液中加入NaOH(0.50g, 12.41mmol)。将反应混合物在80℃加热16h。减压蒸发EtOH且通过加入HCl水溶液(1N)将残余物调节至pH 5。溶液用EtOAc(3×50mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且减压浓缩, 得到粗标题化合物(中间件F)(1.00g, 88%收率), 其为白色固体。

[0294] 制备中间件G1-G2的一般程序

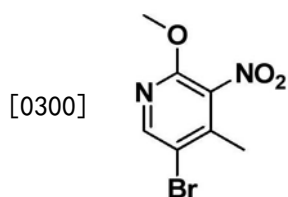


[0296] 步骤1: 2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶



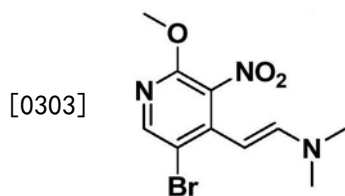
[0298] 将2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶 (250g, 1.45mol) 于MeOH (1.0L) 中的溶液经2h逐滴加到NaOMe (250g, 4.63mol) 于MeOH (850mL) 中的搅拌且冷却 (0℃) 的溶液中。将反应混合物加热至回流温度保持23h。将混合物在减压下部分浓缩且通过加入水 (1.5L) 淬灭, 过滤收集所得固体, 用水洗涤且真空干燥, 得到标题化合物 (250g, 100% 收率), 其为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

[0299] 步骤2: 5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶



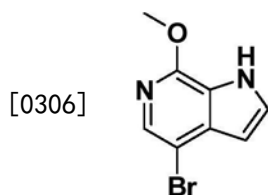
[0301] 在环境温度将乙酸钠 (365g, 5.37mol) 加到2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶 (250g, 1.49mol) 于乙酸 (1.5L) 中的搅拌的溶液中, 然后加入溴 (639g, 4.00mol) 且将反应混合物在80℃加热12h。然后通过加入10%NaOH水溶液 (1.5L) 和饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液 (1.5L) 将混合物淬灭。过滤收集所得固体且用水洗涤, 真空干燥, 得到标题化合物 (302g, 82.2% 收率), 其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.25 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

[0302] 步骤3: 2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙烯胺



[0304] 将N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇 (600mL) 缓慢加到5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶 (134g, 0.54mol) 于DMF (1.1L) 中的搅拌且加热 (80℃) 的溶液中。将混合物在95℃加热5h。将反应混合物冷却至环境温度并倒入冰冷的水 (3L) 中。过滤收集所得红色固体, 用水洗涤且真空干燥, 得到标题化合物 (167g, 100% 收率), 其为微红色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.24 (s, 1H), 7.05 (d, J=13.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.80 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (s, 6H)。

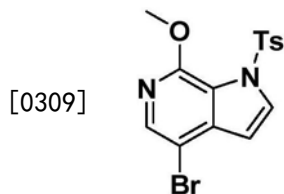
[0305] 步骤4: 4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶



[0307] 将2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙烯胺 (50.0g, 165mmol)、铁粉 (50.0g, 893mmol) 和NH<sub>4</sub>Cl (50.0g, 943mmol) 于MeOH/H<sub>2</sub>O (1900/250mL) 中的混合物加热至回流温度保持7h。将反应混合物趁热过滤且滤饼用MeOH (3×200mL) 洗涤。将合并的滤液

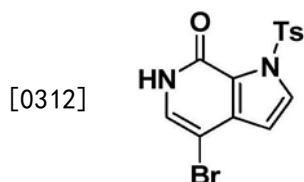
减压浓缩且所得残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=5:1)纯化,得到粗产物。粗品用ACN洗涤,得到标题化合物(37.4g,99.5%收率),其为浅棕色固体。LCMSM/Z (M+H) 226.7,228.7。

[0308] 步骤5:4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶



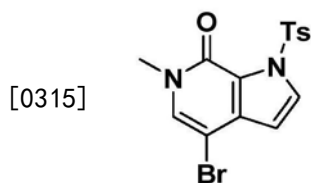
[0310] 将4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(34.3g,0.15mol)于THF(700mL)中的溶液加到NaH(60%,19.2g,0.48mol)于THF(700mL)中的搅拌且冷却(0℃)的溶液中。将反应混合物在环境温度搅拌1h,然后再次冷却至0℃,然后加入对甲苯磺酰氯(38.0g,0.20mol)于THF(700mL)中的溶液。将反应混合物在环境温度搅拌2h。通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(1.0L)将混合物淬灭,然后用EtOAc(3×600mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物用ACN洗涤,得到标题化合物(51.2g,88.9%收率),其为棕色固体。该粗品不经进一步纯化即用于下一步。

[0311] 步骤6:4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



[0313] 将溴化氢(40%水溶液,1.1L)加到4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(102.5g,0.27mol)于EtOH(200mL)中的溶液中。将反应混合物在90℃加热2h。将混合物冷却至0℃且将所得白色固体过滤收集。固体用水洗涤并干燥,得到标题化合物(87.5g,88.6%收率),其为浅棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ11.48(s,1H),8.01(d,J=3.6Hz,1H),8.90(d,J=8.0Hz,2H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.32(s,1H),6.57(d,J=3.2Hz,1H),2.34(s,3H)。

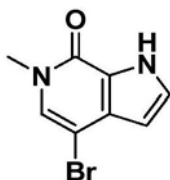
[0314] 步骤7:4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



[0316] 向4-溴-1-(对甲苯基磺酰基)-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(6.00g,16.34mmol)于二噁烷(120mL)中的溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.65g,32.68mmol)和甲基碘(6.15g,43.30mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌1h,然后通过加入水(300mL)淬灭。过滤收集所得析出物,用水洗涤(100mL)且真空干燥,得到粗标题化合物(6.00g,96%收率),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 381。

[0317] 步骤8:4-溴-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

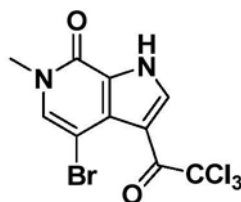
[0318]



[0319] 向4-溴-6-甲基-1-(对甲基磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(6.00g, 15.74mmol)于MeOH(120mL)中的溶液中加入KOH(4.41g, 78.69mmol)于水(24mL)中的溶液。将混合物在70℃加热30min,然后减压浓缩。残余物用水(60mL)稀释。过滤收集所得析出物,用水(50mL)洗涤且真空干燥,得到粗标题化合物(3.57g, 100%收率),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 229。

[0320] 步骤9:4-溴-6-甲基-3-(2,2,2-三氯乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

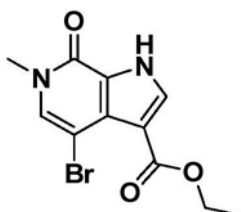
[0321]



[0322] 向4-溴-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(3.57g, 15.85mmol)于DCM(200mL)中的溶液中分批加入氯化铝(12.68g, 95.12mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌10min且加入2,2,2-三氯乙酰氯(11.54g, 63.44mmol)。将反应混合物在60℃加热8h,然后冷却至环境温度。将混合物缓慢加到冰水(100mL)中,然后分离各相。水层用DCM(2×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩,得到标题化合物(4.00g, 68%收率),其为灰白色固体。

[0323] 步骤10a:4-溴-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯

[0324]



[0325] 向乙醇钠(来自0.18g钠, 8.06mmol)于EtOH(10mL)中的溶液中加入4-溴-6-甲基-3-(2,2,2-三氯乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(1.00g, 2.69mmol)。将混合物在环境温度搅拌2h,然后减压浓缩。残余物用水(30mL)稀释且用EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩,得到粗化合物,其为棕色固体。

[0326] 步骤10b:4-溴-6-甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯

[0327] 将粗4-溴-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯溶解于DMF(15mL)中且加入NaH(60%于矿物油中, 0.19g, 8.06mmol)。搅拌10min后,逐滴加入SEM-Cl(1.34g, 8.06mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌1h,然后通过加入水(30mL)淬灭。溶液用EtOAc(3×30mL)萃取且合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=4:1)纯化,得到4-溴-6-甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(580mg, 50%收率(经两步)),其

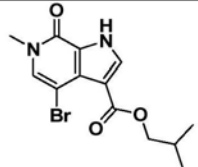
为淡黄色油状物。

[0328] 步骤10c:

[0329] 将4-溴-6-甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(200mg, 0.47mmol)溶解于DCM(3mL)中且加入2,2,2-三氟乙酸(3mL)。将反应混合物在环境温度搅拌10h,然后减压浓缩。将残余物溶解于THF(20mL)中且加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(500mg)。将反应混合物在环境温度搅拌10min且过滤。减压浓缩滤液。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=4:1)纯化,得到标题化合物(中间体G1)(139mg, 100%收率),其为棕色固体。

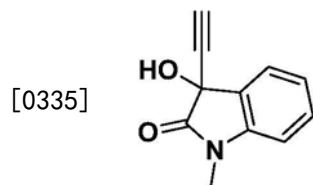
[0330] 以与中间体G1类似的方式通过在步骤10中用异丁醇钠代替乙醇钠制备化合物G2。

[0331] 实施例G2

实施例	结构	化合物名称	m/z
[0332] G2		4-溴-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丁酯	327

[0333] 制备炔丙基醇试剂H1-H44的一般程序

[0334] 实施例H1: 3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吲哚啉-2-酮

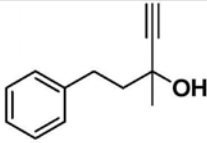
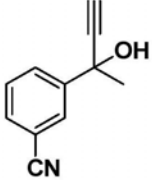
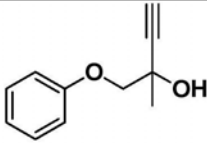
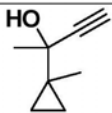
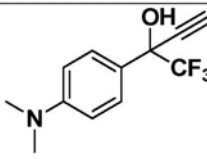


[0336] 在0℃向1-甲基吲哚啉-2,3-二酮(1-甲基靛红)(0.25g, 1.54mmol)于THF(10mL)中的溶液中逐滴加入0.5M乙炔基溴化镁的THF溶液(3.08mL, 1.54mmol)。将反应混合物缓慢升温至环境温度且搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液中,然后用EtOAc(2×100mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩,得到外消旋的标题化合物(H1)(213mg, 74%收率),其为灰白色固体。LCMS M/Z (M-OH) 170, (M+Na) 210。

[0337] 以与实施例H1类似的方式制备以下化合物:

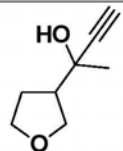
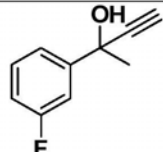
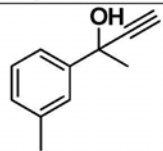
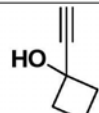
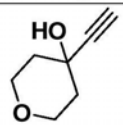
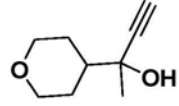
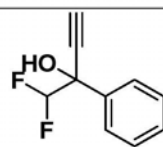
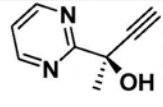
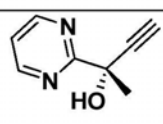
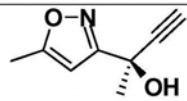
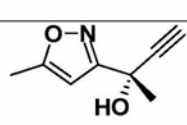
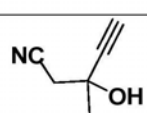
[0338] 实施例H2-H24

[0339]

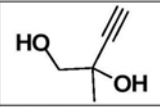
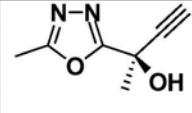
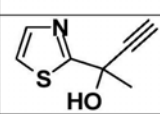
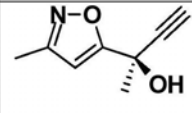
实施例	结构	化合物名称	NMR
H2		3-甲基-5-苯基戊-1-炔-3-醇	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.31-7.25(m, 2H), 7.21-7.15(m, 3H), 5.41(s, 1H), 3.29(s, 1H), 2.78-2.70(m, 2H), 1.84-1.77(m, 2H), 1.41(s, 3H)。
H3		3-(2-羟基丁-3-炔-2-基)苯甲腈	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.93-7.87(m, 2H), 7.78-7.74(m, 1H), 7.59(t, J=7.6Hz, 1H), 3.61(s, 1H), 2.64(s, 1H), 1.64(s, 3H)。
H4		2-甲基-1-苯氧基丁-3-炔-2-醇	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.34-7.27(m, 2H), 7.02-6.93(m, 3H), 4.07-4.03(m, 1H), 3.96-3.91(m, 1H), 3.03(s, 1H), 2.50(s, 1H), 1.62(s, 3H)。
H5		2-(1-甲基环丙基)丁-3-炔-2-醇	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 2.36(s, 1H), 2.04(s, 1H), 1.51(s, 3H), 1.15(s, 3H), 0.85-0.74(m, 2H), 0.30-0.26(m, 2H)。
H6		2-(4-(二甲基氨基)苯基)-1,1,1-三氟丁-3-炔-2-醇	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.62-7.57(m, 2H), 6.76-6.71(m, 2H), 3.15-3.10(m, 1H), 2.98(s, 6H), 2.81(s, 1H)。



[0340]

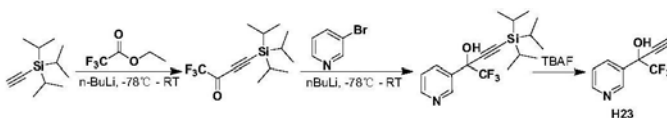
H7		2-(四氢呋喃-3-基)丁-3-炔-2-醇	$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$ 3.93-3.75(m, 4H), 2.52-2.46(m, 2H), 2.04-1.84(m, 3H), 1.51-1.46(m, 3H)。
H8		2-(3-氟苯基)丁-3-炔-2-醇	$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$ 7.45-7.32(m, 3H), 7.02-6.98(m, 1H), 2.69(s, 1H), 2.63(s, 1H), 1.77(s, 3H)。
H9		2-(间甲苯基)丁-3-炔-2-醇	$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta$ 7.47-7.44(m, 2H), 7.28-7.23(m, 1H), 7.12(d, J=7.6Hz, 1H), 2.67(s, 1H), 2.44(s, 1H), 2.38(s, 3H), 1.78(s, 3H)。
H10		1-乙炔基环丁醇	无数据
H11		4-乙炔基四氢-2H-吡喃-4-醇	无数据
H12		2-(四氢-2H-吡喃-4-基)丁-3-炔-2-醇	无数据
H13		1,1-二氟-2-苯基丁-3-炔-2-醇	无数据
H14		(R)-2-(吡啶-2-基)丁-3-炔-2-醇	描述在 WO2013120980(A1)中
H15		(S)-2-(吡啶-2-基)丁-3-炔-2-醇	描述在 WO2013120980(A1)中
H16		(R)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇	描述在 WO2013120980(A1)中
H17		(S)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇	描述在 WO2013120980(A1)中
H18		3-羟基-3-甲基戊-4-炔腈	描述在 WO2013120980(A1)中

[0341]

H19		2-甲基丁-3-炔-1,2-二醇	描述在 WO2013120980(A1)中
H20		(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇	描述在 WO2013120980(A1)中
H21		2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇	描述在 WO2013120980(A1)中
H22		(R)-2-(3-甲基异噁唑-5-基)丁-3-炔-2-醇	描述在 WO2013120980(A1)中

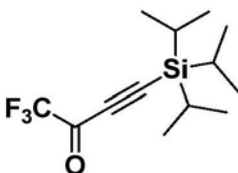
[0342] 实施例H23:1,1,1-三氟-2-(吡啶-3-基)丁-3-炔-2-醇

[0343]



[0344] 步骤1:1,1,1-三氟-4-(三异丙基甲硅烷基)丁-3-炔-2-酮

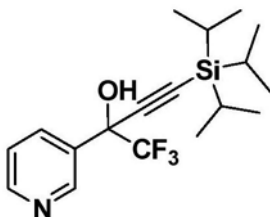
[0345]



[0346] 在-78℃向乙炔基三异丙基甲硅烷(4.50g,24.67mmol)于THF(20mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.5M,9.9mL,24.67mmol)。将混合物在-78℃搅拌1h,然后加入2,2,2-三氟乙酸乙酯(5.26g,37.01mmol)。将反应混合物升温至环境温度且搅拌16h。反应通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30mL)淬灭且用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。粗产物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=20:1)纯化,得到标题化合物(5.00g,73%收率),其为无色油状物。

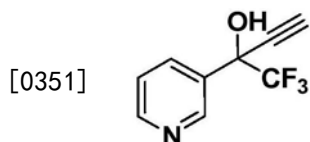
[0347] 步骤2:1,1,1-三氟-2-(吡啶-3-基)-4-(三异丙基甲硅烷基)丁-3-炔-2-醇

[0348]



[0349] 在-78℃向3-溴吡啶(300mg,1.90mmol)于THF(10mL)中的溶液中加入n-BuLi于THF中的溶液(2.5M,0.8mL,2.00mmol)。将混合物在-78℃搅拌0.5h,然后加入1,1,1-三氟-4-(三异丙基甲硅烷基)-丁-3-炔-2-酮(793mg,2.85mmol)于THF(3mL)中的溶液。将反应混合物在环境温度搅拌2h,然后通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)淬灭。混合物用EtOAc(2×20mL)萃取。合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。粗产物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=100:1至3:1)纯化,得到标题化合物(300mg,44%收率),其为无色油状物。

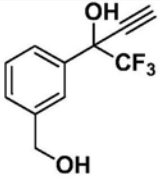
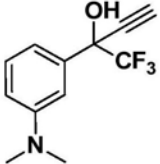
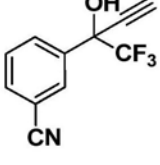
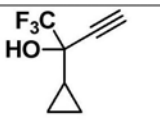
[0350] 步骤3:1,1,1-三氟-2-(吡啶-3-基)丁-3-炔-2-醇



[0352] 向1,1,1-三氟-2-(3-吡啶基)-4-三异丙基甲硅烷基-丁-3-炔-2-醇(300mg, 0.84mmol)于THF(10mL)中的溶液中加入四丁基氟化铵(439mg, 1.68mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌2h,然后减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=1:1)纯化,得到标题化合物(H23)(120mg, 71%收率),其为黄色油状物。

[0353] 以与实施例H23类似的方式制备以下化合物:

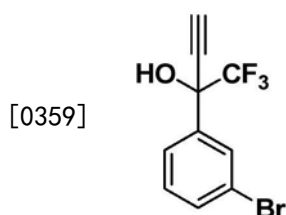
[0354] 实施例H24-H26

实施例	结构	化合物名称	NMR
H24		1,1,1-三氟-2-(3-(羟基甲基)苯基)丁-3-炔-2-醇	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ 7.74(s, 1H), 7.69-7.67(m, 1H), 7.43-7.40(m, 2H), 4.72(s, 2H), 3.89(s, 1H), 2.82(s, 1H), 2.12-2.08(m, 1H)。
H25		2-(3-(二甲基氨基)苯基)-1,1,1-三氟丁-3-炔-2-醇	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ 7.25-7.23(m, 1H), 7.06(d, J=6.8Hz, 2H), 6.77-6.75(m, 1H), 3.06(s, 1H), 2.95(s, 6H), 2.78(s, 1H)。
H26		3-(1,1,1-三氟-2-羟基丁-3-炔-2-基)苯甲腈	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ 8.06(s, 1H), 8.00(d, J=7.6Hz, 1H), 7.71(d, J=7.6Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.55(s, 1H), 2.88(s, 1H)。
H27		2-环丙基-1,1,1-三氟丁-3-炔-2-醇	无数据

[0356] 实施例H28:2-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1,1,1-三氟丁-3-炔-2-醇



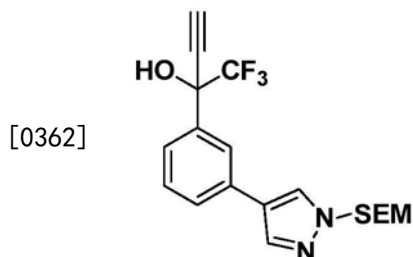
[0358] 步骤1:2-(3-溴苯基)-1,1,1-三氟丁-3-炔-2-醇



[0360] 在0℃向1-(3-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酮(1.00g, 3.95mmol)于THF(10mL)中的溶液中加入乙炔基溴化镁(0.5M于THF中, 19.7mL, 9.85mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌

16h,然后通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)和水(10mL)淬灭。混合物用EtOAc (2×30mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩,得到粗标题化合物(1.00g,91%收率),其为棕色油状物。

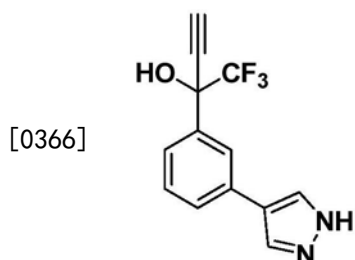
[0361] 步骤2:1,1,1-三氟-2-(3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)丁-3-炔-2-醇



[0363] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.00g, 5.15mmol)于DMF(20mL)中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.07g,7.73mmol)和(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基甲硅烷(1.03g,6.18mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌16h,然后用水(20mL)稀释。混合物用EtOAc(2×30mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩,得到粗4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(1.00g,60%收率),其为黄色油状物。

[0364] 将2-(3-溴苯基)-1,1,1-三氟丁-3-炔-2-醇(500mg,1.79mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(872mg,2.69mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.17g,3.58mmol)和1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(66mg,0.09mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(5mL/1mL)中的混合物在微波条件下在110℃加热0.5h。除去溶剂且粗残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=4:1)纯化,得到标题化合物(300mg,42%收率),其为无色油状物。

[0365] 步骤3:2-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1,1,1-三氟丁-3-炔-2-醇



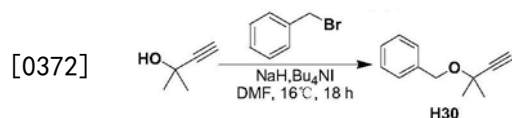
[0367] 向1,1,1-三氟-2-(3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)丁-3-炔-2-醇(300mg,0.76mmol)于DCM(3mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在环境温度搅拌3h,然后减压浓缩。将残余物溶解于MeOH(10mL)中且通过加入固体K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>调节至pH 7-8。固体通过过滤除去且将滤液减压浓缩,得到粗标题化合物(H28)(200mg,99%收率),其为白色固体。

[0368] 以与实施例H28类似的方式制备以下化合物:

[0369] 实施例H29

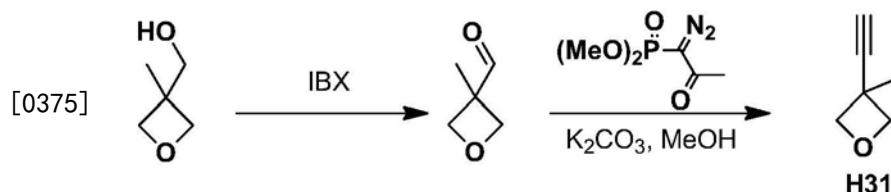
实施例	结构	化合物名称
[0370] H29		2-(3-(1H-吡唑-3-基)苯基)-1,1,1-三氟丁-3-炔-2-醇

[0371] 实施例H30: (((2-甲基丁-3-炔-2-基)氧基)甲基)苯

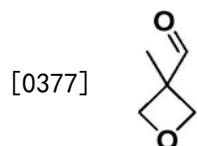


[0373] 在0℃向2-甲基丁-3-炔-2-醇(2.00g, 23.78mmol)于THF(100mL)中的溶液中加入NaH(60%, 1.05g, 26.15mmol)。将混合物在环境温度搅拌1h, 然后加入四丁基碘化铵(0.35g, 0.95mmol)和苄基溴(4.88g, 28.53mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌18h且通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)淬灭。减压蒸发溶剂且残余物用EtOAc(100mL)稀释。溶液用水(3×100mL)和盐水(100mL)洗涤且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚: EtOAc=10:1)纯化, 得到标题化合物(H30)(2.40g, 57%收率), 其为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.39–7.32(m, 5H), 4.65(s, 2H), 2.45(s, 1H), 1.57(s, 6H)。

[0374] 实施例H31: 3-乙炔基-3-甲基氧杂环丁烷

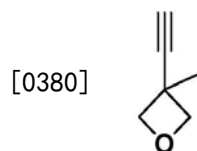


[0376] 步骤1: 3-甲基氧杂环丁烷-3-甲醛



[0378] 向(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲醇(6.00g, 58.75mmol)于ACN(300mL)中的溶液中加入2-碘氧基苯甲酸(19.74g, 70.50mmol)。将反应混合物加热至回流温度保持2h。将反应混合物冷却至环境温度, 然后用ACN(200mL)稀释且过滤。将滤液减压浓缩, 得到粗标题化合物(5.00g, 85%收率), 其为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.93(s, 1H), 4.86(d, J=6.4Hz, 2H), 4.49(d, J=6.4Hz, 2H), 1.46(s, 3H)。

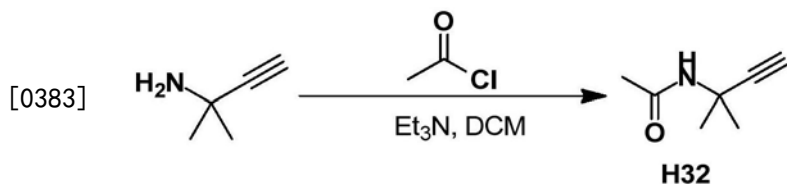
[0379] 步骤2: 3-乙炔基-3-甲基氧杂环丁烷



[0381] 在0℃向3-甲基氧杂环丁烷-3-甲醛(3.00g, 29.97mmol)于MeOH(100mL)中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20.71g, 149.83mmol)和1-重氮基-1-二甲氧基磷酰基-丙-2-酮(6.04g, 31.46mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌2h且过滤。滤液用水(300mL)稀释且用叔丁基甲基醚(3×150mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩, 得到粗标题化合物(H31)(700mg, 24%收

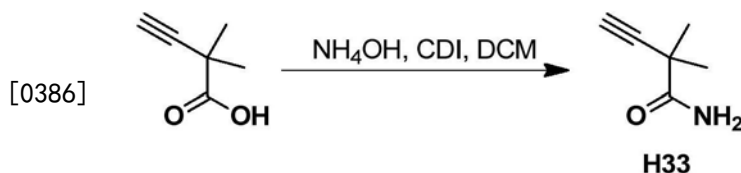
率), 其为黄色油状物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.82 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 4.84 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.37 (s, 1H), 1.62 (s, 3H)。

[0382] 实施例H32:N-(2-甲基丁-3-炔-2-基)乙酰胺



[0384] 在0℃向2-甲基丁-3-炔-2-胺(500mg, 6.01mmol)于DCM(10mL)中的溶液中加入TEA(910mg, 9.02mmol)和乙酰氯(470mg, 6.01mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌0.5h。然后反应混合物用DCM(10mL)稀释且用水(2×10mL)洗涤。有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=3:1)纯化, 得到标题化合物(H32)(500mg, 66%收率), 其为白色固体。

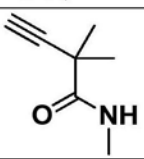
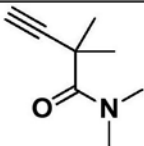
[0385] 实施例H33:2,2-二甲基丁-3-炔酰胺



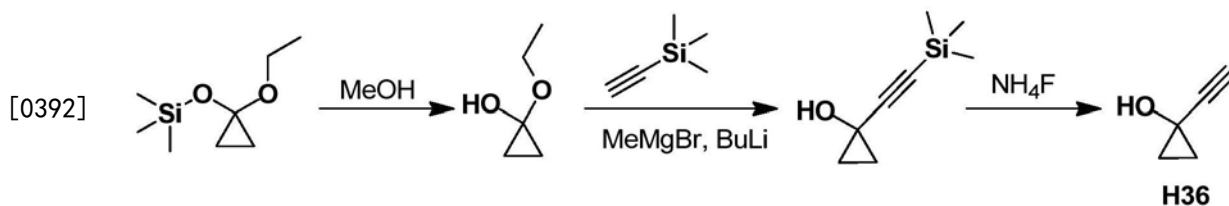
[0387] 向2,2-二甲基丁-3-炔酸(0.80g, 7.14mmol)于DCM(10mL)中的溶液中加入1,1'-羰基二咪唑(1.50g, 9.28mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌0.5h, 然后加入氨水(3mL)。将反应混合物再搅拌3h且用DCM(15mL)稀释。有机层用水(20mL)洗涤, 经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且减压浓缩, 得到粗标题化合物(H33)(0.50g, 63%收率), 其为无色油状物。

[0388] 以与实施例H33类似的方式制备以下化合物:

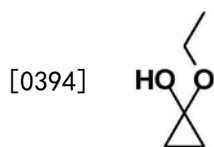
[0389] 实施例H34-H35

实施例	结构	化合物名称
H34		N,2,2-三甲基丁-3-炔酰胺
H35		N,N,2,2-四甲基丁-3-炔酰胺

[0391] 实施例H36:1-乙炔基环丙醇

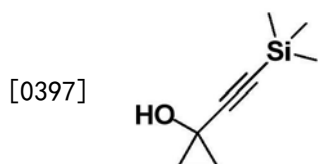


[0393] 步骤1:1-乙氧基环丙醇



[0395] 将(1-乙氧基环丙基)氧基-三甲基甲硅烷(12mL, 59.60mmol)于MeOH(10mL)中的溶液在环境温度搅拌21h。减压蒸发溶剂,得到粗标题化合物(5.60g, 92%收率),其为无色油状物。

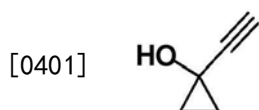
[0396] 步骤2: 1-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)环丙醇



[0398] 在0℃向甲基溴化镁(48mmol)于THF(60mL)中的溶液中逐滴加入1-乙氧基环丙醇(4.90g, 48mmol)于THF(30mL)中的溶液。将反应混合物搅拌1h。

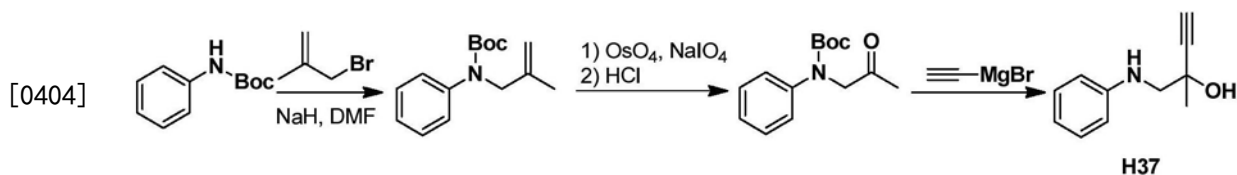
[0399] 在-78℃向(三甲基甲硅烷基)乙炔(5.20g, 53mmol)于THF(50mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.5M, 22mL, 55mmol)。在0℃将所得[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]锂加到溴化镁1-乙氧基环丙醇化物的溶液中。将反应混合物在40℃加热17h,然后通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(60mL)淬灭且用EtOAc(2×80mL)萃取。合并的有机层用水(2×80mL)洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩,得到粗标题化合物(6.00g, 74%收率),其为无色油状物。

[0400] 步骤3: 1-乙炔基环丙醇

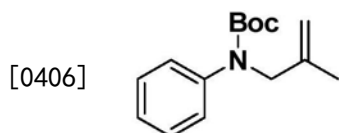


[0402] 向氟化铵(2.20g, 60mmol)于MeOH/H<sub>2</sub>O(30mL/10mL)中的溶液中加入1-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]环丙醇(4.00g, 26mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌36h,然后倒入水(50mL)中且用异丙基醚(3×30mL)萃取。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩至20mL,得到粗标题化合物(H36)的溶液。该溶液不经进一步纯化即用于下一步。

[0403] 实施例H37: 2-甲基-1-(苯基氨基)丁-3-炔-2-醇



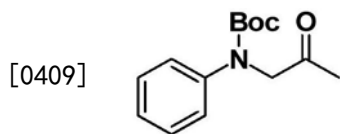
[0405] 步骤1: (2-甲基烯丙基)(苯基)氨基甲酸叔丁酯



[0407] 在0℃向苯基氨基甲酸叔丁酯(5.20g, 26.91mmol)于THF(60mL)中的溶液中加入NaH(60%, 2.15g, 53.82mmol)。将混合物搅拌30min,然后加入3-溴-2-甲基丙-1-烯(11.00g, 81.48mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌12h。反应通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30mL)淬灭且用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油

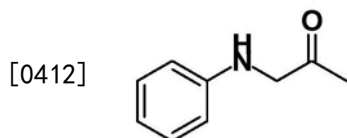
醚:EtOAc=3:1) 纯化,得到标题化合物(4.60g,69%收率),其为白色固体。

[0408] 步骤2:(2-氧代丙基)(苯基)氨基甲酸叔丁酯



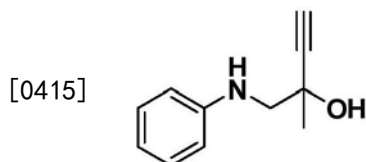
[0410] 向(2-甲基烯丙基)(苯基)氨基甲酸叔丁酯(4.50g,18.22mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(50mL/20mL)中的溶液中加入高碘酸钠(15.57g,72.78mmol)和四氧化锇(0.19g,0.73mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌12h,然后用水(50mL)稀释。混合物用EtOAc(2×100mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=3:1)纯化,得到标题化合物(3.80g,84%收率),其为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.34-7.29(m,2H),7.27-7.22(m,2H),7.21-7.16(m,1H),4.34(s,2H),2.17(s,3H),1.43(s,9H)。

[0411] 步骤3:1-(苯基氨基)丙-2-酮



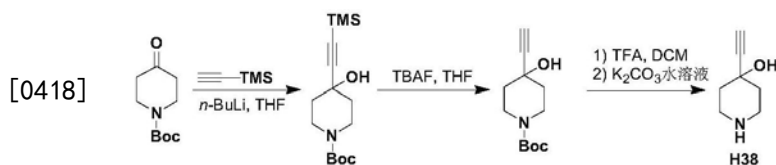
[0413] 在0℃向(2-氧代丙基)(苯基)氨基甲酸叔丁酯(3.80g,15.26mmol)于EtOAc(20mL)中的溶液中加入HCl(4N于EtOAc中,20mL)。将反应混合物在环境温度搅拌2h,然后减压浓缩。残余物用EtOAc(50mL)稀释且用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×30mL)洗涤。有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩,得到粗标题化合物(2.20g,95%收率),其为黄色固体。该粗品不经进一步纯化即用于下一步。

[0414] 步骤4:2-甲基-1-(苯基氨基)丁-3-炔-2-醇



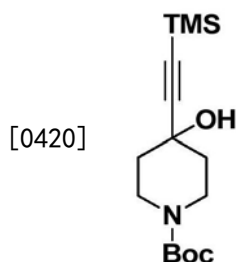
[0416] 在0℃向1-(苯基氨基)丙-2-酮(2.20g,14.75mmol)于THF(40mL)中的溶液中加入乙炔基溴化镁(0.5M,44mL,22.12mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌15h,然后通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)淬灭。所得混合物用EtOAc(3×40mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=7:1)纯化,得到标题化合物(H37)(420mg,18%收率),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.26-7.16(m,2H),6.79-6.72(m,3H),3.34-3.30(m,2H),2.50(s,1H),1.57(s,3H)。

[0417] 实施例H38:4-乙炔基哌啶-4-醇



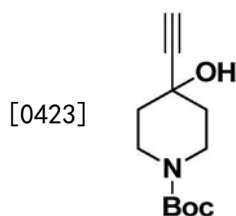
[0419] 步骤1:4-羟基-4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)哌啶-1-甲酸叔丁酯





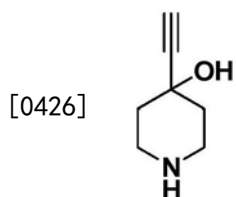
[0421] 在-78℃向乙炔基三甲基甲硅烷(5.42g, 50.21mmol)于THF(100mL)中的溶液中加入n-BuLi(2.5M, 22.1mL, 55.25mmol)。在-78℃搅拌1h后,加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.00g, 50.19mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌3h,然后通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100mL)淬灭。混合物用EtOAc(3×150mL)萃取且将合并的有机层减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=4:1)纯化,得到标题化合物(10.00g, 67%收率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.75-3.69(m, 2H), 3.25-3.17(m, 2H), 2.29(s, 1H), 1.89-1.83(m, 2H), 1.71-1.63(m, 1H), 1.46(s, 9H), 0.17(s, 9H)。

[0422] 步骤2:4-乙炔基-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯



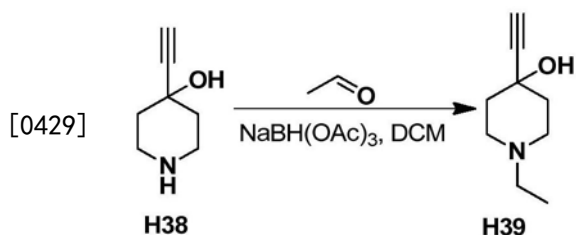
[0424] 在0℃向4-羟基-4-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.00g, 16.81mmol)于THF(150mL)中的溶液中加入TBAF(5.57g, 17.65mmol)。将反应混合物在30℃搅拌16h,然后减压浓缩。将残余物溶解于水(50mL)中且用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=7:3)纯化,得到标题化合物(3.00g, 79%收率),其为白色固体。

[0425] 步骤3:4-乙炔基哌啶-4-醇



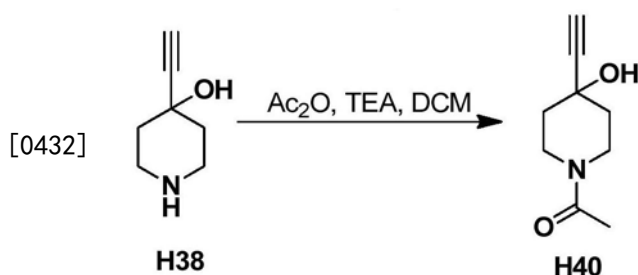
[0427] 在0℃向4-乙炔基-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.00g, 13.32mmol)于EtOAc(15mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在环境温度搅拌3h,然后减压蒸发。将残余物溶解于MeOH(15mL)中且用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(4M)调节至pH 7-8。混合物用水(15mL)稀释且用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩,得到粗标题化合物(H38)(1.50g, 90%收率),其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.07-3.02(m, 2H), 2.89-2.84(m, 2H), 2.52(s, 1H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.71-1.66(m, 2H)。

[0428] 实施例H39:1-乙基-4-乙炔基哌啶-4-醇



[0430] 向4-乙炔基哌啶-4-醇 (H38) (322mg, 2.57mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中加入乙醛 (567mg, 12.86mmol)。将混合物在25℃搅拌2h, 然后加入三乙酰基氢硼化钠 (1.09g, 5.15mmol)。将反应混合物搅拌1h, 然后通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (10mL) 淬灭且用DCM (3×20mL) 萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且减压浓缩, 得到粗标题化合物 (H39) (200mg, 51%收率), 其为黄色油状物。

[0431] 实施例H40: 1-(4-乙炔基-4-羟基哌啶-1-基) 乙酮



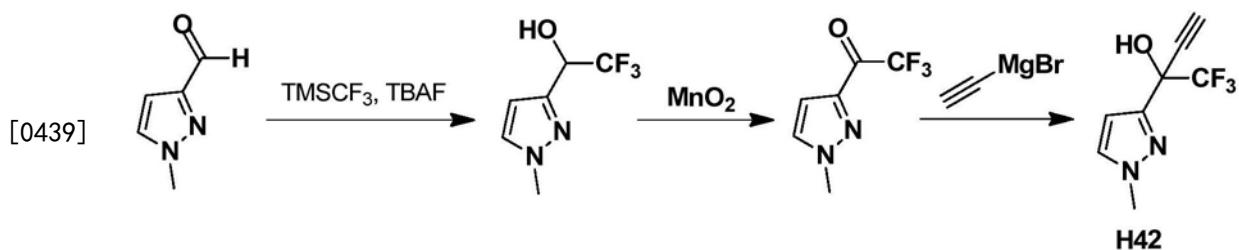
[0433] 向4-乙炔基哌啶-4-醇 (H38) (250mg, 2.00mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中加入乙酸酐 (306mg, 3.00mmol) 和TEA (404mg, 3.99mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌1h, 然后通过加入水 (15mL) 淬灭且用DCM (3×20mL) 萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩, 得到粗标题化合物 (H40) (300mg, 90%收率), 其为黄色油状物。

[0434] 以与实施例H40类似的方式制备以下化合物:

[0435] 实施例H41

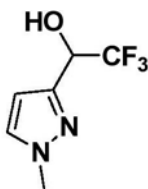
[0436] 实施例	结构	化合物名称
[0437] H41		1-(4-乙炔基-4-羟基哌啶-1-基)丙-1-酮

[0438] 实施例H42: 1,1,1-三氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 丁-3-炔-2-醇



[0440] 步骤1: 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 乙醇

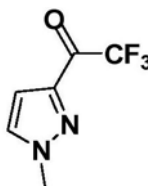
[0441]



[0442] 在0℃向1-甲基-1H-吡唑-3-甲醛(1.00g, 9.08mmol)于THF(10mL)中的溶液中加入三甲基(三氟甲基)甲硅烷(2.58g, 18.16mmol)和TBAF(238mg, 0.91mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌3h, 然后倒入水(10mL)中且用EtOAc(3×10mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且减压浓缩, 得到粗标题化合物(1.60g, 98%收率), 其为黄色油状物。

[0443] 步骤2: 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙醇

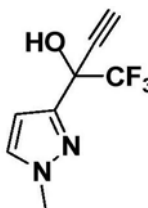
[0444]



[0445] 向2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙醇(1.60g, 8.83mmol)于DMF(20mL)中的溶液中加入二氧化锰(2.53g, 29.15mmol)。将反应混合物在100℃加热15h且过滤。减压浓缩滤液。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=9:1)纯化, 得到标题化合物(800mg, 51%收率), 其为黄色油状物。

[0446] 步骤3: 1,1,1-三氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丁-3-炔-2-醇

[0447]



[0448] 在0℃向2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙醇(600mg, 3.37mmol)于THF(10mL)中的溶液中加入乙炔基溴化镁(0.5M, 8.1mL, 4.04mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌15h, 然后倒入水(10mL)中。溶液用EtOAc(3×10mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且减压浓缩, 得到粗标题化合物(H42)(500mg, 73%收率), 其为黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.39(d, J=2.4Hz, 1H), δ6.44(s, 1H), δ4.48(s, 1H), δ3.93(s, 3H), δ2.70(s, 1H)。

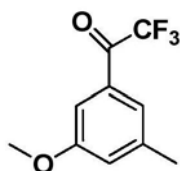
[0449] 实施例H43: 3-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羟基丁-3-炔-2-基)苯酚

[0450]



[0451] 步骤1: 2,2,2-三氟-1-(3-甲氧基-5-甲基苯基)乙-1-酮

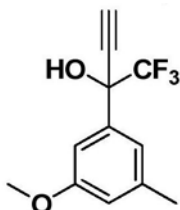
[0452]



[0453] 向小瓶中加入3-甲氧基-5-甲基苯甲酸甲酯(1.0g, 5.54mmol)、三甲基(三氟甲基)甲硅烷(1.08mL, 7.3mmol)和氟化铯(8.4mg, 55μmol)。将反应混合物在环境温度搅拌48h, 然后倒入THF(20mL)中且用6N HCl(2mL)处理。将反应混合物再搅拌2h, 然后中和至pH~7且用EtOAc(3×)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩。残余物通过柱色谱(己烷: EtOAc=8:2)纯化, 得到标题化合物(724mg, 60%收率), 其为无色油状物。LCMS M/Z (M+H) 219。

[0454] 步骤2: 1,1,1-三氟-2-(3-甲氧基-5-甲基苯基)丁-3-炔-2-醇

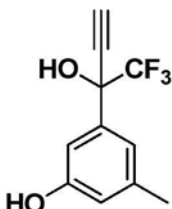
[0455]



[0456] 在0℃向2,2,2-三氟-1-(3-甲氧基-5-甲基苯基)乙酮(0.724g, 3.3mmol)于THF(10mL)中的溶液中加入乙炔基溴化镁(0.5M于THF中, 13.2mL, 6.62mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌48h, 然后用(1:1:1) 1N HCl、水和盐水(120mL)淬灭。混合物用EtOAc(3×)萃取且合并的有机层用盐水洗涤, 然后经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩。残余物通过柱色谱(己烷: EtOAc=8.5:1.5)纯化, 得到标题化合物(712mg, 88%收率), 其为淡黄色油状物。LCMS M/Z (M+H) 245。

[0457] 步骤3: 3-甲基-5-(1,1,1-三氟-2-羟基丁-3-炔-2-基)苯酚

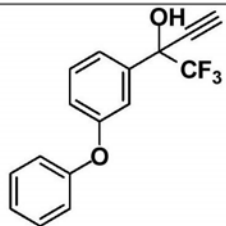
[0458]



[0459] 在0℃向1,1,1-三氟-2-(3-甲氧基-5-甲基苯基)丁-3-炔-2-醇(618mg, 2.5mmol)于DCM(10mL)中的溶液中加入三溴化硼(1M于DCM中, 5.56mL, 5.56mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌1.5h且用MeOH(10mL)淬灭, 然后浓缩。将残余物溶解于THF(20mL)中且用1N HCl(20mL)处理1h。将溶液调节至pH~7且进一步用盐水稀释且用EtOAc(3×)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩。残余物通过柱色谱(己烷: EtOAc=7.5:2.5)纯化, 得到标题化合物(H43)(607.3mg, 104%收率), 其为无色油状物。LCMS M/Z (M+H) 231。

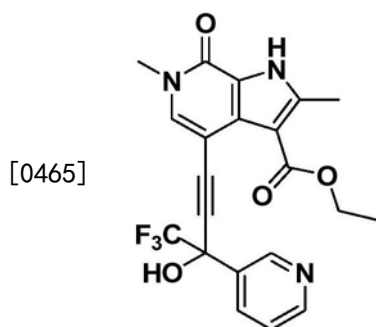
[0460] 以与实施例H43类似的方式制备以下化合物:

[0461] 实施例H44

实施例	结构	化合物名称
[0462] H44		1,1,1-三氟-2-(3-苯氧基苯基)丁-3-炔-2-醇

## [0463] 实施例1

[0464] 2,6-二甲基-7-氧代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-(3-吡啶基)丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯



[0466] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(中间体B)(100mg,0.32mmol)于DMF(3mL)和TEA(1mL)中的混悬液中加入1,1,1-三氟-2-(吡啶-3-基)丁-3-炔-2-醇(H23)(129mg,0.64mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(21mg,0.03mmol)和碘化亚铜(I)(11mg,0.06mmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化5min,然后在微波条件下在110℃搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相色谱(ACN 30-60%/0.2%甲酸水溶液)纯化,得到标题化合物(19mg,14%收率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.72(br.s,1H),8.77(br.s,1H),8.21(d,J=8.4Hz,1H),8.02(s,1H),7.78(s,1H),7.63-7.48(m,1H),4.20-4.05(m,2H),3.57(s,3H),2.45(s,3H),1.15(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 434。

[0467] 以与实施例1类似的方式制备以下化合物:

[0468] 实施例2-90

[0469]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
2	4-[3-(3-氨基苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基-丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.62(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.17-7.11(m, 2H), 6.79-6.72(m, 1H), 4.22-4.12(m, 2H), 3.65(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.22(t, $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。	470 (M+Na)
3	4-[3-[4-(二甲基氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-羟基-丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 12.70(br. s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.56(d, $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.37(s, 1H), 6.73(d, $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 4.14-4.08(m, 2H), 3.57(s, 3H), 2.91(s, 6H), 2.50(s, 3H), 1.14(t, $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。	458 (M-OH)
4	4-[3-羟基-3-(1-甲基环丙基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.42(s, 1H), 4.44-4.33(m, 2H), 3.61(s, 3H), 2.58(s, 3H), 1.57(s, 3H), 1.39(t, $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.21(s, 3H), 0.97-0.78(m, 2H), 0.31-0.21(m, 2H)。	339 (M-OH)
5	4-[(3S)-3-羟基-3-噻啶-2-基-丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.84(d, $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 7.50(s, 1H), 7.44(t, $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.29-4.20(m, 2H), 3.60(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.95(s, 3H), 1.29(t, $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。	403 (M+Na)
6	4-[(3R)-3-羟基-3-噻啶-2-基-丁-1-炔基]-2,6-	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 12.56(br. s, 1H), 8.88-8.85(m, 2H), 7.49-7.46(m, 2H), 5.89(s,	381

[0470]

	二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H), 4.16-4.08(m, 2H), 3.50(s, 3H), 2.45(s, 3H), 1.86(s, 3H), 1.16(t, J=6.8Hz, 3H)。	
7	4-(3-羟基-3-四氢呋喃-3-基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.48-7.46(m, 1H), 4.40-4.33(m, 2H), 3.97-3.89(m, 2H), 3.85-3.74(m, 2H), 3.61(s, 3H), 2.63-2.57(m, 4H), 2.14-1.98(m, 2H), 1.57-1.52(m, 3H), 1.39(t, J=7.2Hz, 3H)。	355 (M-OH)
8	4-[2-(1-乙基-4-羟基-4-哌啶基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.57(br. s, 1H), 7.52(s, 1H), 4.32-4.22(m, 2H), 3.71-3.42(m, 9H), 2.48(s, 3H), 1.92-1.90(m, 2H), 1.77-1.75(m, 2H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H), 1.03(t, J=6.8Hz, 3H)。	386
9	4-[2-(4-羟基-1-甲基-4-哌啶基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(br. s, 1H), 8.19(br. s, 1H), 7.52(s, 1H), 5.33(s, 1H), 4.32-4.22(m, 2H), 3.52(s, 3H), 3.42-3.38(m, 4H), 2.48(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.92-1.85(m, 2H), 1.77-1.71(m, 2H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H)。	372
10	4-[2-(4-羟基-1-丙酰基-4-哌啶基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.51(br. s, 1H), 7.57(s, 1H), 5.58(s, 1H), 4.31-4.21(m, 2H), 3.84-3.81(m, 1H), 3.63-3.60(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.38-3.30(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.35-2.30(m, 2H), 1.93-1.83(m, 2H), 1.68-1.54(m, 2H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H), 0.98(t, J=7.6Hz, 3H)。	396 (M-OH)
11	4-[2-(1-乙酰基-4-羟基-4-哌啶基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.57(br. s, 1H), 7.58(s, 1H), 5.59(s, 1H), 4.29-4.24(m, 2H), 3.84-3.76(m, 1H), 3.65-3.58(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.38-3.30(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.94-1.80(m, 2H), 1.69-1.54(m, 2H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H)。	382 (M-OH)

[0471]

12	4-[2-(4-羟基-4-哌啶基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.40(br. s, 1H), 7.53(s, 1H), 5.31(br. s, 1H), 4.30-4.24(m, 2H), 3.52(s, 3H), 2.84-2.78(m, 2H), 2.75-2.60(m, 2H), 2.47(s, 3H), 1.85-1.78(m, 2H), 1.58-1.45(m, 2H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H)。	358
13	2,6-二甲基-4-[2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.60(br. s, 1H), 7.59(s, 1H), 4.78(d, J=4.8Hz, 2H), 4.42(d, J=5.2Hz, 2H), 4.28-4.21(m, 2H), 3.53(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.30(t, J=7.2Hz, 3H)。	351 (M+Na)
14	4-(4-苯氨基-3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.40(s, 1H), 7.22-7.05(m, 6H), 6.80(br. s, 1H), 5.94(s, 1H), 3.81-3.76(m, 2H), 3.44(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.09(s, 2H), 1.23(s, 3H), 0.92(t, J=7.2Hz, 3H)。	390 (M-OH)
15	4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.45(s, 1H), 4.40-4.34(m, 2H), 3.62(s, 3H), 3.50(s, 2H), 2.60(s, 3H), 1.42(t, J=7.2Hz, 3H), 1.28(s, 6H)。	331
16	4-(3-羟基-3-甲基-4-苯基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.50(br. s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 7.28-7.25(m, 2H), 7.24-7.15(m, 1H), 5.33(br. s, 1H), 4.25-4.19(m, 2H), 3.51(s, 3H), 2.99-2.91(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.41(s, 3H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。	415 (M+Na)
17	4-(3-羟基-3-甲基-4-苯氧基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.40(s, 1H), 7.30-7.25(m, 2H), 7.02-6.93(m, 3H), 4.34-4.28(m, 2H), 4.10(s, 2H), 3.59(s, 3H), 2.58(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H)。	409
18	4-[2-(1-羟基环丙基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.57(br. s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.10(s, 1H), 4.35-4.24(m, 2H), 3.50(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 0.93(m, 4H)。	315



[0472]

	酯		
19	4-[3-(3-氰基苯基)-3-羟基-丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 8.16-8.14(m, 1H), 8.07-8.03(m, 1H), 7.67-7.64(m, 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 4.31-4.25(m, 2H), 3.62(s, 3H), 2.60(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.32(t, J=7.2Hz, 3H)。	426 (M+Na)
20	4-[2-(1-羟基环戊基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.55(br. s, 1H), 7.51(s, 1H), 5.11(s, 1H), 4.35-4.24(m, 2H), 3.51(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.89-1.86(m, 4H), 1.76-1.66(m, 4H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H)。	343
21	4-[2-(1-羟基环丁基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(br. s, 1H), 7.55(s, 1H), 5.67(s, 1H), 4.29-4.23(m, 2H), 3.56(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.40-2.37(m, 2H), 2.20-2.16(m, 2H), 1.80-1.75(m, 2H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H)。	329
22	4-(3-乙酰氨基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.28(br. s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.44(s, 1H), 4.28-4.22(m, 2H), 3.51(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.80(s, 3H), 1.57(s, 6H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H)。	358
23	4-(3-羟基-3-甲基-5-苯基-戊-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.30-7.22(m, 4H), 7.19-7.16(m, 1H), 5.28(s, 1H), 4.28-4.22(m, 2H), 3.53(s, 3H), 2.87-2.75(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.94-1.88(m, 2H), 1.50(s, 3H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H)。	407
24	4-(3-乙基-3-羟基-戊-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.51(br. s, 1H), 7.48(s, 1H), 4.85(s, 1H), 4.29-4.23(m, 2H), 3.52(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.68-1.56(m, 4H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H), 0.97(t, J=7.6Hz, 6H)。	367 (M+Na)
25	4-(3-苄基氧基-3-甲基	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ	407

[0473]

	-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.57(br. s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.35-7.24(m, 5H), 4.66(s, 2H), 4.25-4.18(m, 2H), 3.52(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.56(s, 6H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。	
26	4-(3-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.59(br. s, 1H), 7.58(s, 1H), 4.27-4.21(m, 2H), 3.52(s, 3H), 3.29(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.45(s, 6H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H)。	353 (M+Na)
27	4-[3-羟基-3-(4-吡啶基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(br. s, 1H), 8.56-8.54(m, 2H), 7.63-7.61(m, 2H), 7.59(s, 1H), 6.27(br. s, 1H), 4.16(q, J=7.2Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.71(s, 3H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)。	402 (M+Na)
28	4-[3-羟基-3-(3-吡啶基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.44(br. s, 1H), 8.87(d, J=3.2Hz, 1H), 8.48(d, J=3.2Hz, 1H), 8.02-7.99(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.39-7.36(m, 1H), 6.18(br. s, 1H), 4.19-4.13(m, 2H), 3.52(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)。	380
29	4-[3-羟基-3-(间甲苯基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.59(br. s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.46-7.43(m, 2H), 7.22(t, J=7.6Hz, 1H), 7.06(d, J=7.6Hz, 1H), 5.92(s, 1H), 4.17-4.12(m, 2H), 3.53(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.19(t, J=7.2Hz, 3H)。	375 (M-OH)
30	4-[2-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.64(br. s, 1H), 7.65(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.80-4.77(m, 2H), 4.60-4.57(m, 2H), 4.28-4.22(m, 2H), 3.53(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H)。	353 (M+Na)
31	4-[2-(3-羟基四氢呋喃-3-基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.59(br. s, 1H), 7.57(s, 1H), 5.67(s, 1H), 4.28-4.23(m, 2H), 3.90-3.85(m, 2H), 3.82-3.77(m,	367 (M+Na)

[0474]

	并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	2H), 3.51(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.26-2.14(m, 2H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H)。	
32	4-[3,3-二甲基-4-(甲基氨基)-4-氧代-丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.66(br. s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.60(s, 1H), 4.30-4.23(m, 2H), 3.53(s, 3H), 3.34(s, 3H), 2.71(d, J=4.4Hz, 3H), 1.39(s, 6H), 1.32-1.29(m, 3H)。	358
33	4-[3-(3-氟苯基)-3-羟基-丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.49(br. s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.55-7.45(m, 1H), 7.42-7.38(m, 2H), 7.12-7.08(m, 1H), 6.15(s, 1H), 4.19-4.14(m, 2H), 3.53(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)。	419 (M+Na)
34	4-[(3S)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.59(br. s, 1H), 7.55(s, 1H), 6.33(s, 1H), 6.26(s, 1H), 4.24-4.18(m, 2H), 3.52(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H)。	406 (M+Na)
35	4-(4-氟基-3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.58(br. s, 1H), 7.52(s, 1H), 6.02(s, 1H), 4.28-4.22(m, 2H), 3.50(s, 3H), 2.92(s, 2H), 2.47(s, 3H), 1.54(s, 3H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H)。	342
36	4-[4-(二甲基氨基)-3,3-二甲基-4-氧代-丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ 12.27(br. s, 1H), 7.45(s, 1H), 4.26-4.20(m, 2H), 3.52(s, 3H), 3.04(s, 6H), 2.45(s, 3H), 1.49(s, 6H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H)。	394 (M+Na)
37	4-(4-氨基-3,3-二甲基-4-氧代-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.63(br. s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.28(s, 1H), 4.27-4.20(m, 2H), 3.51(s, 3H), 2.45(s, 3H), 1.39(s, 6H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H)。	344
38	4-[(3R)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(br. s, 1H), 7.53(s, 1H),	384

[0475]

	-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	6.31(s, 1H), 6.23(s, 1H), 4.22-4.15(m, 2H), 3.50(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.77(s, 3H), 1.21(t, J=7.2Hz, 3H)。	
39	4-[3-[3-(二甲基氨基)苯基]-4,4,4-三氟-3-羟基-丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.40(br. s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 7.14(s, 1H), 7.09-7.07(m, 1H), 6.77-6.75(m, 1H), 4.12-4.01(m, 2H), 3.56(s, 3 H ), 2.90(s, 6 H ), 2.50(s, 3 H ), 1.13(t, J=7.2Hz, 3H)。	476
40	4-[3-(3-氰基苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基-丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.80(br. s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.14-8.11(m, 1H), 8.08(s, 1H), 7.96-7.94(m, 1H), 7.76(s, 1H), 7.72-7.67(m, 1H), 4.17-4.09(m, 2H), 3.57(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H)。	458
41	2,6-二甲基-7-氧代-4-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-[3-(1H-吡唑-4-基)苯基]丁-1-炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.99(br. s, 1H), 12.68(br. s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.73-7.71(m, 2H), 7.67-7.65(m, 1H), 7.63-7.61(m, 1H), 7.44-7.42(m, 1H), 4.10-4.01(m, 2H), 3.57(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.12(t, J=7.2Hz, 3H)。	499
42	2,6-二甲基-7-氧代-4-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(1-甲基吡唑-3-基)丁-1-炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.66(br. s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.15-4.07(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.56(s, 3H), 2.50(s, 3 H ), 1.16-1.12(t, J=7.2Hz, 3H)。	437
43	2,6-二甲基-7-氧代-4-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-[3-(羟基甲基)苯基]丁-1-炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.66(br. s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.67-7.65(m, 2H), 7.41-7.35(m, 2H), 5.28(t, J=5.2Hz, 1H), 4.55(d, J=4.8Hz, 2H), 4.10-4.02(m, 2H), 3.57(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.12(t, J=7.2Hz, 3H)。	485 (M+Na)

[0476]

44	2,6-二甲基-7-氧代-4-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-[3-(1H-吡唑-3-基)苯基]丁-1-炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 8.28(s, 1H), 7.83-7.80(m, 2H), 7.68-7.64(m, 2H), 7.50-7.45(m, 1H), 6.71(s, 1H), 4.15-4.09(m, 2H), 3.65(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.18(t, J=7.2Hz, 3H)。	499
45	4-(3-环丙基-4,4,4-三氟-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.51(s, 1H), 4.45-4.32(m, 2H), 3.62(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.45-1.31(m, 4H), 0.85-0.81(m, 1H), 0.79-0.74(m, 1H), 0.62-0.57(m, 2H)。	397
46	6-丁-3-烯基-4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.54(br. s, 1H), 7.44(s, 1H), 5.88-5.71(m, 1H), 5.08(s, 1H), 5.07-4.98(m, 2H), 4.32-4.20(m, 2H), 4.06(t, J=6.8Hz, 2H), 2.47(s, 3H), 2.44-2.38(m, 2H), 1.49(s, 3H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H), 1.10-1.01(m, 1H), 0.52-0.46(m, 2H), 0.38-0.34(m, 2H)。	405 (M+Na)
47	6-丁-3-烯基-4-(4-羟基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ 12.04(br. s, 1H), 7.24(s, 1H), 5.85-5.77(m, 1H), 5.15-5.05(m, 2H), 4.39-4.25(m, 3H), 4.14-4.09(m, 2H), 3.52-3.50(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.60-2.53(m, 2H), 1.39(t, J=7.2Hz, 3H), 1.29(s, 6H)。	371
48	4-(4-氨基-3,3-二甲基-4-氧代-丁-1-炔基)-6-丁-3-烯基-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ 11.95(br. s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.25(s, 1H), 5.87-5.78(m, 1H), 5.48(s, 1H), 5.14-5.08(m, 2H), 4.32(q, J=7.2Hz, 2H), 4.15-4.11(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.60-2.54(m, 2H), 1.57(s, 6H), 1.40(t, J=7.2Hz, 3H)。	384
49	6-丁-3-烯基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ 11.87(br. s, 1H), 7.20(s, 1H), 5.86-5.74(m, 1H), 5.12-5.07(m, 2H), 4.36(q, J=7.2Hz, 2H), 4.11(t, J=7.2Hz, 2H), 3.42(s, 1H), 2.70(s, 3H), 2.60-2.51(m, 2H), 1.60(s,	379 (M+Na)

[0477]

		6H), 1.39(t, J=7.2Hz, 3H)。	
50	6-乙基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 7.47(s, 1H), 4.30-4.24(m, 2H), 4.03-3.96(m, 2H), 2.46(s, 3H), 1.45(s, 6H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H), 1.22(t, J=7.2Hz, 3H)。	331
51	6-烯丙基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.37(s, 1H), 6.04-5.94(m, 1H), 5.25-5.22(m, 1H), 5.16-5.11(m, 1H), 4.66(d, J=5.6Hz, 2 H ), 4.41-4.35(m, 2H), 2.59(s, 3H), 1.56(s, 6H), 1.39(t, J=7.2Hz, 3H)。	343
52	6-(环丙基甲基)-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.54(br. s, 1H), 7.52(s, 1H), 5.24(s, 1H), 4.33-4.25(m, 2H), 3.87-3.84(m, 2H), 2.47(s, 3H), 1.46(s, 6H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H), 1.24-1.20(m, 1H), 0.47-0.38(m, 4H)。	339 (M-OH)
53	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.91(s, 1H), 7.50(s, 1H), 4.63(s, 1H), 4.40-4.30(m, 2H), 3.64(s, 3H), 1.60(s, 6H), 1.39(t, J=7.2Hz, 3H)	303
54	4-[(3R)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 7.92(s, 1H), 7.59(s, 1H), 6.40(s, 1H), 4.06(d, J=6.8Hz, 2H), 3.64(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.92(s, 3H), 1.02(d, J=7.2Hz, 6H)。	398
55	2,6-二甲基-7-氧代-4-(2-苯基乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 7.75(s, 1H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.46-7.31(m, 3H), 4.21(q, J=7.1Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 2.51(s, 3H), 1.21(t, J=7.1Hz, 3H)。	335
56	2,6-二甲基-4-[2-(3-甲基咪唑-4-基)乙炔基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.67(s, 1H), 7.79(s, 2H), 4.18(q, J=7.1Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 3.55(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.21(t, J=7.1Hz, 3H)。	339
57	2,6-二甲基-7-氧代	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ	419

[0478]

	-4-[2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.67(s, 1H), 7.74-7.66(m, 2H), 7.55-7.41(m, 3H), 4.17(q, J=7.1Hz, 2H), 3.64-3.51(m, 3H), 2.50(s, 3H), 1.17(t, J=7.1Hz, 3H)。	
58	4-[2-(4-甲氧基苯基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.62(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.48-7.39(m, 2H), 7.02-6.93(m, 2H), 4.20(q, J=7.1Hz, 2H), 3.85-3.74(m, 3H), 3.54(s, 3H), 3.41-3.22(m, 3H), 2.50(s, 3H), 1.25-1.16(m, 3H)。	365
59	4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	无数据	353
60	4-[2-(3-氨基苯基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.61(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.02(t, J=7.8Hz, 1H), 6.71-6.60(m, 2H), 6.55(ddd, J=8.1、2.3、1.0Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.22(q, J=7.1Hz, 2H), 3.62-3.45(m, 3H), 2.50(s, 3H), 1.25-1.17(m, 3H)。	350
61	2,6-二甲基-7-氧代-4-[2-(3-吡啶基)乙炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.67(s, 1H), 8.71(dd, J=2.1, 0.9Hz, 1H), 8.54(dd, J=4.9, 1.7Hz, 1H), 7.89(ddd, J=7.9, 2.2, 1.7Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.45(ddd, J=7.9, 4.9, 0.9Hz, 1H), 4.22(q, J=7.1Hz, 2H), 3.56(s, 3H), 2.52(s, 3H), 1.22(t, J=7.1Hz, 3H)。	336
62	2,6-二甲基-7-氧代-4-[2-(3-噻吩基)乙炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.63(s, 1H), 7.76-7.69(m, 2H), 7.62(dd, J=5.0, 3.0Hz, 1H), 7.24-7.17(m, 1H), 4.21(q, J=7.1Hz, 2H), 3.59-3.49(m, 4H), 2.51(s, 6H), 1.20(t, J=7.1Hz, 3H)。	341
63	4-[2-(3-羟基苯基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 9.65(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.19(t, J=7.9Hz, 1H), 6.96-6.85(m, 2H), 6.76(ddd, J=8.2, 2.5, 1.0Hz, 1H),	351

[0479]

	[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	4.22(q, J=7.1Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.22(t, J=7.1Hz, 3H)。	
64	4-[(3R)-3-羟基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.58(s, 1H), 7.60(s, 1H), 4.38-4.03(m, 2H), 3.52(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.48(s, J=0.8Hz, 3H), 1.90(s, 3H), 1.23(t, J=7.1Hz, 3H)。	385
65	4-(3-羟基-3-甲基-戊-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.69(s, 1H), 7.60(s, 1H), 5.44(s, 1H), 4.26(dq, J=13.3, 7.1Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.57(dd, J=7.4, 4.8Hz, 2H), 1.41(s, 3H), 1.35-1.24(m, 3H), 1.02-0.95(m, 3H)。	313 (M-OH)
66	4-(3,4-二羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 7.52(s, 1H), 5.11(s, 1H), 4.71(t, J=6.5Hz, 1H), 4.29(q, J=7.1Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 3.47-3.36(m, 2H), 2.49-2.47(m, 3H), 1.38(s, 3H), 1.32-1.27(m, 3H)。	315 (M-OH)
67	4-(3-氨基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 7.46(s, 1H), 4.26(q, J=7.1Hz, 2H), 3.51(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.39(s, 6H), 1.30(m, 3H)。	299 (M-OH)
68	4-(3-羟基-3-噻唑-2-基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 7.74(d, J=3.3Hz, 1H), 7.66-7.64(m, 1H), 7.55(s, 1H), 6.77(s, 1H), 4.18(q, J=7.1Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.88(s, 3H), 1.21(t, J=7.1Hz, 3H)。	368 (M-OH)
69	4-[(3R)-3-羟基-3-(3-甲基异噁唑-5-基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.61(s, 1H), 7.60(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.37(d, J=0.4Hz, 1H), 4.22(q, J=7.1Hz, 2H), 3.53(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.31-1.19(m, 3H)。	384
70	4-(3-羟基-3,4-二甲基-	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ	345



[0480]

	戊-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.52(s, 1H), 7.48(s, 1H), 5.08-4.80(s, 1H), 4.39-4.18(m, 2H), 3.52(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.76(p, J=6.7Hz, 1H), 1.38(s, 3H), 1.32-1.25(m, 3H), 0.98(dd, J=14.1, 6.7Hz, 6H)。	
71	6-丁-3-烯基-4-[(3S)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.57(s, 1H), 7.52(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.20(s, 1H), 5.91-5.68(m, 1H), 5.15-4.89(m, 2H), 4.26-4.16(m, 2H), 4.06(t, J=7.0Hz, 2H), 2.48(d, J=0.6Hz, 3H), 2.42(m, J=7.1, 0.5Hz, 2H), 2.39(d, J=0.9Hz, 3H), 1.80(s, 3H), 1.29-1.19(m, 3H)。	424
72	6-丁-3-烯基-4-(4-氟基-3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.58(s, 1H), 7.52(s, 1H), 6.02(s, 1H), 5.80(ddt, J=17.1, 10.3, 6.8Hz, 1H), 5.18-4.84(m, 2H), 4.28(q, J=7.1Hz, 2H), 4.06(t, J=7.0Hz, 2H), 2.95(s, 3H), 2.42(m, J=7.0Hz, 2H), 1.57(s, 3H), 1.30(t, J=7.1Hz, 3H)。	382 (M-OH)
73	2,6-二甲基-7-氧代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.68(s, 1H), 7.85-7.77(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.50-7.39(m, 3H), 4.16-3.96(m, 2H), 3.57(s, 3H), 1.22-1.03(m, 3H)。	433
74	4-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.50(s, J=79.7Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 6.10(s, J=49.8Hz, 1H), 4.27(q, J=7.1Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 3.30-3.40(m, 2H), 2.79(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.10-2.25(m, 2H), 1.32-1.16(m, 3H)。	372
75	4-(3-羟基-3-苯基-戊-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.58(s, 1H), 7.66-7.61(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.37-7.31(m, 2H), 7.28-7.22(m, 1H), 5.81(s, 1H), 4.32-3.99(m, 2H), 3.54(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.90(dd, J=7.4, 1.6Hz, 2H), 1.18(t, J=7.1Hz, 3H),	393

[0481]

		0.92-0.80(m, 3H)。	
76	4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.48(s, 1H), 7.43(s, 1H), 4.24(q, J=7.1Hz, 2H), 3.50(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.28(d, J=11.8Hz, 12H)。	315
77	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.55(s, 1H), 7.47(s, 1H), 5.05(s, 1H), 4.29(q, J=7.1Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.34-1.24(m, 3H), 1.10(tt, J=8.2, 5.1Hz, 1H), 0.58-0.32(m, 4H)。	325 (M-OH)
78	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.55(br. s., 1H), 7.49(s, 1H), 5.22(s, 1H), 4.28(q, J=7.1Hz, 2H), 3.51(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.45(s, 6H), 1.33-1.26(m, 3H)	317
79	4-(2-环己基乙炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.54-12.48(m, 1H), 7.47(s, 1H), 4.23(t, J=7.3Hz, 2H), 3.50(d, J=1.0Hz, 3H), 2.55(s, 3H), 2.46(s, 1H), 1.86-1.77(m, 2H), 1.75-1.65(m, 2H), 1.54-1.40(m, 2H), 1.34-1.20(m, 7H)	341
80	4-(3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.59(br. s., 1H), 7.68-7.52(m, 3H), 7.37-7.31(m, 2H), 7.28-7.22(m, 1H), 5.96(s, 1H), 4.16(q, J=6.8Hz, 2H), 3.53(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.20(t, J=7.1Hz, 3H)	379
81	4-[2-(1-羟基环己基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.55(br. s., 1H), 7.50(s, 1H), 5.16(s, 1H), 4.33-4.23(m, 2H), 3.55-3.49(m, 3H), 2.47(s, 3H), 1.90-1.79(m, 2H), 1.66-1.39(m, 7H), 1.32-1.16(m, 4H)	357
82	4-(4-羟基丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(br. s, 1H), 7.51(s, 1H), 4.23(q, J=7.1Hz, 2H), 3.60-3.47(m, 6H), 2.55-2.52(m, 2H), 2.47(s, 3H), 1.29(t, J=7.1Hz, 3H)	303

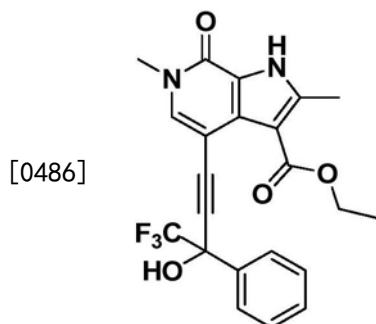
[0482]

83	4-[2-(2-羟基环戊基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.53(br. s, 1H), 7.47(s, 1H), 4.87(d, J=4.4Hz, 1H), 4.23(q, J=7.1Hz, 2H), 4.09(dd, J=4.5, 5.7Hz, 1H), 3.53-3.48(m, 3H), 2.70-2.63(m, 1H), 2.46(s, 3H), 1.72-1.60(m, 3H), 1.53-1.44(m, 3H), 1.32-1.27(m, 3H)	343
84	4-[2-(2-羟基环己基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.55(br. s, 1H), 7.50(s, 1H), 4.71(d, J=3.9Hz, 1H), 4.28-4.19(m, 3H), 3.52-3.49(m, 3H), 3.46(d, J=5.1Hz, 1H), 2.48-2.46(m, 3H), 1.87(d, J=3.7Hz, 2H), 1.62(d, J=12.0Hz, 2H), 1.56-1.37(m, 2H), 1.32-1.26(m, 3H), 1.25(d, J=7.1Hz, 2H)	357
85	2,6-二甲基-7-氧代-4-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(3-羟基-5-甲基-苯基)丁-1-炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.68(s, 1H), 9.39(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.04(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.61(s, 1H), 4.12-4.02(m, 2H), 3.57(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.12(t, J=7.1Hz, 3H)。	463
86	4-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡啶-3-基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.53-12.65(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.46-7.52(m, 1H), 7.33-7.40(m, 1H), 7.08-7.14(m, 1H), 7.01-7.06(m, 1H), 6.90(s, 1H), 3.98-4.13(m, 2H), 3.51(s, 3H), 3.15(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.06-1.19(m, 3H)。	419
87	4-(3-羟基-3-四氢吡喃-4-基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.54(br. s, 1H), 7.48(s, 1H), 5.07(s, 1H), 4.27(q, J=7.08Hz, 2H), 3.82-3.95(m, 2H), 3.51(s, 3H), 3.25(t, J=10.86Hz, 2H), 2.46(s, 3H), 1.77(d, J=12.70Hz, 1H), 1.55-1.67(m, 2H), 1.44(td, J=3.69, 12.39Hz, 2H), 1.39(s, 3H), 1.27(t, J=7.08Hz, 3H)。	387
88	4-[2-(4-羟基四氢吡喃	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(br. s, 1H), 7.55(s, 1H),	359

	-4-基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	5.48(s, 1H), 4.25(q, J=7.08Hz, 2H), 3.68-3.78(m, 2H), 3.59(ddd, J=2.93, 8.73, 11.54Hz, 2H), 3.50(s, 3H), 2.44-2.47(m, 3H), 1.87(d, J=13.43Hz, 2H), 1.66(ddd, J=3.91, 8.91, 12.82Hz, 2H), 1.27(t, J=7.08Hz, 3H)。	
[0483]	89	4-(4,4-二氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	415
	90	2,6-二甲基-7-氧代-4-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(3-苯氧基苯基)丁-1-炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	525

[0484] 实施例91a和91b

[0485] 2,6-二甲基-7-氧代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(91a/91b)



[0487] 以与实施例1类似的方式制备2,6-二甲基-7-氧代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯。外消旋体(50mg)通过超临界流体色谱(SFC)分离,得到呈灰白色固体的标题化合物91a(22mg,43%收率)和呈灰白色固体的化合物91b(21mg,42%收率)。两种对映异构体的立体化学任意指定。

[0488] SFC条件:PIC-100,柱:Cellulose-3(21.2×150mm,5μm),流速:70ml/min,流动相A:二氧化碳,流动相B:具有0.1%NH<sub>4</sub>OH的MeOH,方法:等度20%B,100巴,40℃。

[0489] 化合物91a:手性HPLC保留时间0.584min;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ12.67(s,1H),7.80(dd,J=7.3,2.4Hz,2H),7.72(s,1H),7.66(s,1H),7.52-7.36(m,3H),4.14-4.00(m,2H),3.57(s,3H),1.12(t,J=7.1Hz,3H)。LCMSM/Z(M+H)433。

[0490] 化合物91b:手性HPLC保留时间0.825min,  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1H), 7.80 (dd,  $J=7.3, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 4.06 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.57 (s, 3H), 1.12 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。LCMS  $\text{M/Z}$  (M+H) 433。

[0491] 以与实施例91a/92b类似的方式制备以下化合物:

[0492] 实施例92a/92b-99a/99b

[0493]

实施例	化合物名称	NMR	m/z	Rt
92a	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 12.55(s, 1H), 7.46(s, 1H), 5.05(s, 1H), 4.29(q, $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.52(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.29(t, $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.17-1.01(m, 1H), 0.56-0.28(m, 4H)。	325 (M-OH)	0.86
92b	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 12.55(s, 1H), 7.47(s, 1H), 5.05(s, 1H), 4.29(q, $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.52(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.29(t, $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.15-1.02(m, 1H), 0.60-0.29(m, 4H)。	325 (M-OH)	1.09
93a	4-(4,4-二氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 12.65(s, 1H), 7.74-7.70(m, 2H), 7.68(s, 1H), 7.44-7.34(m, 2H), 6.95(s, 1H), 6.07(t, $J=56.0\text{Hz}$ , 1H), 4.18-4.06(m, 2H), 3.56(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.16(t, $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。	415	0.65

[0494]

93b	4-(4,4-二氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.65(s, 1H), 7.74-7.69(m, 2H), 7.68(s, 1H), 7.44-7.34(m, 2H), 6.94(s, 1H), 6.07(t, J=56.0Hz, 1H), 4.30-3.92(m, 2H), 3.56(s, 3H), 2.49(s, 1H), 1.16(t, J=7.1Hz, 3H)。	415	0.83
94a	3-(5-异丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.85(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.61(dd, J=7.2, 2.3Hz, 2H), 7.43-7.40(m, 2H), 3.60(s, 3H), 2.84(p, J=6.9Hz, 1H), 2.47-2.40(m, 3H), 1.19(d, J=6.9Hz, 3H), 1.08-1.01(m, 3H)。	471	0.75
94b	3-(5-异丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.85(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.61(dd, J=7.5, 2.2Hz, 2H), 7.44-7.40(m, 2H), 3.60(s, 3H), 2.84(m, J=7.0Hz, 1H), 2.44(d, J=0.6Hz, 3H), 1.19(d, J=6.9Hz, 3H), 1.10-1.01(m, 3H)。	471	0.92
95a	3-[5-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.90(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.66(dd, J=7.0, 2.8Hz, 2H), 7.46-7.38(m, 3H), 3.60(s, 3H), 3.53-3.38(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.12(s, 6H)。	486	0.51
95b	3-[5-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.90(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.66(dd, J=6.9, 2.7Hz, 2H), 7.47-7.38(m, 3H), 3.60(s, 3H), 3.53-3.38(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.12(s, 6H)。	486	0.57
96a	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.74(s, 1H),	391 (M-OH)	1.38

[0495]

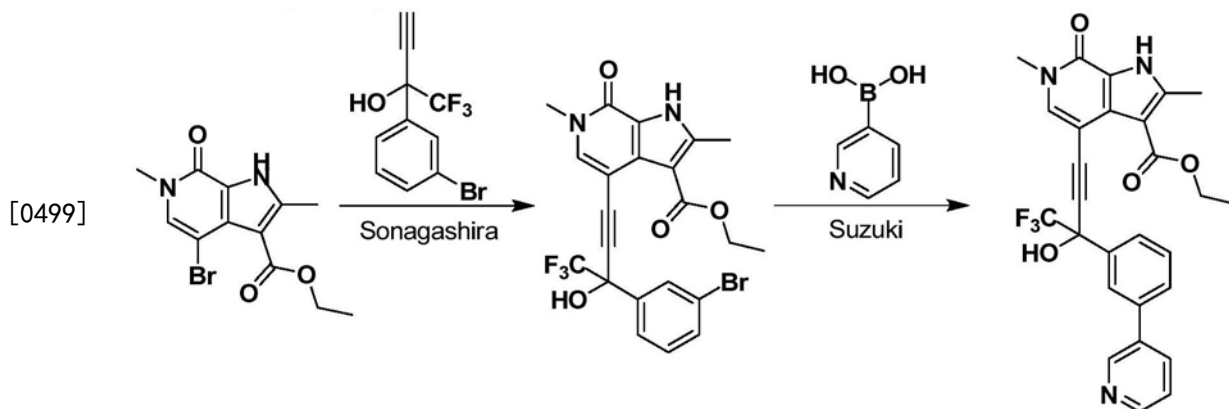
	甲基-3-(5-四氢呋喃-3-基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 7.54(s, 1H), 5.09(d, J=1.3Hz, 1H), 4.13-3.73(m, 4H), 3.54(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.38-2.20(m, 2H), 1.31(s, 3H), 1.06-0.95(m, 1H), 0.42-0.19(m, 4H)。		
96b	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-3-(5-四氢呋喃-3-基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.74(s, 1H), 7.54(s, 1H), 5.10(s, 1H), 4.09-3.72(m, 4H), 3.54(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.36-2.22(m, 2H), 1.30(s, 3H), 1.15-0.86(m, 1H), 0.41-0.22(m, 4H)。	391 (M-OH)	1.73
97a	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-3-[5-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.77(s, 1H), 7.55(s, 1H), 5.31(s, 1H), 3.94-3.73(m, 2H), 3.54(s, 3H), 2.44-2.37(m, 3H), 2.26(s, 6H), 1.32(s, 3H), 1.01(s, 1H), 0.44-0.19(m, 4H)。	396	1.56
97b	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-3-[5-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.77(s, 1H), 7.55(s, 1H), 5.31(s, 1H), 3.84(d, J=0.9Hz, 2H), 3.54(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.27(s, 6H), 1.32(s, 3H), 1.12-0.90(m, 1H), 0.31(m, J=13.0, 5.1, 4.1, 2.5Hz, 4H)。	396	1.73
98a	3-(5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.71(s, 1H), 7.51(s, 1H), 4.90(s, 1H), 3.54(s, 3H), 2.37-2.28(m, 3H), 1.46-1.37(m, 9H), 1.29(s, 3H), 0.98(m, 1H), 0.47-0.18(m, 4H)。	378 (M-OH)	1.43
98b	3-(5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.71(s, 1H), 7.51(s, 1H), 4.90(s, 1H), 3.54(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.43-1.39(m, 9H), 1.29(s, 3H), 1.03-0.90(m, 1H),	378 (M-OH)	1.86

[0496]

		0.44-0.21(m, 4H)。		
99a	4-[2-(7-羟基-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(s, 1H), 8.42(m, J=4.7, 2.4, 1.6, 0.8Hz, 1H), 7.70 m, J=6.8, 3.3, 1.6, 0.8Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.26(m, J=10.1, 7.6, 4.8Hz, 1H), 5.94(s, 1H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 3.58-3.45(s, 3H), 3.02-2.79(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.37-2.24(m, 2H), 1.18(t, J=7.1Hz, 3H)。	392	0.60
99b	4-[2-(7-羟基-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-基)乙炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(s, 1H), 8.42(m, J=3.9, 1.6, 0.8Hz, 1H), 7.81-7.62(m, 1H), 7.50(s, 1H), 7.26(m, J=10.1, 7.6, 4.8Hz, 1H), 5.94(s, 1H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 3.58-3.47(s, 3H), 3.03-2.81(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.37-2.24(m, 2H), 1.18(t, J=7.1Hz, 3H)。	392	0.80

[0497] 实施例100

[0498] 2,6-二甲基-7-氧代-4-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-[3-(3-吡啶基)苯基]丁-1-炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯



[0500] 以与实施例1类似的方式制备4-(3-(3-溴苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-1-炔-1-基)-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯。

[0501] 向4-(3-(3-溴苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-1-炔-1-基)-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(90mg, 0.18mmol)于二噁烷(2mL)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1M, 0.44mL, 0.44mmol)中的溶液中加入吡啶-3-基硼酸(28mg, 0.23mmol)和四三苯基膦钯(0)(10.1mg, 8μmol)。将反应混合物在90℃加热12h且减压浓缩。粗产物通过反相色谱纯化,得到标题化合物(20mg, 22%收率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ12.70(s,



1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.67 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.50 (br. s., 3H), 1.10 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 510。

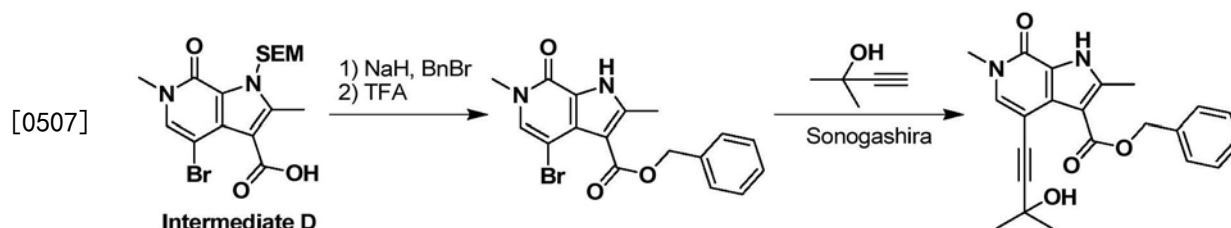
[0502] 以与实施例100类似的方式制备以下化合物:

[0503] 实施例101-102

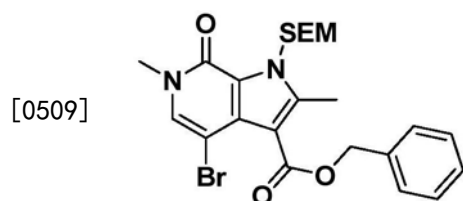
实施例	化合物名称	NMR	m/z
[0504] 101	2,6-二甲基-7-氧代-4-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-[3-(2-甲氧基苯基)苯基]丁-1-炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.68(s, 1H), 7.94-7.00(m, 10H), 3.99(dd, J=7.1, 10.0Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 3.56(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.09(t, J=7.1Hz, 3H)	539
102	2,6-二甲基-7-氧代-4-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-[3-(邻甲苯基)苯基]丁-1-炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.68(s, 1H), 7.82-7.19(m, 10H), 3.95(dd, J=7.1, 17.1Hz, 2H), 3.56(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.07(t, J=7.1Hz, 3H)	523

[0505] 实施例103

[0506] 4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸苄酯



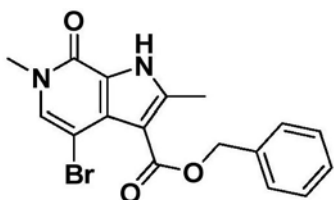
[0508] 步骤1: 4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸苄酯



[0510] 在0℃向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(中间体D) (207mg, 0.50mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中加入NaH (60%于矿物油中, 40mg, 1.00mmol)。搅拌15min后, 加入苄基溴 (170mg, 1.00mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌2h, 然后通过加入水 (20mL) 淬灭。混合物用EtOAc (3×20mL) 萃取且合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=4:1)纯化, 得到标题化合物 (200mg, 79%收率), 其为黄色固体。

[0511] 步骤2: 4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸苄酯

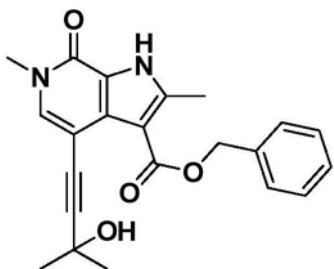
[0512]



[0513] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸苄酯(200mg,0.40mmol)于DCM(10mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在25℃搅拌2h,然后减压浓缩。将残余物溶解于MeOH(5mL)中且通过加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>调节至pH 8。混悬液用水(20mL)稀释且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩。残余物通过柱色谱(DCM:MeOH=9:1)纯化,得到标题化合物(100mg,67%收率),其为黄色固体。

[0514] 步骤3:4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸苄酯

[0515]



[0516] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸苄酯(100mg,0.27mmol)于DMF(3mL)和TEA(1mL)中的混悬液中加入2-甲基丁-3-炔-2-醇(109mg,1.30mmol)、碘化亚铜(I)(11mg,0.06mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II)(21mg,0.03mmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化5min,然后在微波条件下在110℃搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相色谱(ACN43-73%/0.1%NH<sub>4</sub>OH于水中)纯化,得到标题化合物(13mg,13%收率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.47(br.s,1H),7.52(s,1H),7.43(d,J=7.2Hz,2H),7.38-7.35(m,2H),7.31-7.27(m,1H),5.36(s,2H),5.26(s,1H),3.52(s,3H),2.46(s,3H),1.45(s,6H)。LCMS M/Z(M+Na) 401。

[0517] 以与实施例103类似的方式制备以下化合物:

[0518] 实施例104-133

[0519]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
104	2,6-二甲基-7-氧代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 1-苯基乙基酯	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.93-7.80(m, 2H), 7.62-7.61(m, 1H), 7.45-7.29(m, 8H), 5.97-5.94(m, 1H), 3.63(s, 3H), 2.60(d, $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.62-1.59(m, 3H)。	531 (M+Na)
105	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 8-喹啉基甲基酯	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.94-8.93(m, 1H), 8.36(d, $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.93-7.86(m, 2H), 7.62-7.55(m, 2H), 7.45(s, 1H), 6.08(s, 2H), 3.62(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.50(s, 3H), 1.10-1.08(m, 1H), 0.64-0.62(m, 1H), 0.53-0.51(m, 1H), 0.41-0.36(m, 2H)。	478 (M+Na)
106	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 [3-(羟基甲基)苯基]甲基酯	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 12.62(br. s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.32-7.25(m, 3H), 5.36(s, 2H), 5.20(t, $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 5.14(s, 1H), 4.48(d, $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.52(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.11-1.08(m, 1H), 0.53-0.51(m, 1H), 0.46-0.42(m, 1H), 0.36-0.29(m, 2H)。	457 (M+Na)
107	2,6-二甲基-7-氧代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(2-氰基苯基)甲基酯	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 12.80(br. s, 1H), 7.85-7.83(m, 1H), 7.81-7.77(m, 3H), 7.71(s, 1H), 7.64-7.61(m, 1H), 7.50-7.46(m, 2H), 7.42-7.39(m, 3H), 5.33-5.25(m, 2H), 3.58(s, 3H), 2.48(s, 3H)。	520
108	2,6-二甲基-7-氧代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.85-7.80(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.39-7.37(m, 3H), 7.26-7.24(m,	531 (M+Na)

[0520]

	-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸邻甲苯基甲基酯	<sup>1</sup> H), 7.20-7.05(m, 3H), 5.20-5.15(m, 2H), 3.65(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.28(s, 3H)。	
109	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸噻唑-2-基甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.80(d, J=3.2Hz, 1H), 7.64(d, J=3.2Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 5.69(s, 2H), 3.61(s, 3H), 2.61(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.19-1.16(m, 1H), 0.64-0.62(m, 1H), 0.55-0.44(m, 3H)。	434 (M+Na)
110	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(2-氟基苯基)甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.66(br. s, 1H), 7.88(d, J=7.6Hz, 1H), 7.75-7.66(m, 2H), 7.55-7.52(m, 2H), 5.50(s, 2H), 5.23(s, 1H), 3.52(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.39(s, 6H)。	386 (M-OH)
111	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸[2-(羟基甲基)苯基]甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.48-7.41(m, 3H), 7.33-7.27(m, 2H), 5.50(s, 2H), 4.77(s, 2H), 3.59(s, 3H), 2.51(s, 3H), 1.50(s, 6H)。	391 (M-OH)
112	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 4-吡啶基甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ 11.94(br. s, 1H), 8.64-8.60(m, 2H), 7.44-7.27(m, 3H), 6.28(s, 1H), 5.22(s, 2H), 3.72(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.06(s, 3H), 1.89(s, 3H)。	402 (M+Na)
113	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(2-甲氧基苯基)甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(br. s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.03(d, J=8.0Hz, 1H), 6.94(d, J=7.6Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 5.22(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.51(s, 3H), 2.44(s, 3H), 1.39(s, 6H)。	391 (M-OH)
114	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 3-吡啶基甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.62(br. s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.53-8.51(m, 1H), 7.86(d, J=8.0Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 5.40(s, 2H), 5.28(s, 1H), 3.52(s, 3H), 2.46(s,	362 (M-OH)

[0521]

		3H), 1.42(s, 6H)。	
115	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 2-吡啶基甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.65(br. s, 1H), 8.54(d, J=4.4Hz, 1H), 7.82-7.80(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.42(d, J=7.6Hz, 1H), 7.34-7.31(m, 1H), 5.41(s, 2H), 5.33(s, 1H), 3.52(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.36(s, 6H)。	402 (M+Na)
116	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 [2-(三氟甲基)苯基]甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.57(br. s, 1H), 7.77(d, J=7.6Hz, 1H), 7.70-7.66(m, 2H), 7.56-7.52(m, 2H), 5.54(s, 2H), 5.22(s, 1H), 3.52(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.35(s, 6H)。	429 (M-OH)
117	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸对甲苯基甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.60(br. s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.32(d, J=7.6Hz, 2H), 7.17(d, J=8.0Hz, 2H), 5.30(s, 2H), 5.27(s, 1H), 3.51(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.43(s, 6H)。	375 (M-OH)
118	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸间甲苯基甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.50(br. s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.25-7.21(m, 3H), 7.13-7.10(m, 1H), 5.32(s, 2H), 5.26(s, 1H), 3.52(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.43(s, 6H)。	375 (M-OH)
119	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(2-氟苯基)甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.54(br. s, 1H), 7.52-7.49(m, 2H), 7.41-7.38(m, 1H), 7.25-7.19(m, 2H), 5.39(s, 2H), 5.24(s, 1H), 3.51(s, 3H), 2.44(s, 3H), 1.41(s, 6H)。	379 (M-OH)
120	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 1-苯基乙基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.54(br. s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.42(d, J=7.6Hz, 2H), 7.37-7.33(m, 2H), 7.28-7.24(m, 1H), 5.98-5.93(m, 1H), 5.09(s, 1H), 3.49(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.58(d, J=6.8Hz, 3H), 1.36(s, 3H), 1.32(s, 3H)。	375 (M-OH)
121	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.50(br. s, 1H), 7.49(s, 1H),	393

[0522]

	-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸邻甲苯基甲基酯	7.36-7.34(m, 1H), 7.21-7.16(m, 3H), 5.36(s, 2H), 5.24(br. s, 1H), 3.51(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.41(s, 6H)。	
122	6-丁-3-烯基-4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.50(br. s, 1H), 7.44(s, 1H), 5.84-5.76(m, 1H), 5.10-4.98(m, 3H), 4.10-3.95(m, 4H), 2.48(s, 3H), 2.44-2.38(m, 2H), 2.05-1.97(m, 1H), 1.48(s, 3H), 1.12-1.09(m, 1H), 0.93(d, J=6.8Hz, 6H), 0.52-0.46(m, 2H), 0.36-0.33(m, 2H)。	393 (M-OH)
123	6-丁-3-烯基-4-[(3R)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸邻甲苯基甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.64(br. s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.30-7.28(m, 1H), 7.21-7.14(m, 3H), 6.29-6.28(m, 2H), 5.83-5.76(m, 1H), 5.28(s, 2H), 5.04-4.98(m, 2H), 4.08-4.04(m, 2H), 2.44-2.39(m, 5H), 2.36(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.76(s, 3H)。	500
124	6-丁-3-烯基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸邻甲苯基甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.58(br. s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.36-7.34(m, 1H), 7.24-7.17(m, 3H), 5.83-5.76(m, 1H), 5.36(s, 2H), 5.24(s, 1H), 5.04-4.98(m, 2H), 4.06(t, J=6.8Hz, 2H), 2.44-2.39(m, 5H), 2.34(s, 3H), 1.42(s, 6H)。	455 (M+Na)
125	6-丁-3-烯基-4-[(3R)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.59(br. s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.34(s, 1H), 6.23(s, 1H), 5.83-5.76(m, 1H), 5.04-4.98(m, 2H), 4.06(t, J=7.2Hz, 2H), 3.96-3.93(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.46-2.36(m, 5H), 1.97-1.94(m, 1H), 1.79(s, 3H), 0.90(d, J=6.8Hz, 6H)。	452
126	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.55(s, 1H), 7.46(s, 1H), 5.01(s, 1H), 4.04(d, J=6.6Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.01(dt, J=13.3, 6.7Hz, 1H), 1.49(s, 3H),	353 (M-OH)

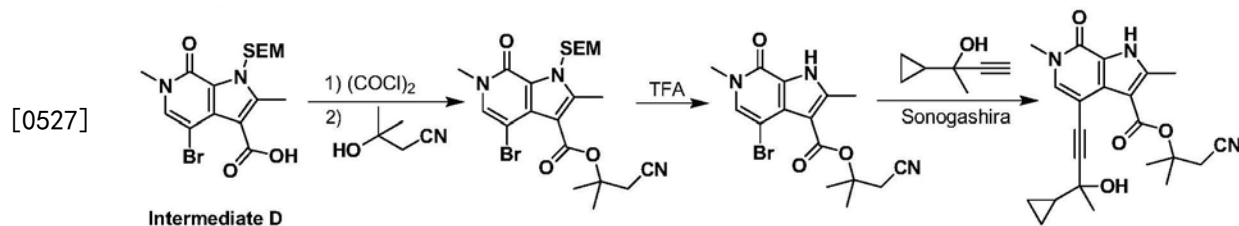
[0523]

		1.16-1.02(m, 1H), 0.94(d, J=6.7Hz, 6H), 0.56-0.43(m, 2H), 0.41-0.28(m, 2H)。	
127	4-(3,4-二羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.58(s, 1H), 7.52(s, 1H), 5.08(s, 1H), 4.80-4.49(m, 1H), 4.03(d, J=6.6Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.10-1.93(m, 2H), 1.38(s, 3H), 0.94(d, J=6.7Hz, 6H)。	361
128	4-(3-羟基-3,4-二甲基-戊-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.54(br, s, 1H), 7.48(s, 1H), 4.92(s, 1H), 4.03(d, J=6.6Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.07-1.94(m, 1H), 1.85-1.68(m, 1H), 1.38(s, 3H), 0.98(dd, J=13.8, 6.8Hz, 6H), 0.93(d, J=6.7Hz, 6H)。	373
129	4-(3,4-二羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸邻甲苯基甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 7.54(s, 1H), 7.36(dt, J=7.5, 1.1Hz, 1H), 7.29-7.13(m, 3H), 5.37(s, 3H), 5.12(s, 1H), 4.71(t, J=6.5Hz, 1H), 3.52(s, 2H), 3.40(dd, J=6.5, 4.6Hz, 2H), 2.46-2.43(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.36(s, 3H)。	391 (M-OH)
130	2,6-二甲基-7-氧代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.67(s, 1H), 7.81(dd, J=6.6, 2.9Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.47-7.39(m, 2H), 3.83(d, J=6.7Hz, 2H), 3.57(s, 3H), 2.46(s, 3H), 0.83(d, J=6.7, 4.6Hz, 6H)。	461
131	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.49(br. s, 1H), 7.48(s, 1H), 5.54(s, 1H), 5.10-5.01(m, 1H), 3.51(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.45(s, 6H), 1.31(d, J=6.1Hz, 6H)	331
132	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.55(br. s., 1H), 7.49(s, 1H), 5.18(s, 1H), 4.03(d, J=6.6Hz, 2H), 3.51(s, 3H), 2.48(br. s., 3H), 2.01(s, 1H), 1.45(s, 6H), 0.94(d,	345

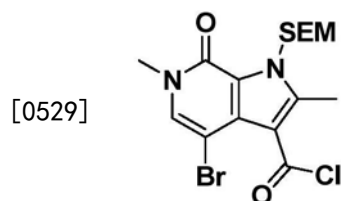
	丁酯	J=6.8Hz, 6H)	
[0524]	133 4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸叔丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.44(br. s., 1H), 7.46(s, 1H), 5.14(s, 1H), 3.51(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.53(s, 9H), 1.45(s, 6H)	345

## [0525] 实施例134

[0526] 4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)酯

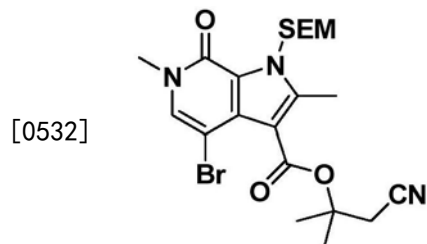


[0528] 步骤1: 4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基氯



[0530] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(中间体D)(207mg, 0.50mmol)于DCM(10mL)中的溶液中加入草酰氯(1mL)。将反应混合物在环境温度搅拌2h,然后减压浓缩,得到粗标题化合物(217mg, 100%收率),其为黄色油状物。

[0531] 步骤2: 4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸1-氰基-2-甲基丙-2-基酯



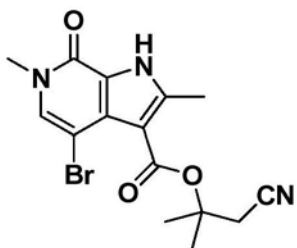
[0533] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羰基氯(217mg, 0.50mmol)于甲苯(20mL)中的溶液中加入3-羟基-3-甲基丁腈(99mg, 1.00mmol)。将反应混合物在100℃加热3h。冷却至环境温度后,反应通过加入水(20mL)淬灭,然后用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=4:1)纯化,得到标题化合物(150mg, 61%收率),其为黄色固体。

[0534] 步骤3: 4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸1-氰



基-2-甲基丙-2-基酯

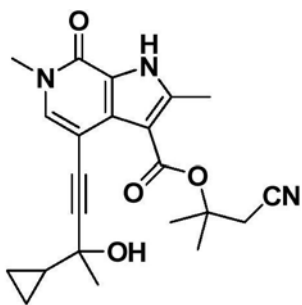
[0535]



[0536] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸1-氰基-2-甲基丙-2-基酯(150mg,0.30mmol)于DCM(10mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在环境温度搅拌2h,然后减压浓缩。残余物用MeOH(5mL)稀释且通过加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>调节至pH 8。混悬液用水(20mL)稀释且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩。残余物通过柱色谱(DCM:MeOH=9:1)纯化,得到标题化合物(100mg,90%收率),其为黄色固体。

[0537] 步骤4:4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)酯

[0538]



[0539] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸1-氰基-2-甲基丙-2-基酯(100mg,0.27mmol)于DMF(3mL)和TEA(1mL)中的混悬液中加入2-环丙基丁-3-炔-2-醇(150mg,1.37mmol)、碘化亚铜(I)(11mg,0.06mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II)(21mg,0.03mmol)。溶液用N<sub>2</sub>净化5min,然后在微波条件下在110℃搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相色谱(ACN 30-60%/0.1%NH<sub>4</sub>OH于水中)纯化,得到标题化合物(20mg,19%收率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ7.43(s,1H),3.61(s,3H),3.24(s,2H),2.63(s,3H),1.73(s,6H),1.63(s,3H),1.19-1.15(m,1H),0.72-0.71(m,1H),0.62-0.60(m,1H),0.49-0.46(m,2H)。LCMS M/Z (M-OH) 378。

[0540] 以与实施例134类似的方式制备以下化合物:

[0541] 实施例135-167

[0542]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
135	2,6-二甲基-7-氧代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 3-乙酰氨基丙基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.69(br. s, 1H), 7.87-7.77(m, 3H), 7.73(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.50-7.40(m, 3H), 4.10-3.98(m, 2H), 3.57(s, 3H), 3.06-2.99(m, 2H), 2.51(s, 3H), 1.77(s, 3H), 1.73-1.65(m, 2H)。	526 (M+Na)
136	2,6-二甲基-7-氧代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.91-7.89(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.42-7.39(m, 3H), 3.63(s, 3H), 3.11(d, J=3.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 1.62(s, 6H)。	486
137	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 1,1-二甲基戊基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.42(s, 1H), 3.60(s, 3H), 2.58(s, 3H), 1.98-1.94(m, 2H), 1.62(s, 3H), 1.59(s, 6H), 1.45-1.35(m, 4H), 1.18-1.14(m, 1H), 0.94(t, J=7.2Hz, 3H), 0.70-0.67(m, 1H), 0.62-0.58(m, 1H), 0.46-0.44(m, 2H)。	435 (M+Na)
138	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 1,1-二甲基丙基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.41(s, 1H), 3.60(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.03-1.97(m, 2H), 1.61(s, 3H), 1.58(s, 6H), 1.17-1.15(m, 1H), 0.99(t, J=7.6Hz, 3H), 0.70-0.68(m, 1H), 0.61-0.59(m, 1H), 0.47-0.44(m, 2H)。	367 (M-OH)
139	4-[(3R)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 1,1-二甲基丙基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.51(s, 1H), 6.38(s, 1H), 3.61(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.99-1.93(m, 2H), 1.89(s, 3H), 1.55(s, 6H), 0.96(t, J=7.6Hz, 3H)。	426
140	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 3-	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.42(s, 1H), 4.37(t, J=6.4Hz, 2H), 3.60(s, 3H), 3.34-3.33(m, 2H), 2.59(s, 3H), 2.00-1.91(m, 5H),	396 (M-OH)

[0543]

	乙酰氨基丙基酯	1.60(s, 3H), 1.18-1.14(m, 1H), 0.68-0.65(m, 1H), 0.55-0.52(m, 1H), 0.52-0.45(m, 2H)。	
141	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 1,2-二甲基丙基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.18(br. s, 1H), 7.46(s, 1H), 4.98(s, 1H), 4.90-4.83(m, 1H), 3.51(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.89-1.85(m, 1H), 1.49(s, 3H), 1.22(d, J=6.4Hz, 3H), 1.08-1.06(m, 1H), 0.93(d, J=6.8Hz, 6H), 0.53-0.47(m, 2H), 0.33-0.31(m, 2H)。	407 (M+Na)
142	4-[3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 1,2-二甲基丙基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.40(br. s, 1H), 7.54(s, 1H), 6.36(s, 1H), 4.85-4.81(m, 1H), 3.51(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.89-1.86(m, 1H), 1.79(s, 3H), 1.21-1.18(m, 3H), 0.93-0.90(m, 6H)。	408 (M-OH)
143	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(1-甲基-4-哌啶基)甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.45(s, 1H), 4.24(d, J=6.4Hz, 2H), 3.61(s, 3H), 3.06-3.02(m, 2H), 2.59(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.30-2.24(m, 2H), 1.92-1.85(m, 3H), 1.57(s, 6H), 1.49-1.46(m, 1H), 1.44-1.29(m, 1H)。	400
144	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(1-乙酰基-4-哌啶基)甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.40(br. s, 1H), 7.49(s, 1H), 5.23(br. s, 1H), 4.39-4.35(m, 1H), 4.12(d, J=6.4Hz, 2H), 3.83-3.79(m, 2H), 3.51(s, 3H), 3.03-2.96(m, 2H), 2.47(s, 3H), 1.97(s, 3H), 1.74-1.65(m, 2H), 1.45(s, 6H), 1.22-1.17(m, 1H), 1.07-1.02(m, 1H)。	410 (M-OH)
145	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 1,2-二甲基丁基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.49(br. s, 1H), 7.48(s, 1H), 5.17(s, 1H), 5.01-4.95(m, 1H), 3.50(s, 3H), 2.50-2.48(m, 4H), 1.62-1.58(m, 2H), 1.46-1.42(m, 6H), 1.24-1.19(m, 4H), 0.94-0.88(m, 5H)。	355 (M-OH)
146	4-(3-羟基-3-甲基-丁	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ	387

[0544]

	-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸1,1-二甲基戊基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.45(s, 1H), 3.62(s, 3H), 2.59(s, 3H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.61(s, 6H), 1.59(s, 6H), 1.46-1.35(m, 4H), 0.95(t, J=7.2Hz, 3H)。	
147	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸1,1-二甲基丁基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.43(s, 1H), 4.63(s, 1H), 3.60(s, 3H), 2.57(s, 3H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.59(s, 6H), 1.57(s, 6H), 1.52-1.48(m, 2H), 0.96(t, J=7.2Hz, 3H)。	395 (M+Na)
148	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸环戊基甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.50(br. s, 1H), 7.46(s, 1H), 5.19(br. s, 1H), 4.11(d, J=6.8Hz, 2H), 3.50(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.30-2.28(m, 1H), 1.74-1.71(m, 2H), 1.60-1.50(m, 4H), 1.44(s, 6H), 1.30-1.26(m, 2H)。	393 (M+Na)
149	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸2-甲基丁基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(br. s, 1H), 7.49(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.16-4.05(m, 2H), 3.51(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.83-1.77(m, 1H), 1.47-1.43(m, 7H), 1.24-1.15(m, 1H), 0.93-0.87(m, 6H)。	341 (M-OH)
150	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸2,2-二甲基丙基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.44(s, 1H), 4.05(s, 2H), 3.61(s, 3H), 2.62(s, 3H), 1.56(s, 6H), 1.05(s, 9H)。	359
151	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸1,1-二甲基丙基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.44(s, 1H), 3.60(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.03-1.97(m, 2H), 1.59(s, 6H), 1.57(s, 6H), 0.99(t, J=7.4Hz, 3H)。	381 (M+Na)
152	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸1,2-二甲基丙基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.51(br. s, 1H), 7.48(s, 1H), 5.15(s, 1H), 4.89-4.83(m, 1H), 3.51(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.94-1.86(m, 1H), 1.45(s, 6H), 1.22(d, J=6.4Hz, 3H), 0.93(d, J=6.4Hz, 6H)。	341 (M-OH)
153	4-(3-羟基-3-甲基-丁	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ	407

[0545]

	-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸环己基甲基酯	7.44(s, 1H), 4.15(d, J=4.4Hz, 2H), 3.61(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.85-1.69(m, 5H), 1.57(s, 6H), 1.34-1.24(m, 4H), 1.13-1.07(m, 2H)。	(M+Na)
154	4-(4-氰基-3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.62(br. s, 1H), 7.55(s, 1H), 6.02(s, 1H), 4.02(d, J=6.4Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 2.94(s, 2H), 2.50(s, 3H), 2.04-1.97(m, 1H), 1.55(s, 3H), 0.95(d, J=6.8Hz, 6H)。	392 (M+Na)
155	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸环丙基甲基酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.56(br. s, 1H), 7.50(s, 1H), 5.22(s, 1H), 4.09(d, J=7.6Hz, 2H), 3.51(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.44(s, 6H), 1.24-1.19(m, 1H), 0.55-0.51(m, 2H), 0.34-0.31(m, 2H)。	325 (M-OH)
156	4-(4-氰基-3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.57(br. s, 1H), 7.55(s, 1H), 6.01(s, 1H), 5.12-5.06(m, 1H), 3.51(s, 3H), 2.96(s, 2H), 2.49(s, 3H), 1.57(s, 3H), 1.32(d, J=6.0Hz, 6H)。	378 (M+Na)
157	4-[(3R)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.54(br. s, 1H), 7.54(s, 1H), 6.36(s, 1H), 6.19(s, 1H), 5.04-4.99(m, 1H), 3.51(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.80(s, 3H), 1.30-1.27(m, 6H)。	420 (M+Na)
158	4-[(3R)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.60(br. s, 1H), 7.55(s, 1H), 6.34(s, 1H), 6.22(s, 1H), 3.96-3.91(m, 2H), 3.52(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.99-1.93(m, 1H), 1.78(s, 3H), 0.90(d, J=6.8Hz, 6H)。	434 (M+Na)
159	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸环	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.20(br. s, 1H), 7.47(s, 1H), 5.16(br. s, 1H), 4.87-4.83(m, 1H), 3.50(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.92-1.88(m, 2H), 1.72-1.68(m,	393 (M+Na)

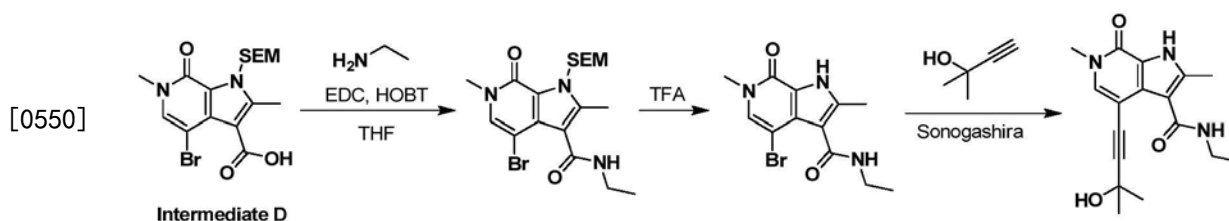
[0546]

	己基酯	2H), 1.59-1.51(m, 3H), 1.50-1.25(m, 9H)。	
160	4-(3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.60(br. s, 1H), 7.66(d, J=7.2Hz, 2H), 7.56(s, 1H), 7.34(t, J=7.6Hz, 2H), 7.27-7.23(m, 1H), 5.95(s, 1H), 3.92(d, J=6.8Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.96-1.90(m, 1H), 1.71(s, 3H), 0.88(d, J=3.2Hz, 3H), 0.86(d, J=3.2Hz, 3H)。	429 (M+Na)
161	4-(3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸异丙酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.41(br. s, 1H), 7.68(d, J=7.2Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 7.33(t, J=7.6Hz, 2H), 7.26-7.22(m, 1H), 5.91(s, 1H), 5.08-5.01(m, 1H), 3.51(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.32-1.25(m, 6H)。	375 (M-OH)
162	4-(3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸叔丁酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.50(br. s, 1H), 7.70(d, J=7.6Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.32(t, J=7.6Hz, 2H), 7.24(t, J=7.2Hz, 1H), 5.90(s, 1H), 3.51(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.52(s, 9H)。	429 (M+Na)
163	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(2-氰基-1,1-二甲基-乙基)酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.57(br. s, 1H), 7.50(s, 1H), 5.21(s, 1H), 3.51(s, 3H), 3.24(s, 2H), 2.50(s, 3H), 1.63(s, 6H), 1.46(s, 6H)。	392 (M+Na)
164	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(3-乙酰氨基-1,1-二甲基-丙基)酯	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.44(s, 1H), 3.60(s, 3H), 3.36-3.31(m, 2H), 2.59(s, 3H), 2.18(t, J=7.8Hz, 2H), 1.87(s, 3H), 1.63(s, 6H), 1.58(s, 6H)。	438 (M+Na)
165	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(3-氨基-1,1-二甲基-丙	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.47(s, 1H), 3.63(s, 3H), 3.13-3.08(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.38-2.33(m, 2H), 1.68(s, 6H), 1.61(s, 6H)。	374

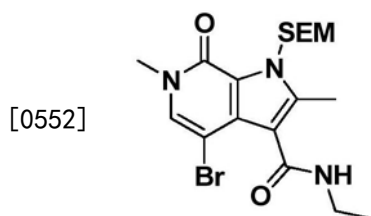
[0547]		基)酯		
	166	2,6-二甲基-7-氧代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 2-氰基乙基酯	$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-\text{d}_6)\delta$ 12.50(br. s, 1H), 7.81-7.76(m, 4H), 7.46-7.44(m, 2H), 4.24-4.15(m, 2H), 3.57(s, 3H), 2.88-2.85(m, 2H), 2.53(s, 3H)。	458
	167	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 2-氰基乙基酯	$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta$ 7.44(s, 1H), 4.55-4.49(m, 2H), 3.61(s, 3H), 3.00-2.95(m, 2H), 2.63(s, 3H), 1.61-1.60(m, 3H), 1.17-1.15(m, 1 H ), 0.70-0.67(m, 1 H ), 0.57-0.47(m, 3H)。	390 (M+Na)

## [0548] 实施例168

[0549] N-乙基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺

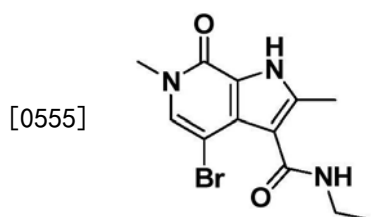


[0551] 步骤1: 4-溴-N-乙基-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺



[0553] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(中间体D) (211mg, 0.51mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中加入HOBT (80mg, 0.56mmol)、乙胺(2M于THF中, 0.28mL, 0.56mmol) 和EDC (110mg, 0.56mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌12h, 然后减压浓缩。残余物通过柱色谱(己烷:EtOAc=5:5)纯化, 得到标题化合物(201.4mg, 88%), 其为白色固体。LCMS  $M/Z$  (M+H) 442, 444。

[0554] 步骤2: 4-溴-N-乙基-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺

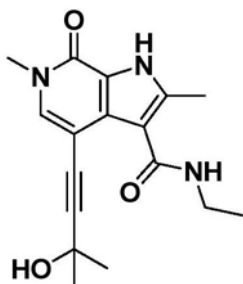


[0556] 向4-溴-N-乙基-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,

7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺 (201.4mg, 0.45mmol) 的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(4mL)。将反应混合物在环境温度搅拌1h且加入MeOH(1mL)。将反应混合物减压浓缩。残余物通过柱色谱(50%DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH=90:10:1于DCM中)纯化,得到标题化合物(133.0mg, 95%),其为灰白色固体。LCMS M/Z (M+H) 312, 314。

[0557] 步骤3:N-乙基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺

[0558]



[0559] 向4-溴-N-乙基-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺(133mg, 0.43mmol)于DMF(2mL)和DIPEA(0.74mL, 4.26mmol)中的溶液中加入2-甲基丁-3-炔-2-醇(83μL, 0.85mmol)、碘化亚铜(I)(16mg, 0.09mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II)(15mg, 0.021mmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化5min,然后在100℃搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过柱色谱(0-65%DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH=90:10:1于DCM中)纯化,得到标题化合物(84mg, 63%收率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.14(s, 1H), 7.82(t, J=5.4Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 5.20(s, 1H), 3.52-3.47(m, 3H), 3.31-3.22(m, 2H), 2.33(s, 3H), 1.43(s, 6H), 1.11(t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 316。

[0560] 以与实施例168类似的方式制备以下化合物:

[0561] 实施例169-171

[0562]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
169	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-N-异丙基-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.60(br. s, 1H), 7.77-7.57(m, 1H), 7.14-7.00(m, 1H), 6.15(s, 2H), 4.32(d, J=4.9Hz, 3H),	330

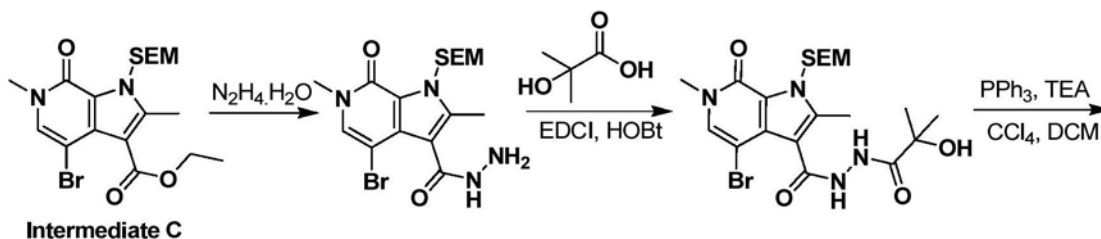


[0563]

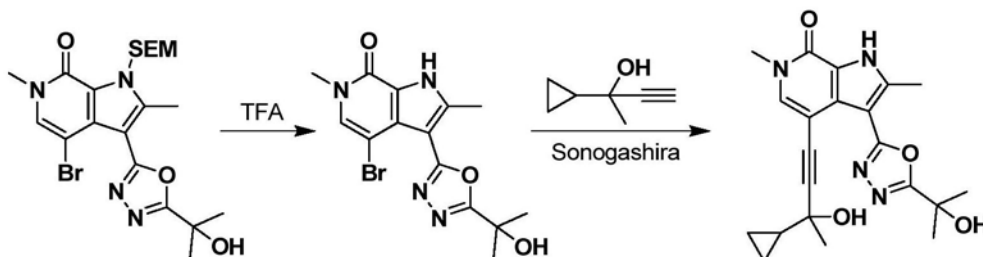
	啉-3-甲酰胺	4.16(dd, J=7.1, 10.3Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 2.60(s, 3H), 2.23-2.14(m, 6H), 1.53(d, J=7.1Hz, 3H)	
170	N-叔丁基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.07(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.36(s, 1H), 5.15(s, 1H), 3.50(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.44(s, 6H), 1.39-1.33(m, 9H)	344
171	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-N,N,6-三甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.43(br. s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.39(d, J=2.9Hz, 1H), 5.27(br. s., 1H), 3.51(s, 3H), 3.00(s, 3H), 2.85(s, 3H), 1.46-1.40(m, 6H)	284 (M-OH)

[0564] 实施例172

[0565] 4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-3-(5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

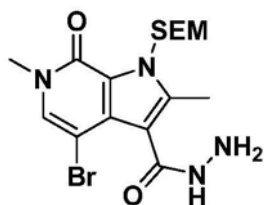


[0566]



[0567] 步骤1: 4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺

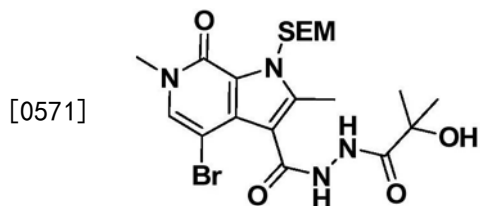
[0568]



[0569] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(中间体C)(500mg, 1.13mmol)于乙-1,2-二醇(15mL)和EtOH(5mL)中的溶液中加入水合肼(20mL)。将反应混合物在100℃加热48h。冷却至环境温度后,溶液用水(30mL)稀释。过滤收集所得析出物,用水(10mL)洗涤且真空干燥,得到粗标题化合物(300mg, 62%收率),其为白色固体。

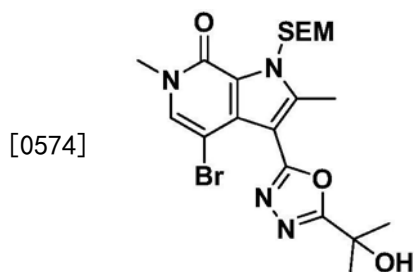
[0570] 步骤2: 4-溴-N'-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲

硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰肼



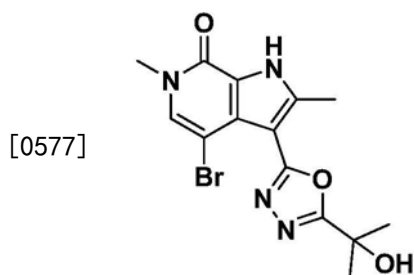
[0572] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰肼(300mg,0.70mmol)于DMF(10mL)中的溶液中加入EDC(267mg,1.40mmol)、HOBt(189mg,1.40mmol)和2-羟基-2-甲基丙酸(146mg,1.40mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌16h,然后通过加入水(20mL)淬灭。混合物用EtOAc(2×20mL)萃取。合并的有机层用水(2×20mL)和盐水(2×20mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩,得到粗标题化合物(250mg,69%收率),其为黄色固体。

[0573] 步骤3:4-溴-3-(5-(2-羟基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



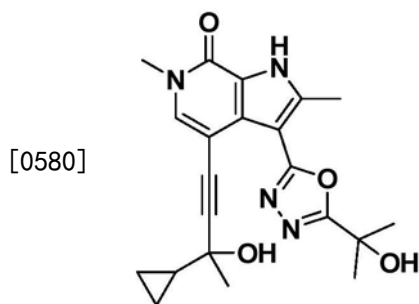
[0575] 向4-溴-N'-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰肼(250mg,0.49mmol)于DCM(20mL)中的溶液中加入TEA(247mg,2.45mmol)、三苯基膦(257mg,0.98mmol)和四氯化碳(372mg,2.45mmol)。将反应混合物在50℃加热16h,然后减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=1:1)纯化,得到标题化合物(160mg,66%收率),其为黄色固体。

[0576] 步骤4:4-溴-3-(5-(2-羟基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



[0578] 向4-溴-3-(5-(2-羟基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(160mg,0.32mmol)于DCM(5mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在环境温度搅拌2h且减压浓缩。残余物用MeOH(5mL)稀释且通过加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>调节至pH 8。混悬液用水(20mL)稀释且用DCM(3×20mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩,得到粗标题化合物(100mg,85%收率),其为黄色固体。

[0579] 步骤5: 4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-3-(5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0581] 向4-溴-3-(5-(2-羟基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(100mg, 0.27mmol)于DMF(3mL)和TEA(1mL)中的混悬液中加入2-甲基丁-3-炔-2-醇(154mg, 1.40mmol)、碘化亚铜(I)(11mg, 0.06mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II)(21mg, 0.03mmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化5min,然后在微波条件下在110℃搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相色谱(ACN 30-60%/0.1%NH<sub>4</sub>OH于水中)纯化,得到标题化合物(20mg, 18%收率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.47(s, 1H), 3.63(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.72(s, 6H), 1.46(s, 3H), 1.11-1.06(m, 1H), 0.46-0.36(m, 4H)。LCMS M/Z (M-OH) 379。

[0582] 以与实施例172类似的方式制备以下化合物:

[0583] 实施例173-179

[0584]	实施例	化合物名称	NMR	m/z
	173	N-[[5-[2,6-二甲基-7-氧	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ	500

[0585]

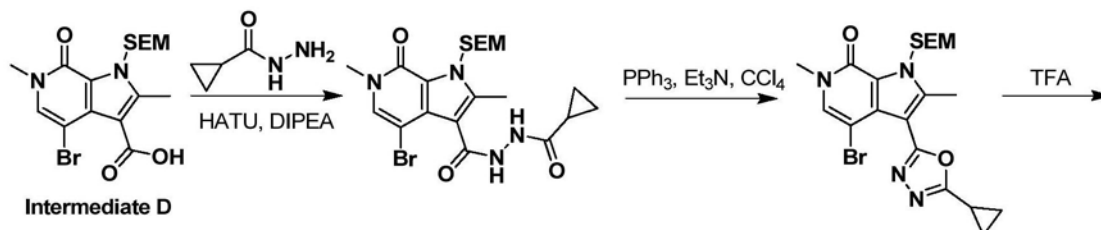
	代-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]乙酰胺	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 7.72-7.63(m, 3H), 7.45-7.29(m, 3H), 4.24-4.13(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.51(s, 3H), 1.97(s, 3H)。	
174	N-[[5-[4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]乙酰胺	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.76(br. s, 1H), 8.59(t, J=5.6Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 5.25(s, 1H), 4.65-4.55(m, 2H), 3.54(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.88(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.03-0.98(s, 1H), 0.35-0.28(m, 4H)。	392 (M-OH)
175	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-3-(5-四氢呋喃-3-基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.76(br. s, 1H), 7.54(s, 1H), 5.12(s, 1H), 4.05-4.00(m, 1H), 3.98-3.92(m, 2H), 3.90-3.83(m, 1H), 3.82-3.78(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.36-2.21(m, 2H), 1.30(s, 3H), 1.01-0.97(m, 1H), 0.34-0.27(m, 4H)。	391 (M-OH)
176	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-3-[5-(1-甲基-2-吗啉代-乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.47(s, 1H), 3.63-3.60(m, 7H), 3.32-3.30(m, 1H), 2.85-2.79(m, 1H), 2.64-2.46(m, 8H), 1.46-1.44(m, 6H), 1.10-1.06(m, 1H), 0.47-0.36(m, 4H)。	448 (M-OH)
177	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.40(br. s, 1H), 7.55(s, 1H), 5.29(br. s, 1H), 3.53(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.29(s, 6H)。	349 (M+Na)
178	3-[5-[2-(二甲基氨基)乙基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.72(s, 1H), 7.66-7.64(m, 2H), 7.42-7.40(m, 3H), 3.68(s, 3H), 2.82-2.70(m, 2H), 2.68-2.55(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.22(s, 6H)。	500
179	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-3-(5-异丁基	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.74(br. s, 1H), 7.54(s, 1H), 5.12(s, 1H), 3.54(s, 3H), 2.87(d,	377 (M-OH)

[0586]

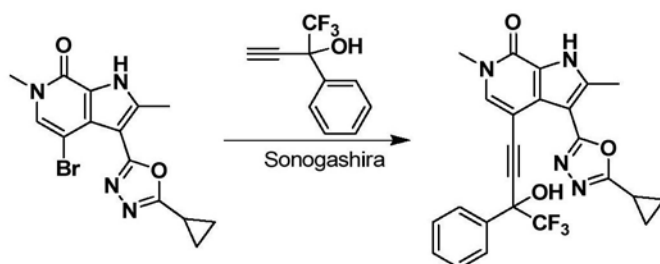
-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	J=7.2Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.16-2.06(m, 1H), 1.31(s, 3H), 1.00-0.96(m, 7 H ), 0.38-0.28(m, 4H)。
---	---

[0587] 实施例180

[0588] 3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

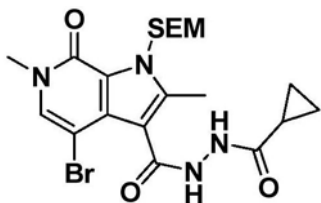


[0589]



[0590] 步骤1: 4-溴-N'-(环丙烷羰基)-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺

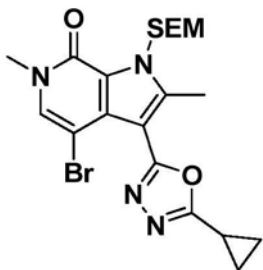
[0591]



[0592] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(中间体D)(500mg, 1.20mmol)于DMF(15mL)中的溶液中加入TEA(243.63mg, 2.41mmol)、HATU(549mg, 1.44mmol)和环丙烷甲酰胺(180mg, 1.81mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌16h,然后用水(20mL)稀释。混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩,得到标题化合物(500mg, 84%收率),其为黄色固体。

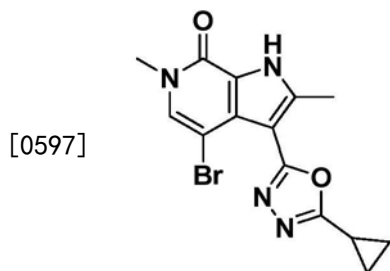
[0593] 步骤2: 4-溴-3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0594]



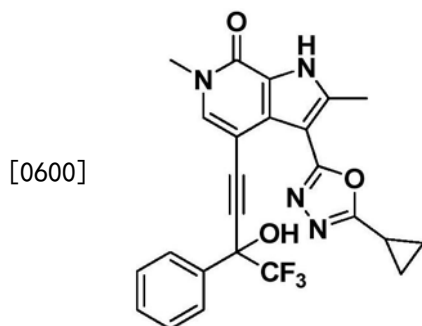
[0595] 向4-溴-N'-(环丙烷羰基)-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰肼(400mg, 0.80mmol)于DCM(20mL)中的溶液中加入TEA(244, 2.41mmol)、三苯基膦(316mg, 1.21mmol)和四氯化碳(2mL)。将反应混合物在50℃加热6h,然后减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=1:1)纯化,得到标题化合物(280mg, 73%收率),其为黄色固体。

[0596] 步骤3:4-溴-3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



[0598] 向4-溴-3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(280mg, 0.58mmol)于DCM(10mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在环境温度搅拌2h,然后减压浓缩。残余物用MeOH(15mL)稀释且通过加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>调节至pH 8。混悬液用水(20mL)稀释且用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩,得到粗标题化合物(150mg, 90%收率),其为黄色固体。

[0599] 步骤4:3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0601] 向4-溴-3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(100mg, 0.29mmol)于DMF(2.5mL)和TEA(290mg, 2.86mmol)中的溶液中加入1,1,1-三氟-2-苯基-丁-3-炔-2-醇(115mg, 0.57mmol)、碘化亚铜(I)(11mg, 0.06mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II)(20mg, 0.03mmol)。溶液用N<sub>2</sub>净化5min,然后在微波条件下在110℃搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相色谱(ACN 30-60%/0.1%NH<sub>4</sub>OH于水中)纯化,得到标题化合物(50mg, 37%收率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.87(br.s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.61-7.58(m, 2H), 7.41-7.39(m, 3H), 3.59(s, 3H), 2.41(s, 3H), 1.93-1.88(m, 1H), 0.91-0.75(m, 4H)。LCMS M/Z (M+H) 469。

[0602] 以与实施例180类似的方式制备以下化合物:

[0603] 实施例181-196

[0604]

实施例	化合物名称	NMR	m/z
181	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-3-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.72(br. s, 1H), 7.54(s, 1H), 5.16(s, 1H), 3.53(s, 3H), 3.03-2.93(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 1.29(s, 3H), 0.99-0.97(m, 1H), 0.35-0.27(m, 4H)。	349 (M-OH)
182	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.79(br. s, 1H), 9.23(s, 1H), 7.55(s, 1H), 5.09(s, 1H), 3.53(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.00-0.98(m, 1H), 0.37-0.35(m, 1H), 0.31-0.27(m, 3H)。	361 (M+Na)
183	2,6-二甲基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	无数据	429
184	2,6-二甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.85(br. s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.62-7.55(m, 2H), 7.45-7.32(m, 3H), 3.59(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.19(s, 3H)。	443
185	4-(3-环丙基-3-羟基-丁	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.47(s, 1H), 3.95(s, 2H), 3.63(s,	378 (M-OH)

[0605]

	-1-炔基)-3-[5-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	3H), 2.52(s, 3H), 2.41(s, 6H), 1.46(s, 3H), 1.12-1.05(m, 1H), 0.46-0.37(m, 4H)。	
186	3-[5-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.74(s, 1H), 7.70-7.67(m, 2H), 7.41-7.39(m, 3H), 3.68(s, 3H), 3.51-3.45(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.23(s, 6H)。	486
187	3-(5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.70(br. s, 1H), 7.51(s, 1H), 4.93(s, 1H), 3.53(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.40(s, 9H), 1.28(s, 3H), 1.02-0.93(m, 1H), 0.39-0.33(m, 1H), 0.28-0.25(m, 3H)。	377 (M-OH)
188	3-(5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 7.76(s, 1H), 7.62-7.56(m, 2H), 7.45-7.36(m, 3H), 3.59(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.24(s, 9H)。	485
189	3-(5-异丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.71(s, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 2H), 7.40-7.36(m, 3H), 3.68(s, 3H), 2.86-2.79(m, 1H), 2.51(s, 3H), 1.24(d, J=6.8Hz, 3H), 1.10(d, J=7.2Hz, 3H)。	471
190	3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-[(3R)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.76(br. s, 1H), 7.61(s, 1H), 6.25(s, 1H), 6.19(s, 1H), 3.54(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.22-2.16(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.07-0.99(m, 4H)。	420
191	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-3-(5-异丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.75(br. s, 1H), 7.53(s, 1H), 5.08(s, 1H), 3.54(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.40(d, J=7.2Hz, 6H), 1.29(s, 3H), 1.02-0.94(m, 1H), 0.41-0.33(m, 1H), 0.33-0.22(m, 3H)。	363 (M-OH)



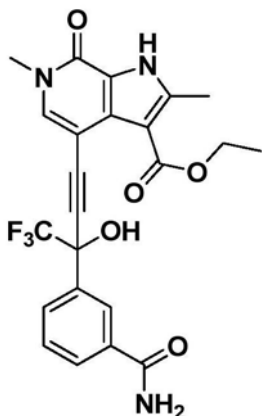
[0606]

192	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.46(s, 1H), 3.63(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.11-1.07(m, 1H), 0.51-0.37(m, 4H)。	335 (M-OH)
193	4-[(3R)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-2,6-二甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ 7.58(s, 1H), 6.14(s, 1H), 3.63(s, 3H), 2.55(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.73(s, 3H)。	376 (M-OH)
194	4-[(3R)-3-羟基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-1-炔基]-3-(5-异丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.77(br. s, 1H), 7.62(s, 1H), 6.26(s, 1H), 6.18(s, 1H), 3.54(s, 3H), 3.25-3.16(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.33-1.25(m, 6H)。	404 (M-OH)
195	4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(5-异丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.72(br. s, 1H), 7.55(s, 1H), 5.24(s, 1H), 3.53(s, 3H), 3.37-3.32(m, 1H), 2.35(s, 3H), 1.34(d, J=6.8Hz, 6H), 1.27(s, 3H), 1.23(s, 3H)。	337 (M-OH)
196	3-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.60(br. s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.62-7.58(m, 2H), 7.42-7.37(m, 3H), 3.60(s, 3H), 2.60-2.54(m, 2H), 2.44(s, 3H), 1.07(t, J=7.6Hz, 3H)。	479 (M+Na)

[0607] 实施例197

[0608] 4-[3-(3-氨甲酰基苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基-丁-1-炔基]-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯

[0609]

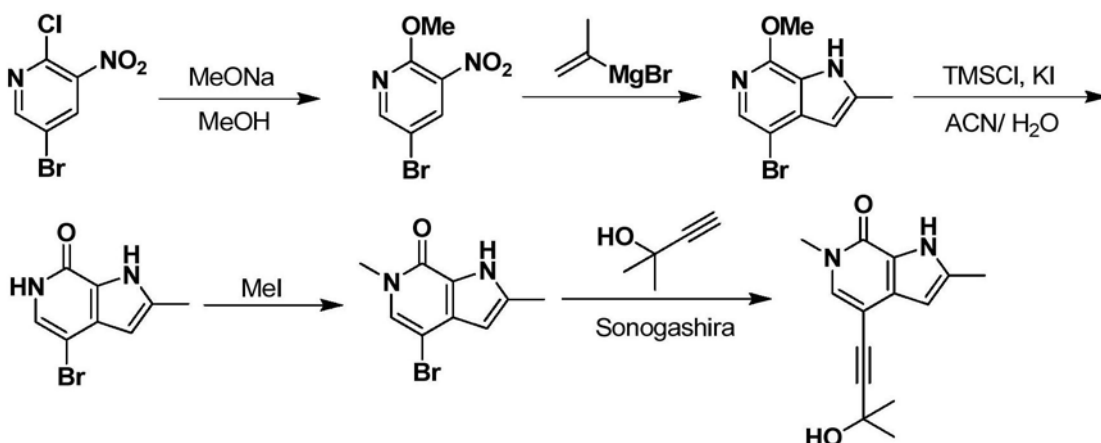


[0610] 将4-(3-(3-氨基苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-1-炔-1-基)-2,6-二甲基-7-氧代-

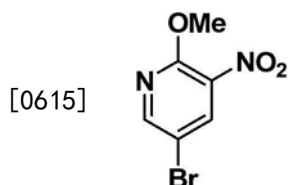
6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(实施例40) (60mg, 0.13mmol)、氢氧化钾(74mg, 1.31mmol)和过氧化氢(30%水溶液, 0.2mL, 6.53mmol)于DMSO(2mL)中的混合物在环境温度搅拌1h。通过加入2M HCl水溶液将溶液中和, 然后用水(10mL)稀释。反应混合物用EtOAc (2×10mL) 萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。粗产物通过反相色谱(ACN23-53%/0.05%NH<sub>4</sub>OH于水中)纯化, 得到标题化合物(33mg, 53%收率), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.40 (br. s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.04 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMSM/Z (M+H) 476。

[0611] 实施例198

[0612] 4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

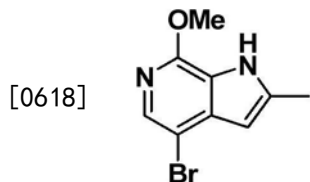


[0614] 步骤1: 5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶



[0616] 将甲醇钠(17.2g, 318.4mmol)加到5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(15.0g, 64.2mmol)于MeOH(125mL)中的搅拌的溶液中。将反应混合物在回流温度加热2h, 然后减压浓缩。残余物用水(200mL)稀释。过滤收集所得析出物, 用水洗涤且减压干燥, 得到标题化合物(12.0g, 81.5%收率), 其为棕色固体。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.09 (s, 3H)。

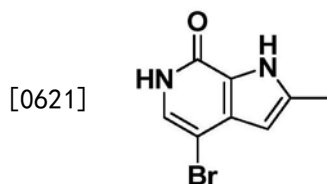
[0617] 步骤2: 4-溴-7-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶



[0619] 在-78℃将异丙基溴化镁(0.5M于THF中, 105.0mL, 55.0mmol)逐滴加到5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶(4.0g, 17.1mmol)于THF(40mL)中的搅拌的溶液中。将反应混合物逐渐升温至环境温度且再搅拌3h。通过加入1M NH<sub>4</sub>Cl水溶液(150mL)淬灭反应混合物, 然后用EtOAc (3×100mL) 萃取。合并的有机萃取物经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。残余物通过柱色

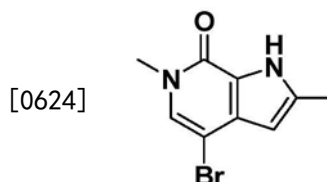
谱(石油醚:EtOAc=10:1)纯化,得到标题化合物(1.65g,39.9%收率),其为棕色油状物。  
LCMS M/Z (M+H) 240.1, 242.1。

[0620] 步骤3:4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



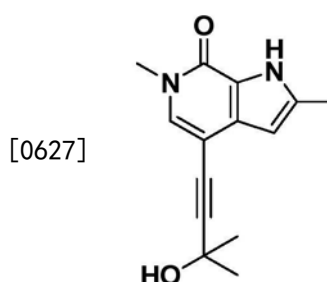
[0622] 向4-溴-7-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1.65g,6.8mmol)于ACN(10mL)和水(10mL)中的溶液中加入氯三甲基甲硅烷(1.4g,13.6mmol)和碘化钾(2.5g,15.0mmol)。将反应混合物在90℃加热16h,然后减压浓缩。残余物通过柱色谱(DCM:MeOH=9:1)纯化,得到标题化合物(0.9g,59%收率),其为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ12.06(s,1H), 11.00(s,1H), 7.03(s,1H), 5.97(s,1H), 2.29(s,3H)。LCMS M/Z (M+H) 226.8, 228.8。

[0623] 步骤4:4-溴-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



[0625] 在环境温度将甲基碘(112mg,0.79mmol)逐滴加到4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(300mg,1.32mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(274mg,1.98mmol)于DMF(15mL)中的搅拌的混合物中。将反应混合物在70℃搅拌15h,然后通过加入水(25mL)淬灭且用EtOAc(20mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化,得到标题化合物(82mg,26%),其为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ7.33(s,1H), 6.07(s,1H), 3.58(s,3H), 2.39(s,3H)。

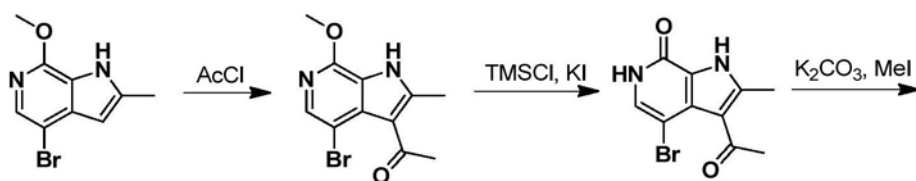
[0626] 步骤5:4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



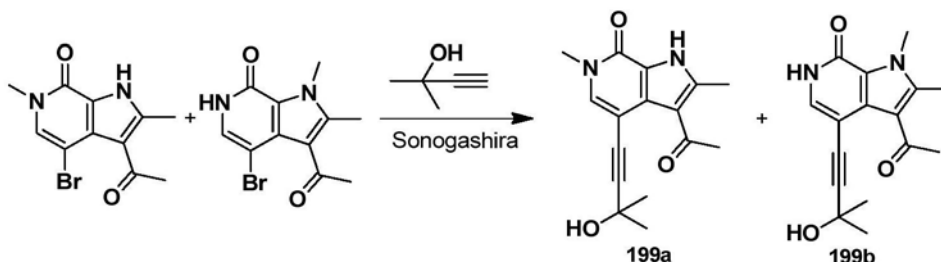
[0628] 向4-溴-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(100mg,0.4mmol)于ACN(3mL)和TEA(1mL)中的溶液中加入2-甲基丁-3-炔-2-醇(70mg,0.8mmol)、碘化亚铜(I)(8mg,0.04mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II)(30mg,0.04mmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化5min,然后将反应混合物在90℃加热3h且减压浓缩。粗产物通过反相色谱(ACN 0-85%/0.1%NH<sub>4</sub>OH于水中)纯化,得到标题化合物(9mg,9%收率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ11.87(s,1H), 7.39(s,J=1.4Hz,1H), 6.04(s,1H), 5.36(s,1H), 3.47(s,3H), 2.32(s,3H), 1.47(s,6H)。LCMS M/Z (M+H) 245。

[0629] 实施例199a和199b

[0630] 3-乙酰基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (199a) 和3-乙酰基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-1,2-二甲基-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (199b)

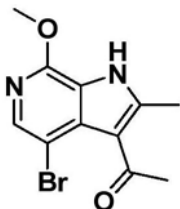


[0631]



[0632] 步骤1: 1-(4-溴-7-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基) 乙酮

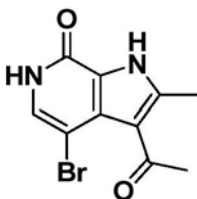
[0633]



[0634] 向4-溴-7-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (1.20g, 5.00mmol) 于DCM (50mL) 中的溶液中加入乙酰氯 (1.17g, 15.00mmol) 和三氯化铝 (1.98g, 15.00mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌3h, 然后通过加入水 (20mL) 缓慢淬灭。混合物用DCM (3×30mL) 萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且减压浓缩。残余物通过柱色谱 (石油醚:EtOAc=4:1) 纯化, 得到标题化合物 (1.00g, 71%收率), 其为黄色油状物。

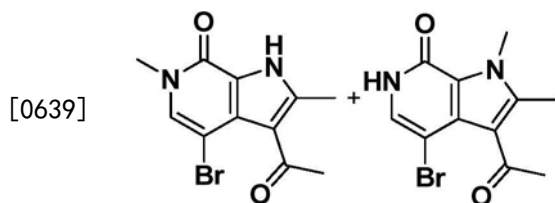
[0635] 步骤2: 3-乙酰基-4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7 (6H)-酮

[0636]



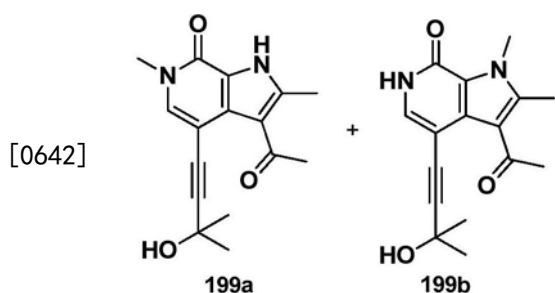
[0637] 向1-(4-溴-7-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基) 乙酮 (800mg, 2.84mmol) 于ACN (10mL) 和水 (10mL) 中的溶液中加入氯三甲基甲硅烷 (613mg, 5.68mmol) 和碘化钾 (943mg, 5.68mmol)。将反应混合物在80℃加热16h, 然后减压浓缩。残余物通过柱色谱 (DCM:MeOH=9:1) 纯化, 得到标题化合物 (450mg, 59%收率), 其为黄色固体。

[0638] 步骤3: 3-乙酰基-4-溴-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7 (6H)-酮和3-乙酰基-4-溴-1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7 (6H)-酮



[0640] 向3-乙酰基-4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(268mg, 1.00mmol)于DMF(10mL)中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(414mg, 3.00mmol)和甲基碘(142mg, 1.00mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌2h,然后减压浓缩。残余物通过柱色谱(DCM:MeOH=9:1)纯化,得到标题化合物的混合物(70mg, 25%收率),其为黄色固体。

[0641] 步骤4:3-乙酰基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(199a)和3-乙酰基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-1,2-二甲基-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(199b)



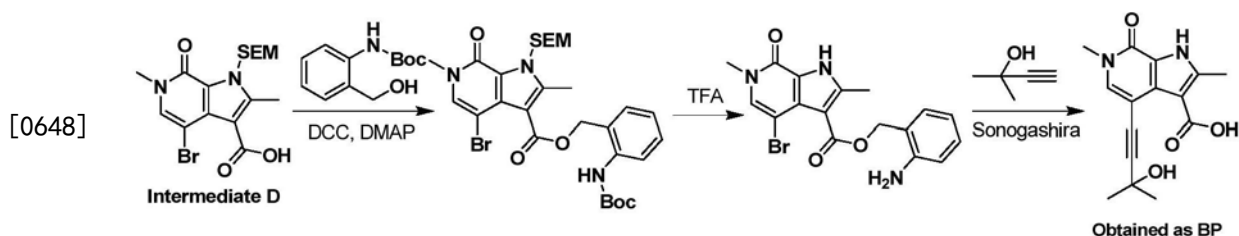
[0643] 向3-乙酰基-4-溴-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮和3-乙酰基-4-溴-1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(70mg, 0.25mmol)于DMF(3mL)和TEA(1mL)中的混悬液中加入2-甲基丁-3-炔-2-醇(105mg, 1.25mmol)、碘化亚铜(I)(11mg, 0.06mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II)(21mg, 0.03mmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化5min,然后在微波条件下在110℃搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相色谱(ACN 10-40%/0.1%NH<sub>4</sub>OH于水中)纯化,得到标题化合物。

[0644] 199a(5.0mg, 7%收率),其为白色固体:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.53(s, 1H), 3.64(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.53(s, 3H), 1.57(s, 6H)。LCMS M/Z (M-OH) 269。

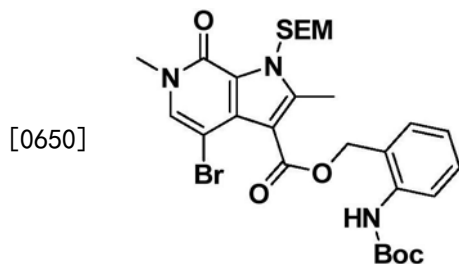
[0645] 199b(6.0mg, 8%收率),其为白色固体:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.22(s, 1H), 4.12(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.44(s, 3H), 1.56(s, 6H)。LCMSM/Z (M+Na) 309。

#### [0646] 实施例200

[0647] 4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸

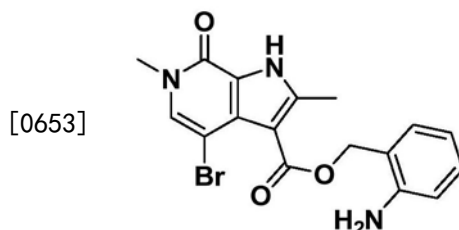


[0649] 步骤1:4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)苄基酯



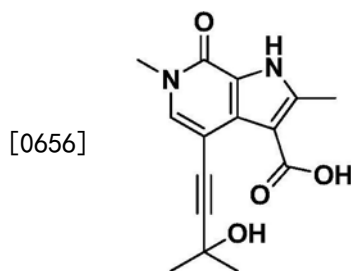
[0651] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(207mg, 0.50mmol)于DCM(10mL)中的溶液中加入(2-(羟基甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(134mg, 0.60mmol)、N,N'-二环己基碳二亚胺(205mg, 1.00mmol)和DMAP(122mg, 1.00mmol)。将混合物在40℃加热16h。冷却至环境温度后,反应混合物用水(20mL)稀释且用DCM(3×20mL)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=4:1)纯化,得到标题化合物(280mg, 90%收率),其为黄色固体。

[0652] 步骤2: 4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸2-氨基苄基酯



[0654] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)苄基酯(300mg, 0.48mmol)于DCM(10mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在环境温度搅拌2h且减压浓缩。残余物用MeOH(5mL)稀释且通过加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>调节至pH 8。混悬液用水(20mL)稀释且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层减压浓缩。残余物通过柱色谱(DCM:MeOH=9:1)纯化,得到标题化合物(150mg, 78%收率),其为黄色固体。

[0655] 步骤3: 4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸

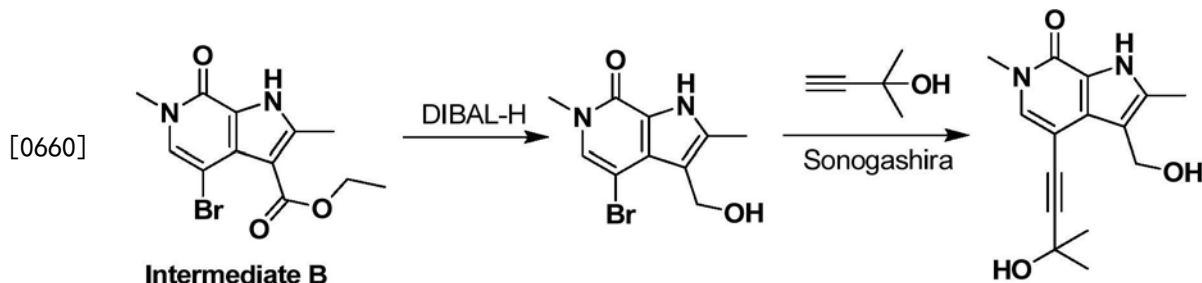


[0657] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸2-氨基苄基酯(150mg, 0.39mmol)于DMF(3mL)和TEA(1mL)中的混悬液中加入2-甲基丁-3-炔-2-醇(168mg, 2.00mmol)、碘化亚铜(I)(15mg, 0.08mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II)(28mg, 0.04mmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化5min,然后在微波条件下在110℃搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相色谱(ACN 16-46%/0.1%NH<sub>4</sub>OH于水中)纯化,得到标题化合物(副

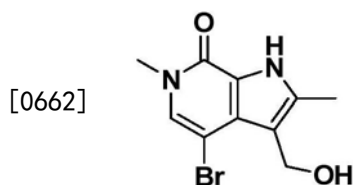
产物, 10mg, 6.5% 收率), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.50 (br. s, 1H), 12.10 (br. s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)。LCMS M/Z (M-OH) 271。

[0658] 实施例201

[0659] 3-(羟基甲基)-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

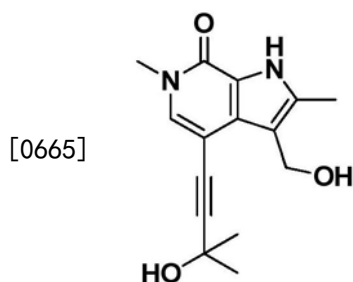


[0661] 步骤1: 4-溴-3-(羟基甲基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



[0663] 在0℃向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(中间体B)(200mg, 0.64mmol)于THF(20mL)中的溶液中加入二异丁基氢化铝(1.0M, 1.8mL, 1.80mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌16h, 然后通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)淬灭。混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。残余物通过柱色谱(DCM:MeOH=9:1)纯化, 得到标题化合物(160mg, 92%收率), 其为白色固体。

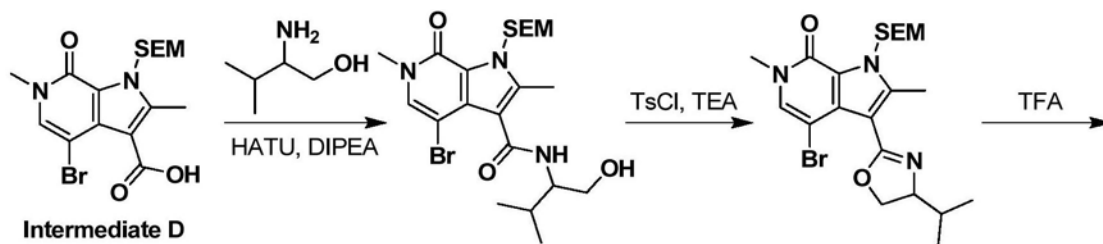
[0664] 步骤2: 3-(羟基甲基)-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



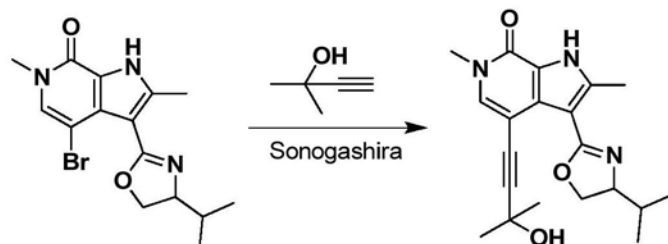
[0666] 向4-溴-3-(羟基甲基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(160mg, 0.59mmol)于DMF(3mL)和TEA(1mL)中的溶液中加入2-甲基丁-3-炔-2-醇(252mg, 3.00mmol)、碘化亚铜(I)(23mg, 0.12mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II)(42mg, 0.06mmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化5min, 然后在微波条件下在110℃搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相色谱(ACN13-29%/0.1%NH<sub>4</sub>OH于水中)纯化, 得到标题化合物(5mg, 3%收率), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.35 (s, 1H), 4.95-4.91 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.60 (s, 6H)。LCMS M/Z (M+H) 275。

[0667] 实施例202

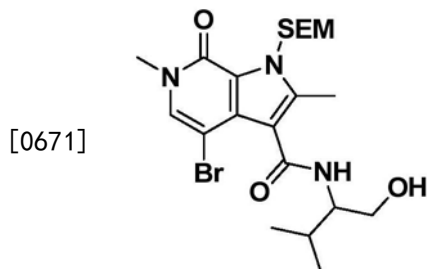
[0668] 4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0669]



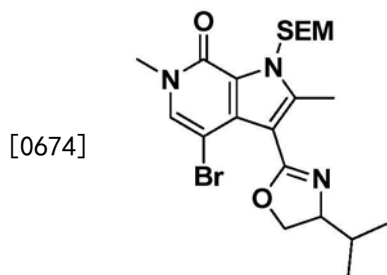
[0670] 步骤1: 4-溴-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺



[0671]

[0672] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(中间体D)(207mg, 0.50mmol)于DMF(10mL)中的溶液中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(129mg, 1.00mmol)、HATU(380mg, 1.00mmol)和2-氨基-3-甲基丁-1-醇(103mg, 1.00mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌16h,然后用水(20mL)稀释。混合物用EtOAc(3×20mL)萃取且合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩,得到粗标题化合物(200mg, 80%收率),其为黄色固体。

[0673] 步骤2: 4-溴-3-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



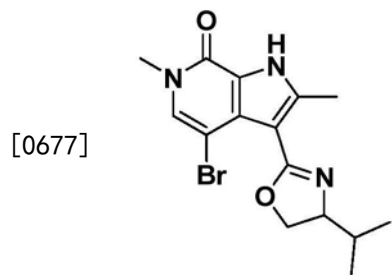
[0674]

[0675] 向4-溴-N-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺(200mg, 0.40mmol)于DCM



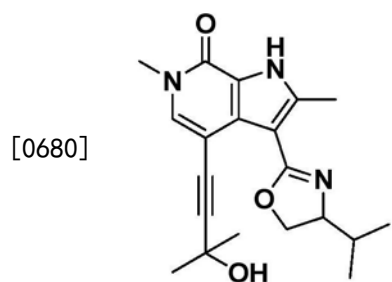
(10mL) 和DMF (10mL) 中的溶液中加入4-甲基苯-1-磺酰氯 (152mg, 0.80mmol) 和TEA (124mg, 1.20mmol)。将反应混合物在40℃加热6h且减压浓缩。残余物通过柱色谱(石油醚:EtOAc=1:1)纯化,得到标题化合物 (120mg, 62%收率), 其为黄色固体。

[0676] 步骤3: 4-溴-3-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



[0678] 向4-溴-3-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮 (120mg, 0.25mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸 (1mL)。将反应混合物在环境温度搅拌2h且减压浓缩。残余物用MeOH (5mL) 稀释且通过加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>调节至pH 8。混悬液用水 (20mL) 稀释且用DCM (3×20mL) 萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且减压浓缩, 得到粗标题化合物 (70mg, 80%收率), 其为黄色固体。

[0679] 步骤4: 4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-3-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0681] 向4-溴-3-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮 (70mg, 0.20mmol) 于DMF (3mL) 和TEA (1mL) 中的混悬液中加入2-甲基丁-3-炔-2-醇 (84mg, 1.00mmol)、碘化亚铜(I) (8mg, 0.04mmol) 和二(三苯基膦)二氯化钯(II) (14mg, 0.02mmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化5min, 然后在微波条件下在110℃搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相色谱(ACN 23-53%/0.1%NH<sub>4</sub>OH于水中)纯化, 得到标题化合物 (8mg, 11%收率), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.42 (s, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.06 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 356。

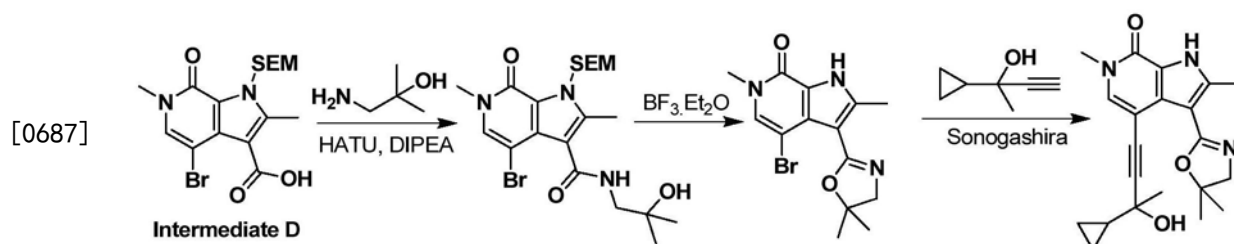
[0682] 以与实施例202类似的方式制备以下化合物:

[0683] 实施例203

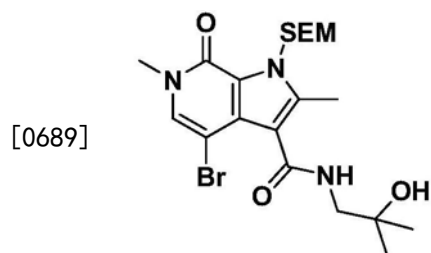
实施例	化合物名称	NMR	m/z
[0684]	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-3-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.41(s, 1H), 4.69-4.64(m, 1H), 4.29-4.25(m, 1H), 4.19-4.17(m, 1H), 3.61(s, 3H), 2.52(s, 3H), 1.91-1.89(m, 1H), 1.62-1.59(m, 3H), 1.20-1.18(m, 1H), 1.06-0.96(m, 6H), 0.67-0.65(m, 1H), 0.50-0.48(m, 3H)。	382

[0685] 实施例204

[0686] 4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-3-(5,5-二甲基-4H-噁唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

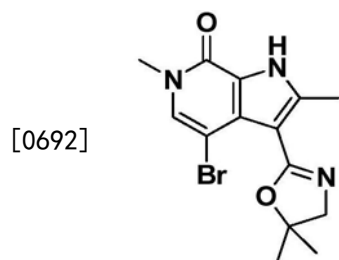


[0688] 步骤1: 4-溴-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺



[0690] 向4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸(中间体D)(207mg, 0.50mmol)于DMF(10mL)中的溶液中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(129mg, 1.00mmol)、HATU(380mg, 1.00mmol)和1-氨基-2-甲基丙-2-醇(89mg, 1.00mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌16h,然后用水(20mL)稀释。混合物用EtOAc(2×20mL)萃取。合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且减压浓缩,得到粗标题化合物(200mg, 82%收率),其为黄色固体。

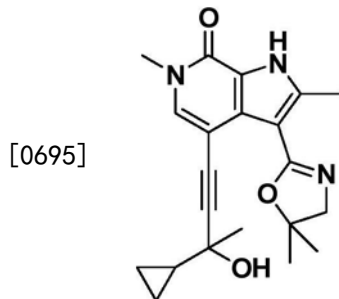
[0691] 步骤2: 4-溴-3-(5,5-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



[0693] 向4-溴-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺(200mg, 0.41mmol)于THF

(10mL) 中的溶液中加入三氟化硼乙醚合物 (1N, 2.0mL, 2.00mmol)。将反应混合物在 65℃ 加热 16h, 然后减压浓缩。残余物通过柱色谱 (DCM:MeOH=9:1) 纯化, 得到标题化合物 (100mg, 72% 收率), 其为黄色固体。

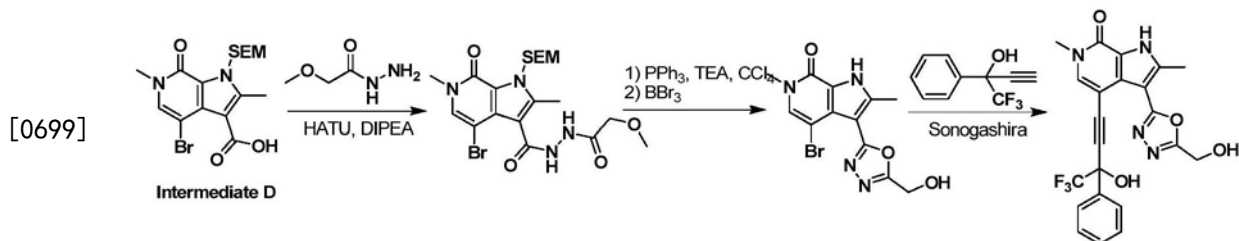
[0694] 步骤3: 4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-3-(5,5-二甲基-4H-噁唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



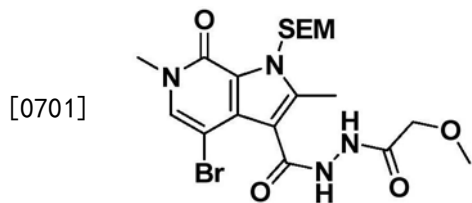
[0696] 向 4-溴-3-(5,5-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮 (100mg, 0.30mmol) 于 DMF (3mL) 和 TEA (1mL) 中的混悬液中加入 2-环丙基丁-3-炔-2-醇 (165mg, 1.50mmol)、碘化亚铜(I) (11mg, 0.06mmol) 和二(三苯基膦) 二氯化钯(II) (21mg, 0.03mmol)。反应混合物用 N<sub>2</sub> 净化 5min, 然后在微波条件下在 110℃ 搅拌 1h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相色谱 (ACN 35-65%/0.1% 甲酸水溶液) 纯化, 得到标题化合物 (5mg, 5% 收率), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.39 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.18-1.16 (m, 1H), 0.67-0.65 (m, 1H), 0.55-0.47 (m, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 368。

[0697] 实施例 205

[0698] 3-(5-(羟基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



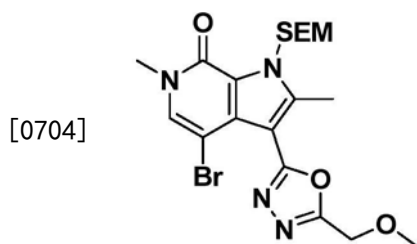
[0700] 步骤1: 4-溴-N'-(2-甲氧基乙酰基)-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺



[0702] 向 4-溴-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸 (中间体 D) (414mg, 1.00mmol) 于 DMF (15mL) 中的溶液中加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (258mg, 2.00mmol)、HATU (570mg, 1.50mmol) 和 2-甲氧基乙酰肼 (208mg, 2.00mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌 16h 且用水 (20mL) 稀释。混合物用 EtOAc

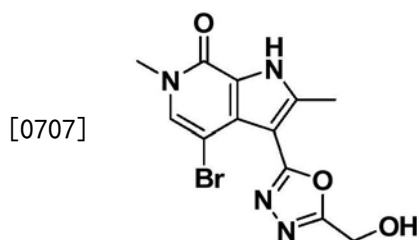
(3×20mL) 萃取。合并的有机层用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩, 得到粗标题化合物 (500mg, 83%收率), 其为黄色固体。

[0703] 步骤2: 4-溴-3-(5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



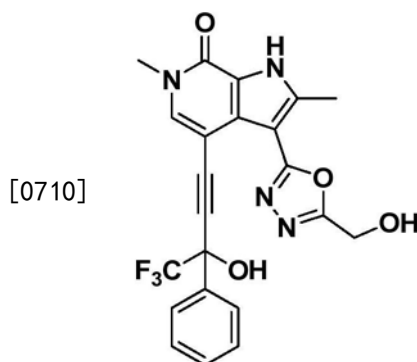
[0705] 向4-溴-N'-(2-甲氧基乙酰基)-2,6-二甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰肼 (500mg, 1.00mmol) 于DCM (20mL) 和四氯化碳 (2mL) 中的溶液中加入三苯基膦 (524mg, 2.00mmol) 和TEA (515mg, 5.00mmol)。将反应混合物在60℃加热6h, 然后减压浓缩。残余物通过柱色谱 (石油醚:EtOAc=1:1) 纯化, 得到标题化合物 (300mg, 62%收率), 其为黄色固体。

[0706] 步骤3: 4-溴-3-(5-(羟基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮



[0708] 在-78℃向4-溴-3-(5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮 (300mg, 0.62mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中加入三溴化硼 (0.5mL)。将反应混合物在环境温度搅拌30min, 然后通过加入水 (20mL) 淬灭。混合物用DCM (3×20mL) 萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且减压浓缩, 得到粗标题化合物 (100mg, 48%收率), 其为黄色固体。

[0709] 步骤4: 3-(5-(羟基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基-丁-1-炔基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



[0711] 向4-溴-3-(5-(羟基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮于DMF (3mL) 和TEA (1mL) 中的混悬液中加入1,1,1-三氟-2-苯基丁-3-炔-2-

醇 (96mg, 0.48mmol)、碘化亚铜(I) (11mg, 0.06mmol) 和二(三苯基膦) 氯化钯(II) (21mg, 0.03mmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化5min, 然后在微波条件下在110℃搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相色谱 (ACN23-53%/0.1%NH<sub>4</sub>OH于水中) 纯化, 得到标题化合物 (40mg, 37% 收率), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.89 (br. s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.42-7.40 (m, 3H), 4.41-4.28 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 459。

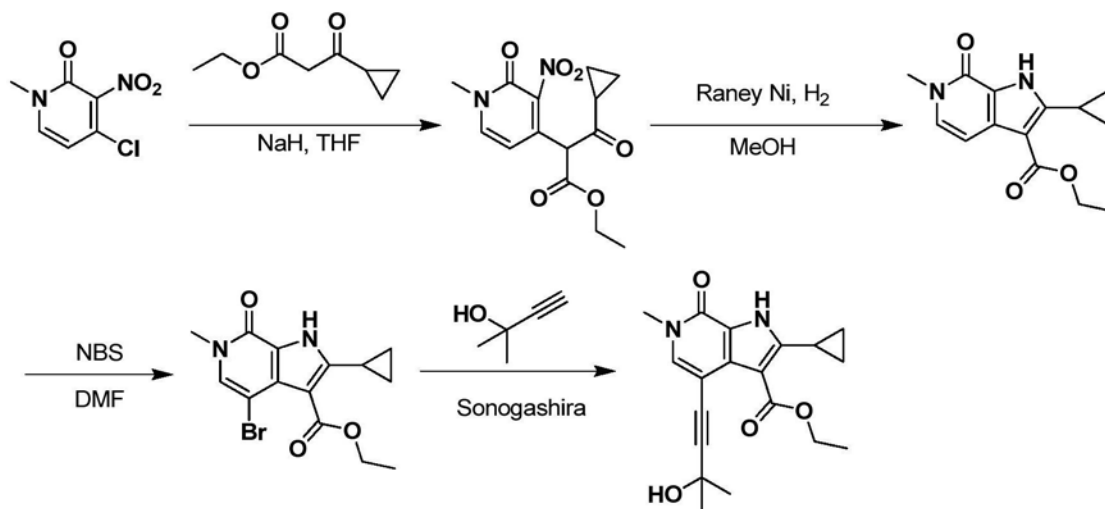
[0712] 以与实施例205类似的方式制备以下化合物:

[0713] 实施例206

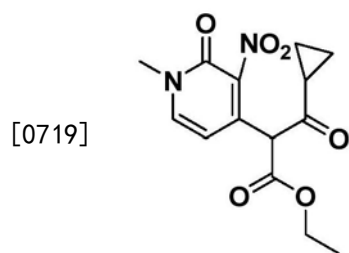
实施例	化合物名称	NMR	m/z
[0714] 206	4-(3-环丙基-3-羟基-丁-1-炔基)-3-[5-(羟基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 12.80(br. s, 1H), 7.57(s, 1H), 5.91(t, J=6.4Hz, 1H), 5.20(s, 1H), 4.76(d, J=6.4Hz, 2H), 3.54(s, 3H), 2.41(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.04-0.99(m, 1H), 0.34-0.27(m, 4H)。	351 (M-OH)

[0715] 实施例207

[0716] 2-环丙基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯



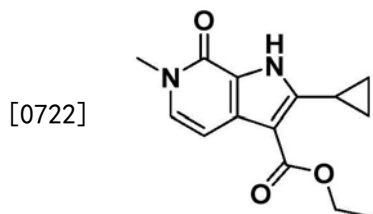
[0718] 步骤1: 3-环丙基-2-(1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-氧代丙酸乙酯



[0720] 在0℃向3-环丙基-3-氧代丙酸乙酯 (2.34ml, 15.9mmol) 于THF (70mL) 中的溶液中分批加入NaH (60% 于矿物油中, 800mg, 19.9mmol)。将混合物在0℃搅拌0.5h, 然后加入4-

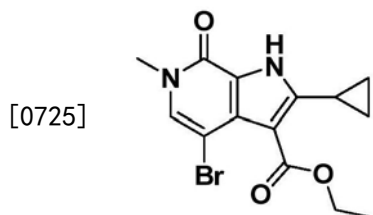
氯-1-甲基-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(2.5g, 13.3mmol)于THF(20mL)中的溶液。将反应混合物在50℃加热12h且用5mL 1N HCl淬灭,然后倒入盐水中且用EtOAc(3×)萃取。合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过柱色谱(己烷:EtOAc=3:7)纯化,得到标题化合物(3.471g, 85%收率),其为黄色油状物。LCMS M/Z (M+H) 309。

[0721] 步骤2: 2-环丙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯



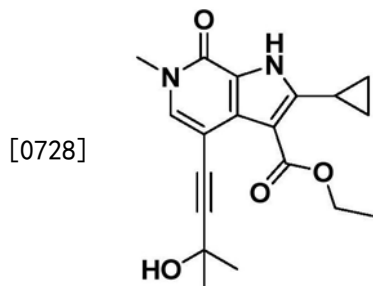
[0723] 向3-环丙基-2-(1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(1.7g, 5.51mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中加入兰尼镍(2mL)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化15min,然后在环境温度在氢气气氛下搅拌12h。反应混合物用DCM(30mL)稀释,通过硅藻土过滤且用1:1DCM:MeOH洗涤且浓缩。残余物通过柱色谱(90:10:1DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH/DCM的0-40%梯度)纯化,得到标题化合物(1.27g, 84%收率),其为黄褐色固体。LCMS M/Z (M+H) 261。

[0724] 步骤3: 4-溴-2-环丙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯



[0726] 向2-环丙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(1.27g, 4.87mmol)于DMF(13mL)中的溶液中加入NBS(1.43g, 8.03mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌1h,然后倒入水(175mL)中且用EtOAc(3×)萃取。有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过柱色谱(己烷:EtOAc=4:6至8:2)纯化,得到标题化合物(763.4mg, 46%收率),其为紫色固体。LCMS M/Z (M+H) 339/341。

[0727] 步骤4: 2-环丙基-4-(3-羟基-3-甲基-丁-1-炔基)-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯

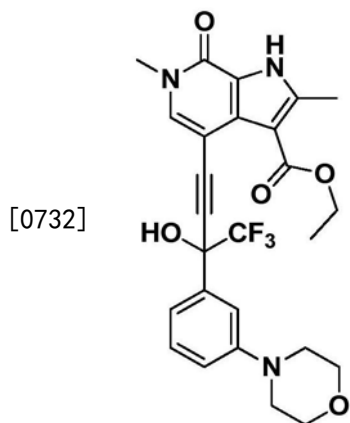


[0729] 向4-溴-2-环丙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(100mg, 0.29mmol)于DMF(2mL)和DIPEA(0.51mL, 2.9mmol)中的溶液中加入2-甲基丁-3-炔-2-醇(57μL, 0.59mmol)、碘化亚铜(I)(11.1mg, 59μmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(II)(10.3mg, 14.7μmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化5min,然后在100℃搅拌16h。将反应混合物减压

浓缩。粗产物通过柱色谱(己烷:EtOAc=30:70至0:100)纯化,得到标题化合物(46mg,46%收率),其为黄褐色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.31 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.30 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.06 (td, J=2.8, 5.4Hz, 2H), 0.99 (td, J=2.9, 8.5Hz, 2H)。LCMSM/Z (M+H) 343。

[0730] 实施例208

[0731] 2,6-二甲基-7-氧代-4-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(3-吗啉代苯基)丁-1-炔基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯



[0733] 向4-(3-(3-溴苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基丁-1-炔-1-基)-2,6-二甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酸乙酯(75mg,0.15mmol)于二噁烷(2mL)中的溶液中加入叔丁醇钠(49mg,0.51mmol)、ruphos预催化剂G3(6mg,7μmol)和吗啉(25.4mL,0.29mmol)。反应混合物用N<sub>2</sub>净化,然后在100℃加热16h。将反应混合物减压浓缩。粗产物通过反相HPLC纯化,得到标题化合物(3mg,4%收率),其为黄褐色固体。LCMS M/Z (M+H) 518。

[0734] 实施例209

[0735] 生物学测定

[0736] 使用TAF1-BD2TR-FRET结合测定测量抑制剂的IC<sub>50</sub>

[0737] 对经His/Flag表位标记的TAF1-BD2<sub>1504-1635</sub>进行克隆,表达且纯化至同质。TAF1-BD2结合和抑制如下评估:使用TR-FRET测定技术(Perkin-Elmer)对生物素化小分子化合物1000与靶标的接合进行监测。具体地,在384孔ProxiPlate中在DMSO(最终0.2%DMSO)或化合物在DMSO中的系列稀释液存在下加入在50mM HEPES(pH 7.5;最终)、50mM NaCl(最终)、1mM TCEP(最终)、0.1mg/mL BSA(最终)和0.069mM Brij-35(最终)中的TAF1-BD2(最终0.012μM)。在室温孵育10分钟后,加入生物素-配体(最终0.04μM)。在室温孵育10分钟后,将混合物Eu-W1024抗6×His抗体(PerkinElmer AD0110)和SureLight™链霉亲和素-别藻蓝蛋白(SA-APC,Perkin Elmer CR130-100)分别加至抗体最终浓度为0.2nM和SA-APC最终浓度为0.025μM。在室温平衡40分钟后,在Envision仪器上对板进行读取且使用四参数逻辑模型(XLFIT)计算IC<sub>50</sub>。化合物1000和上述TAF1-BD2TR-FRET结合测定代表了本发明额外实施方案。

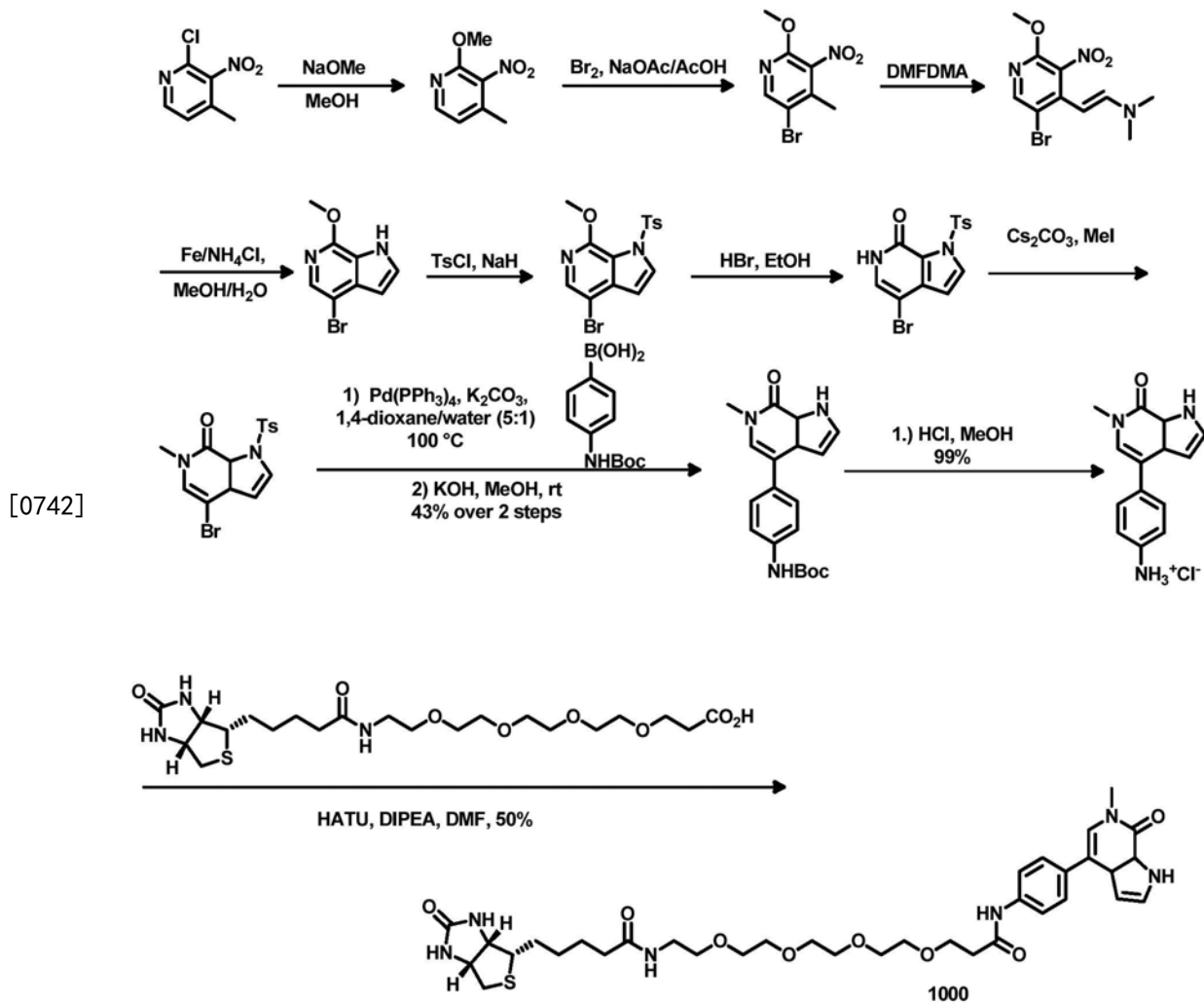
[0738] 使用TAF1-BD1TR-FRET结合测定测量抑制剂的IC<sub>50</sub>

[0739] 对经His/Flag表位标记的TAF1-BD1<sub>1381-1497</sub>进行克隆,表达且纯化至同质。TAF1-BD1结合和抑制如下评估:使用TR-FRET测定技术(Perkin-Elmer)对生物素化小分子化合物1000与靶标的接合进行监测。具体地,在384孔ProxiPlate中在DMSO(最终0.2%DMSO)或化

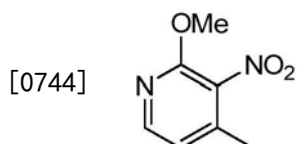
合物在DMSO中的系列稀释液存在下加入在50mM HEPES (pH 7.5;最终)、50mM NaCl(最终)、1mM TCEP(最终)、0.1mg/mL BSA(最终)和0.069mM Brij-35(最终)中的TAF1-BD1(最终0.08  $\mu$ M)。在室温孵育10分钟后,加入生物素-配体(最终0.08  $\mu$ M)。在室温孵育10分钟后,将混合物Eu-W1024抗6 $\times$ His抗体(Perkin Elmer AD0110)和SureLight<sup>TM</sup>链霉亲和素-别藻蓝蛋白(SA-APC,Perkin Elmer CR130-100)分别加至抗体最终浓度为0.2nM和SA-APC最终浓度为0.05  $\mu$ M。在室温平衡40分钟后,在Envision仪器上对板进行读取且使用四参数逻辑模型(XLFIT)计算IC<sub>50</sub>。上述TAF1-BD1TR-FRET结合测定代表了本发明额外实施方案。

#### [0740] 实施例210

#### [0741] 化合物1000的合成



#### [0743] 步骤1:2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶

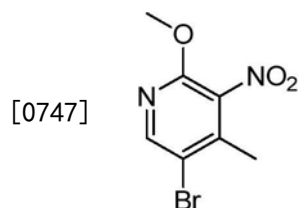


[0745] 将2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶(250g,1.45mol)于甲醇(1.0L)中的溶液逐滴(2h)加到甲醇钠(250g,4.63mol)于甲醇(850mL)中的搅拌且冷却(0 $^{\circ}$ C)的溶液中。加入后,将混合物加热至回流保持23h,此时TLC指示反应已经完成。将混合物减压浓缩至体积为约900mL且通过加入水(1.5L)淬灭。过滤收集所得固体,用水洗涤且减压干燥,得到标题化合物(250g,



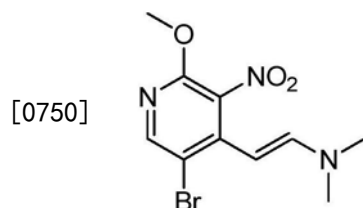
100%收率), 其为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

[0746] 步骤2: 5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶



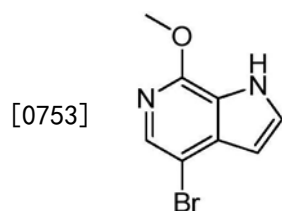
[0748] 在环境温度将乙酸钠 (365g, 5.37mol) 加到2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶 (250g, 1.49mol) 于乙酸 (1.5L) 中的搅拌的溶液中, 然后逐滴 (30min) 加入Br<sub>2</sub> (639g, 4.00mol)。加入后, 将混合物在80℃加热12h, 此时TLC指示反应已经完成。将混合物冷却 (0℃) 且通过先后加入10%Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液 (1.5L) 和饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液 (1.5L) 淬灭。过滤收集所得固体, 用水洗涤且减压干燥, 得到标题化合物 (302g, 82.2%收率), 其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.25 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

[0749] 步骤3: (E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基-4-吡啶基)-N,N-二甲基-乙烯胺



[0751] 将DMF-DMA (600mL) 缓慢加到5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶 (134g, 0.54mol) 于DMF (1.1L) 中的搅拌且加热 (80℃) 的溶液中。加入后, 将混合物在95℃加热5h, 此时TLC指示反应已经完成。将混合物冷却至室温且倒入冰冷的水 (3L) 中。过滤收集所得红色固体, 用水洗涤且减压干燥, 得到标题化合物 (167g, 100%收率), 其为红色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.24 (s, 1H), 7.05 (d, J=13.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.80 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (s, 6H)。

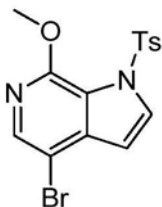
[0752] 步骤4: 4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶



[0754] 将2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙烯胺 (50.0g, 165mmol)、Fe (50.0g, 893mmol) 和NH<sub>4</sub>Cl (50.0g, 943mmol) 于甲醇/H<sub>2</sub>O (1900/250mL) 中的混合物加热回流7h, 此时LCMS指示反应已经完成。将混合物趁热过滤且滤饼用甲醇 (3×200mL) 洗涤。将合并的滤液减压浓缩且所得残余物通过硅胶色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化, 得到粗产物。将该粗品与乙腈一起研磨, 得到标题化合物 (37.4g, 99.5%收率), 其为浅棕色固体。LCMS M/Z (M+H) 226.7, 228.7。

[0755] 步骤5: 4-溴-7-甲氧基-1-(对甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶

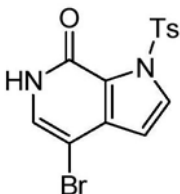
[0756]



[0757] 将4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(34.3g,0.15mol)于THF(700mL)中的溶液逐滴加到氢化钠(60%,19.2g,0.48mol)于THF(700mL)中的搅拌且冷却(0℃)的溶液中。加入后,将混合物在室温搅拌1h,然后再次冷却至0℃。逐滴加入甲苯磺酰氯(38.0g,0.20mol)于THF(700mL)中的溶液且将所得混合物在环境温度搅拌2h。通过加入饱和氯化铵水溶液(1.0L)将反应淬灭,然后用乙酸乙酯(3×600mL)萃取。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。将残余物与乙腈一起研磨,得到标题化合物(51.2g,88.9%收率),其为棕色固体。该粗品不经进一步纯化即用于下一步。

[0758] 步骤6:4-溴-1-(对甲苯基磺酰基)-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

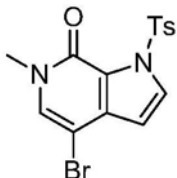
[0759]



[0760] 将HBr(40%水溶液,1.1L)加到4-溴-7-甲氧基-1-(对甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶(102.5g,0.27mol)于乙醇(200mL)中的溶液中。加入后,将混合物在90℃加热2h,此时TLC指示反应已经完成。将混合物冷却至0℃且过滤收集所得白色固体。该固体用水洗涤且真空干燥,得到标题化合物(87.5g,88.6%收率),其为浅棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ11.48(s,1H),8.01(d,J=3.6Hz,1H),8.90(d,J=8.0Hz,2H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.32(s,1H),6.57(d,J=3.2Hz,1H),2.34(s,3H)。

[0761] 步骤7:4-溴-6-甲基-1-(对甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0762]



[0763] 将甲基碘(24.5g,172.8mmol)逐滴加到4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(中间体A)(16.7g,45.5mmol)和碳酸铯(17.8g,54.6mmol)于二噁烷(250mL)中的搅拌的混悬液中。加入后,将反应混合物在室温搅拌18h,此时LCMS指示反应已经完成。减压蒸发溶剂且残余物用水(200mL)稀释。混合物用EtOAc(3×200mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化,得到标题化合物(14.0g,81.4%收率),其为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.03(d,J=3.6Hz,1H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.78(s,1H),7.39(d,J=8.4Hz,2H),6.57(d,J=3.6Hz,1H),3.35(s,3H),2.35(s,3H)。

[0764] 步骤8:

[0765] 向50mL小瓶中装入磁力搅拌棒、4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(0.281g,0.737mmol)、1,4-二噁烷(3.69mL,0.737mmol)、水(0.5mL,

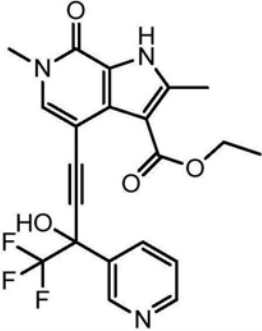
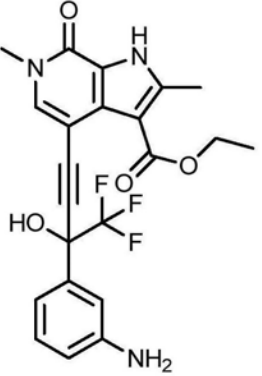
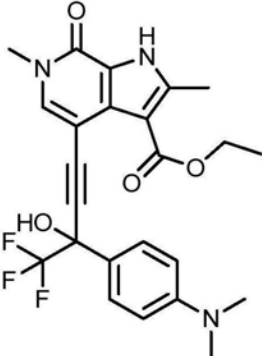
27.8mmol)、 $K_2CO_3$  (0.306g, 2.211mmol)、4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基硼酸 (0.227g, 0.958mmol) 和  $Pd(PPh_3)_4$  (0.085g, 0.074mmol)。对小瓶进行净化, 置于氮气气氛下且加热至 95℃ 且搅拌 12h, 然后冷却至室温。然后反应混合物用水 (20ml) 稀释。形成析出物, 其通过真空过滤使用布氏漏斗收集。固体用额外的水 ( $2 \times 25$  mL) 洗涤、干燥且收集。将该物质混悬于甲醇 (~5mL) 中且用 KOH (200mg) 处理。2h 后, 真空除去 MeOH 且将粗品混悬于水 (~20mL) 中且所得固体通过真空过滤使用布氏漏斗收集。固体用额外的水洗涤, 收集且真空干燥, 得到 4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (362mg, 0.907mmol), 其为浅黄色固体。LCMS  $M/Z$  (M+H) 494。

[0766] 步骤9:

[0767] 向 50mL 圆底烧瓶中装入磁力搅拌棒、4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (350mg, 1.031mmol)、MeOH (2.062mL, 1.031mmol) 和 HCl (1.031mL, 4.12mmol) (4N 于二噁烷中)。然后将反应混合物在室温搅拌 4h, 然后用二噁烷 (25mL) 稀释。形成析出物, 其通过真空过滤使用布氏漏斗收集, 用额外的二噁烷洗涤且真空干燥, 得到 4-(4-氨基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮 (188mg, 0.786mmol, 76% 收率), 其为白色固体。LCMS  $M/Z$  (M+H) 240。

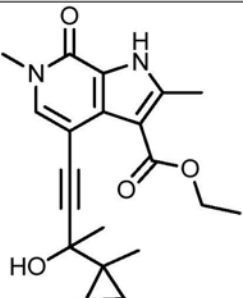
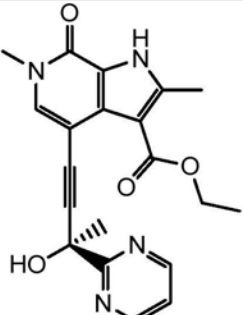
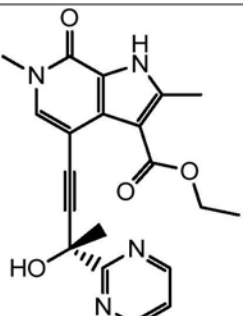
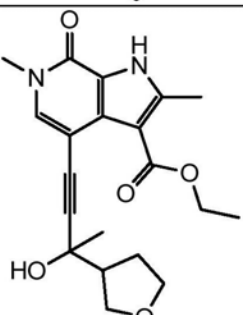
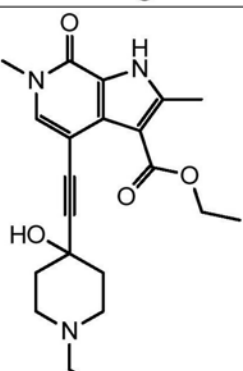
[0768] 步骤10:

[0769] 向 25mL 小瓶中装入磁力搅拌棒、4-(4-氨基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮 (0.038g, 0.159mmol)、无水 DMF (0.794mL, 0.159mmol)、DIPEA (0.139mL, 0.794mmol)、17-氧代-21-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10,13-四氧杂-16-氮杂二十一烷-1-酸 (0.078g, 0.159mmol) 和 HATU (0.075g, 0.199mmol)。粗反应混合物通过反相 HPLC 直接纯化, 得到 N-(4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)-1-(5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰胺 (31mg, 0.041mmol, 26.0% 收率)。LCMS  $M/Z$  (M+2H) / 2 357。

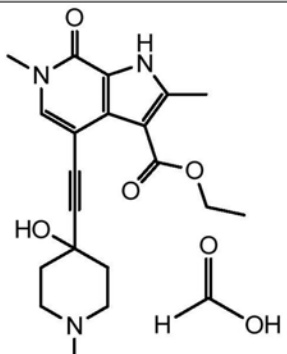
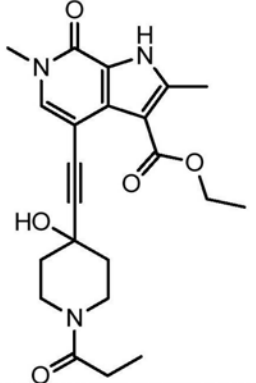
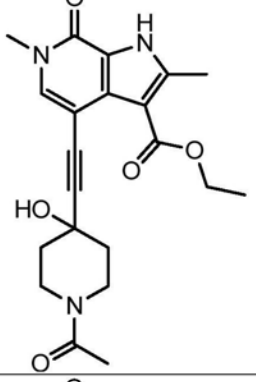
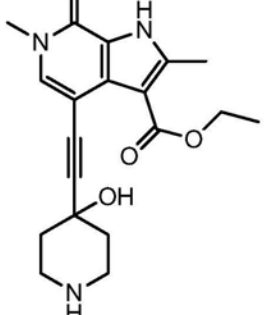
实施例	结构	TAF1-BD2 HTRF IC <sub>50</sub> μM	TAF1-BD1 HTRF IC <sub>50</sub> μM
1		0.0804	0.312
2		0.0453	0.249
3		0.0863	0.209

[0770]

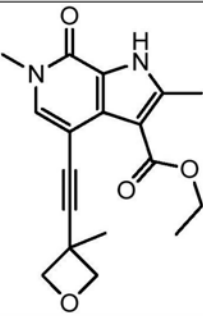
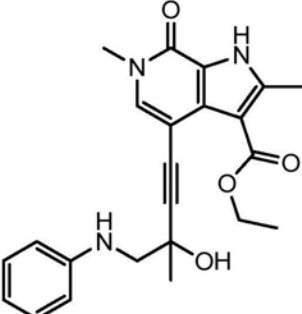
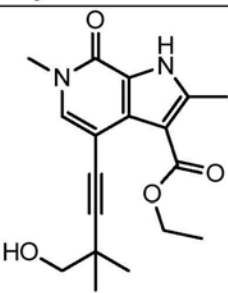
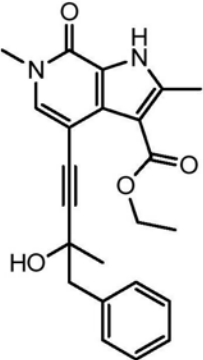
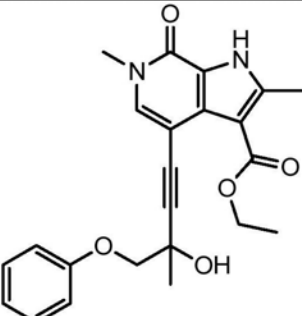
[0771]

4		0.0727	0.352
5		1.63	8.35
6		0.147	0.989
7		0.181	0.607
8		0.425	7.85

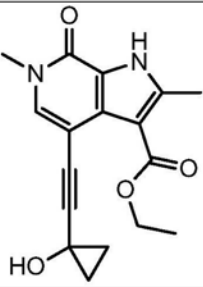
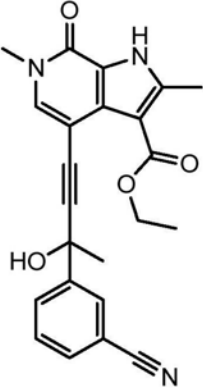
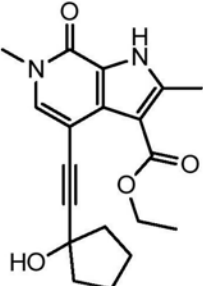
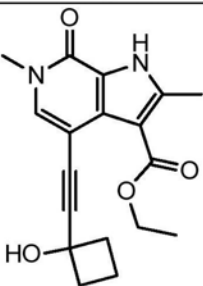
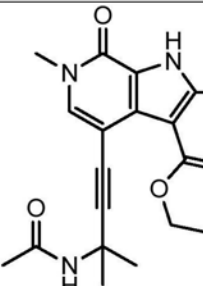
[0772]

9		0.815	14.5
10		0.0589	2.23
11		0.08	1.49
12		0.429	0.757

[0773]

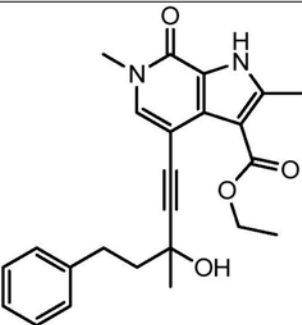
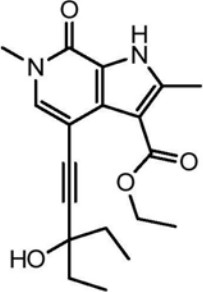
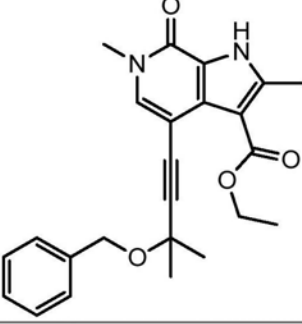
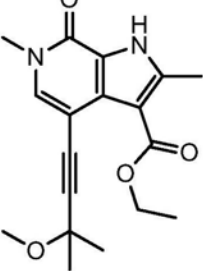
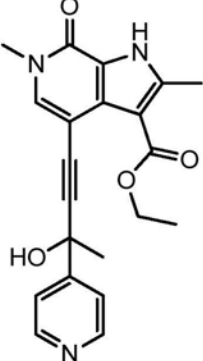
13		0.379	0.434
14		14.8	>20
15		0.189	0.343
16		0.0388	0.212
17		0.0673	0.404

[0774]

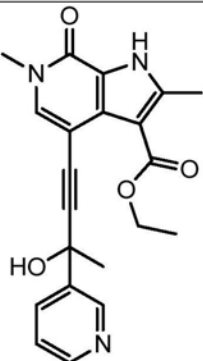
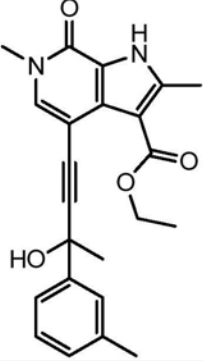
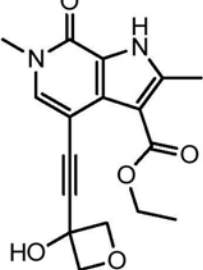
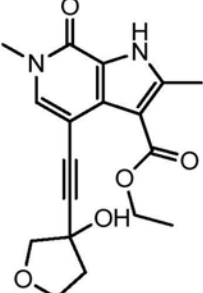
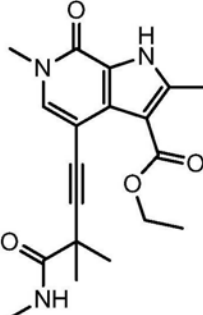
18		0.0854	0.632
19		0.0303	0.146
20		0.0219	0.282
21		0.0611	0.407
22		0.523	0.804



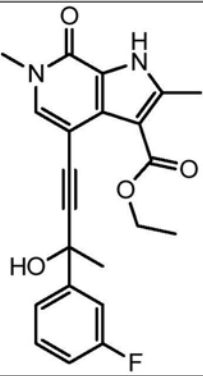
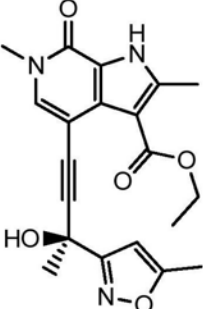
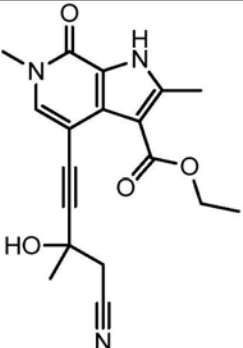
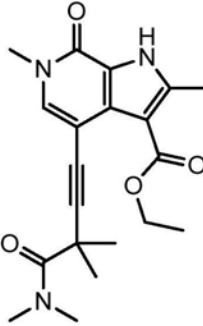
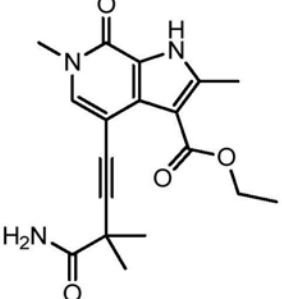
[0775]

23		0.0586	0.182
24		0.138	0.536
25		0.373	0.848
26		0.284	0.503
27		0.0899	0.338

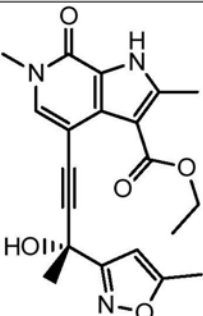
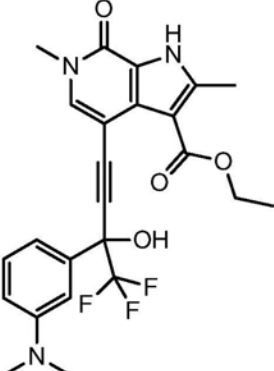
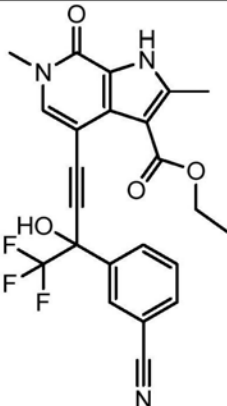
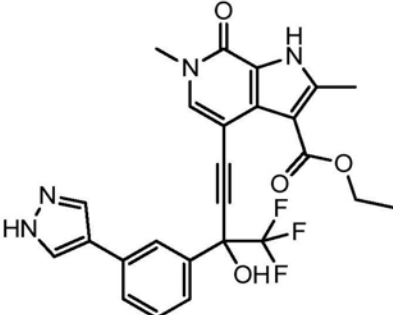
[0776]

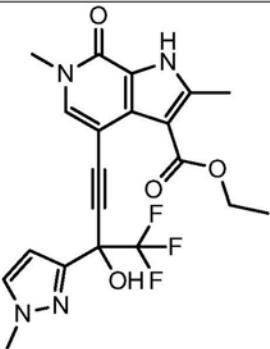
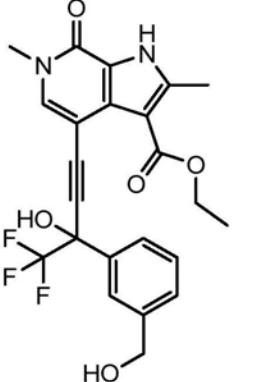
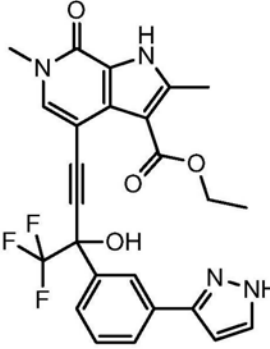
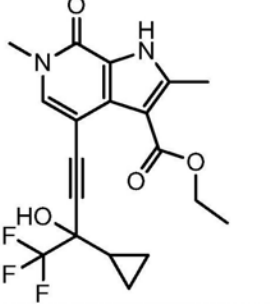
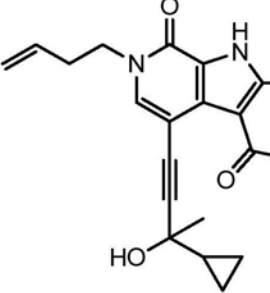
28		0.0525	0.234
29		0.0509	0.303
30		0.0873	0.634
31		0.0408	0.511
32		1.32	0.802

[0777]

33		0.06	0.218
34		0.286	0.595
35		0.1	0.139
36		0.375	1.31
37		0.221	0.382

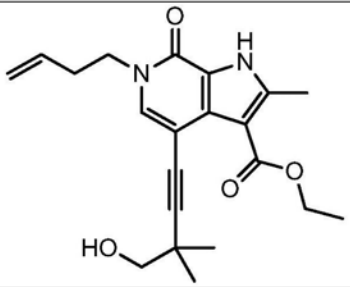
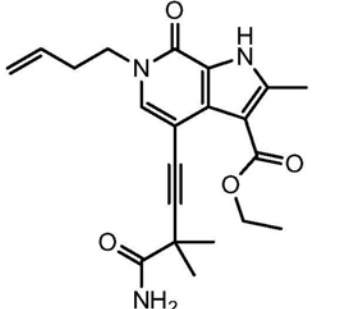
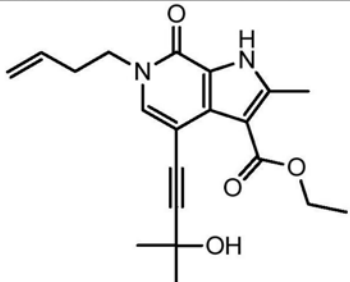
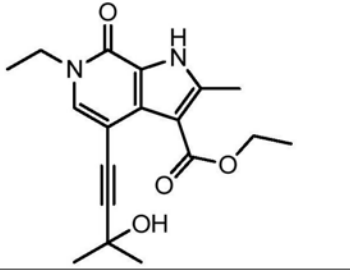
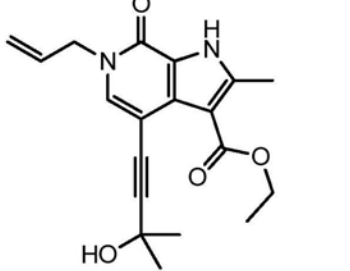
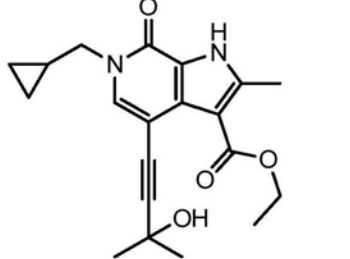
[0778]

38		0.0454	0.136
39		0.0769	0.525
40		0.0692	0.355
41		0.0215	0.171

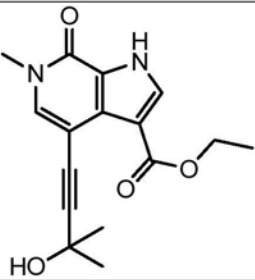
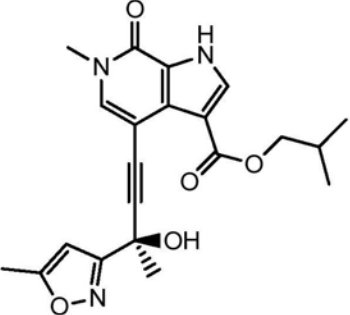
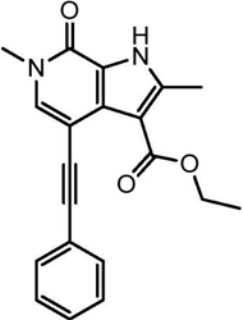
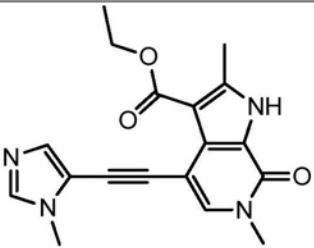
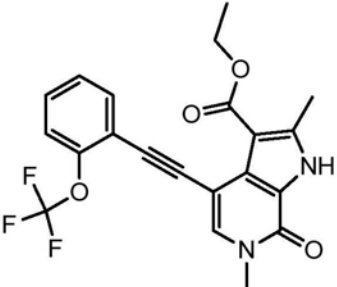
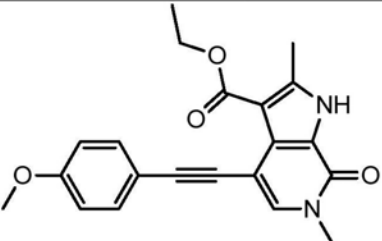
42		0.0969	0.657
43		0.0355	0.257
44		0.017	0.226
45		0.0747	0.271
46		0.133	2.23

[0779]

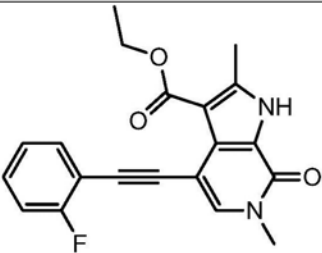
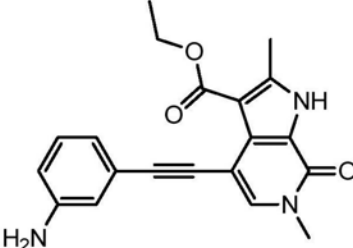
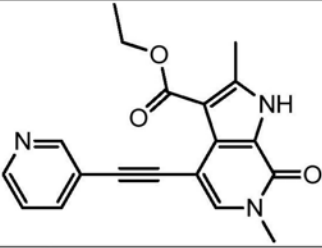
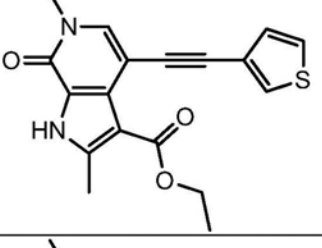
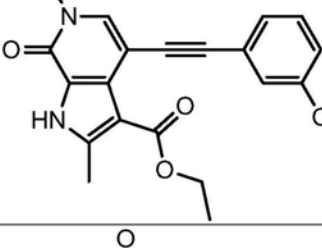
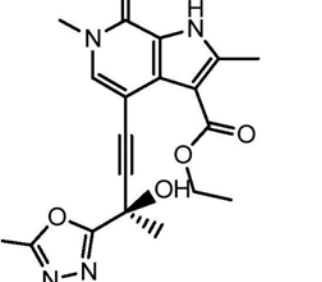
[0780]

47		0.368	4.9
48		0.312	1.28
49		0.116	2.85
50		0.45	9.87
51		0.227	7.2
52		0.155	8.66

[0781]

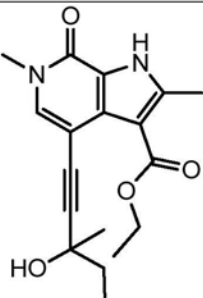
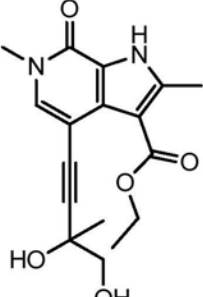
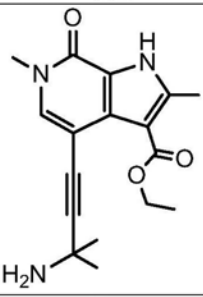
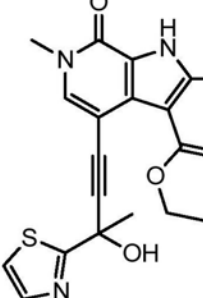
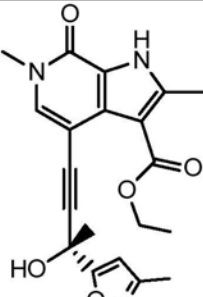
53		0.0952	0.859
54		0.122	0.179
55		0.074	0.457
56		0.129	0.337
57		0.0596	>20
58		0.0384	0.315

[0782]

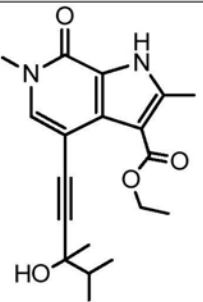
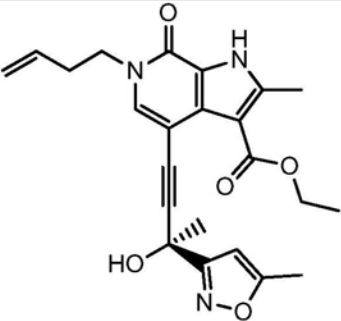
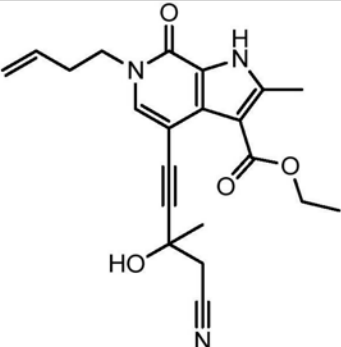
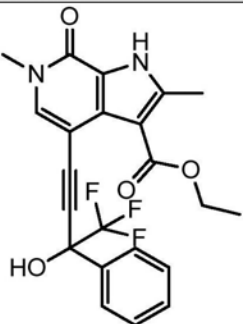
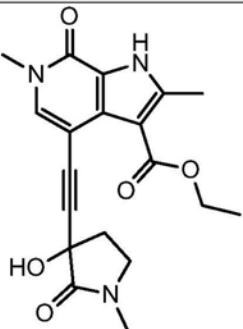
59		0.0562	>2.22
60		0.0381	0.12
61		0.0477	0.292
62		0.0579	0.402
63		0.0385	0.195
64		0.16	0.502



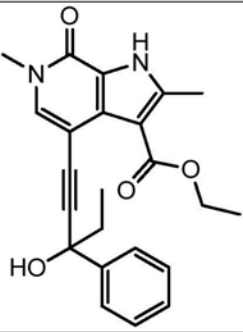
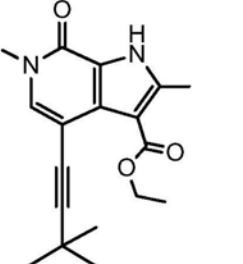
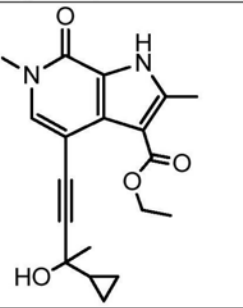
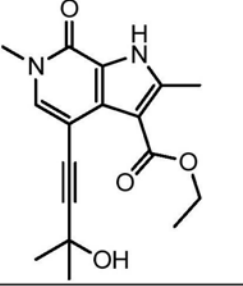
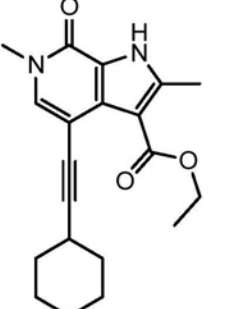
[0783]

65		0.135	0.826
66		0.1	0.798
67		4.11	5.21
68		0.122	0.521
69		0.061	0.21

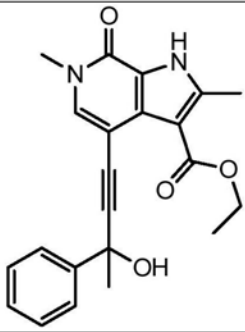
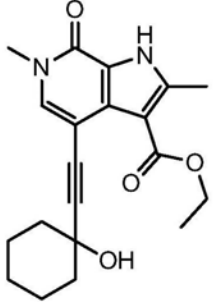
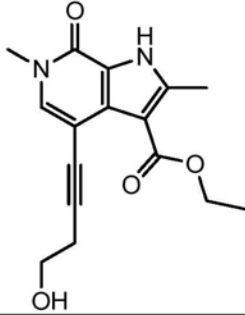
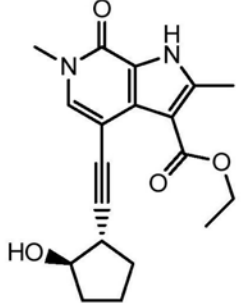
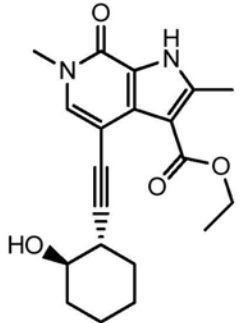
[0784]

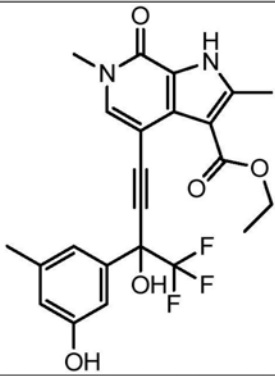
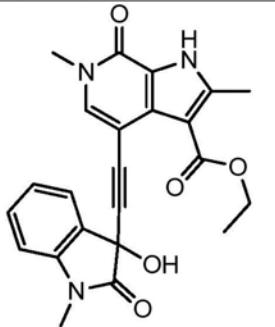
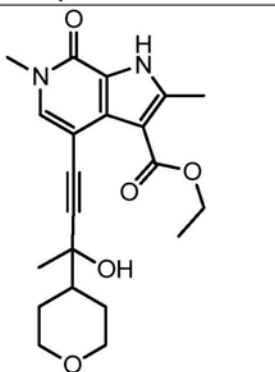
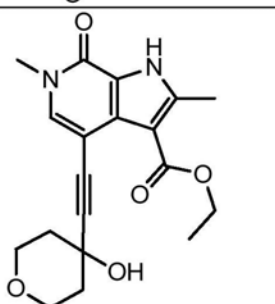
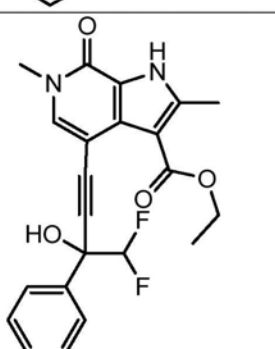
70		0.0823	0.515
71		0.19	2.51
72		0.181	>20
73		0.0695	0.287
74		0.209	2.04

[0785]

75		0.0765	0.427
76		0.777	0.561
77		0.049	0.243
78		0.0385	0.616
79		0.584	1.33

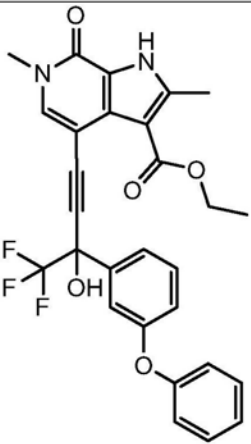
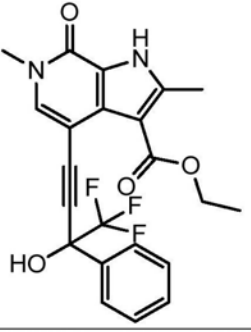
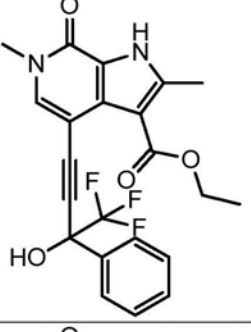
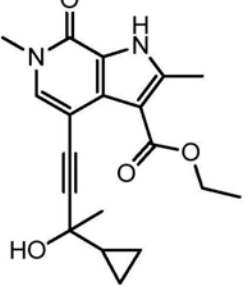
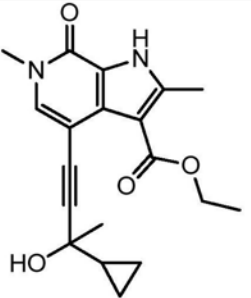
[0786]

80		0.0226	0.243
81		0.0632	0.257
82		0.337	1.75
83		0.302	2.59
84		0.187	2

85		0.0637	0.395
86		0.0981	0.581
87		0.181	0.77
88		0.0986	1.11
89		0.0329	0.278

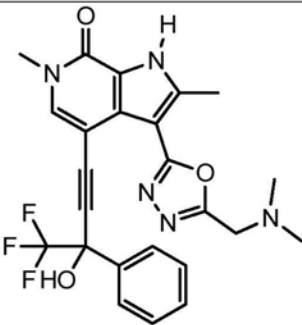
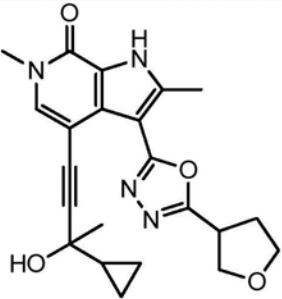
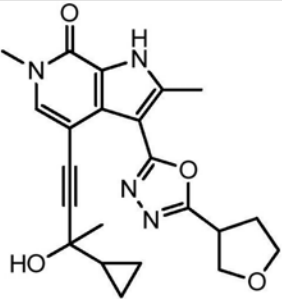
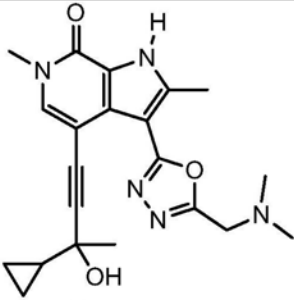
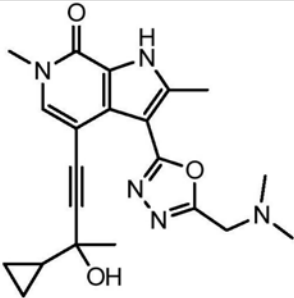
[0787]

[0788]

90		0.699	2.28
91a		0.206	0.749
91b		0.0422	0.184
92a		0.0332	0.154
92b		0.23	1.09

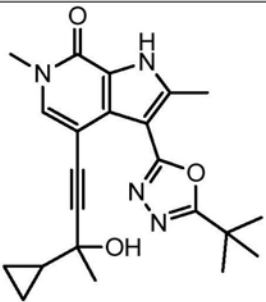
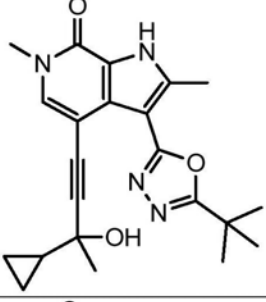
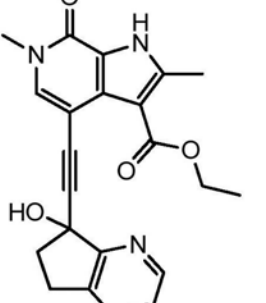
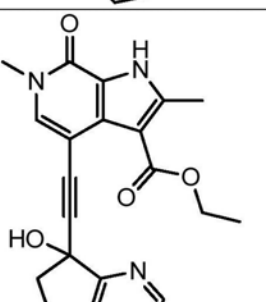
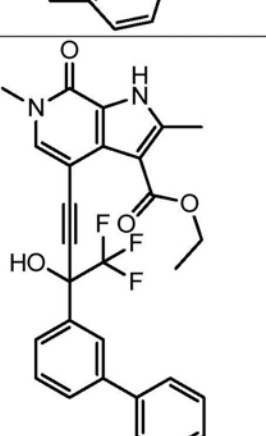
93a		0.0655	0.599
93b		0.0214	0.176
94a		0.0276	0.192
94b		0.126	0.949
95a		0.143	0.92

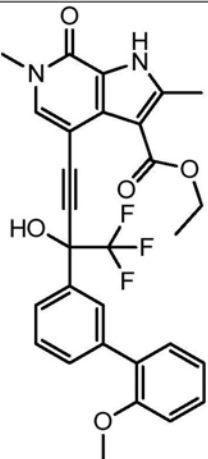
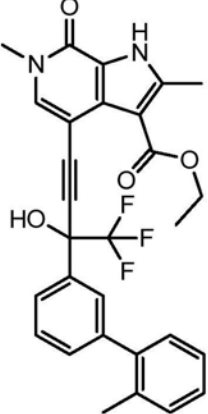
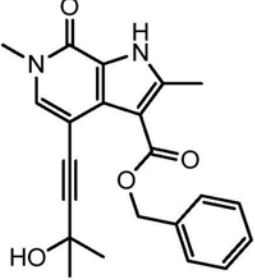
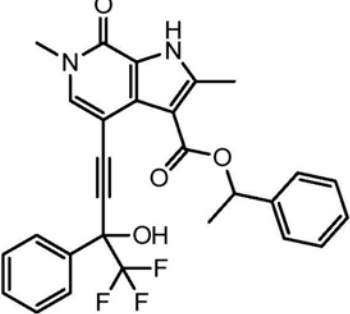
[0790]

95b		0.0398	0.211
96a		0.0407	0.182
96b		0.26	1.14
97a		0.385	1.24
97b		0.0308	0.205



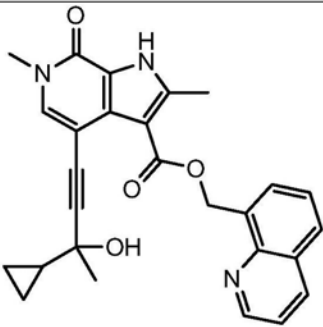
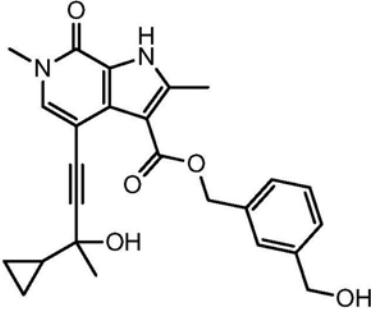
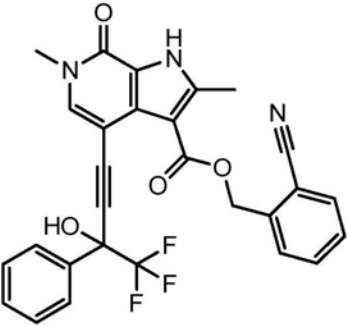
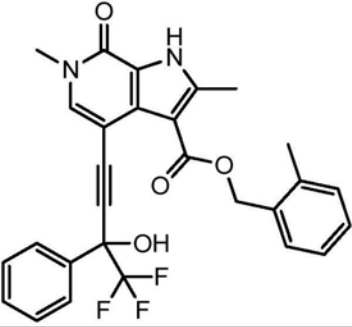
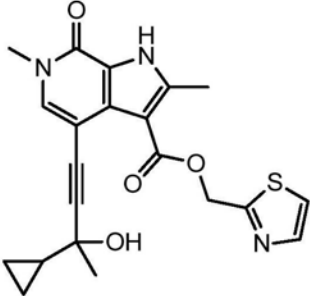
[0791]

98a		0.227	0.728
98b		0.0339	0.108
99a		1.18	2.93
99b		0.0844	0.881
100		0.0273	0.189

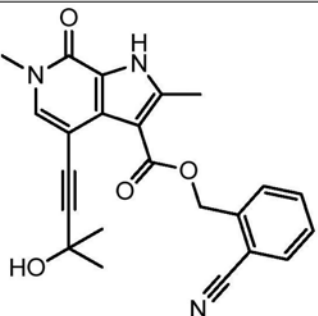
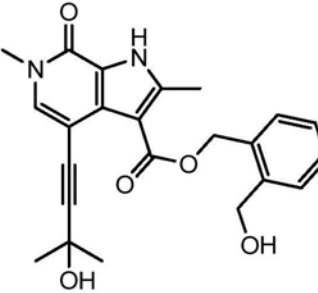
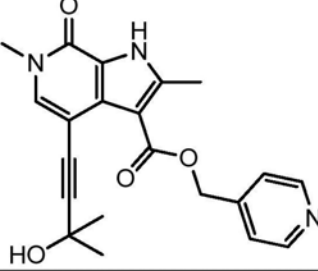
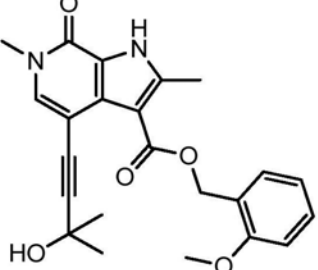
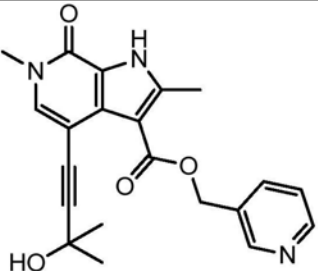
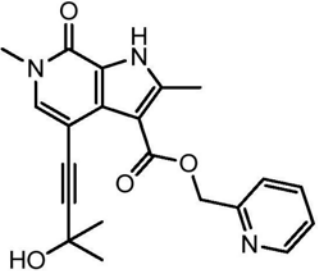
101		0.608	4.33
102		0.912	7.51
103		0.0345	0.151
104		1.2	3.21

[0792]

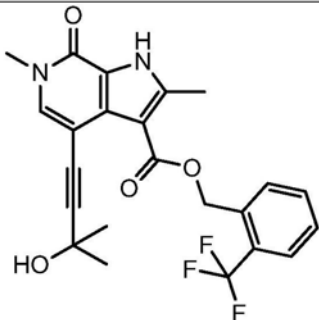
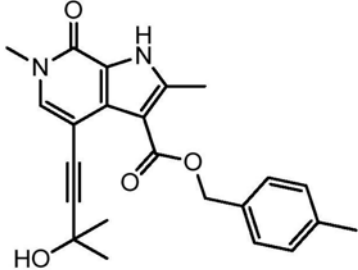
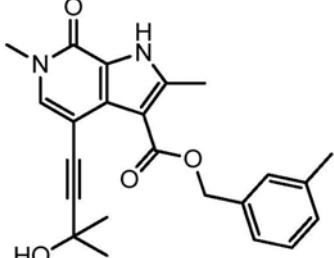
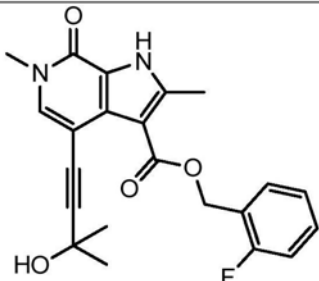
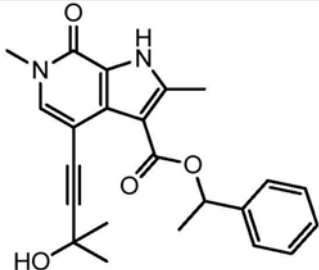
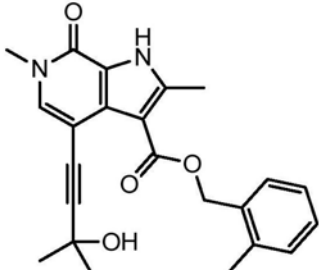
[0793]

105		0.0346	0.0939
106		0.0372	0.166
107		0.344	1.63
108		1.26	3.35
109		0.0679	0.222

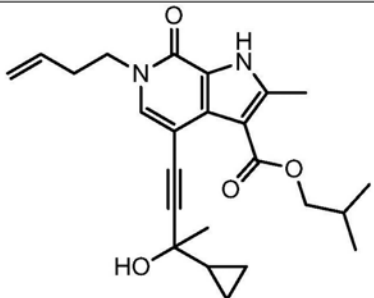
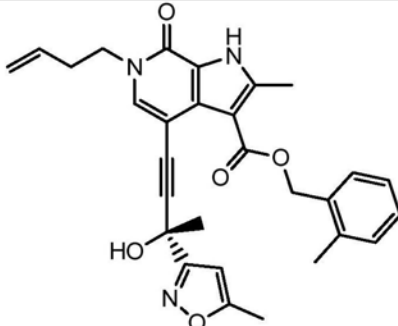
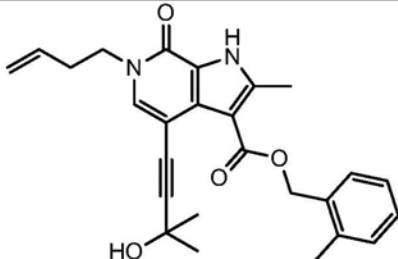
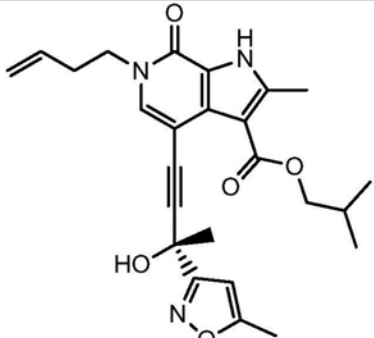
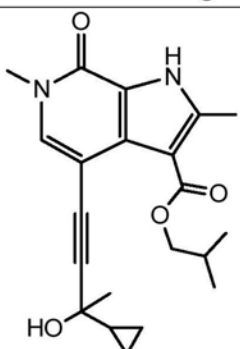
[0794]

110		0.0294	0.116
111		0.0379	0.259
112		0.61	4.62
113		0.024	0.123
114		0.0483	0.304
115		0.0341	0.282

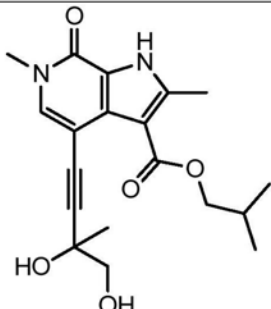
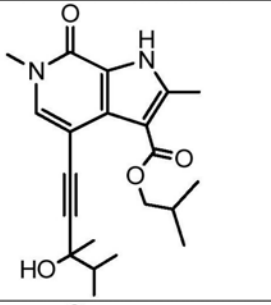
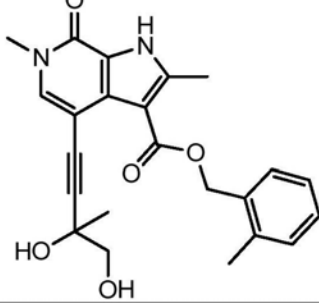
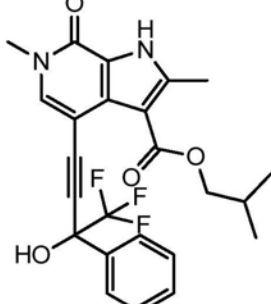
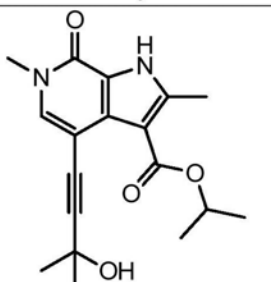
[0795]

116		0.0277	0.105
117		0.0397	0.128
118		0.0389	0.167
119		0.0267	0.145
120		0.0832	0.26
121		0.0215	0.085

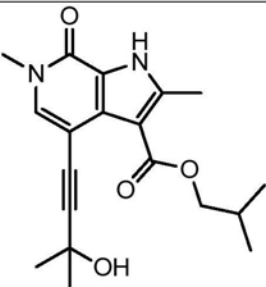
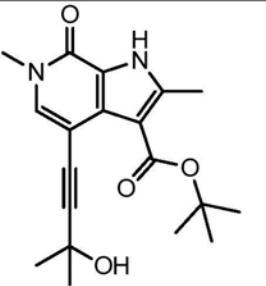
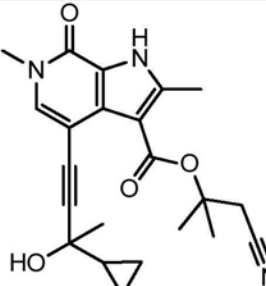
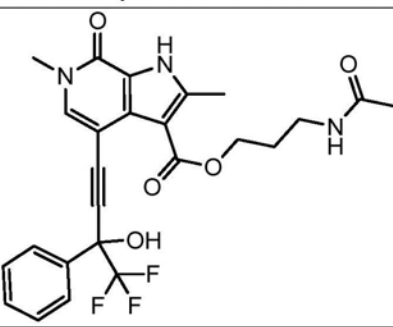
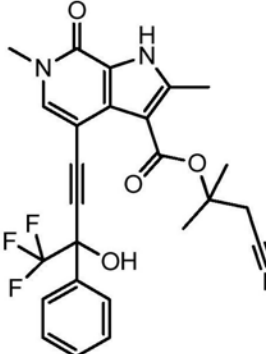
[0796]

122		0.116	1.71
123		0.243	>20
124		0.0597	>20
125		0.169	3.05
126		0.0401	0.123

[0797]

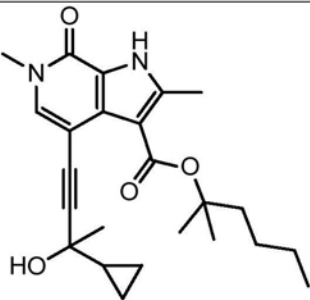
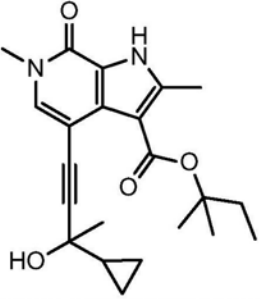
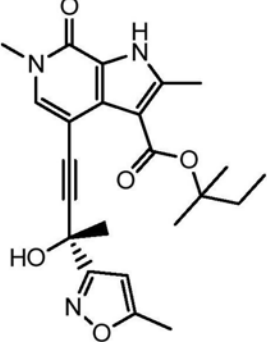
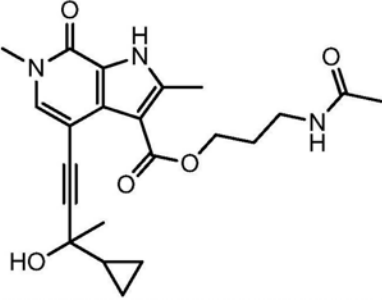
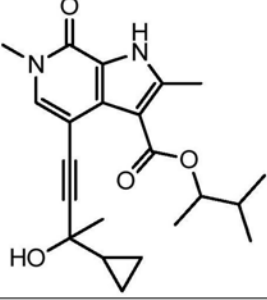
127		0.0684	0.727
128		0.062	0.253
129		0.0413	0.274
130		0.28	1.54
131		0.0483	0.36

[0798]

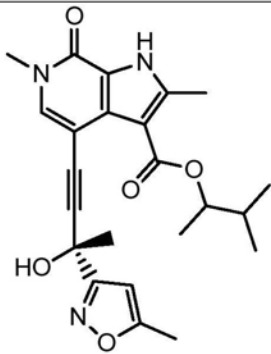
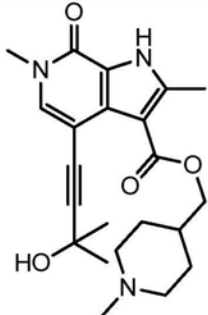
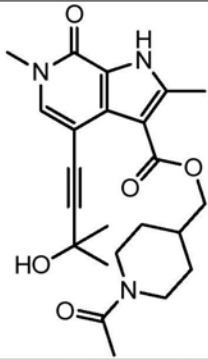
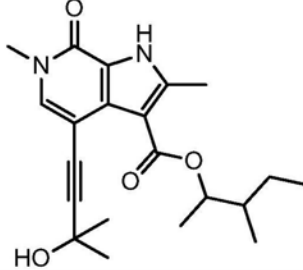
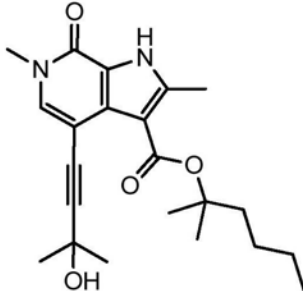
132		0.0299	0.173
133		0.0311	0.308
134		0.0268	0.222
135		0.0408	0.295
136		0.0365	0.267



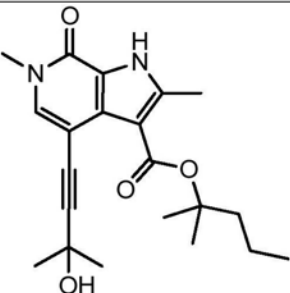
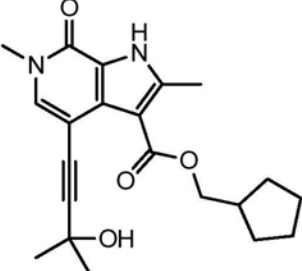
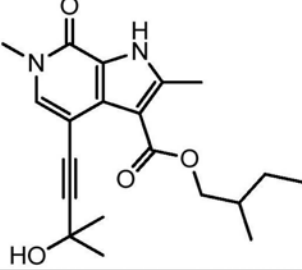
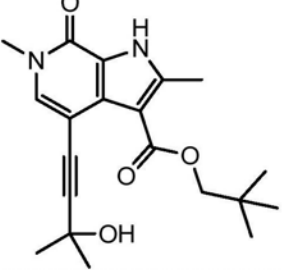
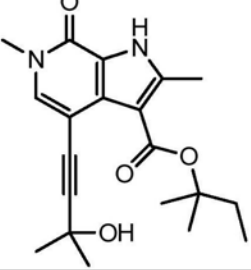
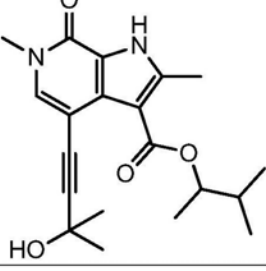
[0799]

137		0.079	0.481
138		0.0479	0.251
139		0.0477	0.232
140		0.0375	0.35
141		0.0756	0.244

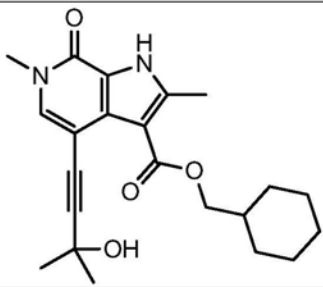
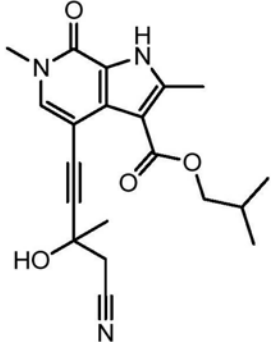
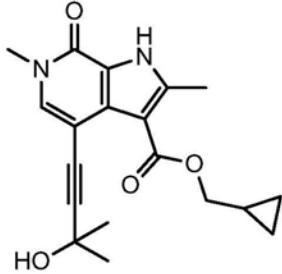
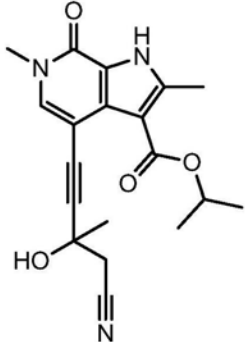
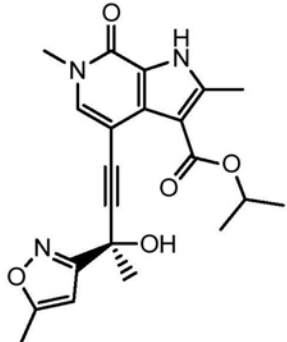
[0800]

142		0.0528	0.16
143		0.0748	1.87
144		0.0201	0.267
145		0.0533	0.272
146		0.0432	0.288

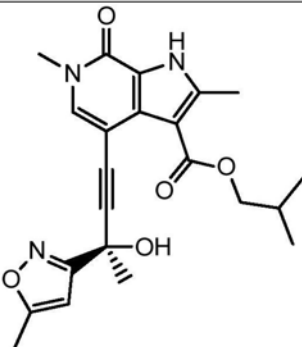
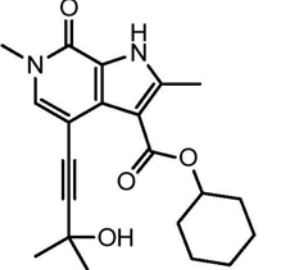
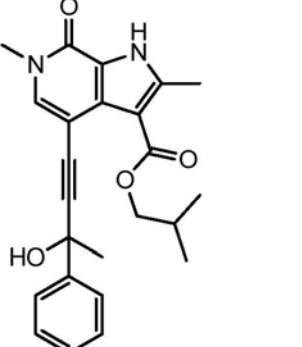
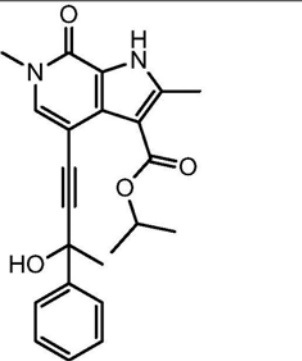
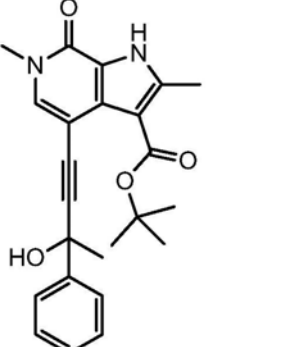
[0801]

147		0.0388	0.331
148		0.0237	0.0968
149		0.0194	0.101
150		0.0304	0.0936
151		0.0351	0.221
152		0.0536	0.235

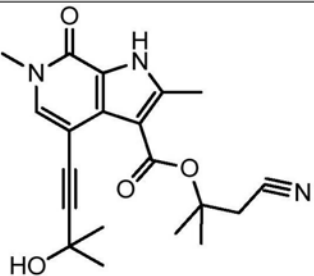
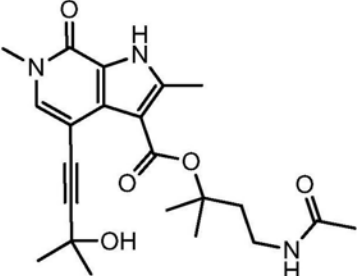
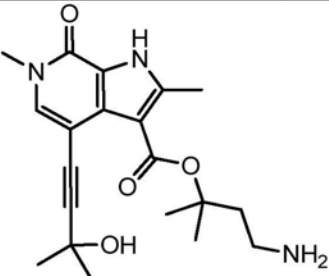
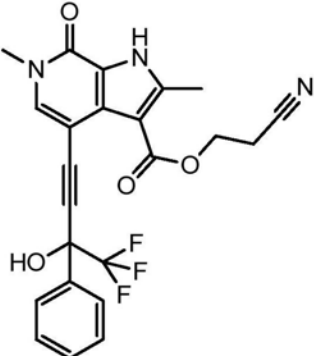
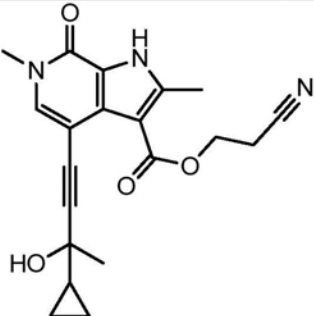
[0802]

153		0.0226	0.0853
154		0.0998	0.15
155		0.0528	0.274
156		0.106	0.276
157		0.0712	0.233

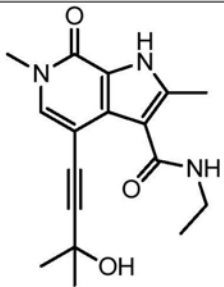
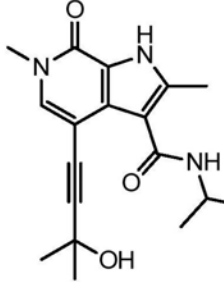
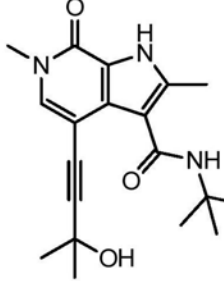
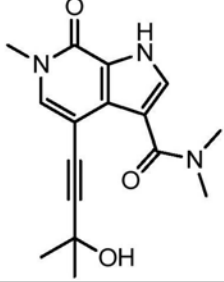
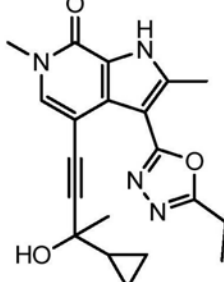
[0803]

158		0.0502	0.112
159		0.0369	0.295
160		0.0324	0.13
161		0.0511	0.274
162		0.0544	0.318

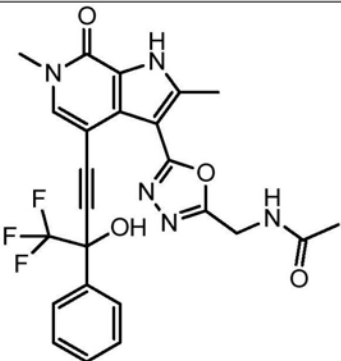
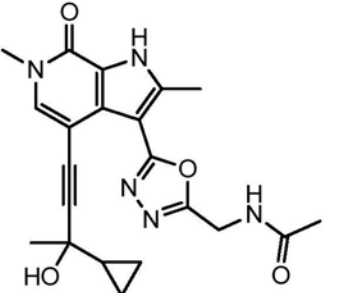
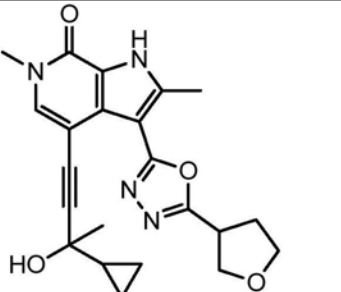
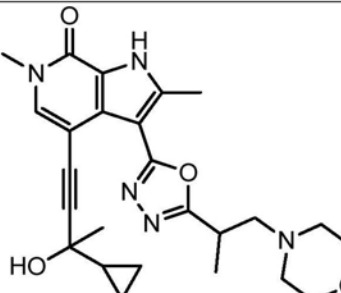
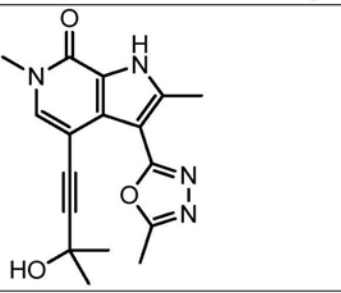
[0804]

163		0.0273	0.283
164		0.0485	0.514
165		0.0217	0.551
166		0.0312	0.214
167		0.0468	0.282

[0805]

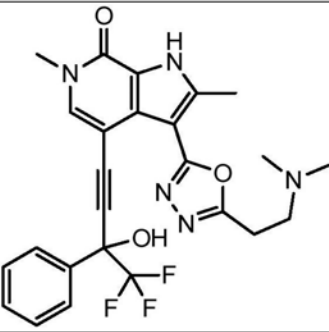
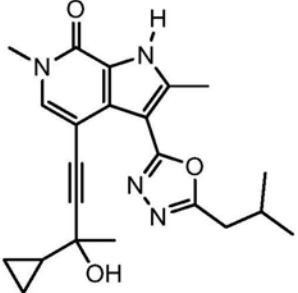
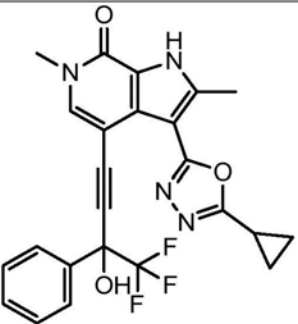
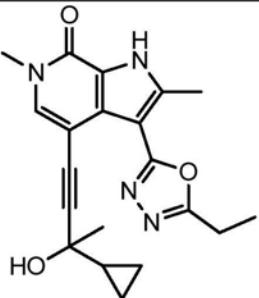
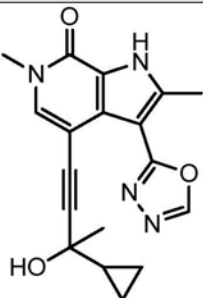
168		1.63	5.79
169		2.67	5.31
170		0.347	3.62
171		1.73	4.42
172		0.11	0.451

[0806]

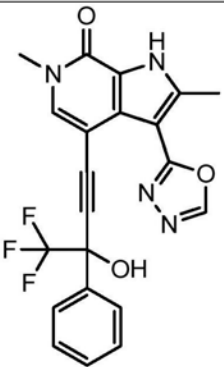
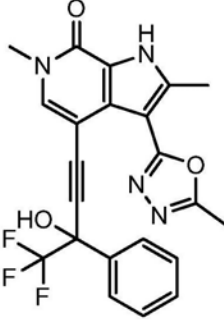
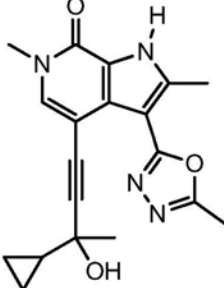
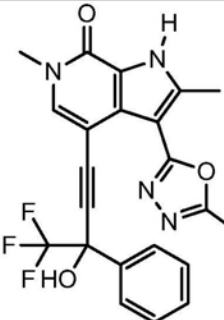
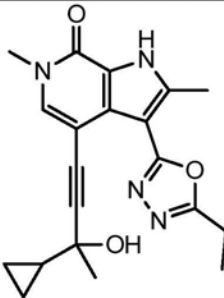
173		0.117	0.49
174		0.0864	0.521
175		0.0467	0.248
176		0.0383	0.241
177		0.0507	0.543

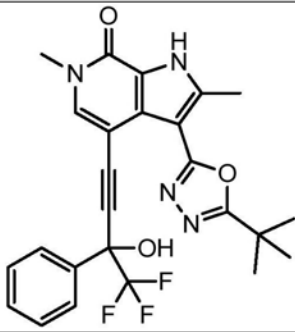
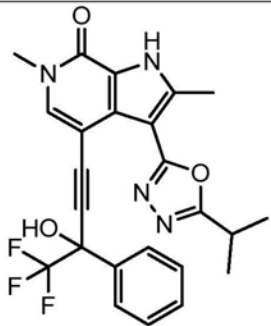
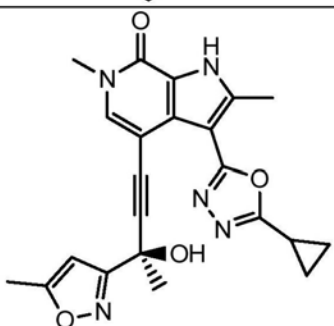
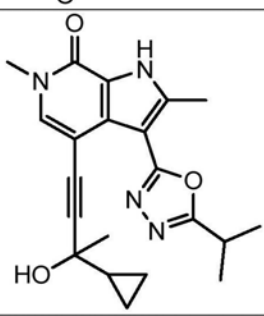
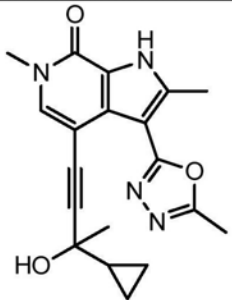


[0807]

178		0.0881	0.725
179		0.0292	0.137
180		0.0471	0.249
181		0.0448	0.199
182		0.0535	0.285

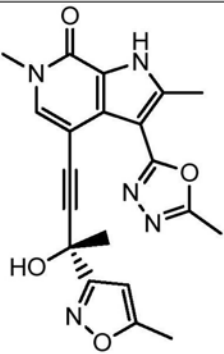
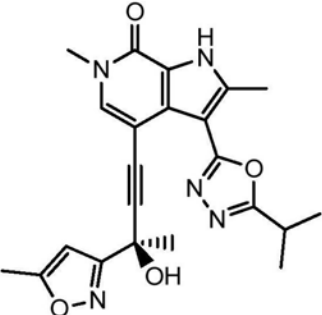
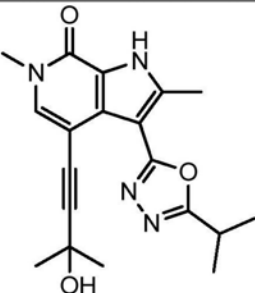
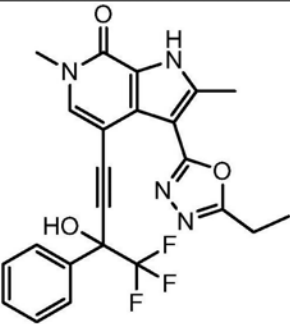
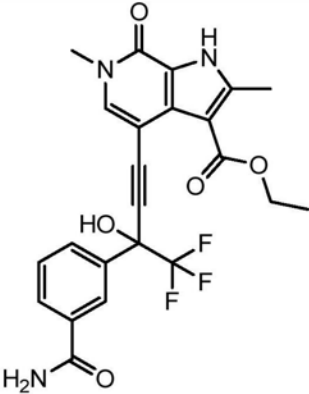
[0808]

183		0.0502	0.598
184		0.0627	0.327
185		0.0561	0.324
186		0.0687	0.484
187		0.058	0.216

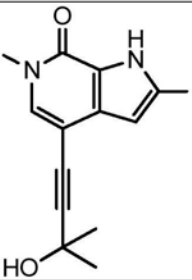
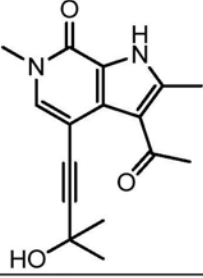
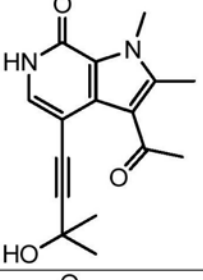
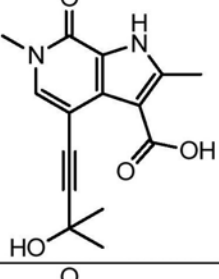
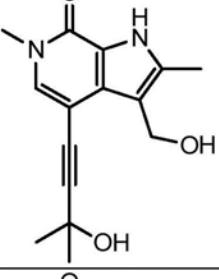
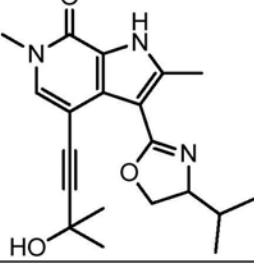
188		0.0862	0.385
189		0.0495	0.492
190		0.0499	0.239
191		0.0364	0.27
192		0.0616	0.335

[0809]

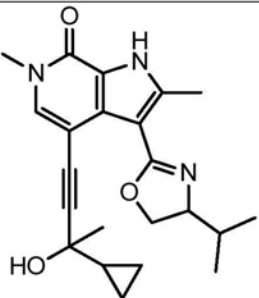
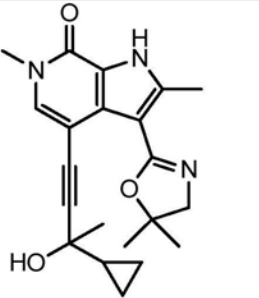
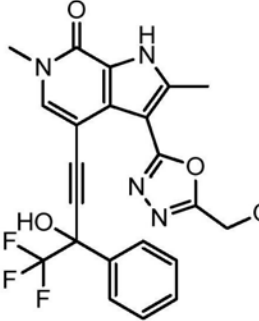
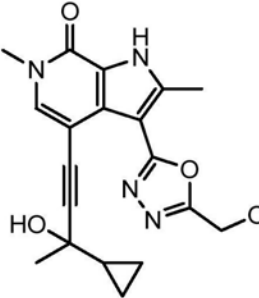
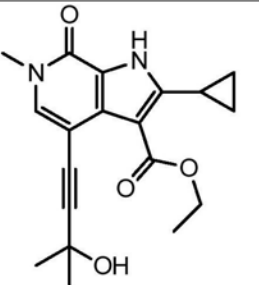
[0810]

193		0.153	0.517
194		0.0691	0.244
195		0.0294	0.36
196			
197		0.0341	0.185

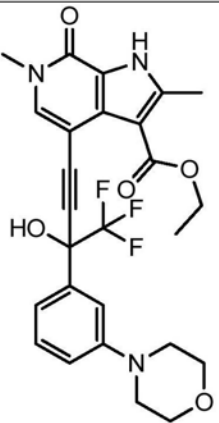
[0811]

198		0.536	1.74
199a		0.13	1.3
199b		20	20
200		13.7	20
201		2.25	6.05
202		0.176	1.23

[0812]

203		0.307	1.12
204		0.147	1.03
205		0.0888	0.334
206		0.0735	0.425
207		0.353	0.957

[0813]

208	 The chemical structure of compound 208 is a complex molecule. It features a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO-), a phenyl ring, and a trifluoromethyl group (CF <sub>3</sub> ). The phenyl ring is substituted with a morpholine group (-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> ). The trifluoromethyl group is further substituted with a trifluoromethoxy group (-OCF <sub>3</sub> ). The central carbon is also bonded to a pyridine ring, which is substituted with a methyl group and a carbonyl group (C=O). The pyridine ring is further substituted with a morpholine group (-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> ).	0.0795	0.438
-----	---	--------	-------

[0814] 虽然已经描述了多个实施方案,但是可改变这些实施例以提供利用本文描述的化合物和方法的其它实施方案。因此,本发明的范围通过所附权利要求书而非以示例性方式表示的具体实施方案来限定。