



(21) 申请号 202111120182.2

(22) 申请日 2016.08.25

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114057815 A

(43) 申请公布日 2022.02.18

(30) 优先权数据
15184011.3 2015.09.07 EP
62/209941 2015.08.26 US
62/306233 2016.03.10 US

(62) 分案原申请数据
201680048987.1 2016.08.25

(73) 专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

(72) 发明人 吴同飞 D.布雷梅 L.贝克
A.博伊克 G.S.M.迪伊尔斯
R.A.H.J.吉里斯森 E.C.劳森
V.潘德 M.C.B.C.帕拉德
W.B.G.舍彭斯 J.W.J.F.图林格
M.维伊勒沃耶 孙维梅
L.米尔波伊

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
专利代理师 李进 黄希贵

(51) Int.Cl.

C07H 19/14 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 19/23 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/706 (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

(续)

(56) 对比文件

CN 107922413 B, 2021.10.01

(续)

审查员 陈海芳

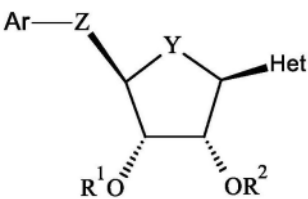
权利要求书9页 说明书282页

(54) 发明名称

作为PRMT5抑制剂的、新颖6-6二环芳环取代的核苷

(57) 摘要

本发明涉及作为PRMT5抑制剂的、新颖6-6二环芳环取代的核苷类似物,涉及具有化学式(I)的、新颖6-6二环芳环取代的核苷类似物



(I) 其中变量具有在

权利要求中所定义的含义。根据本发明的化合物

作为PRMT5抑制剂是有用的。本发明进一步涉及包括所述化合物作为活性成分的药物组合物,连同所述化合物作为药剂的用途。

[接上页]

(51) Int.Cl.

A61P 11/00 (2006.01)

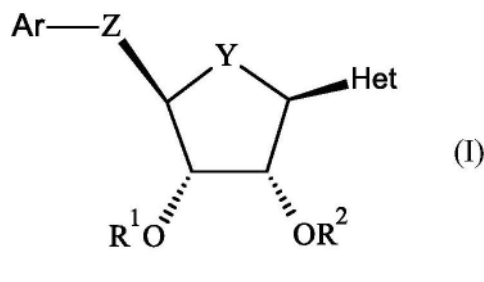
(56) 对比文件

CN 109803971 B, 2022.10.28

WO 03074083 A1, 2003.09.12

P.-P. Kung et al..Design, synthesis, and biological evaluation of novel human 50-deoxy-50-methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) substrates. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2005,第15卷第2831页表2-3.

1. 一种具有化学式 (I) 的化合物



其中

R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

Y 代表 $-O-$ ；

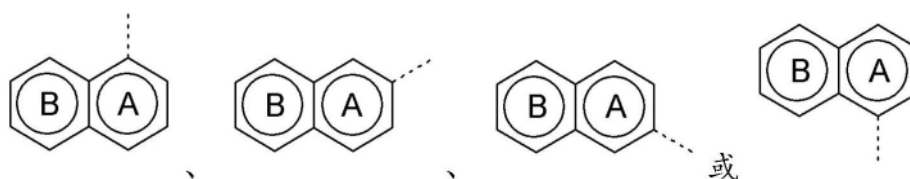
Z 代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

X 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 代表氢、 C_{1-4} 烷基、或被一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该取代基选自下组，该组由 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 R^{12} 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、和 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 组成； R^{12} 代表 4、5、6 或 7 元杂环，该杂环含有一个氮原子和任选地一个氧原子；所述 4、5、6 或 7 元杂环通过环氮原子附接至该分子的剩余部分；

Ar 代表 10 元二环芳环系统，该系统由两个耦合的 6 元环组成，



其中环 B 的至少 1 个环碳原子被氮原子取代；

其中环 A 或环 B 的任选 1 个另外的环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子取代这两个耦合的碳原子中的一个时，羰基存在于所述二环芳环系统中；Ar 任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、 $-NR^{10c}R^{10d}$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{2-6} 烯基、被一个 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基、和任选地被一个 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表 C_{3-6} 环烷基； R^{13} 、 R^{14} ：被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基，该组由卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基组成；被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基组成；或者被选自下组的一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由 C_{3-6} 环烷基、 R^{13} 和 R^{14} 组成；

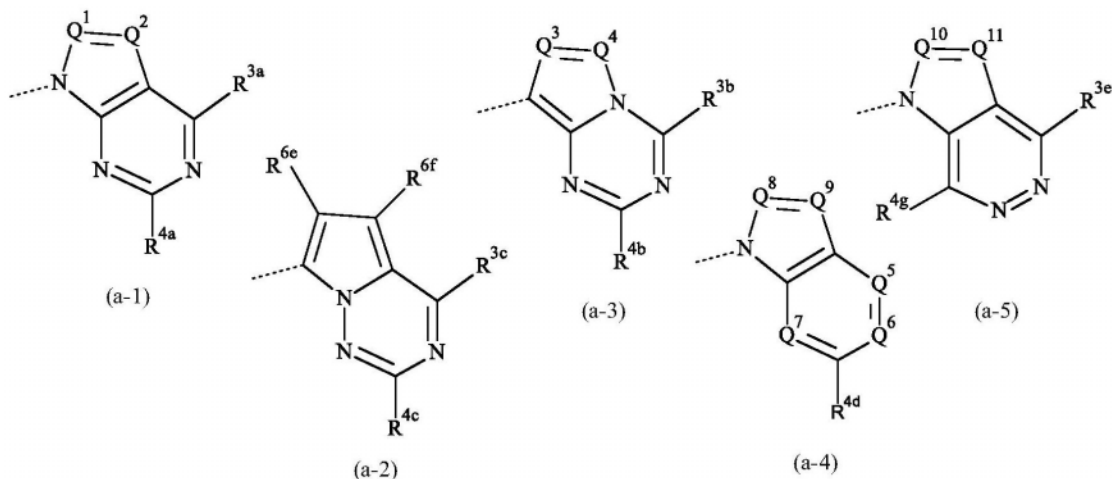
R^{13} 代表 4 至 7 元单环芳环，该单环芳环含有一个、两个或三个杂原子，所述杂原子各自独立地选自 O、S、 $S(=O)_p$ 和 N；或者代表 6 至 11 元二环耦合的芳环，该芳环含有一个、两个或三个杂原子，所述杂原子各自独立地选自 O、S、 $S(=O)_p$ 和 N；

所述4至7元单环芳环或6至11元二环稠合的芳环任选地被一个或两个取代基取代,所述取代基选自下组,该组由C₁₋₄烷基组成;

p代表1或2;

R^{14} 代表任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由卤素组成;

Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)和(a-5)组成:



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OH$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氢；

R^{7b}代表氢、C₃₋₆环烷基、或C₁₋₄烷基；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

Q^1 代表N或CR^{6a};

Q^2 代表N或CR^{6b};

Q^3 代表N或CR^{6c};

Q^4 代表N或CR^{6d};

其条件是 Q^3 和 Q^4 中的最多一个代表N:

Q^8 代表N或CR^{6g};

Q^9 代表N或CR^{6h};

Q^{10} 代表N或CR⁶ⁱ;

Q^{11} 代表N或CR^{6j};

Q^5 代表 CR^{3d} ; Q^6 代表N; 并且 Q^7 代表 CR^{4f} ; 或者

Q^5 代表 CR^{3d} ; Q^6 代表 CR^{4e} ; 并且 Q^7 代表N; 或者

Q^5 代表N; Q^6 代表 CR^{4e} ;并且 Q^7 代表 CR^{4f} ;或者

Q^5 代表N; Q^6 代表 CR^{4e} ;并且 Q^7 代表N;或者

Q^5 代表N; Q^6 代表N;并且 Q^7 代表 CR^{4f} ;或者

Q^5 代表N; Q^6 代表N;并且 Q^7 代表N;

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或

者被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

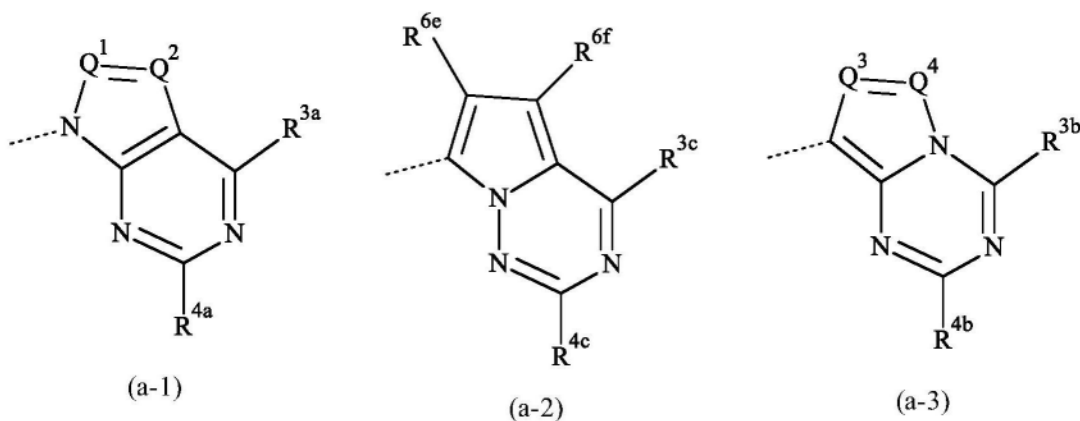
或其药学上可接受的加成盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、-OH、-NH₂、-NH- C_{1-4} 烷基、-N(C_{1-4} 烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- C_{1-4} 烷基、-C(=O)- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-C(=O)-O- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、被一个 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表 C_{3-6} 环烷基；被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基, 该组由卤素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基组成；被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基, 该组由卤素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基组成；或者被选自下组的一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基, 该组由 C_{3-6} 环烷基、 R^{13} 和 R^{14} 组成；

Het代表二环芳香族杂环系统, 该系统选自下组, 该组由(a-1)、(a-2)和(a-3)组成:



R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、 C_{1-4} 烷基、或-O- C_{1-4} 烷基； R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4c} 各自独立地代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表N或CR^{6a}；

Q^2 代表N或CR^{6b}；

Q^3 代表N或CR^{6c}；

Q^4 代表N或CR^{6d}；

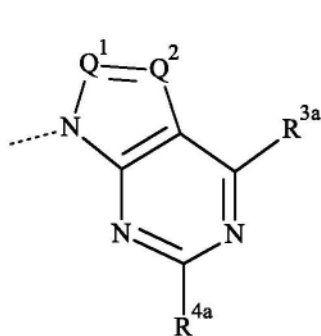
其条件是 Q^3 和 Q^4 中的最多一个代表N；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基。

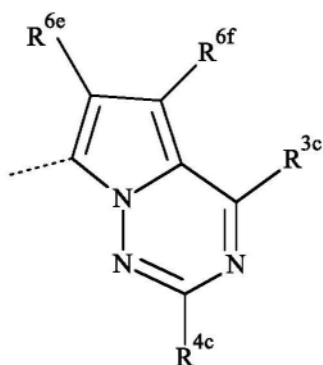
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、-OH、-NH₂、-NH- C_{1-4} 烷基、-N(C_{1-4} 烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH- C_{1-4} 烷基、-C(=O)- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的 C_{1-4} 烷基；

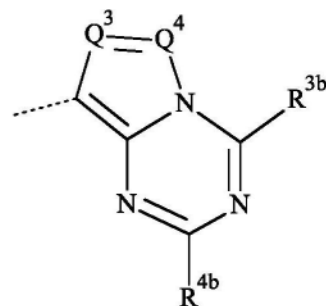
Het代表二环芳香族杂环系统, 该系统选自下组, 该组由(a-1)、(a-2)和(a-3)组成:



(a-1)



(a-2)



(a-3)

R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4c} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表N或 CR^{6a} ；

Q^2 代表N或 CR^{6b} ；

Q^3 代表N或 CR^{6c} ；

Q^4 代表N或 CR^{6d} ；

其条件是 Q^3 和 Q^4 中的最多一个代表N；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

Y代表 $-O-$ ；

Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；

R^{11} 代表氢；

Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和任选地被一个 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基组成；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

Het代表二环芳香族杂环系统, 该系统选自下组, 该组由(a-1)组成；

R^{3a} 代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氢；

R^{7b} 代表氢；

R^{4a} 代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

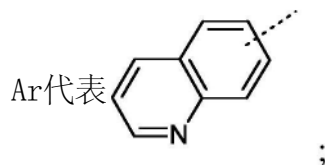
R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ； R^{11} 代表氢；



Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和任选地被一个 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基组成；

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

Het代表二环芳香族杂环系统, 该系统选自下组, 该组由(a-1)组成；

R^{3a} 代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

R^{7a} 代表氢；

R^{7b} 代表氢；

R^{4a} 代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基。

6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R^1 代表氢；

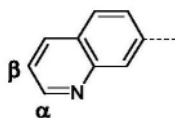
R^2 代表氢；

Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ ；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氢；

X代表 $-O-$ ；

Ar代表



其中Ar在由 α 表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成:-

NH_2 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、和 $-\text{NHR}^{10d}$ ；并且

其中Ar在由 β 表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素和 CF_3 ;

然而其条件是Ar在由 α 或 β 表示的至少一个位置上被取代;

R^{10d} 代表 C_{3-6} 环烷基;被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或者被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)和(a-4)组成; R^{3a} 和 R^{3d} 各自独立地代表氢、卤素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

R^{7a} 代表氢;

R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基;

R^{4a} 、 R^{4d} 和 R^{4f} 各自独立地代表氢或卤素;

Q^1 代表 CR^{6a} ;

Q^2 代表 CR^{6b} ;

Q^8 代表 CR^{6g} ;

Q^9 代表 CR^{6h} ;

Q^5 代表 CR^{3d} ; Q^6 代表N;并且 Q^7 代表 CR^{4f} ;

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6g} 、和 R^{6h} 代表氢。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中

R^1 代表氢;

R^2 代表氢;

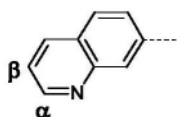
Y代表 $-\text{O}-$;

Z代表 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 或 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氢;

X代表 $-\text{O}-$;

Ar代表



其中Ar在由 α 表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、和 $-\text{NHR}^{10d}$ ；并且

其中Ar在由 β 表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素和 CF_3 ;

然而其条件是Ar在由 α 或 β 表示的至少一个位置上被取代;

R^{10d} 代表 C_{3-6} 环烷基;被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或者被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

R^{3a} 代表氢、卤素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

R^{7a} 代表氢;

R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基;

R^{4a} 代表氢或卤素；

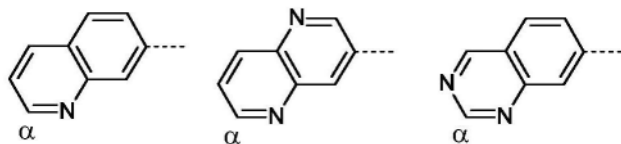
Q^1 代表 CR^{6a} ；

Q^2 代表 CR^{6b} ；

R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢。

8. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中

Ar选自下组, 该组由以下各项组成:



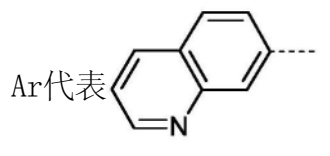
其中每个Ar在位置 α 上任选地被选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、和 $-NR^{10c}R^{10d}$; 并且其中Ar在另一个位置上任选地被卤素取代基取代。

9. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

Y代表 $-O-$; Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$;

R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢; X代表 $-O-$;

R^{11} 表示氢;



Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、和 $-CF_3$ 组成;

Het代表二环芳香族杂环系统, 该系统选自下组, 该组由(a-1)组成;

R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$;

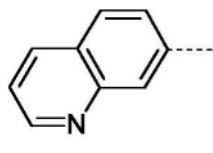
R^{7a} 代表氢;

R^{7b} 代表氢;

R^{4a} 代表氢;

Q^1 代表 CR^{6a} ; Q^2 代表 CR^{6b} ; R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢。

10. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物, 其中Ar代表



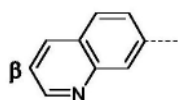
11. 根据权利要求1至5和权利要求9中任一项所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 代表氢。

12. 根据权利要求1、2、3或6中任一项所述的化合物, 其中Het代表具有化学式(a-1)的二环芳香族杂环系统。

13. 根据权利要求12所述的化合物, 其中

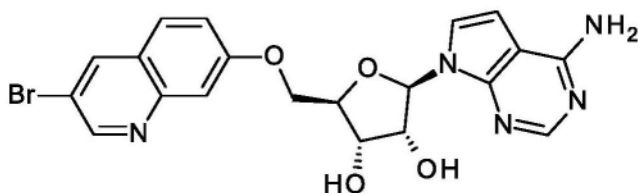
R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$; 并且 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氢。

14. 根据权利要求1至6和权利要求9中任一项所述的化合物, 其中Ar代表



其中Ar在由 β 表示的位置上被卤素取代基取代。

15. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是



或其药学上可接受的加成盐。

16. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

Y代表-O-;

Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基;

Het代表二环芳香族杂环系统, 该系统选自下组, 该组由(a-1)组成:

R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基;

R^{7a}代表氢;

R^{7b}代表氢或C₁₋₄烷基;

R^{4a}代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基;

R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

Q¹代表N或CR^{6a};

Q²代表N或CR^{6b};

R^{6a}和R^{6b}各自独立地代表氢、卤素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或者被一个、两个或三个卤素原子取代的C₁₋₄烷基;

R^{9a}和R^{9b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基。

17. 根据权利要求16所述的化合物, 其中Q¹和Q²代表CH。

18. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

R¹代表氢;

R²代表氢;

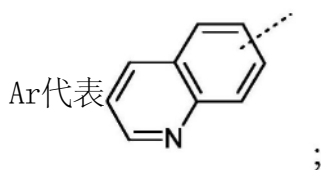
Y代表-O-;

Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂-;

R^{5a}和R^{5b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

X代表-O-、-S-或-NR¹¹-;

R¹¹代表氢;



Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基组成;

Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基;

R^{7a}代表氢;

R^{7b}代表氢;

R^{4a}代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基;

R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

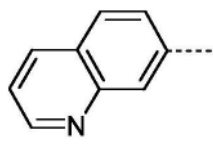
Q¹代表CR^{6a};

Q²代表CR^{6b};

R^{6a}和R^{6b}各自独立地代表氢、卤素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一个、两个或三个卤素原子取代的C₁₋₄烷基;

R^{9a}和R^{9b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基。

19. 根据权利要求18所述的化合物,其中Ar代表



Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基组成。

20. 根据权利要求1至3和权利要求16至19中任一项所述的化合物,其中X代表-O-或-NR¹¹-。

21. 根据权利要求20所述的化合物,其中X代表-NR¹¹-。

22. 一种药物组合物,该药物组合物包括药学上可接受的载体以及作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求1至21中任一项所述的化合物。

23. 权利要求1至21中任一项所定义的化合物在制备药剂中的用途,所述药剂用于抑制PRMT5。

24. 权利要求1至21中任一项所定义的化合物在制备药剂中的用途,所述药剂用于治疗或预防疾病或病状,该疾病或病状选自血液紊乱、代谢紊乱、自体免疫紊乱、癌症、炎性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、胰腺炎、多器官衰竭、肾病、血小板聚集、精子运动、移植排斥、移植物排斥、和肺损伤。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中该疾病或病状是癌症。

26. 根据权利要求25所述的用途,其中所述癌症是胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌、胆管癌、头颈部癌、肾上腺癌、乳癌、眼内黑素瘤、卵巢癌、骨髓发育不良综合征(MDS)或唾液腺癌。

作为PRMT5抑制剂的、新颖6-6二环芳环取代的核苷

[0001] 本申请是申请日为2016年8月25日,申请号为201680048987.1,发明名称为“作为PRMT5抑制剂的、新颖6-6二环芳环取代的核苷类似物”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及作为PRMT5抑制剂有用的、新颖6-6二环芳环取代的核苷类似物。本发明进一步涉及包括所述化合物作为活性成分的药物组合物,连同所述化合物作为药剂的用途。

发明背景

[0003] PRMT5,也被描述为Hs17、Jbp1、Skb1、Capsuleen或Dart5,是负责精氨酸的单二甲基化作用和对称二甲基化作用的主要甲基转移酶之一。组蛋白和非组蛋白上的翻译后精氨酸甲基化对于各种各样的生物进程似乎是至关重要的,比如基因组组织、转录、分化、剪接体功能、信号传导和细胞周期进程的调控、干细胞和T细胞命运[斯托帕N. (Stopa, N.) 等人,细胞和分子生物科学 (Cell Mol Life Sci), 2015.72(11):p.2041-59][盖根, V. (Geoghegan, V.) 等人:自然通讯 (Nat Commun), 2015.6:第6758页]。多细胞动物的PRMT5与甲基小体蛋白50 (MEP50, 也称为Wdr77)、雄激素受体辅活化子p44和Valois形成一种功能复合体。升高的PRMT5-MEP50蛋白质水平和细胞质累积二者均与癌症肿瘤发生有关,并在最近才与糟糕的临床结果相关联[希洛K. (Shilo, K.) 等人,诊断病理学 (Diagn Pathol), 2013.8:p.201]。除综合性酶学研究之外,解决 PRMT5-MEP50复合体的催化作用和支架作用二者的细胞拯救实验证实了蛋白质水平、分布和酶的功能之间的致癌联系[古Z. (Gu, Z.) 等人,生物化学杂志 (Biochem J), 2012.446(2):p.235-41][迪洛伦佐A. (Di Lorenzo, A.) 等人, FEBS通讯 (FEBS Lett), 2011.585(13):p.2024-31][陈-佩内布里, E. (Chan-Penebre, E.) 等人,自然化学生物学 (Nat Chem Biol), 2015.11(6):p. 432-7]。该关联让PRMT5成为了针对癌症和其他疾病的一种主要的小分子药物靶标[斯托帕N. (Stopa, N.) 等人,细胞和分子生物科学 (Cell Mol Life Sci), 2015.72(11):p.2041-59]。

[0004] PRMT5是II型PRMT亚家族的成员,该亚家族使用S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 在组蛋白和非组蛋白底物上产生对称二甲基化的精氨酸、和S-腺苷高半胱氨酸 (SAH)。人类异-八聚合体复合体 (PRMT5)₄ (MEP50)₄ 与SAH和一种组蛋白H4 肽底物共结晶化的晶体结构展示了甲基化和底物识别的机制[安托赛S. (Antonyssamy, S.) 等人,美国国家科学院院刊 (Proc Natl Acad Sci U S A), 2012.109(44):p.17960-5]。PRMT5活性的调节通过大量不同的结合配偶体、翻译后修饰交互作用、miRNA和亚细胞分布而发生。

[0005] 组蛋白H2A和H4的Arg3上的甲基化与组蛋白H3的Arg8上的甲基化针对基因转录物的特异性遏制调节染色质组织,基因转录物的特异性遏制与分化、转化、细胞周期进程和肿瘤抑制相关[卡汉斯V. (Karkhanis, V.) 等人,生物化学趋势 (Trends Biochem Sci), 2011.36(12):p.633-41]。此外,PRMT5-介导的组蛋白H4的在Arg3上的甲基化可能会募集DNA-甲基转移酶DNMT3A来与组蛋白偶联和DNA甲基化,以期基因的长期沉默[赵Q. (Zhao,

Q.)等人.,自然结构与分子生物学(Nat Struct Mol Biol),2009.16(3):p.304-11]。

[0006] 非组蛋白的甲基化能够发生在细胞质中或细胞核中,这取决于PRMT5的细胞定位。Sm蛋白质D1和D3的甲基化是细胞核剪接体的组装要求的,发生在细胞质中,作为含有“甲基小体”的PRMT5的一部分[弗里森W.J. (Friesen,W.J.) 等人,分子细胞生物学(Mol Cell Biol),2001.21(24):p.8289-300]。PRMT5 与剪接相关的进一步证据已经由小鼠神经干细胞中的条件性PRMT5敲除提供。缺乏PRMT5的细胞显示出内含子的选择性滞留和外显子的跳跃(具有弱5' 供体位点)[本兹M. (Bezzi,M.) 等人,基因与发育(Genes Dev),2013.27(17): p. 1903-16]。

[0007] 除了在剪接中起到的作用以外,PRMT5还通过主要信号结节的直接甲基化影响着与细胞命运和稳态相关的主要途径,这些信号结节是,如p53[扬森 M. (Jansson,M.) 等人,自然细胞生物学(Nat Cell Biol),2008.10(12):p.1431-9]、EGFR[徐J.M. (Hsu,J.M.) 等人,自然细胞生物学(Nat Cell Biol),2011.13(2): p.174-81]、CRAF[安德鲁皮特P. (Andreu-Perez,P.) 等人,科学信号(Sci Signal),2011.4(190):p.ra58]、PI3K/AKT[魏T.Y. (Wei,T.Y.) 等人,细胞信号 (Cell Signal),2014.26(12):p.2940-50],NFκB[魏H. (Wei,H.) 等人,美国国家科学院院刊(Proc Natl Acad Sci U S A),2013.110(33): p.13516-21]。

[0008] 因为PRMT5是主要的sym-Arg甲基转移酶之一,并与众多的细胞进程相关,增加的蛋白质表达似乎是其致肿瘤性的重要因素。有趣的是,PRMT5在套细胞淋巴瘤(MCL)中的翻译似乎受到miRNA的调节。尽管MCL细胞比正常的B淋巴细胞展示出更少的mRNA和更缓慢的PRMT5转录率,但是H3R8和 H4R3的PRMT5水平和甲基化明显增加了[帕尔S. (Pal,S.) 等人,EMBO J, 2007.26(15):p.3558-69]。与PRMT5的3' UTR区结合的miRNA的再表达降低了PRMT5的蛋白水平[王L. (Wang,L.) 等人,分子细胞生物学(Mol Cell Biol), 2008.28(20): p.6262-77]。令人惊讶的是,prmt5反义RNA在人体prmt5基因中被发现,这一发现支持特异性翻译调节的假设,而不是高mRNA表达水平[斯托帕N. (Stopa,N.) 等人,细胞和分子生物科学(Cell Mol Life Sci),2015.72(11): p.2041-59]。

[0009] 尽管PRMT5被看做为一种临床相关的靶标,但是到目前为止只有非常少的选择性PRMT5抑制剂已经被公开。就在不久前,一种新颖的、在多个MCL 异种移植物模型中有抗肿瘤活性的亚-纳摩尔级强效PRMT5抑制剂 (EPZ015666)被描述为适用于进一步验证PRMT5在癌症中的生活史和作用的首个化学探针[陈-佩内布里,E. (Chan-Penebre,E.) 等人,自然化学生物学(Nat Chem Biol),2015.11(6):第432-7页]。

[0010] 关于PRMT5特异性小分子抑制剂的进一步研究或许会为癌症带来新的化学疗法。

[0011] WO 2014100695 A1披露了用于抑制PRMT5活性的化合物,还描述了使用这些化合物来治疗PRMT5-介导的病症的方法。

[0012] WO 2014100730 A1披露了含有二氢或四氢异喹啉的PRMT5抑制剂及其用途。

[0013] 德文科塔,K. (Devkota,K.) 等人,ACS医学与化学通讯(ACS Med Chem Lett), 2014.5:第293-297页,描述了天然产物西奈芬净的一系列类似物的合成和这些类似物抑制EHMT1和EHMT2的能力。

[0014] WO 2003070739披露了A1腺苷受体的部分性和完全性激动剂、这些激动剂的制备以及治疗用途。

[0015] WO 2012082436披露了作为组蛋白甲基转移酶的调节剂的化合物和组合物,以及用于治疗受组蛋白甲基转移酶活性的调节影响的疾病的化合物和组合物。

[0016] WO 2014100719披露了PRMT5抑制剂及其用途。

[0017] WO 03074083披露了选择性杀死甲硫腺苷磷酸化酶缺乏的细胞的联合疗法。MTA的类似物在此作为抗毒性的药剂来描述。

[0018] 龚,P.-P. (Kung,P.-P.) 等人,生物有机化学与医药化学通讯(Bioorg Med Chem Lett),2005.15:第2829-2833页,描述了新颖的人5'-脱氧-5'-甲硫腺苷磷酸化酶(MTAP)底物的设计、合成和生物学评价。

[0019] WO 2012075500披露了组蛋白甲基转移酶的7-去氮嘌呤调节剂。

[0020] WO 2014035140披露了用于调节组蛋白甲基转移酶活性的化合物和组合物。

[0021] WO 2015200680描述了PRMT5抑制剂及其用途。

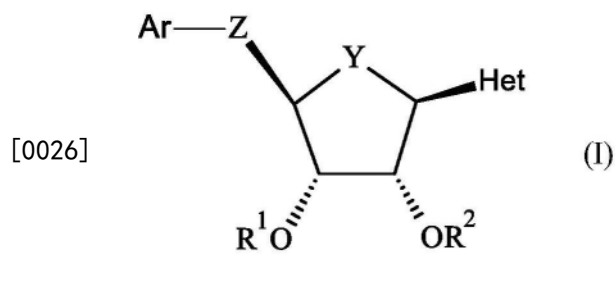
[0022] 因此,对新颖的PRMT5抑制剂存在强烈需求,由此开辟用于癌症,例如像套细胞淋巴瘤的治疗或预防的新途径。因此本发明的目的是提供此类化合物。

[0023] 与现有技术中披露的化合物相比,本发明的化合物结构不同,并且可以具有改进的特性,例如像改进的效力,或改进药物动力学(PK)和口服生物利用度。

发明概述

[0024] 已经发现本发明的化合物作为PRMT5抑制剂是有用的。根据本发明的化合物及其组合物可以用于治疗或预防、尤其用于治疗如下疾病,例如血液紊乱、代谢紊乱、自体免疫疾病、癌症、炎性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、胰腺炎、多器官衰竭、肾病、血小板聚集、精子运动、移植排斥、移植物排斥、肺损伤等。

[0025] 本发明涉及新颖的、具有化学式(I)的化合物:



[0027] 其中

[0028] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0029] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0030] Y代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$;

[0031] Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$;并且当Y代表 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ 时,则Z还可以代表 $-O-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;

[0032] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0033] X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$;

[0034] R^{11} 代表氢、 C_{1-4} 烷基、或被一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该取代基选自下组,该组由 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 R^{12} 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 组成; R^{12} 代表4、5、6或7元杂环,该杂环含有一个氮原子和任选地一个氧原子;所述4、5、6或7元杂环通过环氮原子附接至该分

子的剩余部分;

[0035] Ar代表10元二环芳环系统,该系统由两个稠合的6元环组成,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中;

[0036] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、-O-C₃₋₆环烷基、-NH-C₃₋₆环烷基、-N(C₃₋₆环烷基)₂、C₂₋₆烯基、被一个C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基;

[0037] R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0038] R^{10c}和R^{10d}各自独立地代表C₃₋₆环烷基;R¹³;R¹⁴;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基,该组由卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基组成;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基组成;或者被选自下组的一个取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由C₃₋₆环烷基、R¹³和R¹⁴组成;

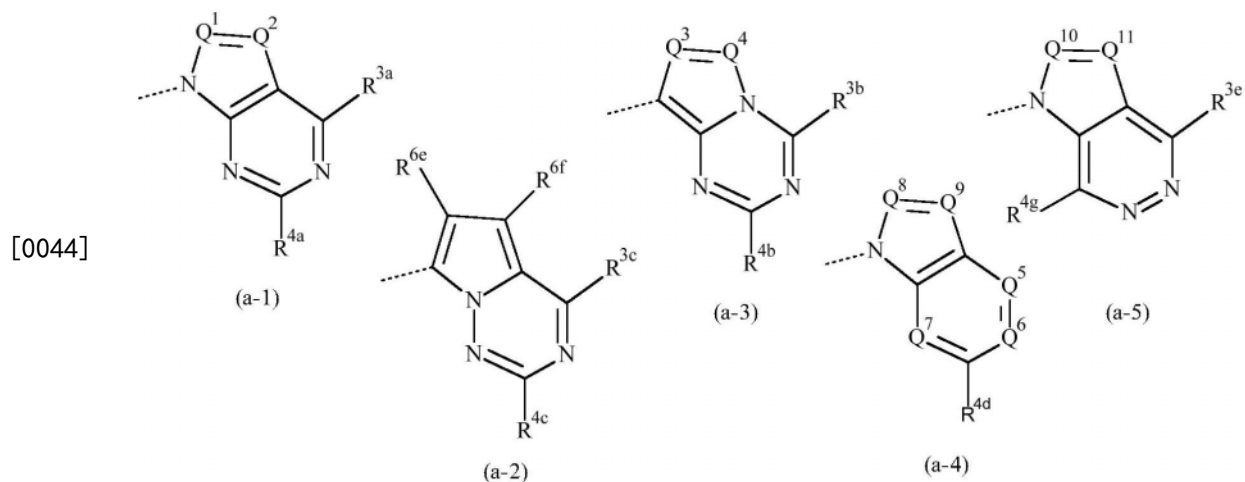
[0039] R¹³代表4至7元单环芳环,该单环芳环含有一个、两个或三个杂原子,这些杂原子各自独立地选自O、S、S(=O)p和N;或者代表6至11元二环稠合的芳环,该芳环含有一个、两个或三个杂原子,这些杂原子各自独立地选自O、S、S(=O)p和N;

[0040] 所述4至7元单环芳环或6至11元二环稠合的芳环任选地被一个或两个取代基取代,这些取代基选自下组,该组由C₁₋₄烷基组成;

[0041] p代表1或2;

[0042] R¹⁴代表任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由卤素组成;

[0043] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)和(a-5)组成:



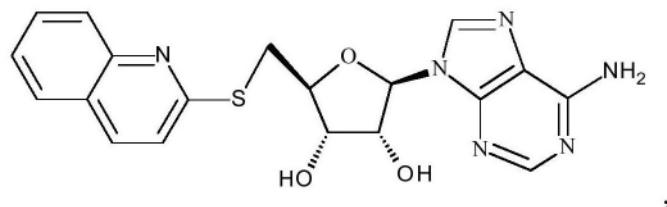
[0045] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}和R^{3e}各自独立地代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₃₋₆环烷基、-OH、或-O-C₁₋₄烷基;

[0046] R^{7a}代表氢;

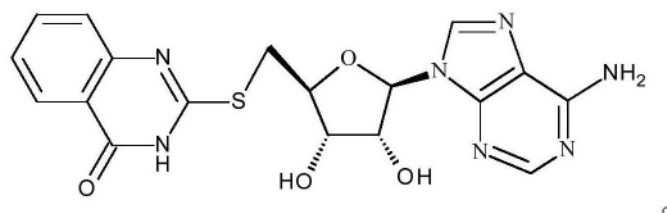
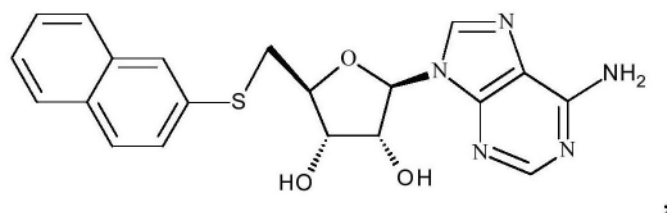
[0047] R^{7b}代表氢、C₃₋₆环烷基、或C₁₋₄烷基;

[0048] R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}和R^{4g}各自独立地代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基;

- [0049] R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0050] Q^1 代表N或 CR^{6a} ；
- [0051] Q^2 代表N或 CR^{6b} ；
- [0052] Q^3 代表N或 CR^{6c} ；
- [0053] Q^4 代表N或 CR^{6d} ；
- [0054] 其条件是 Q^3 和 Q^4 中的最多一个代表N；
- [0055] Q^8 代表N或 CR^{6g} ；
- [0056] Q^9 代表N或 CR^{6h} ；
- [0057] Q^{10} 代表N或 CR^{6i} ；
- [0058] Q^{11} 代表N或 CR^{6j} ；
- [0059] Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；并且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者
- [0060] Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表 CR^{4e} ；并且 Q^7 代表N；或者
- [0061] Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；并且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者
- [0062] Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；并且 Q^7 代表N；或者
- [0063] Q^5 代表N； Q^6 代表N；并且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者
- [0064] Q^5 代表N； Q^6 代表N；并且 Q^7 代表N；
- [0065] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、- $NR^{9a}R^{9b}$ 、或者被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；
- [0066] R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0067] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物；
- [0068] 其条件是以下化合物，及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物被排除在外：



[0069]



- [0070] 本发明还涉及用于制备本发明的化合物和包括它们的药物组合物的方法。
- [0071] 发现本发明的化合物自身可以抑制PRMT5，或者可以经受代谢成为一种在体内

(更)有活性的形式(前药),并且因此可以用于治疗或预防、尤其用于治疗如下疾病,例如血液紊乱、代谢紊乱、自体免疫疾病、癌症、炎症性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、胰腺炎、多器官衰竭、肾病、血小板聚集、精子运动、移植排斥、移植物排斥、肺损伤等。

[0072] 鉴于上述的具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物的药理学,由此断定这些化合物可以适合用作药剂。

[0073] 具体地说,具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物可以适合用于治疗或预防、尤其用于治疗上下文中所提及的任何一种疾病或病状,特别是癌症。

[0074] 本发明还涉及具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物用于生产一种用来抑制PRMT5的药剂的用途,该药剂用于治疗或预防、尤其用于治疗上下文中所述的任何一种疾病或病状,特别是癌症。

[0075] 现在将进一步描述本发明。在下面的段落中,更加详细地定义本发明的不同方面。除非明确地表示相反,否则如此定义每个方面可以与任一或多个其他方面结合。具体而言,表示为优选或有利的任何特征可以与表示为优选或有利的任一或多个其他特征相结合。

发明详述

[0076] 当描述本发明的化合物时,除非上下文以另外的方式规定,使用的术语旨在依据以下定义而被理解。

[0077] 当任一变量在任一组分或在任一化学式(比如,化学式(I))中出现一次以上时,其在每次出现时的定义与其在其他每次出现时的定义无关。

[0078] 每当术语“取代”用于本发明时,除非另外指明或上下文中是明确的,它意为指明在使用“取代”的表述中指示的原子或基团上的一个或多个氢(特别是从1至3个氢、优选1或2个氢、更优选1个氢)被来自所指示组的选择项替代,其条件是正常的化合价未被超过,并且该取代导致了化学稳定的化合物(即一种足够稳健以承受从反应混合物分离至一个有用程度的纯度并且足够稳健以承受治疗剂配制的化合物)。

[0079] 当一个部分上存在两个或更多个取代基时,除非另外指明或上下文中是明确的,这些取代基可以取代相同原子上的氢,或者这些取代基可以取代在该部分不同原子上的氢原子。

[0080] 如在此所用的前缀“C_{x-y}”(其中x和y是整数)是指一个给定基团中碳原子的数目。因此,C₁₋₄烷基含有从1到4个碳原子,C₁₋₃烷基含有从1到3个碳原子,等等。

[0081] 除非另外指明或上下文中是明确的,作为基团或基团的一部分的术语“卤素”对于氟、氯、溴、碘是通用的。

[0082] 作为基团或基团的一部分的术语“C₁₋₄烷基”是指具有化学式C_nH_{2n+1}的烃基,其中n是在1到4范围内的数字。C₁₋₄烷基包括从1至4个碳原子,优选从1至3个碳原子,更优选1至2个碳原子。C₁₋₄烷基基团可以是线性的或支链的,并且可以如在此指示的被取代。当在此在碳原子后面使用下标时,下标是指命名的基团可以包含的碳原子的数目。C₁₋₄烷基包括具有1与4个之间的碳原子的所有的线性的或支链的烷基,并且因此包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-乙基、丁基及其异构体(例如正丁基、异丁基以及叔丁基)以及类似物。

[0083] 技术人员将认识到作为基团或基团的一部分的术语‘C₁₋₄烷氧基’或‘C₁₋₄烷基氧

基’指具有式-OR^c的基团,其中R^c是C₁₋₄烷基。适合的C₁₋₄烷基氧基的非限制性实例包括甲氧基(也称为甲氧基)、乙氧基(也称为乙氧基)、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基以及叔丁氧基。

[0084] 如在此作为基团或基团的一部分使用的术语“C₂₋₄烯基”代表含有从2到4个碳原子并且含有碳-碳双键的直链或支链烃基,诸如但不限于:乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-丙烯-2-基、等。

[0085] 如在此作为基团或基团的一部分使用的术语“C₂₋₆烯基”代表含有从2到6个碳原子并且含有碳-碳双键的直链或支链烃基,诸如但不限于:乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-丙烯-2-基、己烯基、等。

[0086] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C₃₋₆环烷基’代表具有从3到6个碳原子的环状饱和烃基,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0087] 在Z为-X-CR^{5a}R^{5b}-的情况下,这意味着X被附接至Ar上。

[0088] 在Z为-CR^{5c}=CR^{5d}-的情况下,这意味着具有R^{5c}取代基的碳原子被附接至Ar上。

[0089] 在Z为-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-的情况下,这意味着具有R^{5e}和R^{5g}取代基的碳原子被附接至Ar上。

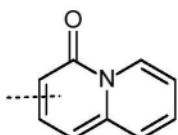
[0090] 在Z为-CR^{5a}R^{5b}-X-的情况下,这意味着具有R^{5a}和R^{5b}取代基的碳原子被附接至Ar上。

[0091] 技术人员将认识到通过环氮原子附接至该分子的剩余部分的4、5、6或7元杂环(见R¹²的定义),具体地是一个饱和环。R¹²的非限制性实例是1-哌啶基、1-吡咯烷基、1-吗啉基、1-氮杂环丁烷基以及类似物。

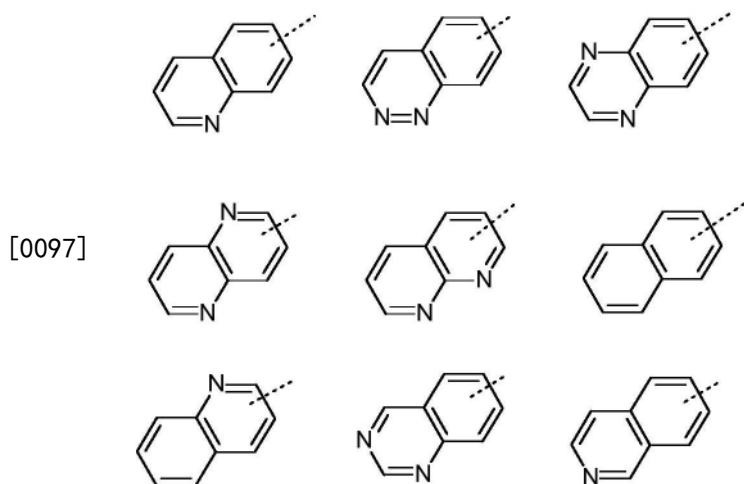
[0092] 技术人员将清楚的是,除非另外指明或上下文中是明确的,含有一个、两个或三个杂原子的4至7元单环芳环(见R¹³的定义)(非限制性实例是吡咯基、吡啶基、呋喃基等)上的取代基可以取代环碳原子上的任一氢,或在可能的情况下取代环氮原子上的任一氢(在此情况下,环氮原子上的氢可以被取代基取代)。技术人员将清楚的是,这同样适用于含有一个、两个或三个杂原子的6至11元二环稠合的芳环(见R¹³的定义)(非限制性实例是吲哚基、喹啉基等)。

[0093] 含有一个、两个或三个杂原子的4至7元单环芳环(见R¹³的定义)适当时可以通过任何可用的环碳或氮原子附接至具有化学式(I)的分子的剩余部分,除非另有描述。技术人员将清楚的是,这同样适用于含有一个、两个或三个杂原子的6至11元二环稠合的芳环(见R¹³的定义)。

[0094] 在氮原子取代了Ar基团中的两个稠合的碳原子中的一个的情况下,羰基存在于所述二环芳环系统中,如以下结构图解说明的:

[0095]  其根据任一实施例任选地被取代。很明显,本实例是非限制性的。

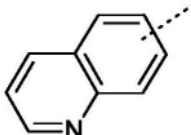
[0096] 下面展示的是Ar基团的其他非限制性实例,该Ar基团是由两个稠合的6元环组成的10元二环芳环系统,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代:

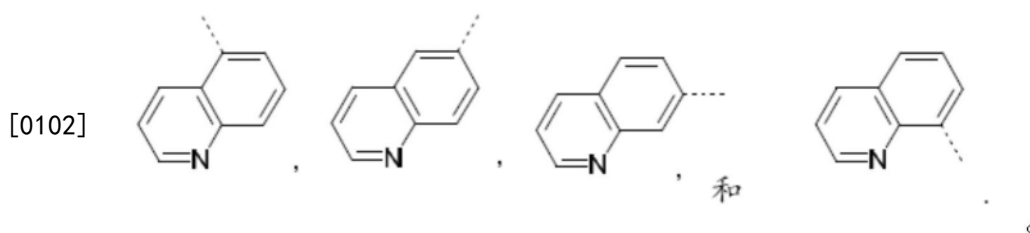


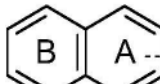
[0098] 其各自根据任一实施例可任选地被取代。

[0099] 本领域技术人员将理解,该10元Ar基团(该10元二环芳环系统由两个耦合的6元环组成,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代)的10元是10个碳原子、9个碳原子和1个氮原子、或8个碳原子和2个氮原子。Ar根据任一实施例任选地被取代。

[0100] 每当取代基由化学结构表示时,“---”代表连接到式(I)分子的剩余部分的键。从取代基画向环系统的线指示该键可以附接至任何适合的环原子。

[0101] 例如,  涵盖下列环系统中的任一个:



[0103]  是  的一个可替代性代表。

[0104] 如在此所用,术语“受试者”是指是或已经是治疗、观察或实验的对象的动物,优选是哺乳动物(例如猫、狗、灵长类动物或人类),更优选是人类。

[0105] 如在此所用,术语“治疗有效量”意指活性化合物或药物试剂的引发组织系统(动物或人类)的生物或医药应答的量,该生物或医药应答正为研究者、兽医、医药医生或其他临床医生所寻求,包括所治疗的疾病或障碍的症状的减轻或逆转。

[0106] 术语“组合物”旨在涵盖包含规定量的规定成分的产品,以及任何直接或间接由规定量的规定成分的组合产生的产品。

[0107] 如在此所用,术语“治疗”旨在是指可能减缓、中断、遏制或阻止疾病的进展的所有过程,但未必指示所有症状都全部消除。

[0108] 如在此所用,术语“本发明的化合物”意在包括具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0109] 一些具有化学式(I)的化合物也可以按其互变异构形式存在。术语“互变异构体”或“互变异构形式”指的是具有不同能量的结构异构体,这些异构体可经由低能量势垒相互转换。例如,质子互变异构体(也称作质子移变互变异构体)包括经由质子移变产生的相互转换,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括由一些成键电子的重组产生的相互转换。尽管在以上化学式(I)中未明确指示,但是此类形式在它们可以存在的情况下旨在包括在本发明的范围内。

[0110] 如在此所用,任何具有仅仅显示为实线并且不显示为实楔形键或虚楔形键的键的化学式,或者另外表示为围绕一个或多个原子具有特殊构型(例如R, S)的化学式,考虑每种可能的立体异构体,或者两种或更多种立体异构体的混合物。在此示出的这些结构中,在任何具体的手性原子的立体化学都未指明的情况下,那么所有的立体异构体都被认为是本发明的化合物并且包括在本发明的化合物中,或者作为一种纯立体异构体或者作为两种或更多种立体异构体的混合物。

[0111] 在上下文中,术语“具有化学式(I)的化合物”意为包括其立体异构体和其互变异构形式。然而,如前面的段落所述,在立体化学通过显示为实楔形键或虚楔形键的键,或者另外表示为具有特殊构型(例如R, S)的键被指明的情况下,那么该立体异构体是所指明和定义的。很明显,这也适用于具有化学式(I)的子组。

[0112] 由此得出,可能的情况下,一种单一化合物可以按立体异构和互变异构形式存在。

[0113] 在上文或下文中,术语“立体异构体”、“立体异构形式”或“立体化学异构形式”可互换使用。

[0114] 对映异构体是彼此不可重叠镜像的立体异构体。对映异构体对的1:1混合物是外消旋体或外消旋混合物。

[0115] 阻转异构体(Atropisomer)(或阻转异构体(atropoisomer))是具有特定空间构型的立体异构体,该特定空间构型由大位阻所致的围绕单键受限制的旋转所产生。式(I)化合物的所有阻转异构形式意欲包括在本发明的范围内。

[0116] 非对映体(或非对映异构体)为非对映体的立体异构体,即它们不以镜像形式相关。如果化合物含有双键,那么取代基可以呈E或Z构型。在二价环(部分)饱和基团上的取代基可以具有顺式-(cis-)或反式-(trans-)构型,例如,如果化合物包含双取代的环烷基,则取代基可以处于顺式或反式构型。因此,本发明包括对映异构体、阻转异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体以及其混合物,只要化学上可能即可。

[0117] 所有那些术语(即对映异构体、阻转异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体以及其混合物)的含义为熟练的人员所已知。

[0118] 绝对构型是根据卡恩-英戈尔德-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)系统指定的。不对称原子处的构型由R或S规定。绝对构型未知的已拆分的立体异构体可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。例如,绝对构型未知的已拆分的对映异构体可以根据它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。

[0119] 当鉴别特定立体异构体时,这意指所述立体异构体基本上不含其他立体异构体,即与少于50%、优选地少于20%、更优选地少于10%、甚至更优选地少于5%、特别是少于2%并且最优选地少于1%的其他立体异构体相关。因此,当具有化学式(I)的化合物例如被

规定为(R)时,这意指该化合物基本上不含(S)异构体;当具有化学式(I)的化合物例如被规定为E时,这意指该化合物基本上不含Z异构体;当具有化学式(I)的化合物例如被规定为顺式时,这意指该化合物基本上不含反式异构体。

[0120] 为了治疗用途,具有化学式(I)的化合物的盐及其溶剂化物是其中的平衡离子是药学上可接受的那些。然而,药学上不可接受的酸和碱的盐也可以发现例如在药学上可接受的化合物的制备或纯化中的用途。所有的盐,不论是药学上可接受的还是不可接受的,均被包括在本发明的范围内。

[0121] 药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。可以通过常规手段,例如通过使一种游离酸或一种游离碱形式与一个或多个当量的一种适当的酸或碱、任选地在一种溶剂中或在其中该盐不可溶的一种介质中进行反应,接着使用标准技术(例如,在真空中,通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质来形成此类盐。还可以通过将处于盐形式的本发明的化合物的一种反离子与另一种反离子进行交换,例如使用一种适合的离子交换树脂,来制备多种盐。

[0122] 如在上文或下文提及的药学上可接受的加成盐意在包括具有化学式(I)的化合物及其溶剂化物能够形成的有治疗活性的无毒的酸加成盐和碱加成盐形式。

[0123] 适当的酸包括例如,无机酸,如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸以及类似酸;或有机酸,例如像乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸以及类似酸。相反地,可以通过用适当的碱处理将所述盐形式转化为游离碱形式。

[0124] 还可以通过用适当的有机和无机碱处理将包含酸性质子的具有化学式(I)的化合物及其溶剂化物转化为它们的无毒金属或胺加成盐形式。

[0125] 适当的碱盐形式包括,例如铵盐、碱金属及碱土金属盐,例如锂、钠、钾、镁、钙盐及类似物,以下有机碱的盐类:例如一级、二级及三级脂肪族与芳香族胺类例如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉及异喹啉;苄星青霉素(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴胺盐(hydrabamine salt)、及以下氨基酸的盐类:例如像精氨酸、赖氨酸等。相反地,该盐形式可以通过用酸处理而转化成游离酸形式。

[0126] 出于本发明的目的,前药也包括在本发明的范围内。

[0127] 本发明的相关化合物的术语“前药”包括任何化合物,其在口服或肠胃外给药(尤其是口服)后,在体内被代谢以形成实验上-可检测的量的化合物,并且是在预定的时间(例如在6和24小时之间的给药间隔(即每天一次至四次))之内。为了避免疑问,术语“肠胃外”给药包括除了口服给药外所有的给药形式,具体为静脉内(IV)、肌肉(IM)、和皮下(SC)注射。

[0128] 前药可以按以下的方式通过修饰存在于该化合物上的官能团来制备,该方式使得当向哺乳动物受试者给予此类前药时,这些修饰在体内被切割。典型地,通过合成具有前药取代基的母体化合物来完成这些修饰。通常,前药包括本发明的化合物,其中在本发明的化合物中的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基基团被结合到在体内可以被切割的任何基团上以分别再生出游离的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基基团;具体而言,其中本发明的化合物的羟基

基团被结合到在体内可以被切割的任何基团(例如, $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基)上以再生出游离的羟基。就本发明而言,具体的前药是具有化学式(I)的化合物或其子组,其中 R^1 和/或 R^2 代表 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基。

[0129] 前药的实例包括但不限于,羟基官能团的酯和氨基甲酸酯、羧基官能团的酯基、N-酰基衍生物和N-曼尼希碱。有关前药的一般信息可以例如在班德加德(Bundegaard, H.)“前药的设计”第1-92页,爱思唯尔(Elsevier),纽约-牛津(New York-Oxford) (1985)中找到。

[0130] 术语溶剂化物包括具有化学式(I)的化合物连同其药学上可接受的加成盐能够形成的水合物以及溶剂加成形式。此类形式的实例是例如水合物、醇化物以及类似物。

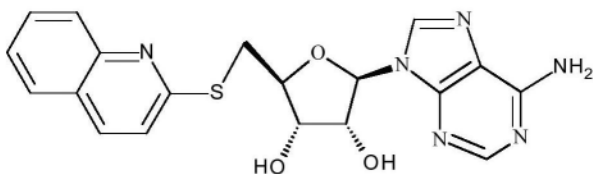
[0131] 如在以下描述的方法中制备的本发明的化合物可以合成为对映异构体的混合物形式,特别是对映异构体的外消旋混合物,这些对映异构体可以根据本领域中已知的拆分程序相互分离。一种分离具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物的对映异构形式的方式涉及使用手性固定相的液相层析。所述纯立体化学异构形式还可以衍生自适当起始材料的相对应的纯立体化学异构形式,其条件是反应立体特异性地进行。优选地,如果一种特定立体异构体是所希望的,所述化合物将通过制备的立体定向方法合成。这些方法将有利地使用对映异构体纯的起始材料。

[0132] 本发明还包括本发明的同位素标记的化合物,这些同位素标记的化合物与在此列举的那些相同,但是事实上一个或多个原子由具有原子质量或质量数不同于自然中通常发现(或自然中发现的最多的那一个)的原子质量或质量数的原子所代替。

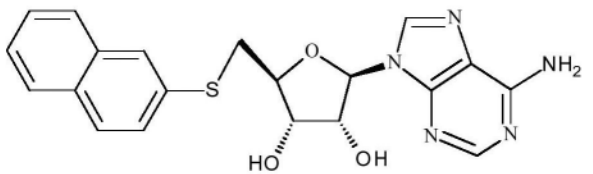
[0133] 在此所指定的任何具体的原子或元素的所有同位素和同位素混合物都被认为是在本发明的范围之内,不论是天然存在的或是合成地产生的,具有天然丰度或呈同位素富集的形式。可以包含在本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 。优选地,放射性同位素选自下组: ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{18}F 。更优选地,放射性同位素是 ^2H 。具体地说,氘化的化合物旨在包括在本发明的范围内。

[0134] 本发明的某些同位素标记的化合物(例如,用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)在化合物中是有用的并且用于底物组织分布测定。氘化(^3H)和碳-14(^{14}C)同位素是有用的,因为它们使得制备和可检测性变得容易。此外,用更重同位素(诸如氘)(即, ^2H)取代可以提供由于更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优点(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求)并且因此一些环境下可以是优选的。正电子发射同位素(诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F)对于正电子发射断层术(PET)研究是有用的以检查底物受体的占用率。

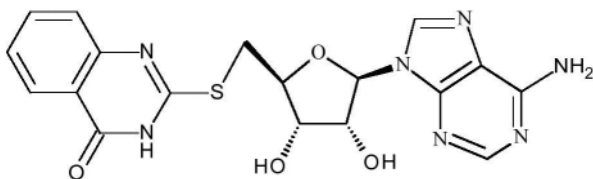
[0135] 在以下所有实施例中,以下化合物以及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物被排除在外:



[0136]



[0137]



[0138] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中

[0139] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0140] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0141] Y代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$;

[0142] Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$;

[0143] 并且当Y代表 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ 时,则Z还可以代表 $-O-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;

[0144] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0145] X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$;

[0146] R^{11} 代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0147] Ar代表由两个稠合的六元环组成的10元二环芳环系统,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子替代两个稠合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的二环芳环系统中;

[0148] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、 $-NR^{10c}R^{10d}$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-NH-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(C_{3-6}环烷基)_2$ 、 C_{2-6} 烯基、被一个 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基、和任选地被一个 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基;

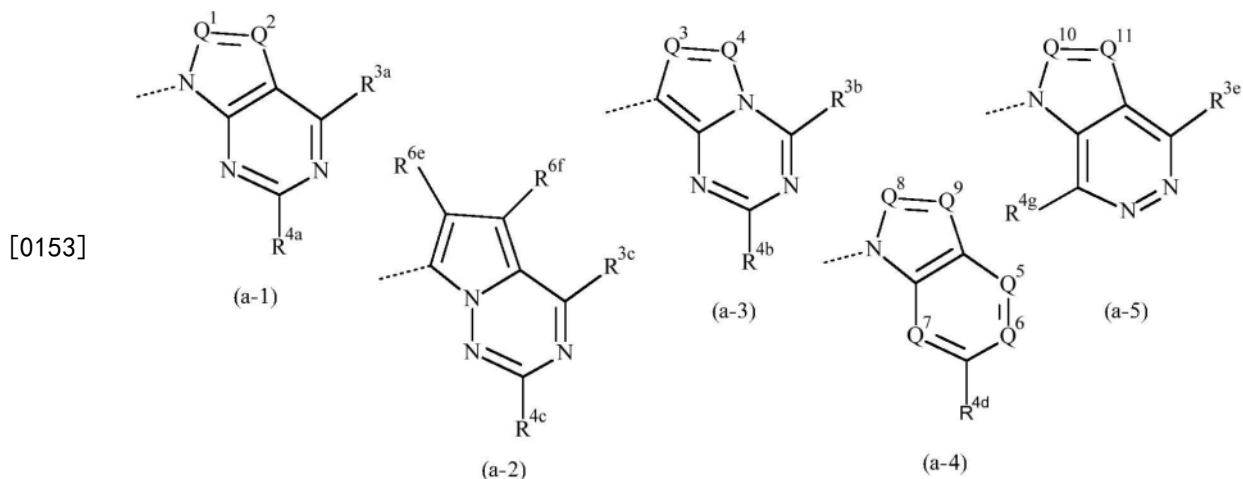
[0149] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0150] R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表 C_{3-6} 环烷基; R^{14} 被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,该组由卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基组成;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基组成;或者被选自下组的一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由 C_{3-6} 环烷基和 R^{14} 组成;

[0151] R^{14} 代表任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由卤素组成;

[0152] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-

4) 和 (a-5) 组成:



[0154] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OH$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[0155] R^{7a} 代表氢;

[0156] R^{7b} 代表氢、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-4} 烷基;

[0157] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基;

[0158] R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0159] Q^1 代表N或 CR^{6a} ;

[0160] Q^2 代表N或 CR^{6b} ;

[0161] Q^3 代表N或 CR^{6c} ;

[0162] Q^4 代表N或 CR^{6d} ;

[0163] 其条件是 Q^3 和 Q^4 中的最多一个代表N;

[0164] Q^8 代表N或 CR^{6g} ;

[0165] Q^9 代表N或 CR^{6h} ;

[0166] Q^{10} 代表N或 CR^{6i} ;

[0167] Q^{11} 代表N或 CR^{6j} ;

[0168] Q^5 代表 CR^{3d} ; Q^6 代表N; 并且 Q^7 代表 CR^{4f} ; 或者

[0169] Q^5 代表 CR^{3d} ; Q^6 代表 CR^{4e} ; 并且 Q^7 代表N; 或者

[0170] Q^5 代表N; Q^6 代表 CR^{4e} ; 并且 Q^7 代表 CR^{4f} ; 或者

[0171] Q^5 代表N; Q^6 代表 CR^{4e} ; 并且 Q^7 代表N; 或者

[0172] Q^5 代表N; Q^6 代表N; 并且 Q^7 代表 CR^{4f} ; 或者

[0173] Q^5 代表N; Q^6 代表N; 并且 Q^7 代表N;

[0174] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或者被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基;

[0175] R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;

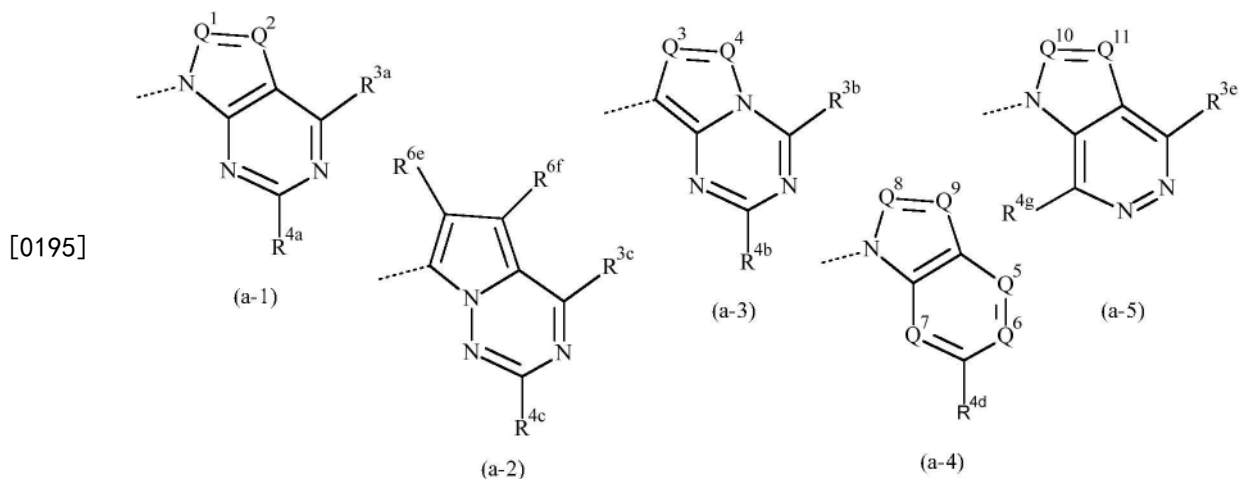
[0176] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0177] 在一个实施例中, 本发明涉及新颖的具有化学式 (I) 的化合物, 其中

[0178] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0179] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

- [0180] Y代表-O-、-CH₂-或-CF₂-;
- [0181] Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-;
- [0182] 并且当Y代表-CH₂-或-CF₂-时,则Z还可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-;
- [0183] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}和R^{5h}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;
- [0184] X代表-O-、-S-或-NR¹¹-;
- [0185] R¹¹代表氢、C₁₋₄烷基、或被一个取代基取代的C₁₋₄烷基,该取代基选自下组,该组由-OH、-O-C₁₋₄烷基、R¹²、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-N(C₁₋₄烷基)₂组成; R¹²代表4、5、6或7元杂环,该杂环含有一个氮原子和任选地一个氧原子;所述4、5、6或7元杂环通过环氮原子附接至该分子的剩余部分;
- [0186] Ar代表10元二环芳环系统,该系统由两个稠合的6元环组成,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中;
- [0187] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、-O-C₃₋₆环烷基、-NH-C₃₋₆环烷基、-N(C₃₋₆环烷基)₂、C₂₋₆烯基、被一个C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基;
- [0188] R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;
- [0189] R^{10c}和R^{10d}各自独立地代表C₃₋₆环烷基;R¹³;R¹⁴;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基,该组由卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基组成;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基组成;或者被选自下组的一个取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由C₃₋₆环烷基、R¹³和R¹⁴组成;
- [0190] R¹³代表4至7元单环芳环,该单环芳环含有一个、两个或三个杂原子,这些杂原子各自独立地选自O、S、S(=O)p和N;或者代表6至11元二环稠合的芳环,该芳环含有一个、两个或三个杂原子,这些杂原子各自独立地选自O、S、S(=O)p和N;
- [0191] 所述4至7元单环芳环或6至11元二环稠合的芳环任选地被一个或两个取代基取代,这些取代基选自下组,该组由C₁₋₄烷基组成;
- [0192] p代表1或2;
- [0193] R¹⁴代表任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由卤素组成;
- [0194] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)和(a-5)组成;



[0196] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OH$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

[0197] R^{7a} 代表氢；

[0198] R^{7b} 代表氢、 C_{3-6} 环烷基、或 C_{1-4} 烷基；

[0199] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

[0200] R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

[0201] Q^1 代表 CR^{6a} ；

[0202] Q^2 代表 CR^{6b} ；

[0203] Q^3 代表N或 CR^{6c} ；

[0204] Q^4 代表N或 CR^{6d} ；

[0205] 其条件是 Q^3 和 Q^4 中的最多一个代表N；

[0206] Q^8 代表N或 CR^{6g} ；

[0207] Q^9 代表N或 CR^{6h} ；

[0208] Q^{10} 代表N或 CR^{6i} ；

[0209] Q^{11} 代表N或 CR^{6j} ；

[0210] Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；并且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

[0211] Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表 CR^{4e} ；并且 Q^7 代表N；或者

[0212] Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；并且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

[0213] Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；并且 Q^7 代表N；或者

[0214] Q^5 代表N； Q^6 代表N；并且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者

[0215] Q^5 代表N； Q^6 代表N；并且 Q^7 代表N；

[0216] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或者被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

[0217] R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

[0218] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0219] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物，其中

[0220] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

[0221] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

[0222] Y代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；

[0223] Z代表 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ 、或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

[0224] 并且当Y代表 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CF}_2-$ 时,则Z还可以代表 $-\text{O}-$ 或 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$;

[0225] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0226] X代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}^{11}-$;

[0227] R^{11} 代表氢、 C_{1-4} 烷基、或被一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该取代基选自下组,该组由 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 R^{12} 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、和 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 组成; R^{12} 代表4、5、6或7元杂环,该杂环含有一个氮原子和任选地一个氧原子;所述4、5、6或7元杂环通过环氮原子附接至该分子的剩余部分;

[0228] Ar代表10元二环芳环系统,该系统由两个稠合的6元环组成,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中;

[0229] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10d}$ 、 $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ 、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、被一个 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基、和任选地被一个 $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0230] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0231] R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表 C_{3-6} 环烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,该组由卤素、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基组成;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由卤素、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基组成;或者被选自下组的一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由 C_{3-6} 环烷基、 R^{13} 和 R^{14} 组成;

[0232] R^{13} 代表4至7元单环芳环,该单环芳环含有一个、两个或三个杂原子,这些杂原子各自独立地选自O、S、S(=O)p和N;或者代表6至11元二环稠合的芳环,该芳环含有一个、两个或三个杂原子,这些杂原子各自独立地选自O、S、S(=O)p和N;

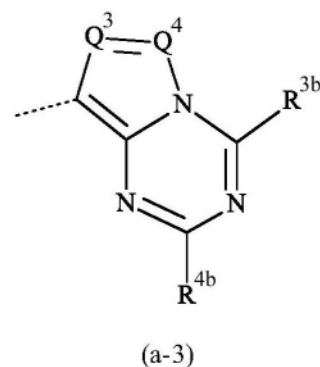
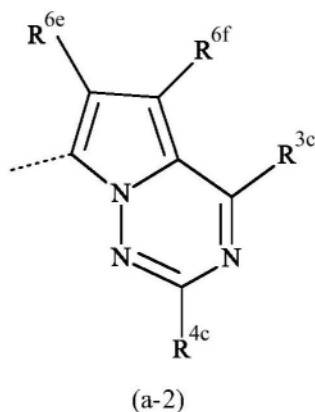
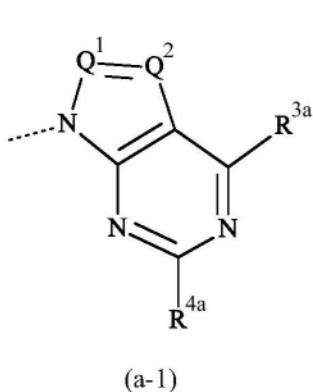
[0233] 所述4至7元单环芳环或6至11元二环稠合的芳环任选地被一个或两个取代基取代,这些取代基选自下组,该组由 C_{1-4} 烷基组成;

[0234] p代表1或2;

[0235] R^{14} 代表任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由卤素组成;

[0236] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)、(a-2)和(a-3)组成:

[0237]



[0238] R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基； R^{7a} 代表氢；

[0239] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基；

[0240] R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4c} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

[0241] R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

[0242] Q^1 代表N或 CR^{6a} ；

[0243] Q^2 代表N或 CR^{6b} ；

[0244] Q^3 代表N或 CR^{6c} ；

[0245] Q^4 代表N或 CR^{6d} ；

[0246] 其条件是 Q^3 和 Q^4 中的最多一个代表N；

[0247] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

[0248] R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

[0249] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0250] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物，其中

[0251] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

[0252] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；

[0253] Y代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；

[0254] Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；

[0255] 并且当Y代表 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ 时，则Z还可以代表 $-O-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；

[0256] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；

[0257] X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；

[0258] R^{11} 代表氢、 C_{1-4} 烷基、或被一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该取代基选自下组，该组由 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 R^{12} 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 组成； R^{12} 代表4、5、6或7元杂环，该杂环含有一个氮原子和任选地一个氧原子；所述4、5、6或7元杂环通过环氮原子附接至该分子的剩余部分；

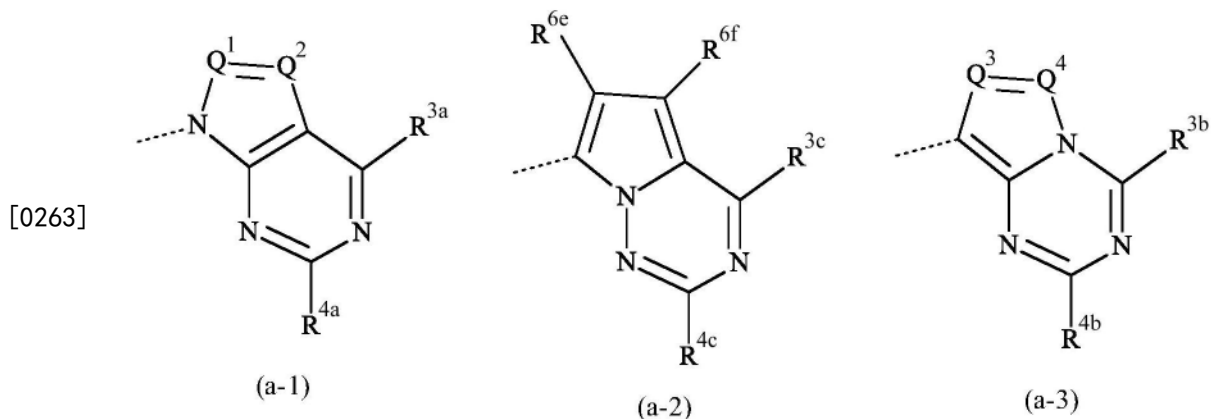
[0259] Ar代表10元二环芳环系统，该系统由两个稠合的6元环组成，其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时，羰基存在于所述二环芳环系统中；

[0260] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以

下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基;

[0261] R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0262] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)、(a-2)和(a-3)组成:



[0264] R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}各自独立地代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基;

[0265] R^{7a}代表氢;

[0266] R^{7b}代表氢或C₁₋₄烷基;

[0267] R^{4a}、R^{4b}和R^{4c}各自独立地代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基;

[0268] R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0269] Q¹代表N或CR^{6a};

[0270] Q²代表N或CR^{6b};

[0271] Q³代表N或CR^{6c};

[0272] Q⁴代表N或CR^{6d};

[0273] 其条件是Q³和Q⁴中的最多一个代表N;

[0274] R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}和R^{6f}各自独立地代表氢、卤素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一个、两个或三个卤素原子取代的C₁₋₄烷基;

[0275] R^{9a}和R^{9b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0276] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0277] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中

[0278] R¹代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基;

[0279] R²代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基;

[0280] Y代表-O-、-CH₂-或-CF₂-;

[0281] Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-;

[0282] 并且当Y代表-CH₂-或-CF₂-时,则Z还可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-;

[0283] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}和R^{5h}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0284] X代表-O-、-S-或-NR¹¹-;

[0285] R¹¹代表氢、C₁₋₄烷基、或被一个取代基取代的C₁₋₄烷基,该取代基选自下组,该组由-OH、-O-C₁₋₄烷基、R¹²、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-N(C₁₋₄烷基)₂组成;

[0286] R¹²代表4、5、6或7元杂环,该杂环含有一个氮原子和任选地一个氧原子;所述4、5、6

或7元杂环通过环氮原子附接至该分子的剩余部分；

[0287] Ar代表10元二环芳环系统,该系统由两个耦合的6元环组成,



[0289] 其中环B的至少一个环碳原子被氮原子取代；

[0290] 其中任选地环A或环B的一个另外的环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子取代这两个耦合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中；Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、-O-C₃₋₆环烷基、-NH-C₃₋₆环烷基、-N(C₃₋₆环烷基)₂、C₂₋₆烯基、被一个C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基；

[0291] R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0292] R^{10c}和R^{10d}各自独立地代表C₃₋₆环烷基；R¹³、R¹⁴；被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基,该组由卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基组成；被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基组成；或者被选自下组的一个取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由C₃₋₆环烷基、R¹³和R¹⁴组成；

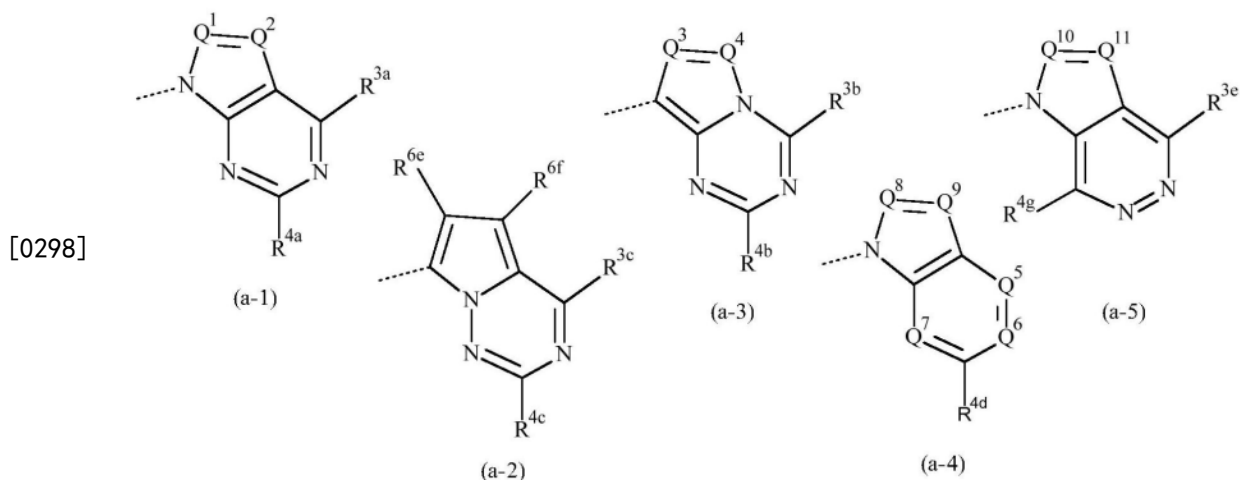
[0293] R¹³代表4至7元单环芳环,该单环芳环含有一个、两个或三个杂原子,这些杂原子各自独立地选自O、S、S(=O)p和N；或者代表6至11元二环耦合的芳环,该芳环含有一个、两个或三个杂原子,这些杂原子各自独立地选自O、S、S(=O)p和N；

[0294] 所述4至7元单环芳环或6至11元二环耦合的芳环任选地被一个或两个取代基取代,这些取代基选自下组,该组由C₁₋₄烷基组成；

[0295] p代表1或2；

[0296] R¹⁴代表任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由卤素组成；

[0297] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)和(a-5)组成：



[0299] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}和R^{3e}各自独立地代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₃₋₆环烷

基、-OH、或-O-C₁₋₄烷基；

[0300] R^{7a}代表氢；

[0301] R^{7b}代表氢、C₃₋₆环烷基、或C₁₋₄烷基；

[0302] R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}和R^{4g}各地独立地代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

[0303] R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0304] Q¹代表N或CR^{6a}；

[0305] Q²代表N或CR^{6b}；

[0306] Q³代表N或CR^{6c}；

[0307] Q⁴代表N或CR^{6d}；

[0308] 其条件是Q³和Q⁴中的最多一个代表N；

[0309] Q⁸代表N或CR^{6g}；

[0310] Q⁹代表N或CR^{6h}；

[0311] Q¹⁰代表N或CR⁶ⁱ；

[0312] Q¹¹代表N或CR^{6j}；

[0313] Q⁵代表CR^{3d}；Q⁶代表N；并且Q⁷代表CR^{4f}；或者

[0314] Q⁵代表CR^{3d}；Q⁶代表CR^{4e}；并且Q⁷代表N；或者

[0315] Q⁵代表N；Q⁶代表CR^{4e}；并且Q⁷代表CR^{4f}；或者

[0316] Q⁵代表N；Q⁶代表CR^{4e}；并且Q⁷代表N；或者

[0317] Q⁵代表N；Q⁶代表N；并且Q⁷代表CR^{4f}；或者

[0318] Q⁵代表N；Q⁶代表N；并且Q⁷代表N；

[0319] R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}、R^{6f}、R^{6g}、R^{6h}、R⁶ⁱ和R^{6j}各自独立地代表氢、卤素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或者被一个、两个或三个卤素原子取代的C₁₋₄烷基；

[0320] R^{9a}和R^{9b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0321] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0322] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物，其中 R¹表示氢；

[0323] R²表示氢；

[0324] Y代表-O-、-CH₂-或-CF₂-；

[0325] Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-；

[0326] 并且当Y代表-CH₂-或-CF₂-时，则Z还可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-；

[0327] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}和R^{5h}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0328] X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

[0329] R¹¹代表氢、C₁₋₄烷基、或被一个取代基取代的C₁₋₄烷基，该取代基选自下组，该组由-OH、-O-C₁₋₄烷基、R¹²、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-N(C₁₋₄烷基)₂组成；

[0330] R¹²代表4、5、6或7元杂环，该杂环含有一个氮原子和任选地一个氧原子；所述4、5、6或7元杂环通过环氮原子附接至该分子的剩余部分；

[0331] Ar代表10元二环芳环系统，该系统由两个稠合的6元环组成，其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时，羰基存在于所述二环芳环系统中；

[0332] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以

下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、-O-C₃₋₆环烷基、-NH-C₃₋₆环烷基、-N(C₃₋₆环烷基)₂、C₂₋₆烯基、被一个C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基;

[0333] R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0334] R^{10c}和R^{10d}各自独立地代表C₃₋₆环烷基;R¹³;R¹⁴;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₃₋₆环烷基,该组由卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基组成;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基组成;或者被选自下组的一个取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由C₃₋₆环烷基、R¹³和R¹⁴组成;

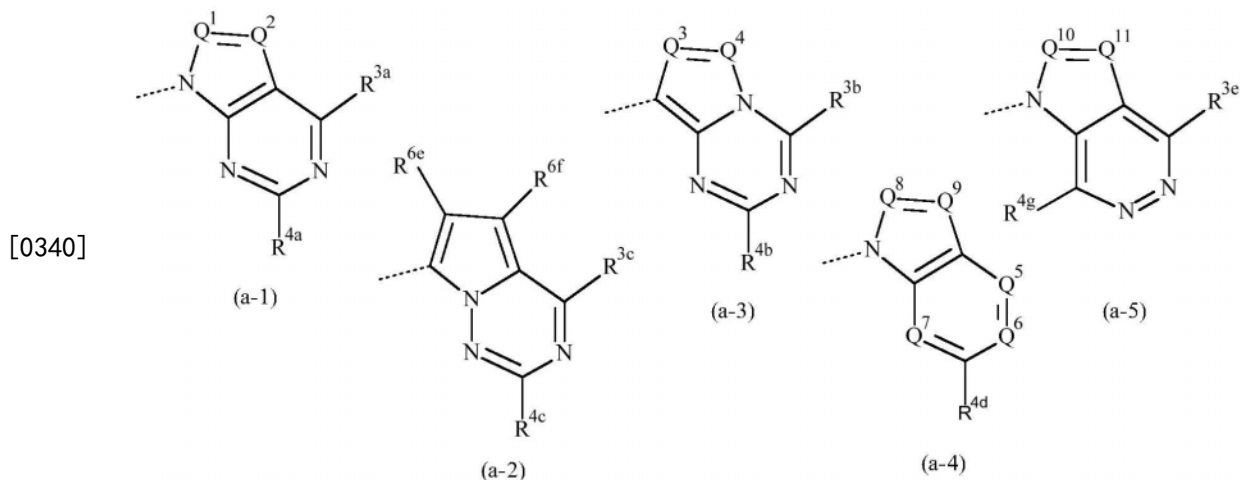
[0335] R¹³代表4至7元单环芳环,该单环芳环含有一个、两个或三个杂原子,这些杂原子各自独立地选自O、S、S(=O)p和N;或者代表6至11元二环稠合的芳环,该芳环含有一个、两个或三个杂原子,这些杂原子各自独立地选自O、S、S(=O)p和N;

[0336] 所述4至7元单环芳环或6至11元二环稠合的芳环任选地被一个或两个取代基取代,这些取代基选自下组,该组由C₁₋₄烷基组成;

[0337] p代表1或2;

[0338] R¹⁴代表任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由卤素组成;

[0339] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)和(a-5)组成:



[0341] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}和R^{3e}各自独立地代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₃₋₆环烷基、-OH、或-O-C₁₋₄烷基;

[0342] R^{7a}代表氢;

[0343] R^{7b}代表氢、C₃₋₆环烷基、或C₁₋₄烷基;

[0344] R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}和R^{4g}各自独立地代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基;

[0345] R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0346] Q¹代表N或CR^{6a};

[0347] Q²代表N或CR^{6b};

[0348] Q³代表N或CR^{6c};

[0349] Q⁴代表N或CR^{6d};

- [0350] 其条件是 Q^3 和 Q^4 中的最多一个代表N;
- [0351] Q^8 代表N或 CR^{6g} ;
- [0352] Q^9 代表N或 CR^{6h} ;
- [0353] Q^{10} 代表N或 CR^{6i} ;
- [0354] Q^{11} 代表N或 CR^{6j} ;
- [0355] Q^5 代表 CR^{3d} ; Q^6 代表N; 并且 Q^7 代表 CR^{4f} ; 或者
- [0356] Q^5 代表 CR^{3d} ; Q^6 代表 CR^{4e} ; 并且 Q^7 代表N; 或者
- [0357] Q^5 代表N; Q^6 代表 CR^{4e} ; 并且 Q^7 代表 CR^{4f} ; 或者
- [0358] Q^5 代表N; Q^6 代表 CR^{4e} ; 并且 Q^7 代表N; 或者
- [0359] Q^5 代表N; Q^6 代表N; 并且 Q^7 代表 CR^{4f} ; 或者
- [0360] Q^5 代表N; Q^6 代表N; 并且 Q^7 代表N;
- [0361] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或者被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基;
- [0362] R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0363] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0364] 在一个实施例中, 本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物, 其中
- [0365] R^1 表示氢;
- [0366] R^2 表示氢;
- [0367] Y代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$;
- [0368] Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$;
- [0369] 并且当Y代表 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ 时, 则Z还可以代表 $-O-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;
- [0370] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0371] X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$;
- [0372] R^{11} 代表氢、 C_{1-4} 烷基、或被一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基, 该取代基选自下组, 该组由 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 R^{12} 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 组成;
- [0373] R^{12} 代表4、5、6或7元杂环, 该杂环含有一个氮原子和任选地一个氧原子; 所述4、5、6或7元杂环通过环氮原子附接至该分子的剩余部分;
- [0374] Ar代表10元二环芳环系统, 该系统由两个稠合的6元环组成, 其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代; 其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时, 羰基存在于所述二环芳环系统中;
- [0375] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和任选地被一个 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基;
- [0376] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0377] Het代表二环芳香族杂环系统, 该系统选自下组, 该组由(a-1)、(a-2)和(a-3)组成;
- [0378] R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;
- [0379] R^{7a} 代表氢;
- [0380] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基;

- [0381] R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4c} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；
- [0382] R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0383] Q^1 代表N或 CR^{6a} ；
- [0384] Q^2 代表N或 CR^{6b} ；
- [0385] Q^3 代表N或 CR^{6c} ；
- [0386] Q^4 代表N或 CR^{6d} ；
- [0387] 其条件是 Q^3 和 Q^4 中的最多一个代表N；
- [0388] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；
- [0389] R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0390] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0391] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物，其中
- [0392] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
- [0393] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
- [0394] Y代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；
- [0395] Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；
- [0396] 并且当Y代表 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ 时，则Z还可以代表 $-O-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；
- [0397] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0398] X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；
- [0399] R^{11} 代表氢、 C_{1-4} 烷基、或被一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该取代基选自下组，该组由 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 R^{12} 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、和 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 组成；
- [0400] R^{12} 代表4、5、6或7元杂环，该杂环含有一个氮原子和任选地一个氧原子；所述4、5、6或7元杂环通过环氮原子附接至该分子的剩余部分；
- [0401] Ar代表10元二环芳环系统，该系统由两个稠合的6元环组成，其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时，羰基存在于所述二环芳环系统中；
- [0402] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、 $-NR^{10c}R^{10d}$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-NH-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(C_{3-6}环烷基)_2$ 、 C_{2-6} 烯基、被一个 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基、和任选地被一个 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基；
- [0403] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0404] R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表 C_{3-6} 环烷基； R^{13} 、 R^{14} ；被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基，该组由卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基组成；被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-4}$ 烷基组成；或者被选自下组的一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由 C_{3-6} 环烷基、 R^{13} 和 R^{14} 组成；
- [0405] R^{13} 代表4至7元单环芳环，该单环芳环含有一个、两个或三个杂原子，这些杂原子各自独立地选自O、S、 $S(=O)_p$ 和N；或者代表6至11元二环稠合的芳环，该芳环含有一个、两个或三个杂原子，这些杂原子各自独立地选自O、S、 $S(=O)_p$ 和N；

[0406] 所述4至7元单环芳环或6至11元二环稠合的芳环任选地被一个或两个取代基取代,这些取代基选自下组,该组由C₁₋₄烷基组成;

[0407] p代表1或2;

[0408] R¹⁴代表任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由卤素组成;

[0409] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

[0410] R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₃₋₆环烷基、-OH、或-O-C₁₋₄烷基;

[0411] R^{7a}代表氢;

[0412] R^{7b}代表氢、C₃₋₆环烷基、或C₁₋₄烷基;

[0413] R^{4a}代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基;

[0414] R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0415] Q¹代表N或CR^{6a};

[0416] Q²代表N或CR^{6b};

[0417] 特别地Q¹和Q²代表CH;

[0418] R^{6a}和R^{6b},各自独立地代表氢、卤素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b},或C₁₋₄烷基被一个、两个或三个卤素原子取代;

[0419] R^{9a}和R^{9b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0420] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0421] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中

[0422] R¹代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基;

[0423] R²代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基;

[0424] Y代表-O-、-CH₂-或-CF₂-;

[0425] Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-;

[0426] 并且当Y代表-CH₂-或-CF₂-时,则Z还可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-;

[0427] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}和R^{5h}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0428] X代表-O-、-S-或-NR¹¹-;

[0429] R¹¹代表氢、C₁₋₄烷基、或被一个取代基取代的C₁₋₄烷基,该取代基选自下组,该组由-OH、-O-C₁₋₄烷基、R¹²、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-N(C₁₋₄烷基)₂组成;

[0430] R¹²代表4、5、6或7元杂环,该杂环含有一个氮原子和任选地一个氧原子;所述4、5、6或7元杂环通过环氮原子附接至该分子的剩余部分;

[0431] Ar代表10元二环芳环系统,该系统由两个稠合的6元环组成,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中;

[0432] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基;

[0433] R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0434] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

[0435] R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基;

- [0436] R^{7a} 代表氢；
- [0437] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0438] R^{4a} 代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；
- [0439] R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0440] Q^1 代表N或 CR^{6a} ；
- [0441] Q^2 代表N或 CR^{6b} ；
- [0442] 特别地 Q^1 和 Q^2 代表CH；
- [0443] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；
- [0444] R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0445] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0446] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物，其中
- [0447] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
- [0448] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
- [0449] Y代表 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；
- [0450] Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；
- [0451] 并且当Y代表 $-CH_2-$ 时，则Z也可以代表 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；
- [0452] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0453] X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；
- [0454] R^{11} 代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0455] Ar代表10元二环芳环系统，该系统由两个稠合的6元环组成，其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时，羰基存在于所述二环芳环系统中；
- [0456] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、被一个 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基、和任选地被一个 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基；
- [0457] R^{10a} 和 R^{10b} 代表 C_{1-4} 烷基；
- [0458] R^{10d} 代表 C_{3-6} 环烷基； R^{14} ；被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基，或被选自下组的一个取代基取代的 C_{1-4} 烷基，该组由以下各项组成： C_{3-6} 环烷基和 R^{14} ；
- [0459] R^{14} 代表任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基，该组由卤素组成；
- [0460] Het代表二环芳香族杂环系统，该系统选自下组，该组由(a-1)、(a-2)和(a-4)组成；
- [0461] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OH$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；
- [0462] R^{7a} 代表氢；
- [0463] R^{7b} 代表氢、 C_{3-6} 环烷基，或 C_{1-4} 烷基；
- [0464] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 和 R^{4f} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；

- [0465] R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢；
- [0466] Q^1 代表 CR^{6a} ；
- [0467] Q^2 代表 CR^{6b} ；
- [0468] Q^8 代表 CR^{6g} ；
- [0469] Q^9 代表 CR^{6h} ；
- [0470] Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表N；并且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者
- [0471] Q^5 代表 CR^{3d} ； Q^6 代表 CR^{4e} ；并且 Q^7 代表N；或者
- [0472] Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；并且 Q^7 代表 CR^{4f} ；或者
- [0473] Q^5 代表N； Q^6 代表 CR^{4e} ；并且 Q^7 代表N；
- [0474] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 和 R^{6h} 各自独立地代表氢，卤素、或 C_{1-4} 烷基；及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0475] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物，其中
- [0476] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
- [0477] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
- [0478] Y代表 $-O-$ 、或 $-CH_2-$ ；
- [0479] Z代表 $-CH_2-$ 、 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5c}=CR^{5d}-$ 、 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ 、或 $-C\equiv C-$ ；
- [0480] 并且当Y代表 $-CH_2-$ 时，则Z也可以代表 $-O-$ 或 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$ ；
- [0481] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0482] X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$ ；
- [0483] R^{11} 代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0484] Ar代表10元二环芳环系统，该系统由两个稠合的6元环组成，其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时，羰基存在于所述二环芳环系统中；
- [0485] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和任选地被一个 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基；
- [0486] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0487] Het代表二环芳香族杂环系统，该系统选自下组，该组由(a-1)、(a-2)和(a-3)组成；
- [0488] R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；
- [0489] R^{7a} 代表氢；
- [0490] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0491] R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4c} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；
- [0492] R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0493] Q^1 代表 CR^{6a} ；
- [0494] Q^2 代表 CR^{6b} ；
- [0495] Q^3 代表 CR^{6c} ；
- [0496] Q^4 代表 CR^{6d} ；
- [0497] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一个、两

个或三个卤素原子取代的C₁₋₄烷基；

[0498] R^{9a}和R^{9b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0499] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0500] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式 (I) 的化合物，其中

[0501] R¹代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

[0502] R²代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

[0503] Y代表-O-、或-CH₂-；

[0504] Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-；

[0505] 并且当Y代表-CH₂-时，则Z也可以代表-O-或-CR^{5a}R^{5b}-X-；

[0506] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、和R^{5h}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0507] X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

[0508] R¹¹代表氢或C₁₋₄烷基；

[0509] Ar代表10元二环芳环系统，该系统由两个稠合的6元环组成，其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时，羰基存在于所述二环芳环系统中；

[0510] Ar任选地被一个选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和C₁₋₄烷基任选地被一个取代-NR^{10a}R^{10b}；

[0511] R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0512] Het代表二环芳香族杂环系统，该系统选自下组，该组由(a-1)、(a-2)和(a-3)组成；

[0513] R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}代表-NR^{7a}R^{7b}；

[0514] R^{7a}代表氢；

[0515] R^{7b}代表氢；

[0516] R^{4a}、R^{4b}和R^{4c}各自独立地代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

[0517] R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0518] Q¹代表CR^{6a}；

[0519] Q²代表CR^{6b}；

[0520] Q³代表CR^{6c}；

[0521] Q⁴代表CR^{6d}；

[0522] R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}和R^{6f}各自独立地代表氢、卤素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或C₁₋₄烷基被一个、两个或三个卤素原子取代；

[0523] R^{9a}和R^{9b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0524] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0525] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式 (I) 的化合物，其中

[0526] R¹代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

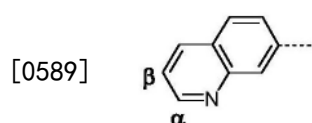
[0527] R²代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基；特别地R¹和R²代表氢；

[0528] Y代表-O-或-CH₂-；

[0529] Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-；

- [0530] 并且当Y代表-CH₂-时,则Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-;
- [0531] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、和R^{5h}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;
- [0532] X代表-O-、-S-或-NR¹¹-;
- [0533] R¹¹代表氢或C₁₋₄烷基;
- [0534] Ar代表10元二环芳环系统,该系统由两个稠合的6元环组成,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中;
- [0535] Ar任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和C₁₋₄烷基;
- [0536] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)和(a-2)组成;
- [0537] R^{3a}和R^{3c}各自独立地代表卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基;
- [0538] R^{7a}代表氢;
- [0539] R^{7b}代表氢;
- [0540] R^{4a}、和R^{4c}各自独立地代表氢、卤素、或C₁₋₄烷基;
- [0541] Q¹代表CR^{6a};
- [0542] Q²代表CR^{6b};
- [0543] R^{6a}、R^{6b}、R^{6e}和R^{6f}各自独立地代表氢、卤素、或C₁₋₄烷基;
- [0544] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0545] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中 R¹代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基;
- [0546] R²代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基;特别地R¹和R²代表氢;
- [0547] Y代表-O-或-CH₂-;
- [0548] Z代表-CH₂-、-X-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5c}=CR^{5d}-、-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-、或-C≡C-;
- [0549] 并且当Y代表-CH₂-时,则Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-;
- [0550] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、和R^{5h}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;
- [0551] X代表-O-、-S-或-NR¹¹-;
- [0552] R¹¹代表氢或C₁₋₄烷基;
- [0553] Ar代表10元二环芳环系统,该系统由两个稠合的6元环组成,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中;
- [0554] Ar任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和C₁₋₄烷基;
- [0555] R^{10d}代表被一个、两个或三个卤素取代基取代的C₁₋₄烷基;或被一个取代C₃₋₆环烷基的C₁₋₄烷基;
- [0556] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)和(a-2)组成;
- [0557] R^{3a}和R^{3c}各自独立地代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基;
- [0558] R^{7a}代表氢;

- [0559] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0560] R^{4a} 、和 R^{4c} 各自独立地代表氢、卤素、或 C_{1-4} 烷基；
- [0561] Q^1 代表 CR^{6a} ；
- [0562] Q^2 代表 CR^{6b} ；
- [0563] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 各自独立地代表氢、卤素、或 C_{1-4} 烷基；
- [0564] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0565] 本发明的另一个实施例涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中以下限制中的一者或者适用:
- [0566] (i) R^1 和 R^2 代表氢；
- [0567] (ii) Y代表-O-或- CH_2 -;特别地,Y代表-O-;
- [0568] (iii) Z代表- CH_2 -、-X- $CR^{5a}R^{5b}$ -、- $CR^{5c}=CR^{5d}$ -、- $CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$ -、或-C $\equiv$ C-;并且当Y代表- CH_2 -时,则Z也可以代表- $CR^{5a}R^{5b}$ -X-;
- [0569] (iv) R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氢；
- [0570] (v) X代表-O-;
- [0571] (vi) R^{11} 代表氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0572] (vii) Ar任选地被一个、两个或三个,特别是一个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、- NH_2 、- $NH-C_{1-4}$ 烷基、-N(C_{1-4} 烷基) $_2$ 、氰基、- CF_3 、-C(=O)- $NH-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基；
- [0573] (viii) Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)和(a-2)组成；
- [0574] (ix) R^{3a} 和 R^{3c} 各自独立地代表卤素、- $NR^{7a}R^{7b}$ 、或-O- C_{1-4} 烷基；
- [0575] (x) R^{7a} 和 R^{7b} 代表氢；
- [0576] (xi) R^{4a} 、和 R^{4c} 各自独立地代表氢、卤素、或 C_{1-4} 烷基；
- [0577] (xii) Q^1 代表 CR^{6a} ；
- [0578] (xiii) Q^2 代表 CR^{6b} ；
- [0579] (xiv) R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 各自独立地代表氢、卤素、或 C_{1-4} 烷基。
- [0580] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式 (I) 的化合物,其中
- [0581] R^1 表示氢；
- [0582] R^2 表示氢；
- [0583] Y代表-O-或- CH_2 -;
- [0584] Z代表-X- $CR^{5a}R^{5b}$ -或- $CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$ -;
- [0585] 并且当Y代表- CH_2 -时,则Z也可以代表- $CR^{5a}R^{5b}$ -X-;
- [0586] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氢；
- [0587] X代表-O-;
- [0588] Ar代表



[0590] 其中Ar在由 α 表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、和 $-\text{NHR}^{10d}$;并且

[0591] 其中Ar在由 β 表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素和 CF_3 ;

[0592] 然而其条件是Ar在由 α 或 β 表示的至少一个位置上被取代;

[0593] R^{10d} 代表 C_{3-6} 环烷基;被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

[0594] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)和(a-4)组成;

[0595] R^{3a} 和 R^{3d} 各自独立地代表氢、卤素、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0596] R^{7a} 代表氢;

[0597] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0598] R^{4a} 、 R^{4d} 和 R^{4f} 各自独立地代表氢或卤素;

[0599] Q^1 代表 CR^{6a} ;

[0600] Q^2 代表 CR^{6b} ;

[0601] Q^8 代表 CR^{6g} ;

[0602] Q^9 代表 CR^{6h} ;

[0603] Q^5 代表 CR^{3d} ; Q^6 代表N;并且 Q^7 代表 CR^{4f} ;

[0604] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6g} 、和 R^{6h} 代表氢;

[0605] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0606] 本发明的另一个实施例涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中以下限制中的一者或多者适用:

[0607] (i) R^1 和 R^2 代表氢;

[0608] (ii) Y代表 $-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2-$;

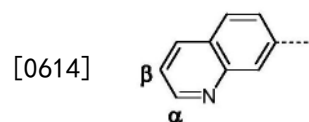
[0609] (iii) Z代表 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 或 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

[0610] 并且当Y代表 $-\text{CH}_2-$ 时,则Z也可以代表 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$;

[0611] (iv) R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氢;

[0612] (v) X代表 $-\text{O}-$;

[0613] (vi) Ar代表



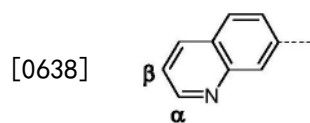
[0615] 其中Ar在由 α 表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、和 $-\text{NHR}^{10d}$;并且

[0616] 其中Ar在由 β 表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素和 CF_3 ;

[0617] 然而其条件是Ar在由 α 或 β 表示的至少一个位置上被取代;

[0618] (vii) R^{10d} 代表 C_{3-6} 环烷基;被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

- [0619] (viii) Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)和(a-4)组成;
- [0620] (ix) R^{3a} 和 R^{3d} 各自独立地代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;
- [0621] (x) R^{7a} 代表氢;
- [0622] (xi) R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0623] (xii) R^{4a} 、 R^{4d} 和 R^{4f} 各自独立地代表氢或卤素;
- [0624] (xiii) Q^1 代表 CR^{6a} ;
- [0625] (xiv) Q^2 代表 CR^{6b} ;
- [0626] (xv) Q^8 代表 CR^{6g} ;
- [0627] (xvi) Q^9 代表 CR^{6h} ;
- [0628] (xvii) Q^5 代表 CR^{3d} ; Q^6 代表N;并且 Q^7 代表 CR^{4f} ;
- [0629] (xviii) R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6g} 、和 R^{6h} 代表氢。
- [0630] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中 R^1 表示氢;
- [0631] R^2 表示氢;
- [0632] Y代表 $-O-$ 或 $-CH_2-$;
- [0633] Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;
- [0634] 并且当Y代表 $-CH_2-$ 时,则Z也可以代表 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;
- [0635] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氢;
- [0636] X代表 $-O-$;
- [0637] Ar代表



- [0639] 其中Ar在由 α 表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、和 $-NHR^{10d}$;并且
- [0640] 其中Ar在由 β 表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素和 CF_3 ;
- [0641] 然而其条件是Ar在由 α 或 β 表示的至少一个位置上被取代;
- [0642] R^{10d} 代表 C_{3-6} 环烷基; C_{1-4} 烷基被一个、两个或三个卤素取代基取代;或被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基;
- [0643] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;
- [0644] R^{3a} 代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-4} 烷基、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;
- [0645] R^{7a} 代表氢;
- [0646] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0647] R^{4a} 代表氢或卤素;
- [0648] Q^1 代表 CR^{6a} ;
- [0649] Q^2 代表 CR^{6b} ;
- [0650] R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢;
- [0651] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0652] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中

[0653] R^1 表示氢;

[0654] R^2 表示氢;

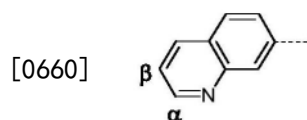
[0655] Y代表-O-或-CH₂-;

[0656] Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-;

[0657] R^{5a}、R^{5b}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、和R^{5h}代表氢;

[0658] X代表-O-;

[0659] Ar代表



[0661] 其中Ar在由α表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-NHR^{10d};并且

[0662] 其中Ar在由β表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素和CF₃;

[0663] 然而其条件是Ar在由α或β表示的至少一个位置上被取代;

[0664] R^{10d}代表C₃₋₆环烷基;C₁₋₄烷基被一个、两个或三个卤素取代基取代;或被一个 C₃₋₆环烷基取代基取代的C₁₋₄烷基;

[0665] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

[0666] R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、C₁₋₄烷基、或-O-C₁₋₄烷基;

[0667] R^{7a}代表氢;

[0668] R^{7b}代表氢或C₁₋₄烷基;

[0669] R^{4a}代表氢或卤素;

[0670] Q¹代表CR^{6a};

[0671] Q²代表CR^{6b};

[0672] R^{6a}和R^{6b}代表氢;

[0673] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0674] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中

[0675] R^1 表示氢;

[0676] R^2 表示氢;

[0677] Y代表-O-或-CH₂-;

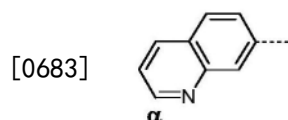
[0678] Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-;

[0679] 并且当Y代表-CH₂-时,则Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-;

[0680] R^{5a}、R^{5b}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、和R^{5h}代表氢;

[0681] X代表-O-;

[0682] Ar代表



[0684] 其中Ar在由 α 表示的位置上被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: -NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-NHR^{10d};

[0685] R^{10d}代表C₃₋₆环烷基;或者被选自下组的一个取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由C₃₋₆环烷基和R¹⁴组成;

[0686] R¹⁴代表任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的苯基,该组由卤素组成;

[0687] Het代表二环芳香族杂环系统(a-1);

[0688] R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或C₁₋₄烷基;

[0689] R^{7a}代表氢;

[0690] R^{7b}代表氢或C₁₋₄烷基;

[0691] R^{4a}代表氢;

[0692] Q¹代表CR^{6a};

[0693] Q²代表CR^{6b};

[0694] R^{6a}和R^{6b}代表氢;

[0695] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0696] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中R¹表示氢;

[0697] R²表示氢;

[0698] Y代表-O-或-CH₂-;

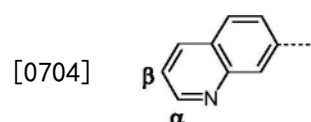
[0699] Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-;

[0700] 并且当Y代表-CH₂-时,则Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-;

[0701] R^{5a}、R^{5b}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、和R^{5h}代表氢;

[0702] X代表-O-;

[0703] Ar代表



[0705] 其中Ar在由 α 表示的位置上任选地被-NH₂取代;并且

[0706] 其中Ar在由 β 表示的位置上被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素和CF₃;

[0707] Het代表二环芳香族杂环系统(a-1);

[0708] R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或C₁₋₄烷基;

[0709] R^{7a}代表氢;

[0710] R^{7b}代表氢或C₁₋₄烷基;

[0711] R^{4a}代表氢;

[0712] Q¹代表CR^{6a};

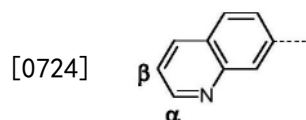
[0713] Q²代表CR^{6b};

[0714] R^{6a}和R^{6b}代表氢;

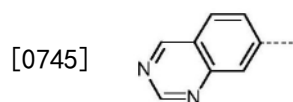
[0715] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0716] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中 R¹表示氢;

- [0717] R^2 表示氢；
 [0718] Y代表-O-或-CH₂-；
 [0719] Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-；
 [0720] 并且当Y代表-CH₂-时，则Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-；
 [0721] R^{5a}、R^{5b}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、和R^{5h}代表氢；
 [0722] X代表-O-；
 [0723] Ar代表

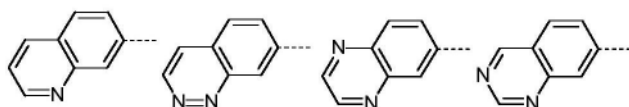


- [0725] 其中Ar在由 α 表示的位置上被-NH₂取代；并且
 [0726] 其中Ar在由 β 表示的位置上被选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：卤素和CF₃；
 [0727] Het代表二环芳香族杂环系统(a-1)；
 [0728] R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或C₁₋₄烷基；
 [0729] R^{7a}代表氢；
 [0730] R^{7b}代表氢或C₁₋₄烷基；
 [0731] R^{4a}代表氢；
 [0732] Q¹代表CR^{6a}；
 [0733] Q²代表CR^{6b}；
 [0734] R^{6a}和R^{6b}代表氢；
 [0735] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
 [0736] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物，其中
 [0737] R¹表示氢；
 [0738] R²表示氢；
 [0739] Y代表-O-或-CH₂-；
 [0740] Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-；
 [0741] 并且当Y代表-CH₂-时，则Z也可以代表-CR^{5a}R^{5b}-X-；
 [0742] R^{5a}、R^{5b}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、和R^{5h}代表氢；
 [0743] X代表-O-；
 [0744] Ar代表

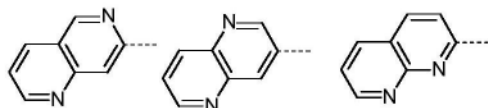


- [0746] Het代表二环芳香族杂环系统(a-1)；
 [0747] R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或C₁₋₄烷基；
 [0748] R^{7a}代表氢；
 [0749] R^{7b}代表氢或C₁₋₄烷基；
 [0750] R^{4a}代表氢；
 [0751] Q¹代表CR^{6a}；

- [0752] Q^2 代表 CR^{6b} ;
- [0753] R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢;
- [0754] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0755] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中
- [0756] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [0757] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [0758] 特别地 R^1 和 R^2 代表氢;
- [0759] Y代表 $-CH_2-$ 或 $-O-$;
- [0760] Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$;
- [0761] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0762] X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{11}-$;
- [0763] R^{11} 表示氢;
- [0764] Ar代表由两个稠合的六元环组成的10元二环芳环系统,其中1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子替代两个稠合的碳原子中的一个时,羰基基团存在于所述的双环芳环系统中;
- [0765] Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和任选地被一个 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基组成;
- [0766] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0767] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;
- [0768] R^{3a} 代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;
- [0769] R^{7a} 代表氢;
- [0770] R^{7b} 代表氢;
- [0771] R^{4a} 代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基;
- [0772] R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0773] Q^1 代表 CR^{6a} ;
- [0774] Q^2 代表 CR^{6b} ;
- [0775] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基;
- [0776] R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0777] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0778] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中
- [0779] R^1 表示氢;
- [0780] R^2 表示氢;
- [0781] Y代表 $-CH_2-$;
- [0782] Z代表 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;
- [0783] R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氢;
- [0784] Ar代表以下10元二环芳环系统中的任何一个:



[0785]



[0786] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10d}$ 、 $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$; R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表 C_{3-6} 环烷基; C_{3-6} 环烷基被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基; C_{1-4} 烷基被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;或被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

[0787] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

[0788] R^{3a} 代表氢、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0789] R^{7a} 代表氢;

[0790] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0791] R^{4a} 代表氢;

[0792] Q^1 代表 CR^{6a} ;

[0793] Q^2 代表 CR^{6b} ;

[0794] R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢;

[0795] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0796] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中

[0797] R^1 表示氢;

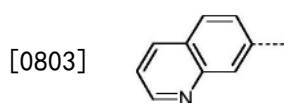
[0798] R^2 表示氢;

[0799] Y代表 $-\text{CH}_2-$;

[0800] Z代表 $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

[0801] R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氢;

[0802] Ar代表



[0804] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10d}$;

[0805] R^{10d} 代表被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

[0806] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

[0807] R^{3a} 代表氢、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0808] R^{7a} 代表氢;

[0809] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0810] R^{4a} 代表氢;

[0811] Q^1 代表 CR^{6a} ;

[0812] Q^2 代表 CR^{6b} ;

[0813] R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢;

[0814] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0815] 本发明的另一个实施例涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中以下限制中的一者或多者适用:

[0816] (i) R^1 代表氢;

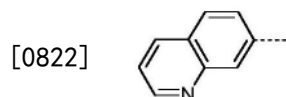
[0817] R^2 表示氢;

[0818] (ii) Y代表 $-CH_2-$;

[0819] (iii) Z代表 $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

[0820] (iv) R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、和 R^{5h} 代表氢;

[0821] (v) Ar代表



[0823] Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$;

[0824] (vi) R^{10d} 代表被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

[0825] (vii) Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

[0826] (viii) R^{3a} 代表氢、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[0827] (ix) R^{7a} 代表氢;

[0828] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0829] (x) R^{4a} 代表氢;

[0830] (xi) Q^1 代表 CR^{6a} ;

[0831] Q^2 代表 CR^{6b} ;

[0832] (xii) R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢。

[0833] 本发明的另一个实施例涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中以下限制中的一者或多者适用:

[0834] (i) R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0835] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[0836] 特别地 R^1 和 R^2 代表氢;

[0837] (ii) Y代表 $-CH_2-$ 或 $-O-$;

[0838] (iii) Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$;

[0839] (iv) R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基;

[0840] (v) X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-NR^{11}-$;

[0841] (vi) R^{11} 代表氢;

[0842] (vii) Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由卤素、-

OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基组成；(viii)R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0843] (ix)Het代表二环芳香族杂环系统，该系统选自下组，该组由(a-1)组成；

[0844] (x)R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

[0845] (xi)R^{7a}代表氢；

[0846] R^{7b}代表氢；

[0847] (xii)R^{4a}代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

[0848] (xiii)R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0849] (xiv)Q¹代表CR^{6a}；

[0850] (xv)Q²代表CR^{6b}；

[0851] (xvi)R^{6a}和R^{6b}各自独立地代表氢、卤素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或C₁₋₄烷基被一个、两个或三个卤素原子取代；

[0852] (xvii)R^{9a}和R^{9b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基。

[0853] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物，其中

[0854] R¹代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

[0855] R²代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

[0856] 特别地R¹和R²代表氢；

[0857] Y代表-O-；

[0858] Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-；

[0859] R^{5a}和R^{5b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0860] X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

[0861] R¹¹表示氢；

[0862] Ar代表由两个稠合的六元环组成的10元二环芳环系统，其中1或2个环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子替代两个稠合的碳原子中的一个时，羰基基团存在于所述的双环芳环系统中；

[0863] Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基组成；

[0864] R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0865] Het代表二环芳香族杂环系统，该系统选自下组，该组由(a-1)组成；

[0866] R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

[0867] R^{7a}代表氢；

[0868] R^{7b}代表氢；

[0869] R^{4a}代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

[0870] R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0871] Q¹代表CR^{6a}；

[0872] Q²代表CR^{6b}；

[0873] R^{6a}和R^{6b}各自独立地代表氢、卤素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一个、两个或三个卤素原

子取代的C₁₋₄烷基；

[0874] R^{9a}和R^{9b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0875] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0876] 本发明的另一个实施例涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中以下限制中的一者或多者适用:

[0877] (i) R¹代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

[0878] R²代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

[0879] 特别地R¹和R²代表氢；

[0880] (ii) Y代表-O-；

[0881] (iii) Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-；

[0882] (iv) R^{5a}和R^{5b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0883] (v) X代表-O-、-S-、或-NR¹¹-；

[0884] (vi) R¹¹代表氢；

[0885] (vii) Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基组成；(viii) R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0886] (ix) Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成；

[0887] (x) R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基；

[0888] (xi) R^{7a}代表氢；

[0889] R^{7b}代表氢；

[0890] (xii) R^{4a}代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基；

[0891] (xiii) R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0892] (xiv) Q¹代表CR^{6a}；

[0893] (xv) Q²代表CR^{6b}；

[0894] (xvi) R^{6a}和R^{6b}各自独立地代表氢、卤素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或C₁₋₄烷基被一个、两个或三个卤素原子取代；

[0895] (xvii) R^{9a}和R^{9b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基。

[0896] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式 (I) 的化合物,其中 R¹代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

[0897] R²代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基；

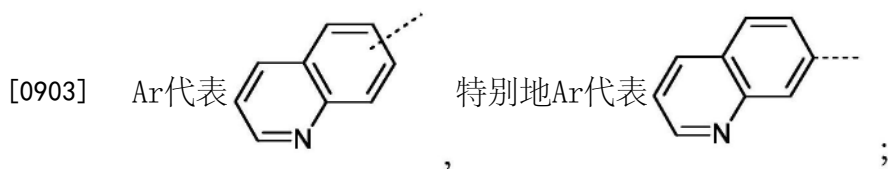
[0898] 特别地R¹和R²代表氢；

[0899] Y代表-CH₂-或-O-；

[0900] Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂- R^{5a}和R^{5b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基；

[0901] X代表-O-、-S-或-NR¹¹-；

[0902] R¹¹表示氢；



[0904] Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基组成;

[0905] R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0906] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

[0907] R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基;

[0908] R^{7a}代表氢;

[0909] R^{7b}代表氢;

[0910] R^{4a}代表氢、卤素、-NR^{8a}R^{8b}、或C₁₋₄烷基;

[0911] R^{8a}和R^{8b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0912] Q¹代表CR^{6a};

[0913] Q²代表CR^{6b};

[0914] R^{6a}和R^{6b}各自独立地代表氢、卤素、C₁₋₄烷基、-NR^{9a}R^{9b}、或被一个、两个或三个卤素原子取代的C₁₋₄烷基;

[0915] R^{9a}和R^{9b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0916] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[0917] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中

[0918] R¹代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基;

[0919] R²代表氢或-C(=O)-C₁₋₄烷基;

[0920] 特别地R¹和R²代表氢;

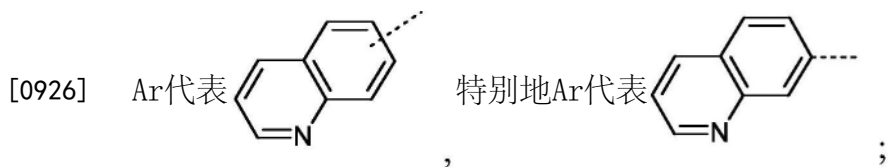
[0921] Y代表-O-;

[0922] Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-;

[0923] R^{5a}和R^{5b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0924] X代表-O-、-S-或-NR¹¹-;

[0925] R¹¹表示氢;



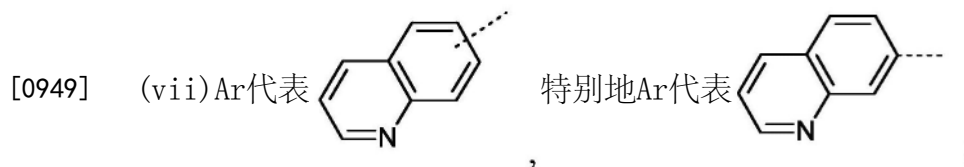
[0927] Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基组成;

[0928] R^{10a}和R^{10b}各自独立地代表氢或C₁₋₄烷基;

[0929] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

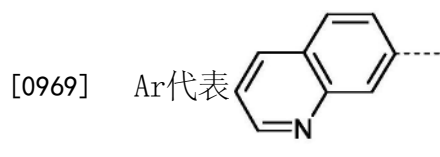
[0930] R^{3a}代表氢、卤素、-NR^{7a}R^{7b}、或-O-C₁₋₄烷基;

- [0931] R^{7a} 代表氢；
 [0932] R^{7b} 代表氢；
 [0933] R^{4a} 代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；
 [0934] R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
 [0935] Q^1 代表 CR^{6a} ；
 [0936] Q^2 代表 CR^{6b} ；
 [0937] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或被一个、两个或三个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；
 [0938] R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
 [0939] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
 [0940] 本发明的另一个实施例涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中以下限制中的一者或多者适用:
- [0941] (i) R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
 [0942] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
 [0943] 特别地 R^1 和 R^2 代表氢；
 [0944] (ii) Y代表 $-O-$ ；
 [0945] (iii) Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ；
 [0946] (iv) R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
 [0947] (v) X代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-NR^{11}-$ ；
 [0948] (vi) R^{11} 代表氢；

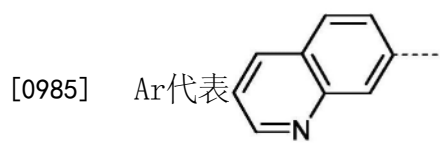


- [0950] (viii) Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和任选地被一个 $-NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基组成；
 [0951] (ix) R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
 [0952] (x) Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成；
 [0953] (xi) R^{3a} 代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；
 [0954] (xii) R^{7a} 代表氢；
 [0955] R^{7b} 代表氢；
 [0956] (xiii) R^{4a} 代表氢、卤素、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、或 C_{1-4} 烷基；
 [0957] (xiv) R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；
 [0958] (xv) Q^1 代表 CR^{6a} ；
 [0959] (xvi) Q^2 代表 CR^{6b} ；
 [0960] (xvii) R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地代表氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、或 C_{1-4} 烷基被一个、两个或三个卤素原子取代；

- [0961] (xviii) R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基。
 [0962] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中
 [0963] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
 [0964] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
 [0965] 特别地 R^1 和 R^2 代表氢;
 [0966] Y代表 $-O-$ 或 $-CH_2-$;Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$;
 [0967] R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢;X代表 $-O-$;
 [0968] R^{11} 表示氢;

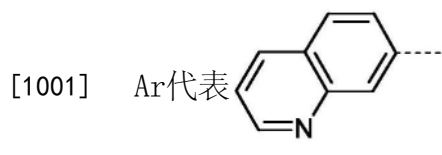


- [0970] Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、和 $-CF_3$;
 [0971] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;
 [0972] R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$;
 [0973] R^{7a} 代表氢;
 [0974] R^{7b} 代表氢;
 [0975] R^{4a} 代表氢;
 [0976] Q^1 代表 CR^{6a} ; Q^2 代表 CR^{6b} ; R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢;
 [0977] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
 [0978] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物,其中
 [0979] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
 [0980] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
 [0981] 特别地 R^1 和 R^2 代表氢;
 [0982] Y代表 $-O-$ 或 $-CH_2-$;Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$;
 [0983] R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢;X代表 $-O-$;
 [0984] R^{11} 表示氢;



- [0986] Ar任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、和 $-CF_3$;
 [0987] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;
 [0988] R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$;
 [0989] R^{7a} 代表氢;
 [0990] R^{7b} 代表氢;
 [0991] R^{4a} 代表氢;
 [0992] Q^1 代表 CR^{6a} ; Q^2 代表 CR^{6b} ; R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢;

- [0993] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [0994] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式 (I) 的化合物,其中
- [0995] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [0996] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [0997] 特别地 R^1 和 R^2 代表氢;
- [0998] Y代表 $-O-$;Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$;
- [0999] R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢;X代表 $-O-$;
- [1000] R^{11} 表示氢;



- [1002] Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、和 $-CF_3$;

- [1003] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

- [1004] R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$;

- [1005] R^{7a} 代表氢;

- [1006] R^{7b} 代表氢;

- [1007] R^{4a} 代表氢;

- [1008] Q^1 代表 CR^{6a} ; Q^2 代表 CR^{6b} ; R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢;

- [1009] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

- [1010] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式 (I) 的化合物,其中

- [1011] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

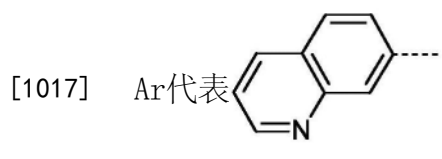
- [1012] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

- [1013] 特别地 R^1 和 R^2 代表氢;

- [1014] Y代表 $-O-$;Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$;

- [1015] R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢;X代表 $-O-$;

- [1016] R^{11} 表示氢;



- [1018] Ar任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、和 $-CF_3$;

- [1019] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

- [1020] R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$;

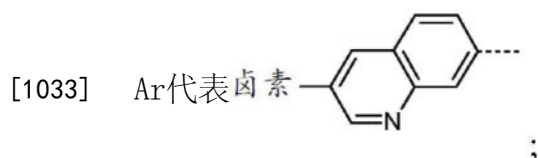
- [1021] R^{7a} 代表氢;

- [1022] R^{7b} 代表氢;

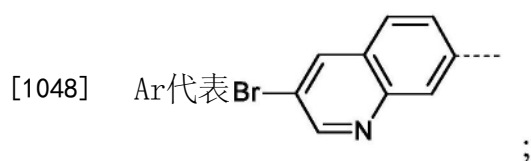
- [1023] R^{4a} 代表氢;

- [1024] Q^1 代表 CR^{6a} ; Q^2 代表 CR^{6b} ; R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢;

- [1025] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [1026] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式 (I) 的化合物,其中
- [1027] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [1028] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [1029] 特别地 R^1 和 R^2 代表氢;
- [1030] Y代表 $-O-$ 或 $-CH_2-$;Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$;
- [1031] R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢;X代表 $-O-$;
- [1032] R^{11} 表示氢;



- [1034] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;
- [1035] R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$;
- [1036] R^{7a} 代表氢;
- [1037] R^{7b} 代表氢;
- [1038] R^{4a} 代表氢;
- [1039] Q^1 代表 CR^{6a} ; Q^2 代表 CR^{6b} ; R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢;
- [1040] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [1041] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式 (I) 的化合物,其中
- [1042] R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [1043] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;
- [1044] 特别地 R^1 和 R^2 代表氢;
- [1045] Y代表 $-O-$;Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$;
- [1046] R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢;X代表 $-O-$;
- [1047] R^{11} 表示氢;



- [1049] Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;
- [1050] R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$;
- [1051] R^{7a} 代表氢;
- [1052] R^{7b} 代表氢;
- [1053] R^{4a} 代表氢;
- [1054] Q^1 代表 CR^{6a} ; Q^2 代表 CR^{6b} ; R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢;
- [1055] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
- [1056] 本发明的另一个实施例涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中以下限制中的一者或者多者适用:

[1057] (i) R^1 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[1058] R^2 代表氢或 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基;

[1059] 特别地 R^1 和 R^2 代表氢;

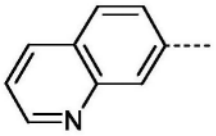
[1060] (ii) Y代表 $-O-$;

[1061] (iii) Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$;

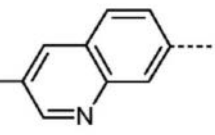
[1062] (iv) R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢;

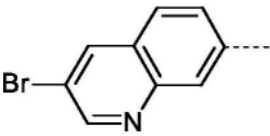
[1063] (v) X代表 $-O-$;

[1064] (vi) R^{11} 代表氢;

[1065] (vii) Ar代表  ;

[1066] Ar任选地被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、和 $-CF_3$;特别地 Ar任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、和 $-CF_3$;

[1067] 更特别地Ar代表卤素  甚至更特别地Ar代表 ;

[1068]  ;

[1069] (ix) Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)组成;

[1070] (x) R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$;

[1071] (xi) R^{7a} 代表氢;

[1072] R^{7b} 代表氢;

[1073] (xii) R^{4a} 代表氢;

[1074] (xiii) Q^1 代表 CR^{6a} ;

[1075] (xiv) Q^2 代表 CR^{6b} ;

[1076] (xv) R^{6a} 和 R^{6b} 代表氢。

[1077] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^1 和 R^2 代表氢。

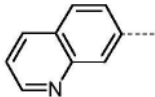
[1078] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^1 代表 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基; R^2 代表 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基。

[1079] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^1 和 R^2 代表氢;

[1080] Het代表(a-1);

[1081] Q^1 代表CH; Q^2 代表CH;并且

[1082] Ar代表

[1083]  任选地根据任何其他实施例被取代。

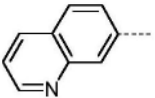
[1084] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1085] R^1 和 R^2 代表氢;

[1086] Het代表(a-1);

[1087] Q^1 代表CH; Q^2 代表CH;并且

[1088] Ar代表

[1089] 

[1090] 其中Ar被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、 $-NR^{10c}R^{10d}$; R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[1091] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Y 代表 $-O-$ 。

[1092] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Y 代表 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$;特别地其中Y代表 $-CH_2-$ 。

[1093] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Q^1 和 Q^2 中的最多一个代表N。

[1094] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Q^1 代表 CR^{6a} ;并且 Q^2 代表 CR^{6b} ;特别地其中 Q^1 代表CH;并且 Q^2 代表CH。

[1095] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het代表(a-1); Q^1 代表 CR^{6a} ;并且 Q^2 代表 CR^{6b} ;特别地其中 Q^1 代表CH;并且 Q^2 代表CH。

[1096] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中

[1097] Q^5 代表 CR^{3d} ; Q^6 代表N;并且 Q^7 代表 CR^{4f} ;或

[1098] Q^5 代表 CR^{3d} ; Q^6 代表 CR^{4e} ;并且 Q^7 代表N;或者

[1099] Q^5 代表N; Q^6 代表 CR^{4e} ;并且 Q^7 代表 CR^{4f} ;或者

[1100] Q^5 代表N; Q^6 代表 CR^{4e} ;并且 Q^7 代表N。

[1101] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het代表二环芳香族杂

环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)、(a-2)和(a-4)组成。

[1102] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^1 和 R^2 代表氢;并且Y代表-O-。

[1103] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)、(a-2)和(a-3)组成。

[1104] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)和(a-2)组成。

[1105] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het代表二环芳香族杂环系统,该系统选自下组,该组由(a-1)和(a-4)组成。

[1106] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het代表具有化学式(a-1)的二环芳香族杂环系统。

[1107] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^1 和 R^2 代表氢;Y代表-O-;并且Het代表具有化学式(a-1)的二环芳香族杂环系统。

[1108] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 代表任选地经取代的10元二环芳环系统,该系统由两个耦合的6元环组成,其中1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是氮原子不取代这两个耦合的碳原子中的一个。

[1109] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 任选地被根据任何其他实施例中的一个或两个取代基取代。

[1110] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 任选地被根据任何其他实施例中的一个取代基取代。

[1111] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 代表氢;并且

[1112] R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 代表氢、卤素、或 C_{1-4} 烷基;特别地 R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 代表卤素、或 C_{1-4} 烷基。

[1113] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 代表氢;并且

[1114] R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 代表氢、卤素、或 C_{1-4} 烷基;特别地 R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 代表卤素或 C_{1-4} 烷基。

[1115] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的

化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;特别地 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 代表卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[1116] R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 代表氢。

[1117] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 代表氢、卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;特别地 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 代表卤素、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[1118] R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 和 R^{4g} 代表氢。

[1119] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中当 R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 与氢不同时, R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 代表氢。

[1120] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中当 R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4g} 与氢不同时, R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 代表氢。

[1121] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中当 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 与氢不同时, R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 代表氢。

[1122] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中当 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 与氢不同时, R^{4a} 、 R^{4c} 、 R^{4b} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4g} 代表氢。

[1123] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Ar 代表 10 元二环芳环系统,该系统由两个耦合的 6 元环组成,



[1125] 其中环 B 的至少一个环碳原子被氮原子取代;

[1126] 其中任选地环 A 或环 B 的一个另外的环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子取代这两个耦合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中; Ar 任选地根据任何其他实施例被取代。

[1127] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Ar 代表 10 元二环芳环系统,该系统由两个耦合的 6 元环组成,



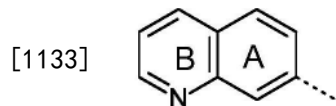
[1129] 其中环 B 的至少一个环碳原子被氮原子取代;

[1130] 其中任选地环 A 或环 B 的一个另外的环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子取代这两个耦合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中; Ar 任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: 卤素、 $-OH$ 、

NH_2 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10d}$ 、 $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ 、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、被一个 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基、和任选地被一个 $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基；

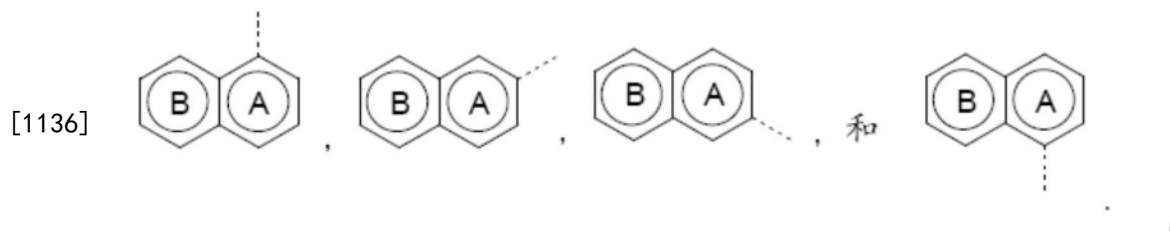
[1131] 特别地Ar任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和任选地被一个 $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基。

[1132] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中Ar代表10元二环芳环系统，该系统由具有以下结构的两个稠合的6元环组成，

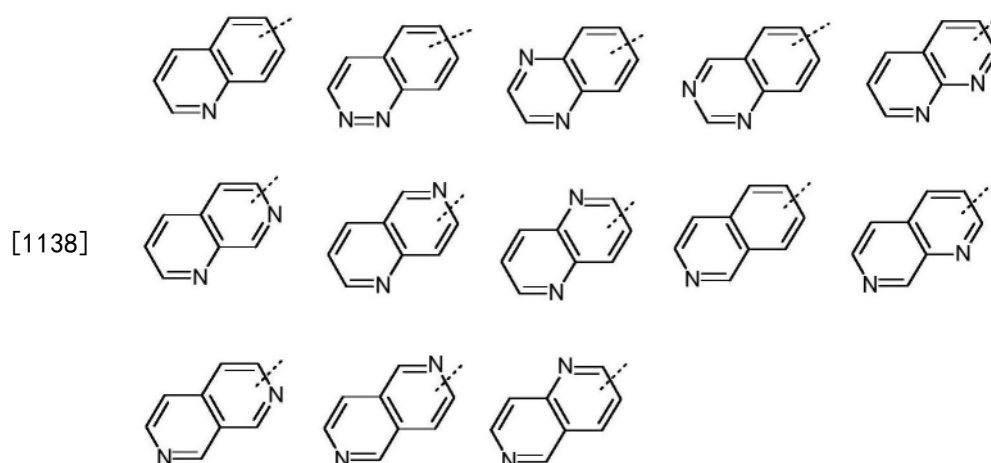


[1134] 其中任选地环A或环B的一个另外的环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时，羰基存在于所述二环芳环系统中；Ar任选地根据任何其他实施例被取代。

[1135] 明确地，包括以下环系统中的任何一个：



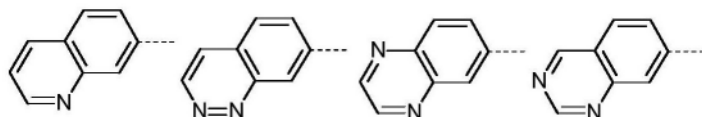
[1137] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中Ar选自下组，该组由以下各项组成：



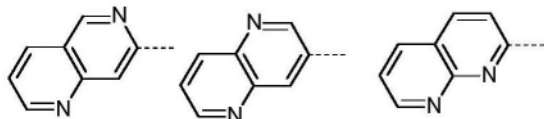
[1139] 其中每个Ar任选地根据任何其他实施例被取代。

[1140] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中Ar选自下组，该组由以

下各项组成:

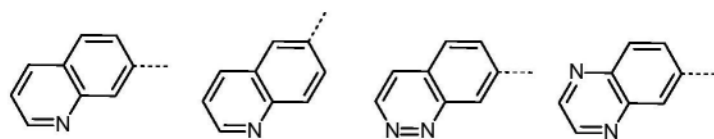


[1141]

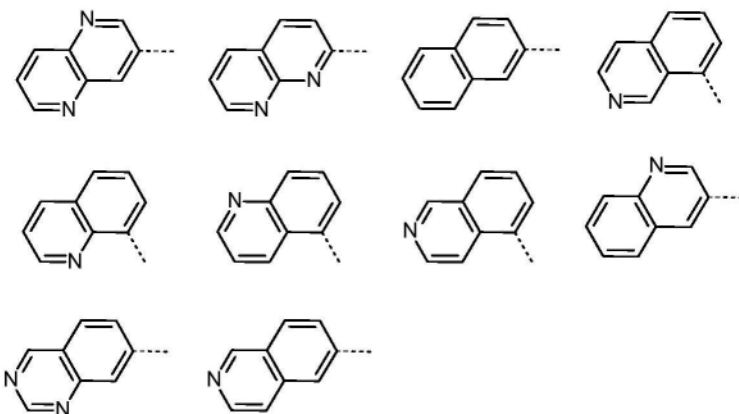


[1142] 其中每个Ar任选地根据任何其他实施例被取代。

[1143] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar选自下组,该组由以下各项组成:



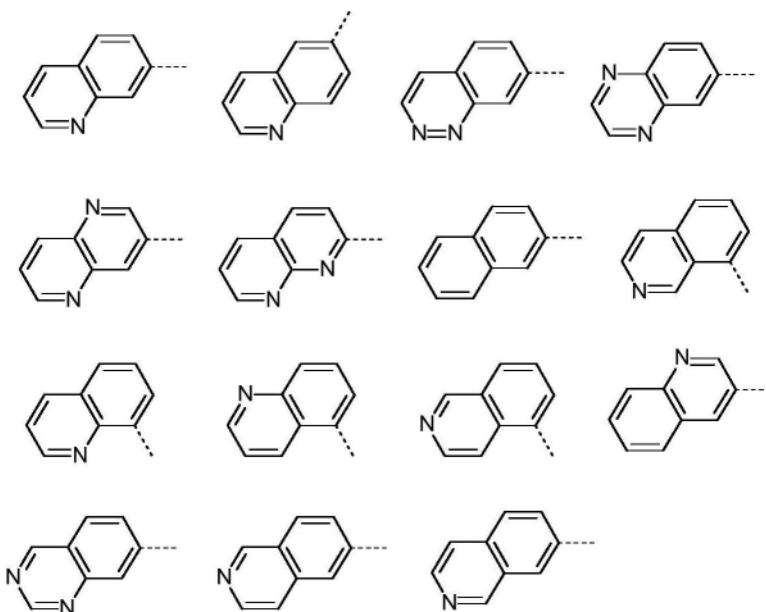
[1144]



[1145] 其中每个Ar任选地根据任何其他实施例被取代。

[1146] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar选自下组,该组由以下各项组成:

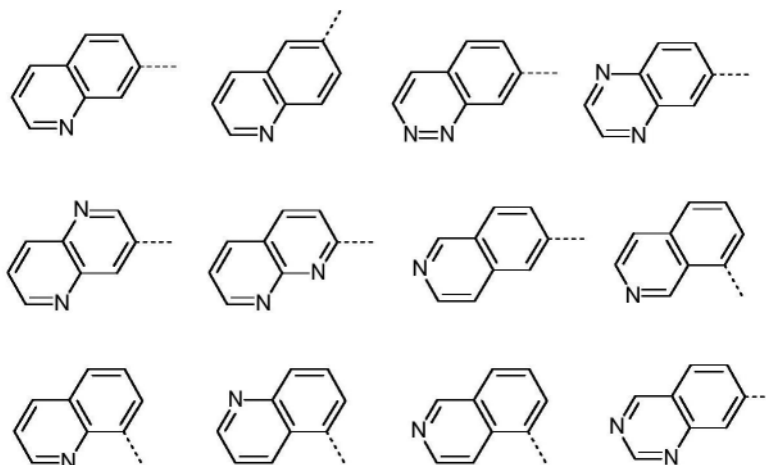
[1147]



[1148] 其中每个Ar任选地根据任何其他实施例被取代。

[1149] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 选自下组,该组由以下各项组成:

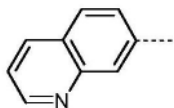
[1150]



[1151] 其中每个Ar任选地根据任何其他实施例被取代。

[1152] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 是

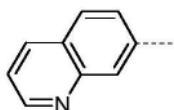
[1153]



[1154] 其中Ar任选地根据任何其他实施例被取代。

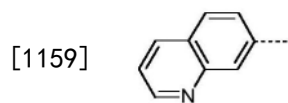
[1155] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 不是

[1156]



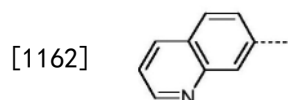
[1157] 其中Ar任选地根据任何其他实施例被取代。

[1158] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 代表



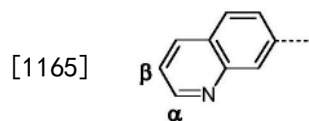
[1160] 其中Ar被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 -NH_2 、 -NH-C_{1-4} 烷基、 $\text{-N(C}_{1-4}\text{烷基)}_2$ 、 -NHR^{10d} 、 $\text{-NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ 。

[1161] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 代表



[1163] 其中Ar被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 -NH_2 、 -NH-C_{1-4} 烷基、 $\text{-N(C}_{1-4}\text{烷基)}_2$ 、 -NHR^{10d} 、 $\text{-NR}^{10c}\text{R}^{10d}$;并且任选地被卤素取代基取代; R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

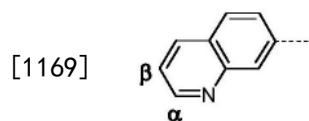
[1164] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 代表



[1166] 其中Ar在由 α 表示的位置上被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: -NH_2 、 -NH-C_{1-4} 烷基、 $\text{-N(C}_{1-4}\text{烷基)}_2$ 、 -NHR^{10d} 、 $\text{-NR}^{10c}\text{R}^{10d}$;并且

[1167] 其中Ar在由 β 表示的位置上任选地被卤素取代基取代。

[1168] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 代表

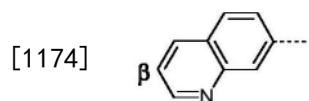


[1170] 其中Ar在由 α 表示的位置上被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: -NH_2 、 -NH-C_{1-4} 烷基、 $\text{-N(C}_{1-4}\text{烷基)}_2$ 、 -NHR^{10d} 、 $\text{-NR}^{10c}\text{R}^{10d}$;并且

[1171] 其中Ar在由 β 表示的位置上任选地被卤素取代基取代;

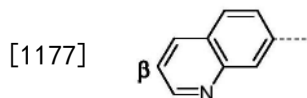
[1172] R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[1173] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 代表



[1175] 其中Ar在由 β 表示的位置上被卤素取代基,特别是氯或溴;更特别地是溴取代。

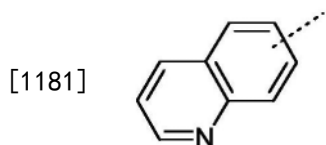
[1176] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het代表(a-1); Q^1 代表 CR^{6a} ; Q^2 代表 CR^{6b} ;并且Ar代表



[1178] 其中Ar在由 β 表示的位置上被卤素取代基,特别是氯或溴;更特别地是溴取代。

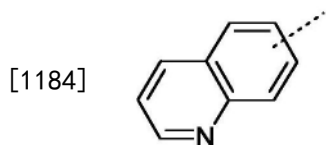
[1179] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 被选自下组的一个取代基取代,该组由以下各项组成: $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、 $-NR^{10c}R^{10d}$;并且其中Ar任选地被选自任何其他实施例关于Ar的取代基列表中的另一个取代基取代。

[1180] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 代表



[1182] 任选地根据任何其他实施例被取代。

[1183] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 代表



[1185] 任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基;

[1186] 特别地,任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、氰基、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基;

[1187] 更特别地,任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、或 $-CF_3$;

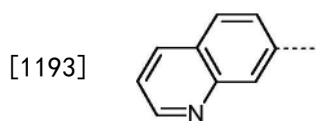
[1188] 更特别地,任选地被一个或两个卤素取代基取代;

[1189] 更特别地,被一个或两个卤素取代基取代;

[1190] 甚至更特别地,被一个卤素取代基取代;

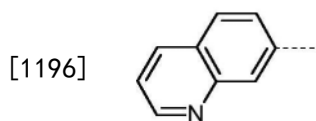
[1191] 最特别地,被一个氯取代基取代。

[1192] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 代表



[1194] 任选地根据任何其他实施例被取代。

[1195] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 代表



[1197] 任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和C₁₋₄烷基;

[1198] 特别地,任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、氰基、-CF₃、C₁₋₄烷氧基、和 C₁₋₄烷基;

[1199] 更特别地,任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、或-CF₃;

[1200] 更特别地,任选地被一个或两个卤素取代基取代;

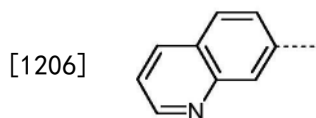
[1201] 更特别地,被一个或两个卤素取代基取代;

[1202] 甚至更特别地,被一个卤素取代基取代;

[1203] 最特别地,被一个氯取代基取代。

[1204] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Het代表(a-1);并且

[1205] Ar代表



[1207] 任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、和C₁₋₄烷基;

[1208] 特别地,任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、氰基、-CF₃、C₁₋₄烷氧基、和 C₁₋₄烷基;

[1209] 更特别地,任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、或-CF₃;

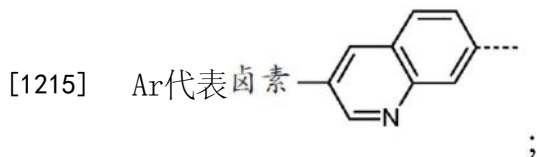
[1210] 更特别地,任选地被一个或两个卤素取代基取代;

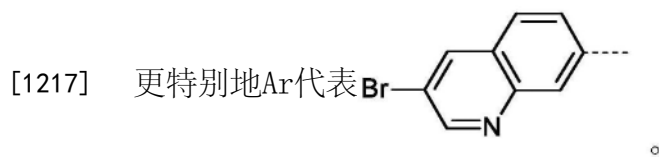
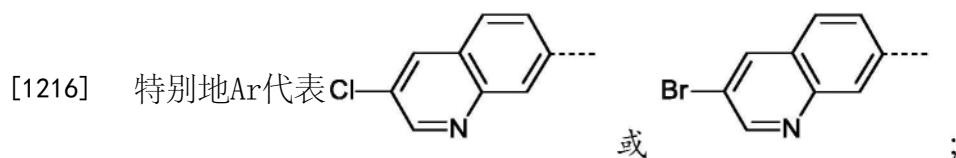
[1211] 更特别地,被一个或两个卤素取代基取代;

[1212] 甚至更特别地,被一个卤素取代基取代;

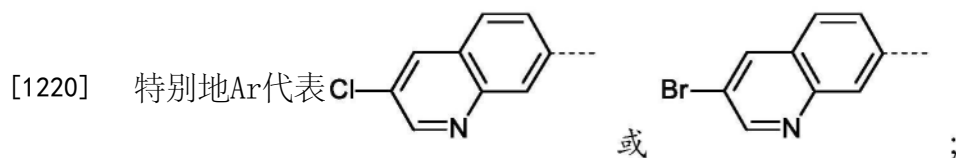
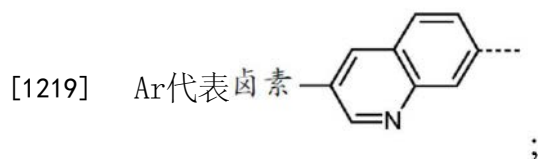
[1213] 最特别地,被一个氯取代基取代。

[1214] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het代表(a-1);并且





[1218] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中



[1222] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{5b} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 代表氢。

[1223] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Q^1 代表 CR^{6a} ;并且 Q^2 代表 CR^{6b} 。

[1224] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中X 代表-O-;

[1225] Q^1 代表 CR^{6a} ;并且 Q^2 代表 CR^{6b} 。

[1226] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中X 代表-O-;

[1227] Q^1 代表CH;并且 Q^2 代表 CR^H 。

[1228] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{5b} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 代表氢;

[1229] Y代表-CH₂-或-CF₂-;特别地Y代表-CH₂-;并且

[1230] Het代表(a-1);

[1231] Q^1 代表 CR^{6a} ;并且 Q^2 代表 CR^{6b} ;特别地其中 Q^1 代表CH;并且 Q^2 代表CH。

[1232] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{5b} 、 R^{5g} 和 R^{5h} 代表氢;Y代表-O-;并且

[1233] Het代表(a-1)；

[1234] Q^1 代表 CR^{6a} ；并且 Q^2 代表 CR^{6b} ；特别地其中 Q^1 代表CH；并且 Q^2 代表CH。

[1235] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 Q^2 代表 CR^{6b} 。

[1236] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 。

[1237] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 Z代表 $-O-CH_2-$ 。

[1238] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ ；X代表 $-O-$ ；并且 R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢。

[1239] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 X代表 $-O-$ 或 $-NR^{11}-$ ；特别地X代表 $-O-$ 。

[1240] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氢。

[1241] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 Het代表(a-1)； R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；并且 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氢。

[1242] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 Ar代表10元二环芳环系统，该系统由两个耦合的6元环组成，其中任选地1或2 个环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子取代这两个耦合的碳原子中的一个时，羰基存在于所述二环芳环系统中；

[1243] Ar任选地被一个选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基任选地被一个取代 $-NR^{10a}R^{10b}$ ；

[1244] R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；并且 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氢。

[1245] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 Ar代表10元二环芳环系统，该系统由两个耦合的6元环组成，其中任选地1或2 个环碳原子被氮原子取代；其条件是当氮原子取代这两个耦合的碳原子中的一个时，羰基存在于所述二环芳环系统中；

[1246] Ar任选地被一个选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、氰基、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基任选地被一个取代 $-NR^{10a}R^{10b}$ ；

[1247] R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；并且 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氢。

[1248] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 不代表卤素。

[1249] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的

化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{3a} 、 R^{3c} 、 R^{3b} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 不代表卤素。

[1250] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 代表- $NR^{7a}R^{7b}$

[1251] R^{7a} 代表氢;

[1252] R^{7b} 代表氢。

[1253] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 代表- NH_2 。

[1254] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Ar代表10元二环芳环系统,该系统由两个稠合的6元环组成,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中;

[1255] Ar任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、- NH_2 、- $NH-C_{1-4}$ 烷基、- $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、- CF_3 、- $C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、- $C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基任选地被一个取代- $NR^{10a}R^{10b}$;

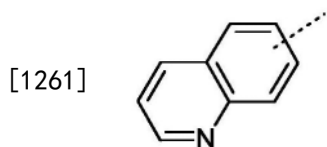
[1256] Het代表(a-1); R^{3a} 代表- $NR^{7a}R^{7b}$;并且 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氢。

[1257] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Ar代表10元二环芳环系统,该系统由两个稠合的6元环组成,其中任选地1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中;

[1258] Ar被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、- NH_2 、- $NH-C_{1-4}$ 烷基、- $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、- CF_3 、- $C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、- $C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和任选地被一个- $NR^{10a}R^{10b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基;

[1259] Het代表(a-1); R^{3a} 代表- $NR^{7a}R^{7b}$;并且 R^{7a} 和 R^{7b} 代表氢。

[1260] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 代表



[1262] 任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、- NH_2 、- $NH-C_{1-4}$ 烷基、- $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、- CF_3 、- $C(=O)-NH-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基;

[1263] 特别地任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、- NH_2 、- $NH-C_{1-4}$ 烷基、氰基、- CF_3 、 C_{1-4} 烷氧基、和 C_{1-4} 烷基;

[1264] 更特别地任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、和 - CF_3 ;

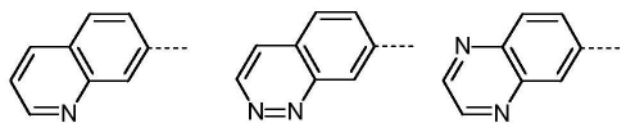
[1265] 更特别地任选地被一个卤素取代基取代;

[1266] 更特别地被一个卤素取代基取代;

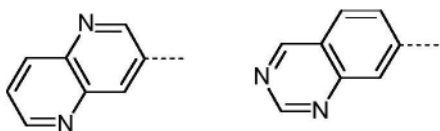
[1267] 甚至更特别地被一个氯取代基取代。

[1268] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的

化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 选自下组,该组由以下各项组成:

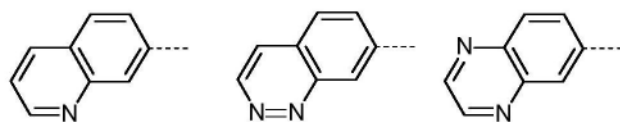


[1269]

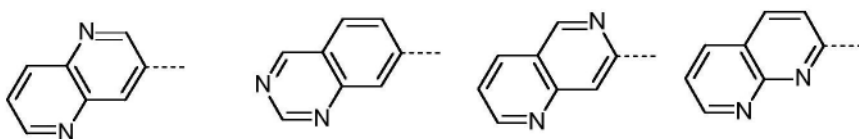


[1270] 其中每个Ar任选地根据任何其他实施例被取代,特别地其中Ar任选地被如任何其他实施例中定义的一个取代基取代。

[1271] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 选自下组,该组由以下各项组成:

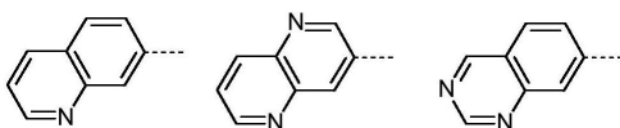


[1272]



[1273] 其中每个Ar任选地根据任何其他实施例被取代,特别地其中Ar任选地被如任何其他实施例中定义的一个取代基取代。

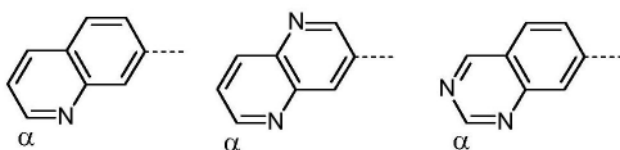
[1274] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 选自下组,该组由以下各项组成:



[1275]

[1276] 其中每个Ar任选地根据任何其他实施例被取代,特别地其中Ar任选地被如任何其他实施例中定义的一个取代基取代。

[1277] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 选自下组,该组由以下各项组成:



[1278]

[1279] 其中每个Ar在位置 α 上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、和 $-NR^{10c}R^{10d}$;

[1280] R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表 C_{3-6} 环烷基; C_{3-6} 环烷基被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O- C_{1-4} 烷基;或被一个选自下组的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,该组由以下各项组成: C_{3-6} 环烷基、 R^{13} 和 R^{14} ;

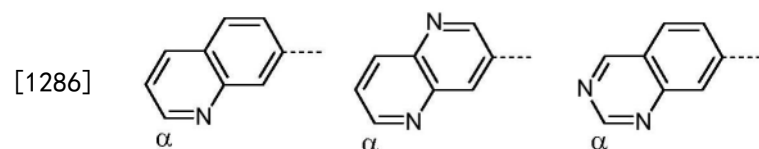
[1281] R^{13} 代表包含一个、两个或三个各自独立地选自下组的杂原子的4到7元单环芳环系统,该组由以下各项组成:O、S、 $S(=O)_p$ 和N;或代表包含一个、两个或三个各自独立地选自下组的杂原子的6到11元二环稠合芳香环,该组由以下各项组成:O、S、 $S(=O)_p$ 和N;

[1282] 所述4到7元单环芳香环或6到11元二环稠合芳香环任选地被一个或两个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: C_{1-4} 烷基;

[1283] p 代表1或2;

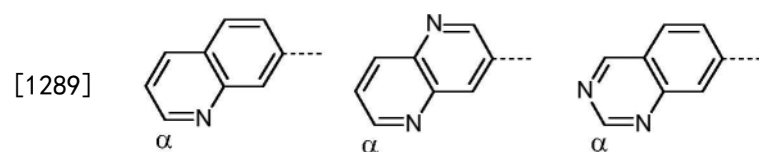
[1284] R^{14} 代表苯基任选地被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素。

[1285] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar选自下组,该组由以下各项组成:



[1287] 其中每个Ar在位置 α 上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、和 $-NR^{10c}R^{10d}$;并且其中Ar任选地被在另一个位点的卤素取代基取代。

[1288] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar选自下组,该组由以下各项组成:



[1290] 其中每个Ar在位置 α 上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、和 $-NR^{10c}R^{10d}$;并且其中Ar在另一个位置上任选地被卤素取代基取代。

[1291] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar代表10元二环芳环系统,该系统由两个稠合的6元环组成,其中1或2个环碳原子被氮原子取代;其条件是当氮原子取代这两个稠合的碳原子中的一个时,羰基存在于所述二环芳环系统中;

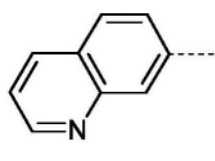
[1292] 其中每个Ar任选地根据任何其他实施例被取代,特别地其中Ar任选地被如任何其他实施例中定义的一个取代基取代。

[1293] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中提及的那些具有化学式(I)的

化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 任选地被任何其他实施例中所定义的一个取代基取代。

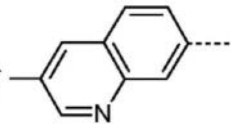
[1294] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Ar 任选地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NHR^{10d}、-NR^{10c}R^{10d}、氰基、-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₄烷基、-C(=O)-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、被一个C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₄烷基、和任选地被一个-NR^{10a}R^{10b}取代的C₁₋₄烷基。

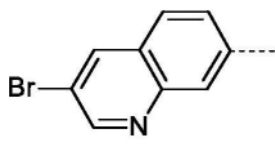
[1295] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Ar 代表



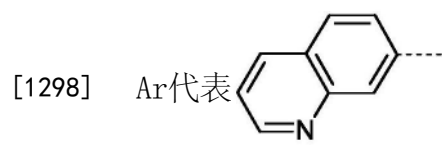
Ar 任选地被一个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、

-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、和-CF₃;

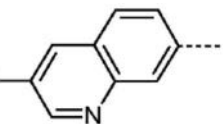
[1296] 更特别地 Ar 代表 卤素  甚至更特别地 Ar 代表

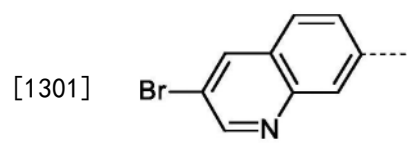


[1297] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中



[1299] 芳基被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、氰基、和-CF₃;

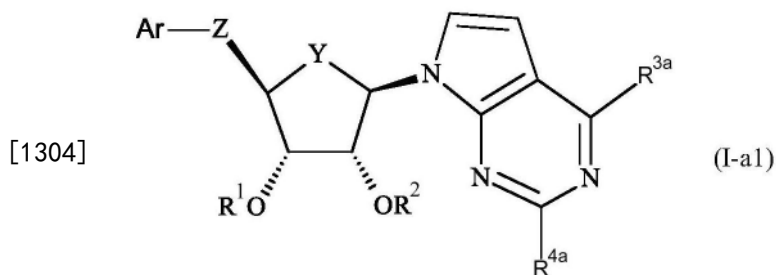
[1300] 更特别地Ar代表 卤素  甚至更特别地Ar代表



[1302] Het代表(a-1);R^{3a}代表-NR^{7a}R^{7b};并且R^{7a}和R^{7b}代表氢。

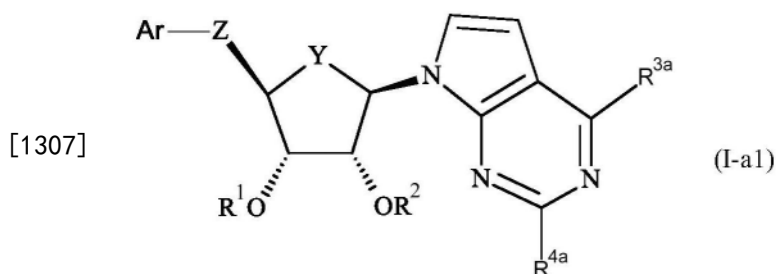
[1303] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的

化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中具有化学式(I)的化合物仅限于具有化学式(I-a1)的化合物:



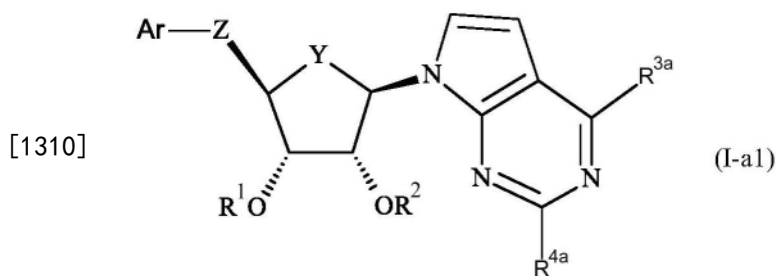
[1305] 以下将是明确的,在具有化学式(I-a1)的结构中的所有变量可以如任何其他实施例中针对具有化学式(I)的化合物或其任何子组所定义的进行定义。

[1306] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中具有化学式(I)的化合物仅限于具有化学式(I-a1)的化合物:

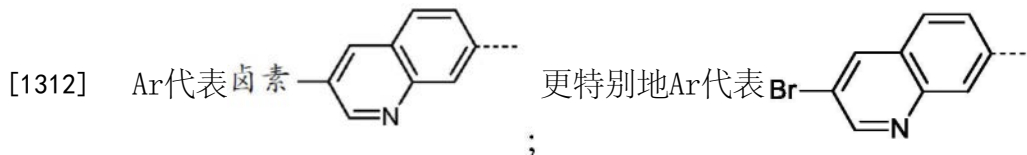


[1308] 其中R^{3a}代表-NH₂;R^{4a}代表氢;并且

[1309] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中具有化学式(I)的化合物仅限于具有化学式(I-a1)的化合物:

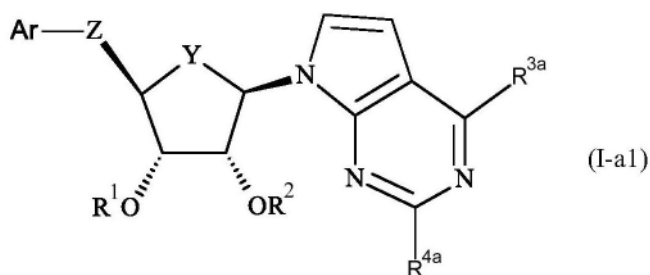


[1311] 其中R^{3a}代表-NH₂;R^{4a}代表氢;并且



[1313] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中具有化学式(I)的化合物仅限于具有化学式(I-a1)的化合物:

[1314]

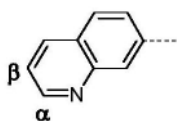


[1315] 其中

[1316] R^1 和 R^2 代表氢；[1317] R^{3a} 代表氢、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-OC_{1-4}$ 烷基；[1318] R^{4a} 代表氢；并且

[1319] Ar代表

[1320]



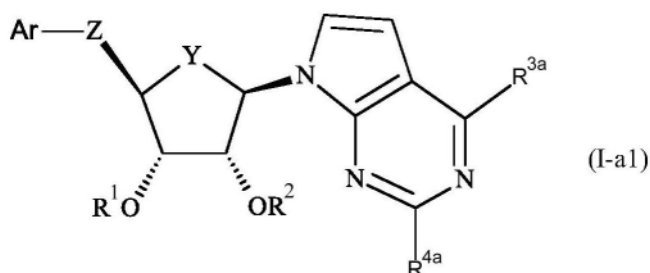
[1321] 其中Ar在由 α 表示的位置上被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-NHR^{10d}$ 、 $-NR^{10c}R^{10d}$;并且

[1322] 其中Ar在由 β 表示的位置上任选地被卤素取代基取代;

[1323] R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或被一个 C_{3-6} 环烷基取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[1324] 在一个实施例中,本发明涉及新颖的具有化学式(I-a1)的化合物

[1325]

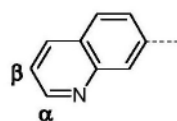


[1326] 其中

[1327] R^1 和 R^2 代表氢；[1328] R^{3a} 代表氢、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、或 $-OC_{1-4}$ 烷基；[1329] R^{7a} 代表氢；[1330] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基；[1331] Z代表 $-CH_2CH_2-$ ；[1332] Y代表 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CF_2-$ ；特别是 $-CH_2-$ ；[1333] R^{4a} 代表氢；并且

[1334] Ar代表

[1335]



[1336] 其中Ar在由 α 表示的位置上被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成: -

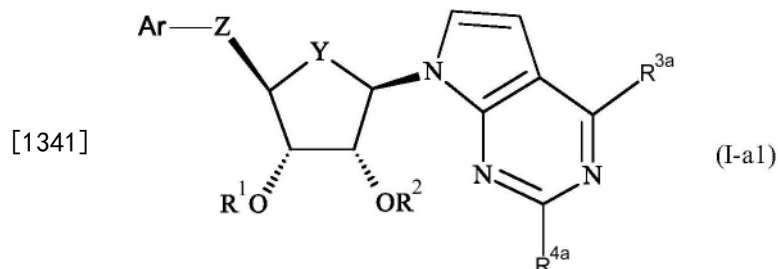
NH_2 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10d}$ 、 $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ；并且

[1337] 其中Ar在由 β 表示的位置上任选地被卤素取代基取代；

[1338] R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被一个 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-4} 烷基；

[1339] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1340] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式 (I-a1) 的化合物



[1342] 其中

[1343] R^1 和 R^2 代表氢；

[1344] R^{3a} 代表氢、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、或 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基；

[1345] R^{7a} 代表氢；

[1346] R^{7b} 代表氢或 C_{1-4} 烷基；

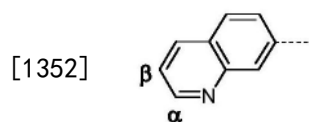
[1347] Z代表 $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

[1348] R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢；X代表 $-\text{O}-$ ；

[1349] Y代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CF}_2-$ ；特别是 $-\text{CH}_2-$

[1350] R^{4a} 代表氢；并且

[1351] Ar代表



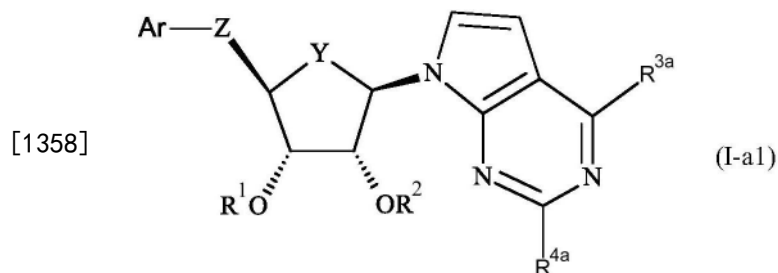
[1353] 其中Ar在由 α 表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHR}^{10d}$ 、 $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ ；并且

[1354] 其中Ar在由 β 表示的位置上任选地被卤素取代基取代；

[1355] R^{10c} 和 R^{10d} 各自独立地代表被一个、两个或三个卤素取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被一个 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-4} 烷基；

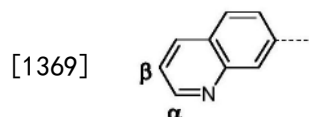
[1356] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1357] 在一个实施例中，本发明涉及新颖的具有化学式 (I-a1) 的化合物



[1359] 其中

- [1360] R^1 和 R^2 代表氢；
 [1361] R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；
 [1362] R^{7a} 代表氢；
 [1363] R^{7b} 代表氢；
 [1364] Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；
 [1365] R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢；X代表 $-O-$ ；
 [1366] Y代表 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；
 [1367] R^{4a} 代表氢；并且
 [1368] Ar代表



- [1370] 其中Ar在由 α 表示的位置上任选地被 $-NH_2$ 取代；并且
 [1371] 其中Ar在由 β 表示的位置上任选地被卤素取代基、特别是溴取代；
 [1372] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。
 [1373] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。
 [1374] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；
 [1375] R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢；
 [1376] X代表 $-O-$ 。
 [1377] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；
 [1378] R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢；
 [1379] X代表 $-O-$ ；
 [1380] Het代表(a-1)。
 [1381] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组，其中 Z代表 $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；
 [1382] R^{5a} 和 R^{5b} 代表氢；
 [1383] X代表 $-O-$ ；
 [1384] Het代表(a-1)；
 [1385] R^{3a} 代表 $-NR^{7a}R^{7b}$ ；
 [1386] R^{7a} 代表氢；
 [1387] R^{7b} 代表氢。
 [1388] 在一个实施例中，本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式(I)的

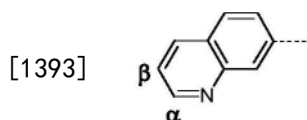
化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中X 代表-O-。

[1389] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Z代表-X-CR^{5a}R^{5b}-或-CH₂CH₂-;

[1390] R^{5a}和R^{5b}代表氢;

[1391] X代表-O-;

[1392] Ar代表



[1394] 其中Ar在由α表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-NHR^{10d};并且

[1395] 其中Ar在由β表示的位置上任选地被选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素和CF₃;

[1396] 然而其条件是Ar在由α或β表示的至少一个位置上被取代;

[1397] Het代表(a-1);

[1398] R^{3a}代表-NR^{7a}R^{7b};

[1399] R^{7a}代表氢;

[1400] R^{7b}代表氢。

[1401] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 Het代表(a-1);

[1402] R^{3a}代表-NR^{7a}R^{7b};

[1403] R^{7a}代表氢;

[1404] R^{7b}代表氢。

[1405] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}和R^{3e}代表-NR^{7a}R^{7b};

[1406] R^{7a}代表氢;

[1407] R^{7b}代表氢、C₃₋₆环烷基、或C₁₋₄烷基。

[1408] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}和R^{3e}代表-NR^{7a}R^{7b};

[1409] R^{7a}代表氢;

[1410] R^{7b}代表氢。

[1411] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中 R¹¹代表氢、C₁₋₄烷基、或被一个选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:-OH、-O-C₁₋₄烷基、R₂、-NH₂、-NH-C₁₋₄烷基、和-N(C₁₋₄烷基)₂;并且

[1412] R^{10c}和R^{10d}各自独立地代表C₃₋₆环烷基;R¹⁴;C₃₋₆环烷基被一个、两个或三个各自独立

地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;被一个、两个或三个各自独立地选自下组的取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由以下各项组成:卤素、-OH和-O-C₁₋₄烷基;或者被选自下组的一个取代基取代的C₁₋₄烷基,该组由C₃₋₆环烷基和R¹⁴组成。

[1413] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所述的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物或其任何子组,其中Y代表-CH₂-;并且Z代表-CH₂CH₂-。

[1414] 在一个实施例中,本发明涉及如在通用反应方案中定义的具有化学式(I)的子组。

[1415] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物选自下组,该组由化合物2和 58组成。

[1416] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物选自下组,该组由化合物2和 80组成。

[1417] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物选自下组,该组由以下化合物组成:74、75、76、77、78、79、80和81。

[1418] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物选自下组,该组由以下化合物组成:2、58、74、75、76、77、78、79、80、81、154、159、235、240和 247。

[1419] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物选自下组,该组由以下化合物组成:2和 58,

[1420] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1421] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物选自下组,该组由以下化合物组成:2和 80,

[1422] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1423] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物选自下组,该组由以下化合物组成:74、75、76、77、78、79、80和81,

[1424] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1425] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物选自下组,该组由以下化合物组成:2、58、74、75、76、77、78、79、80、81、154、159、235、240和 247

[1426] 及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1427] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物选自下组,该组由以下各项组成:任何示例性化合物,

[1428] 及其游离碱、药学上可接受的加成盐以及溶剂化物。

[1429] 以上指示的实施例的所有可能组合都视为包涵在本发明的范围内。

[1430] 制备方法

[1431] 在本节中,与所有其他节中一样,除非语境另外说明,化学式(I)的提及还包括如在此所定义的所有其他的子组及其实例。

[1432] 具有化学式(I)的化合物的一些典型实例的一般制备在下文以及在具体实例中进行了描述,并且通常制备自可商购的或通过本领域的普通技术人员常用的标准合成工艺制备的起始材料。以下方案仅意在代表本发明的实例并且决不意在是本发明的限制。

[1433] 可替代地,还可以通过将如在下面的通用方案中所描述的类似反应试验方案与有机化学领域的普通技术人员常用的标准合成工艺组合来制备本发明的化合物。

[1434] 技术人员将认识到,在方案里所描述的反应中,可能需要保护在终产物中所希望

的反应性官能团,例如羟基、氨基、或羧基,以避免它们参与不希望的反应。可根据标准实践使用常规保护基团。这在具体的实例中进行说明。技术人员将认识到,在方案里所描述的反应中,在惰性气氛下进行反应或许是可取的或必要的,例如像在 N_2 气氛下,比如当NaH被用于反应中时。技术人员将清楚的是,可能需要在反应处理(指的是分离和纯化化学反应的一种或多种产物所必须的一系列操作,例如像淬灭、柱层析、萃取)前,冷却反应混合物。

[1435] 技术人员将认识到,在搅拌下加热该反应混合物可增加反应产出。在一些反应中,可使用微波加热替代常规的加热以缩短整个反应时间。

[1436] 技术人员将认识到,在下面的方案中展示的化学反应的另一种顺序也可以产生所希望的具有化学式(I)的化合物。

[1437] 技术人员将认识到,下面的方案中展示的中间体和化合物可以根据本领域技术人员熟知的方法被进一步官能化。

[1438] 技术人员将认识到,通过使用下面的方案中描述的相似合成方案可以制备更多的具有化学式(I)的化合物。

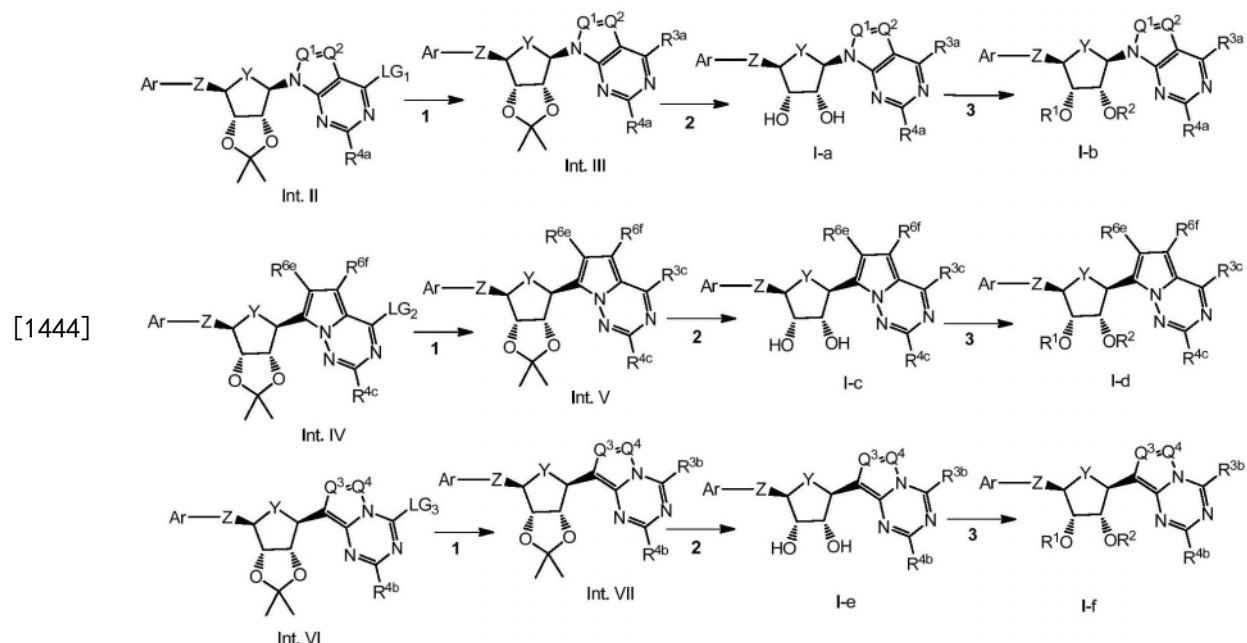
[1439] 在起始材料中的一种作为盐的形式可获得时,技术人员将认识到,需要首先用碱,例如像N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)处理该盐。

[1440] 所有变量都如以上提到的定义,除非另外指明或上下文中是明确的。

[1441] 本领域技术人员会理解,方案1至9中所描述的类似化学过程也可以被用于制备具有化学式(I)的化合物,其中Het代表一个二环芳香族杂环系统(a-4)或(a-5)。一些典型的实例在具体实例中进行了展示。此外,此信息可以与有机化学领域的普通技术人员常用的标准合成方法组合以获得更多的具有化学式(I)的化合物,其中Het代表(a-4)或(a-5)。

[1442] 通常,具有化学式(I)的化合物可以根据方案1来制备:

[1443] 通用方案1



[1445] 在方案1中,‘LG₁’被定义为一种合适的离去基团,例如像卤素;‘LG₂’被定义为一种合适的离去基团,例如像卤素或-SCH₃。‘LG₃’被定义为一种离去基团,例如像卤素和-SCH₃。方案1中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

[1446] 在方案1中,下列反应条件通常适用:

[1447] 1:取决于 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 的定义,有不同反应条件组:

[1448] 1a:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为卤素时,步骤1可省去。

[1449] 1b:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 $NR^{7a}R^{7b}$ 时,在具有化学式 $HNR^{7a}R^{7b}$ 的合适的胺和合适的溶剂例如像 H_2O 、 $MeOH$ 或 $EtOH$ 的存在下,在合适的温度(例如像通常在微波条件下或使用高压釜来加热的 $100^{\circ}C$ - $130^{\circ}C$ 之间)下。

[1450] 1c:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 $-O-C_{1-4}$ 烷基时,在合适的 $HO-C_{1-4}$ 烷基,合适的碱例如像 NaH 、叔丁醇钾($tBuOK$),适合的溶剂例如像四氢呋喃(THF)的存在下,在合适的温度下。可替代地,在适合的 $HO-C_{1-4}$ 烷基作为溶剂和合适的酸例如像 HCl 的存在下。

[1451] 1d:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为氢时,在氢化条件下: H_2 气氛,在催化剂,例如像雷尼镍、 Pd/C (例如5wt%至10wt%)或 Pt/C (例如5wt%),在适合的溶剂例如像甲醇($MeOH$)、乙醇($EtOH$)或 THF 中的存在下;

[1452] 1e:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 C_{1-4} 烷基时,在合适的硼酸或其酯例如像甲基硼酸和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,以及在合适的溶剂混合物(例如像二噁烷/ H_2O ,比率5:1)中的合适的碱例如像 K_3PO_4 的存在下,在合适的温度例如像 $100^{\circ}C$ 下;

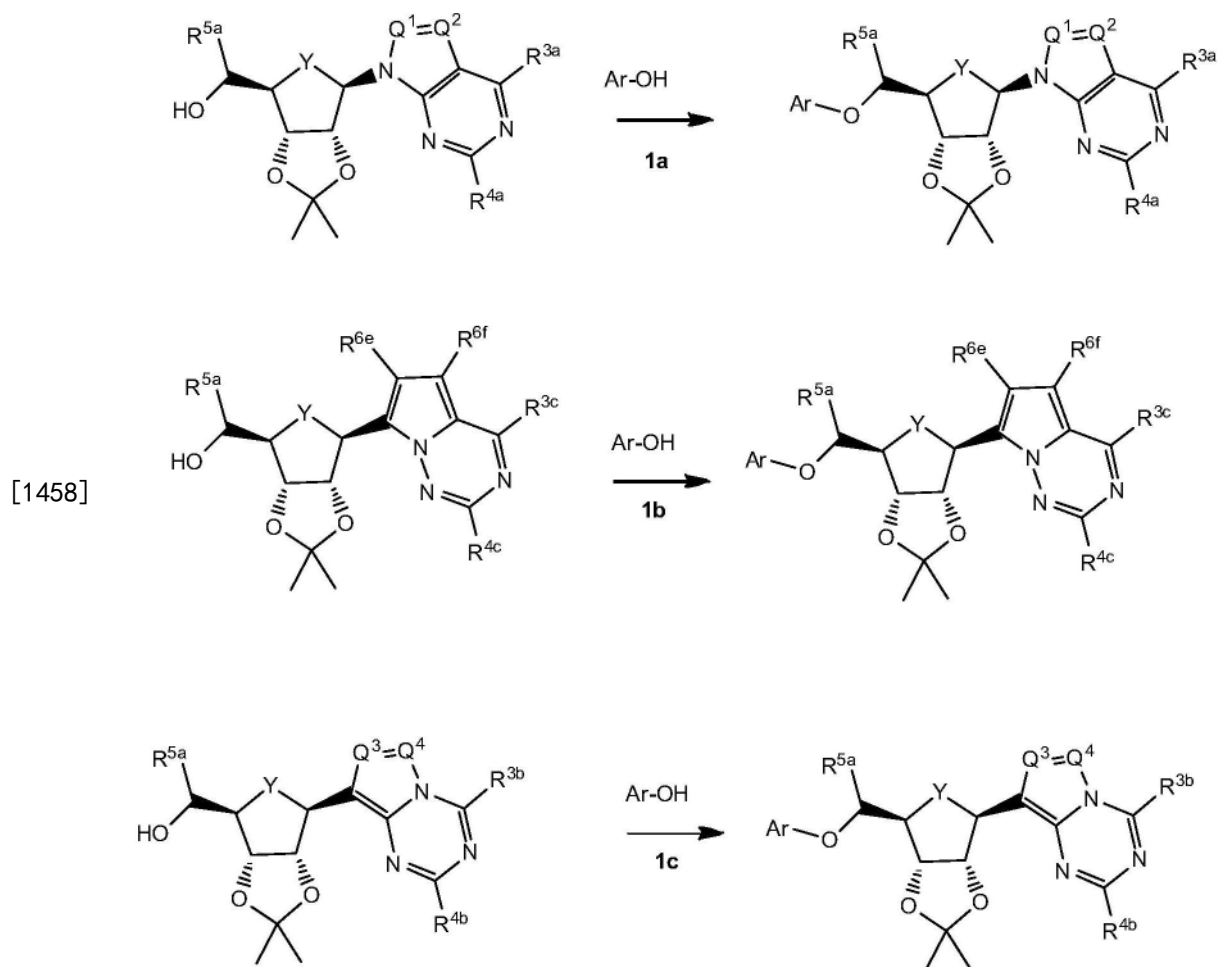
[1453] 2:在合适的酸,例如像在二噁烷中的4MHC1或在 $MeOH$ 中的4MHC1和适合的溶剂例如像 $MeOH$ 的存在下,在合适的温度例如像室温下;或者可替代地,在合适的温度下、在合适的酸例如像在二氯甲烷(DCM)中的三氟乙酸(TFA)的存在下,或者在合适的温度例如像室温下、在 THF 和水中的乙酸的存在下。

[1454] 3:在适合的、具有化学式 $(C_{1-4}烷基C=O)_2O$ 的酸酐和适合的溶剂例如像吡啶的存在下,在合适的温度下。当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 NH_2 时, $(C_{1-4}烷基C=O)_2O$ 可与 NH_2 发生反应以获得 $N(C_{1-4}烷基C=O)_2$ 中间体。这种中间体可以在一种合适的溶剂中转化为目标产物,例如像在 $MeOH$ 的存在下,在合适的温度下,例如像在微波条件下或使用高压釜来加热的 $100^{\circ}C$ - $130^{\circ}C$ 。该反应可以受益于酸的存在,例如 HCl 或 C_{1-4} 烷基 CO_2H 。

[1455] 方案1中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如以下通用方案所描述的方法制备。

[1456] 通用方案2a

[1457] 通常,具有化学式III、V和VII的中间体(其中Z代表 $-O-CHR^{5a}-$)可以根据方案2a来制备。方案2a中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。技术人员将认识到,当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 $-NH_2$ 或 $-NHR^{7b}$ 时,是需要适合的保护基的;



[1459] 在方案2a中,下列反应条件适用:

[1460] 1:三信反应: 1a:在以 PPh_3 -聚合物为载体的偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)或偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或双(1,1-二甲基乙基)-偶氮二甲酸酯(DBAD)存在下,在适合的溶剂(例如像无水THF)中,在合适的温度例如像室温下。

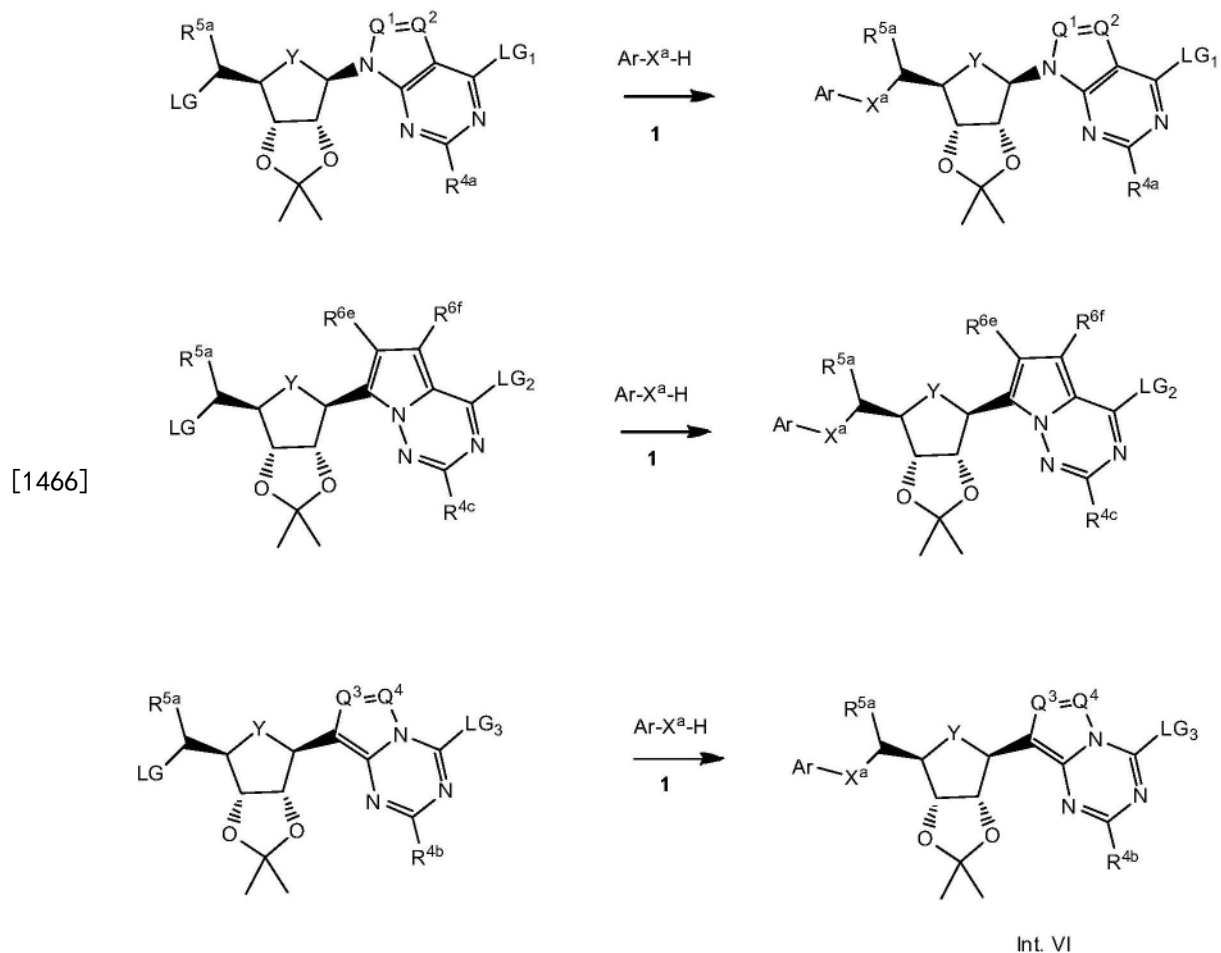
[1461] 1b:在三苯基膦(PPh_3)、DIAD或DEAD的存在下,在合适的溶剂例如像无水 THF中,在合适的温度例如像室温下。

[1462] 1c:在氰基亚甲基三丁基膦(CMBP)或氰基亚甲基三甲基膦(CMMP)的存在下,在一种合适的溶剂例如像无水甲苯中,在合适的温度例如像 80°C 下。

[1463] 方案2a中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如以下通用方案所描述的方法制备。技术人员将认识到,当 R^{5a} 为 C_{1-4} 烷基时,不同异构体可以通过使用反相高效液相层析(RP-HPLC)或超临界流体层析(SFC)来互相分隔开。

[1464] 通用方案2b

[1465] 具有化学式II、IV和VI的中间体(其中Z代表 $-\text{X}^a-\text{CHR}^{5a}-$)可以根据通用方案2b来制备。在方案2b中,‘ X^a ’被定义为O或S; ‘ LG_1 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素、甲磺酸(MsO)或甲苯磺酸盐(TosO),优选 TosO 。‘ LG_1 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素; ‘ LG_2 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素或 $-\text{SCH}_3$ 。‘ LG_3 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素或 $-\text{SCH}_3$ 。方案2b 中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。



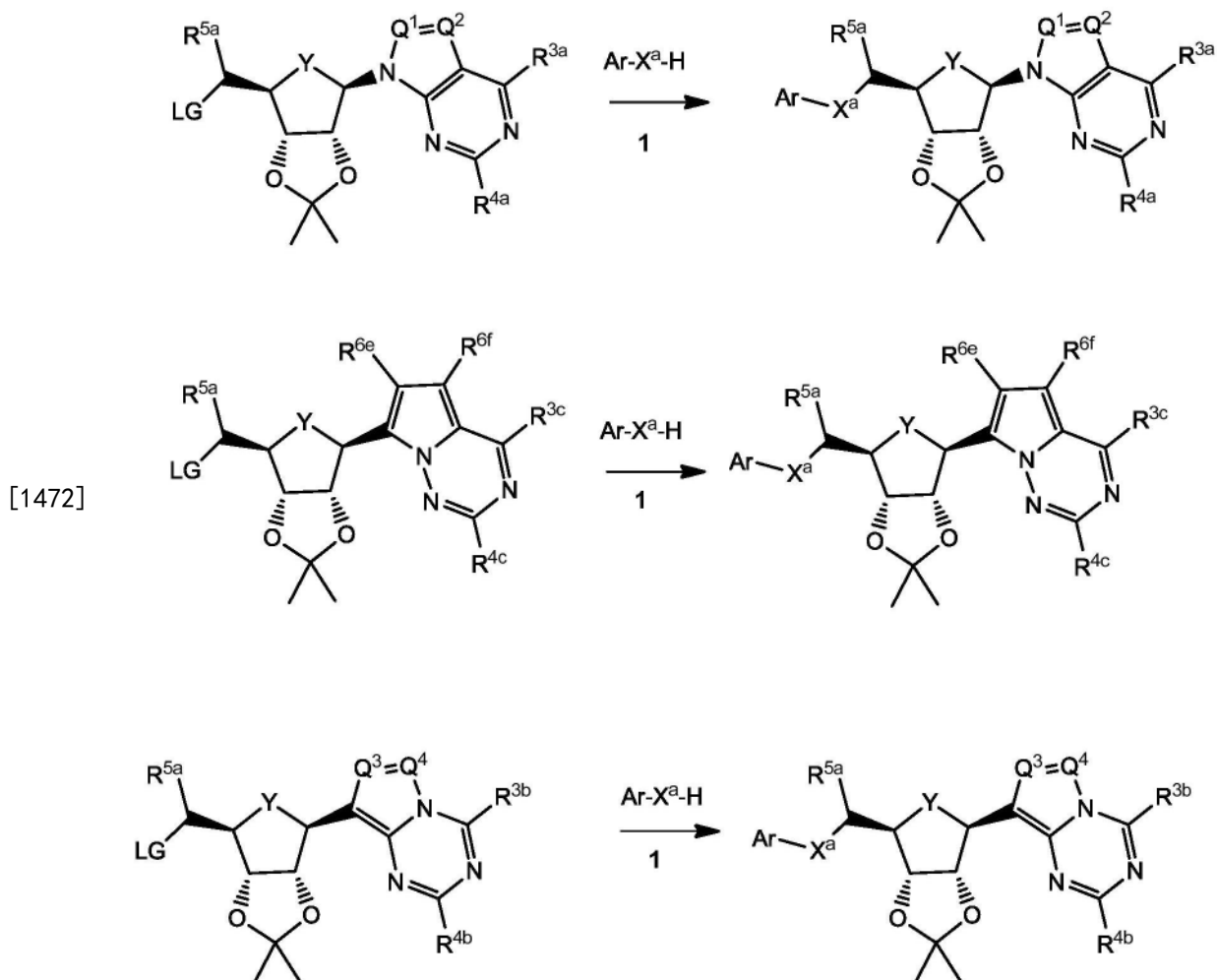
[1467] 在方案2b中,下列反应条件适用:

[1468] 1: 在碱基例如像 K_2CO_3 、三乙胺(Et_3N)或DIPEA的存在下,在合适的溶剂例如 CH_3CN 、DCM或N,N-二甲基乙酰胺(DMA)中。

[1469] 方案2b中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如以下通用方案所描述的方法制备。技术人员将认识到,当 R^{5a} 为 C_{1-4} 烷基时,不同异构体可以通过使用反相高效液相层析(RP-HPLC)或超临界流体层析(SFC)来互相分隔开。

[1470] 通用方案2c

[1471] 具有化学式III、V和VII的中间体(其中Z代表 $-X^a-CHR^{5a}-$)可以根据方案2c来制备。在方案2c中,‘ X^a ’被定义为O或S。‘LG’被定义为一种离去基团,例如像卤素、MsO或TosO,优选TosO。方案2c中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。技术人员将认识到,当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 $-NH_2$ 或 $-NHR^{7b}$ 时,需要一种适合的保护基。



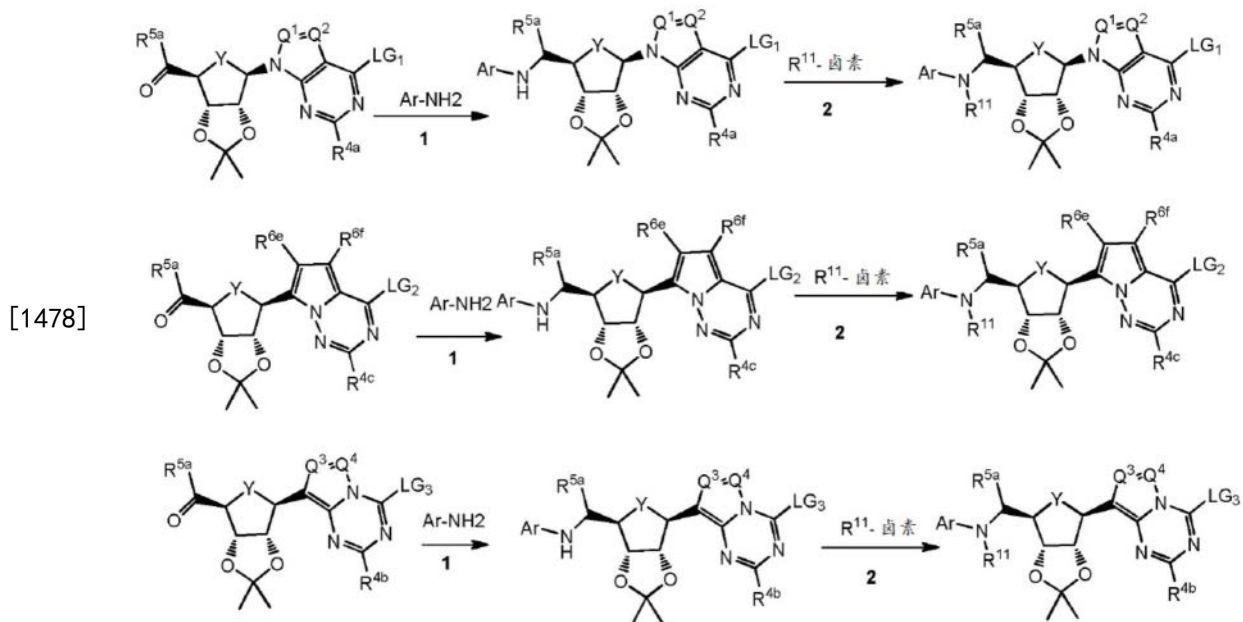
[1473] 在方案2c中,下列反应条件适用:

[1474] 1: 在一种碱基例如像K₂CO₃、Et₃N或DIPEA的存在下,在一种合适的溶剂例如CH₃CN、DCM或N,N-二甲基乙酰胺(DMA)中。

[1475] 方案2c中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如以下通用方案所描述的方法制备。技术人员将认识到,当R^{5a}为C₁₋₄烷基时,不同异构体可以通过使用反相高效液相层析(RP-HPLC)或超临界流体层析(SFC)来互相分隔开。

[1476] 通用方案3

[1477] 通常,中间体(其中Z代表-X-CHR^{5a}-,并且其中X代表-NH-或-NR¹¹-)可以根据方案3来制备。在方案3中,‘LG₁’被定义为一种离去基团例如像卤素;‘LG₂’被定义为一种离去基团例如像卤素或-SCH₃。‘LG₃’被定义为一种离去基团,例如像卤素或-SCH₃。方案3中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。



[1479] 在方案3中,下列反应条件适用:

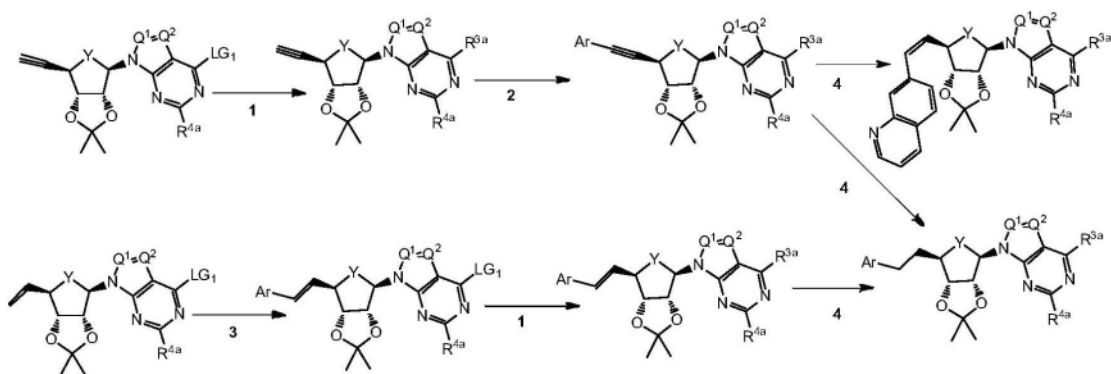
[1480] 1:在合适的还原剂,例如像三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaBH}(\text{AcO})_3$)和合适的溶剂例如像DCM的存在下,在合适的温度例如像室温下;或者可替代地,在 NaBH_3CN 和合适的溶剂例如像MeOH存在的条件下,在合适的温度下,例如像室温和 50°C 之间。

[1481] 2:在合适的碱例如像NaH和合适的溶剂例如像无水THF、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、DMA的存在下,在合适的温度下例如像室温和 50°C 之间。

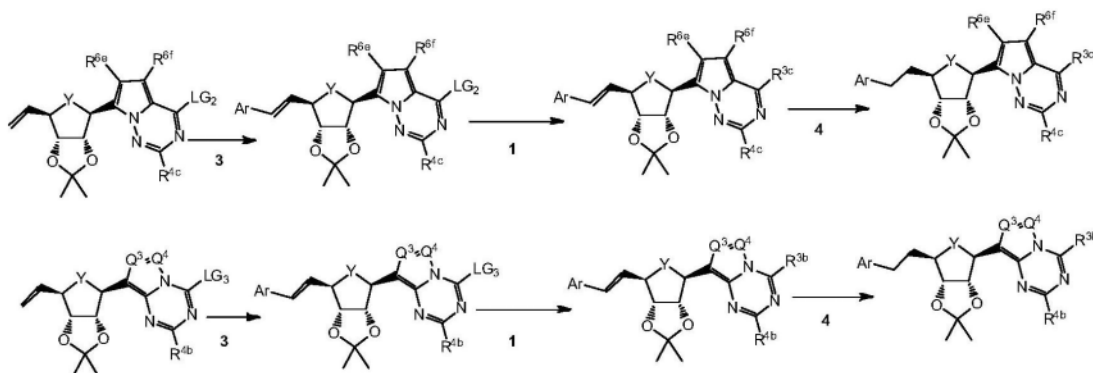
[1482] 方案3中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所描述的方法制备。技术人员将认识到,当 R^{5a} 为 C_{1-4} 烷基时,不同异构体可以通过使用反相高效液相层析(RP-HPLC)或超临界流体层析(SFC)来互相分隔开。

[1483] 通用方案4

[1484] 通常,中间体(其中Z代表 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)可以根据方案4来制备。在方案4中,‘ LG_1 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素;‘ LG_2 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素或 $-\text{SCH}_3$ 。‘ LG_3 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素或 $-\text{SCH}_3$ 。方案4中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。



[1485]



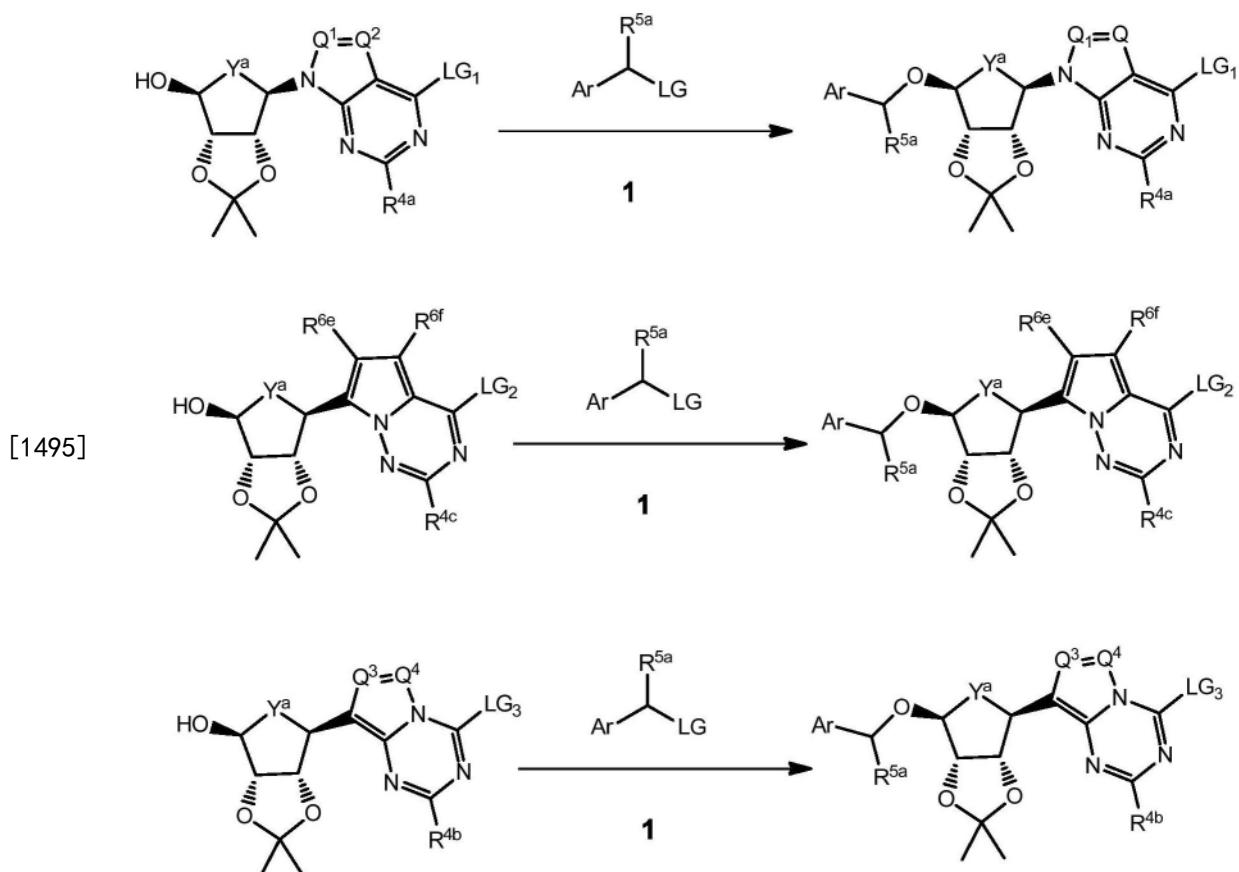
[1486] 在方案4中,下列反应条件适用:

[1487] 1:在合适的胺,例如 $\text{HNR}'\text{R}''$ 或 NaOR' 和合适的溶剂例如像 H_2O 、 MeOH 或 EtOH 的存在下,在合适的温度下,例如像在微波条件下或使用高压釜来加热的 100°C - 130°C 之间。[1488] 2:在合适的催化剂,例如双(三苯基膦)二氯化钯(II)和碘化亚铜(I)的存在下,在合适的溶剂中,例如2-甲基四氢呋喃和合适的碱例如像三乙胺,在合适的温度下,例如像 80°C 。[1489] 3:在合适的盐例如像氯化四乙铵(Et_4NCl)和合适的溶剂例如像DMF以及合适的碱例如像DIPEA和钯催化剂例如像 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (乙酸钯(II))的存在下,在合适的温度下例如像 100°C 。[1490] 4:在 H_2 气氛下,且在催化剂例如像 Pd/C (例如5wt%或10wt%)的存在下,在溶剂例如像 MeOH 中。

[1491] 方案4中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所描述的方法制备。

[1492] 通用方案5

[1493] 通常,中间体(其中Y代表 CH_2 或 CF_2 ,此处被称作 Y^a ,并且其中Z代表 $-\text{CH}_2\text{O}-$)可以根据方案5来制备。[1494] 在方案5中, ' LG_1 ' 被定义为一种离去基团,例如像卤素; ' LG_2 ' 被定义为一种离去基团,例如像卤素或 $-\text{SCH}_3$ 。 ' LG_3 ' 被定义为一种离去基团,例如像卤素或 $-\text{SCH}_3$ 。方案5中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。

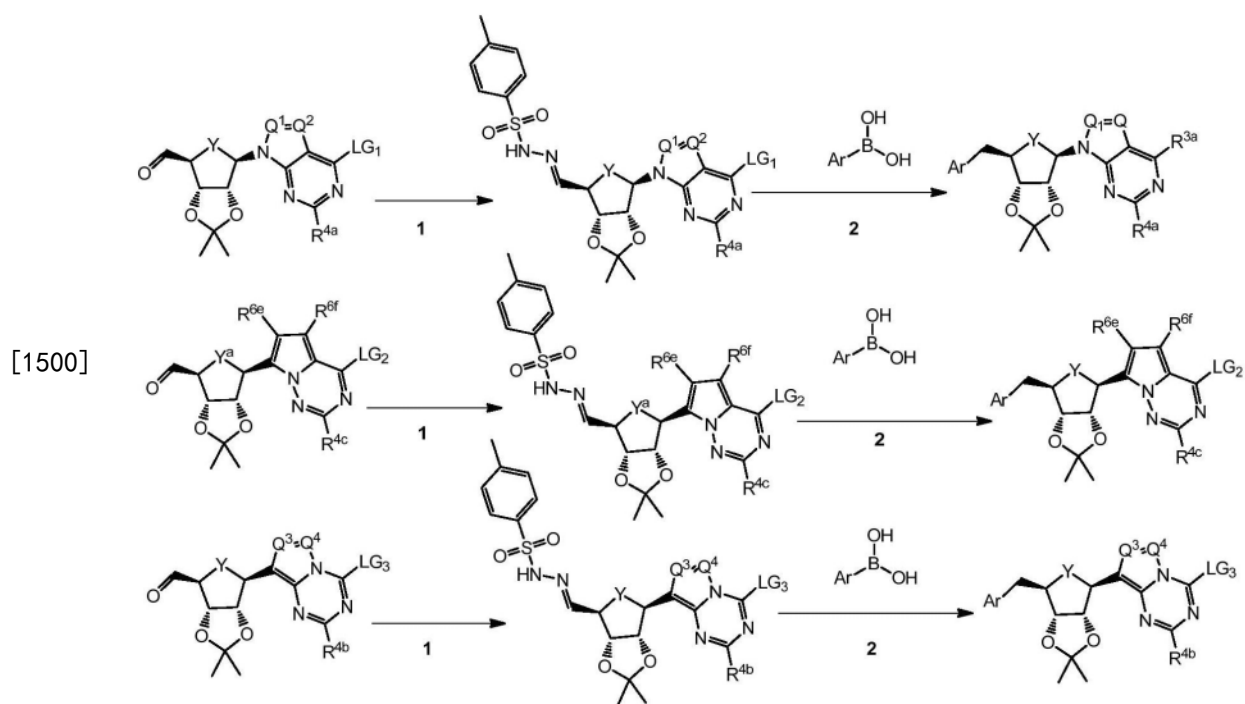


[1496] 在方案5中,下列反应条件适用:

[1497] **1**: 在一种碱基例如像 K_2CO_3 、 Et_3N 或 DIPEA 的存在下, 在一种合适的溶剂例如 CH_3CN 、 DCM 或 N,N -二甲基乙酰胺 (DMA) 中。

[1498] 通用方案6

[1499] 通常, 中间体 (其中 Z 代表 $-\text{CH}_2-$) 可以根据方案6的方法来制备。在方案6中, ' LG_1 ' 被定义为一种离去基团, 例如像卤素; ' LG_2 ' 被定义为一种离去基团, 例如像卤素或 $-\text{SCH}_3$ 。' LG_3 ' 被定义为一种离去基团, 例如像卤素或 $-\text{SCH}_3$ 。方案6中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。



[1501] 在方案6中,下列反应条件适用:

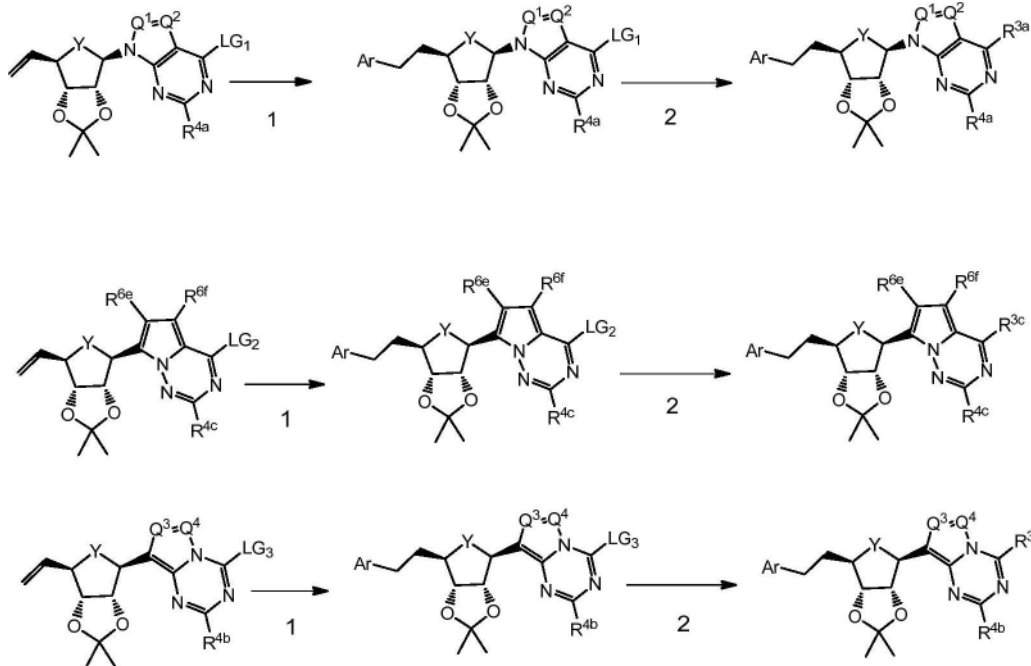
[1502] 1:在甲苯磺酰基酰肼和合适的溶剂例如像MeOH、EtOH或DCM的存在下,在合适的温度例如像室温下。

[1503] 2:在硼酸和合适的碱例如像 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 以及一种合适的溶剂例如像1,4-二噁烷的存在下,在合适的温度例如像90℃下。

[1504] 方案6中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所描述的方法制备。

[1505] 通用方案7

[1506] 通常,中间体(其中Z代表 $-CH_2-CH_2-$)可以根据方案7的方法来制备。在方案7中,‘ LG_1 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素;‘ LG_2 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素或 $-SCH_3$ 。‘ LG_3 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素或 $-SCH_3$ 。方案7中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。



[1508] 在方案7中,下列反应条件通常适用:

[1509] 1:在第一个步骤中,在一种亚烷基前体和一种9-硼二环(3.3.1)壬烷(9-BBN)溶液0.5M在THF中的存在下,在氮气氛下,温度在室温和回流温度之间,反应时间在1至3小时之间。在第二个步骤中,在例如合适的Ar-溴化物或Ar-碘化物和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯钯(II)的存在下并且在合适的碱例如像磷酸三钾的存在下在合适的溶剂混合物例如像THF和水中,在50℃和回流温度之间的合适的温度下,在1至3小时之间的合适反应时间。

[1510] 2:取决于 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 的定义,有不同反应条件组:

[1511] 2a:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为卤素时,步骤1可省去。

[1512] 2b:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 $NR^{7a}R^{7b}$ 时,在具有化学式 $HNR^{7a}R^{7b}$ 的合适的胺和合适的溶剂例如像 H_2O 、MeOH或EtOH的存在下,在合适的温度(例如像通常在微波条件下或使用高压釜来加热的100℃-130℃之间)下。

[1513] 2c:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 $-O-C_{1-4}$ 烷基时,在合适的 $HO-C_{1-4}$ 烷基,合适的碱例如像NaH、叔丁醇钾(tBuOK),适合的溶剂例如像四氢呋喃(THF)的存在下,在合适的温度下。可替代地,在适合的 $HO-C_{1-4}$ 烷基作为溶剂和合适的酸例如像HCl的存在下。

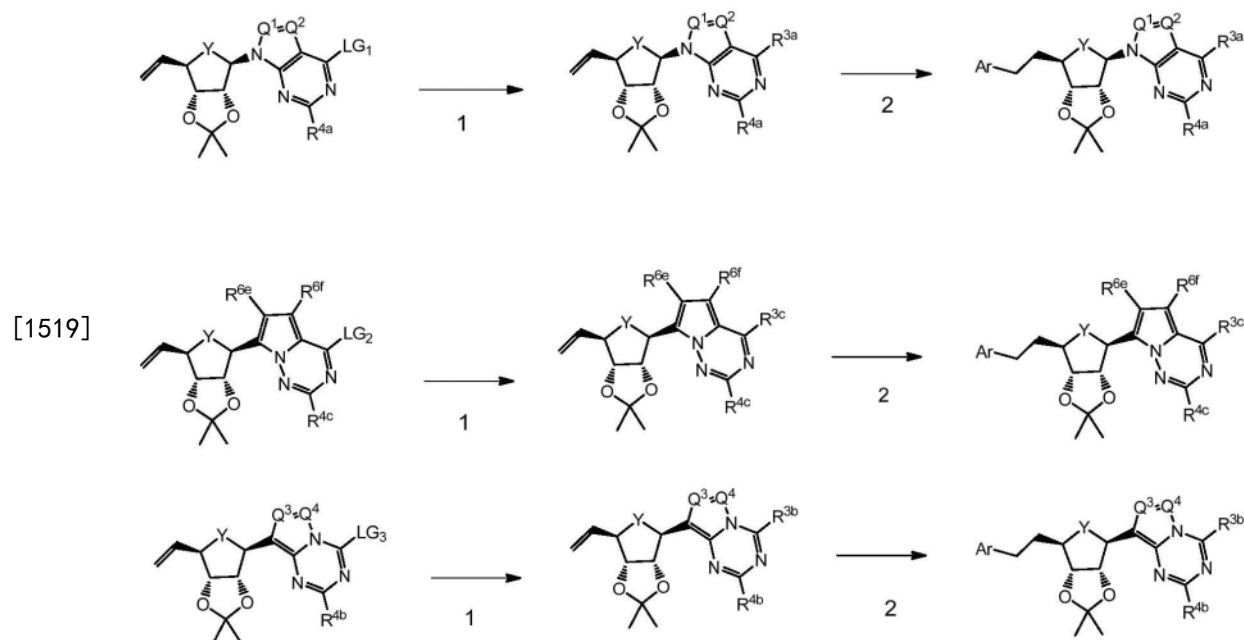
[1514] 2d:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为氢时,在氢化条件下: H_2 气氛,在催化剂,例如像雷尼镍、Pd/C(例如5wt%至10wt%)或Pt/C(例如5wt%),在适合的溶剂例如像甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)或THF中的存在下;

[1515] 2e:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 C_{1-4} 烷基时,在合适的硼酸或其酯例如像甲基硼酸和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,以及在合适的溶剂混合物(例如像二噁烷/ H_2O ,比率5:1)中的合适的碱例如像 K_3PO_4 中的存在下,在合适的温度例如像100℃下。

[1516] 方案7中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所描述的方法制备。

[1517] 通用方案8

[1518] 通常,中间体(其中Z代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)可以根据方案8的方法来制备。在方案8中,‘ LG_1 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素;‘ LG_2 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素或 $-\text{SCH}_3$ 。‘ LG_3 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素或 $-\text{SCH}_3$ 。方案8中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。



[1520] 在方案8中,下列反应条件通常适用:

[1521] 1:取决于 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 的定义,有不同反应条件组:

[1522] 1a:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为卤素时,步骤1可省去。

[1523] 1b:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 $\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 时,在具有化学式 $\text{HNR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 的合适的胺和合适的溶剂例如像 H_2O 、 MeOH 或 EtOH 的存在下,在合适的温度(例如像通常在微波条件下或使用高压釜来加热的 100°C - 130°C 之间)下。

[1524] 1c:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基时,在合适的 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基,合适的碱例如像 NaH 、叔丁醇钾(tBuOK),适合的溶剂例如像四氢呋喃(THF)的存在下,在合适的温度下。可替代地,在适合的 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基作为溶剂和合适的酸例如像 HCl 的存在下。

[1525] 1d:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为氢时,在氢化条件下: H_2 气氛,在催化剂,例如像雷尼镍、 Pd/C (例如5wt%至10wt%)或 Pt/C (例如5wt%),在适合的溶剂例如像甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)或 THF 中的存在下;

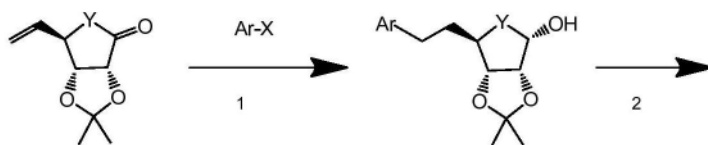
[1526] 1e:当 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 为 C_{1-4} 烷基时,在合适的硼酸或其酯类例如像甲基硼酸和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,以及在合适的溶剂混合物(例如像二噁烷/ H_2O 比率5:1)中的合适的碱例如像 K_3PO_4 的存在下,在合适的温度例如像 100°C 下;

[1527] 2:在第一个步骤中,在一种亚烷基前体和一种9-BBN溶剂0.5M在 THF 中的存在,在氮气氛下,温度在室温和回流温度之间,反应时间在1至3小时之间。在第二个步骤中,在合适的(het)芳基溴化物或(het)芳基碘化物和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)的存在下并且在合适的碱例如像磷酸三钾在合适的溶剂混合物例如像 THF 和水中的存在下,在 50°C 和回流温度之间的合适的温度下,合适的反应时间在1至3小时之间。

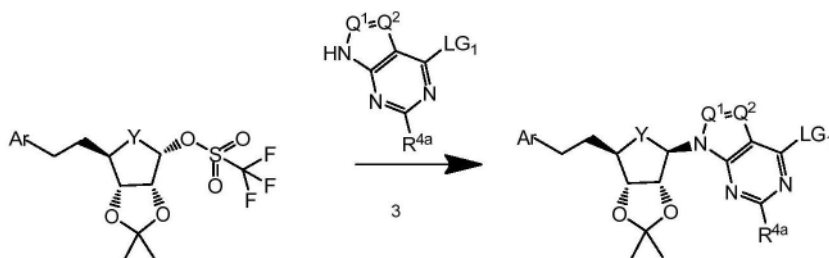
[1528] 方案8中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所描述的方法制备。

[1529] 通用方案9

[1530] 通常,如在方案9中所示的中间体(其中Z代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)可以根据方案9来制备。在方案9中,‘ LG_1 ’被定义为一种离去基团,例如像卤素。方案9中的所有其他变量都根据本发明的范围进行定义。



[1531]



[1532] 1:在第一个步骤中,在一种亚烷基前体和一种9-BBN溶剂0.5M在THF中的存在,在氮气氛下,温度在室温和回流温度之间,反应时间在1至3小时之间。在第二个步骤中,在例如合适的Ar-溴化物或Ar-碘化物(X分别是Br或I)和合适的催化剂例如像1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II)的存在下并且在合适的碱例如像磷酸三钾在合适的溶剂混合物例如像THF和水中的存在下,在50℃和回流温度之间的合适的温度下,合适的反应时间在1至3小时之间。

[1533] 2:在三氟甲磺酸酐和合适的碱例如像吡啶在合适的溶剂例如像DCM中的存在下,在合适的温度例如0℃下,在 N_2 的惰性气氛下。

[1534] 3:在合适的碱例如像 Cs_2CO_3 的存在下在合适的溶剂例如像DMF中,在合适的温度例如室温下,在 N_2 的惰性气氛下。

[1535] 方案9中的起始材料是可商购的或可以通过对于本领域技术人员显而易见的标准手段或如具体实验部分所描述的方法制备。

[1536] 在所有这些制备中,这些反应产物可以从反应介质分离并且,必要时,进一步根据本领域普遍已知的方法进行纯化,诸如例如,萃取、结晶、研磨及层析。

[1537] 具有化学式(I)的化合物的手性纯的形式形成了一种优选的化合物组。因此该中间体的手性纯的形式和它们的盐形式在制备手性纯的具有化学式(I)的化合物中是特别有用的。中间体的对映异构混合物在制备具有相应构型的具有化学式(I)的化合物的制备中也是有用的。

[1538] 药理学

[1539] 已经发现本发明的化合物可抑制PRMT5活性。

[1540] 具体地说,本发明的化合物结合至PRMT5酶,并且与天然底物SAM(S-腺苷基-L-甲硫氨酸)相竞争,以抑制这种酶。

[1541] 因此预期本发明的化合物及其药物组合物可以用于治疗或预防、尤其用于治疗例

如代谢紊乱、自体免疫疾病、癌症、炎性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、胰腺炎、多器官衰竭、肾病、血小板聚集、精子运动、移植排斥、移植物排斥、肺损伤等的疾病。

[1542] 具体地说,本发明的化合物及其药物组合物可以用于治疗或预防、尤其用于治疗例如变态反应、哮喘、造血系统癌、肺癌、前列腺癌、黑色素瘤、代谢紊乱、糖尿病、肥胖症、血液紊乱、镰状细胞贫血等的疾病。

[1543] 本发明的化合物及其药物组合物可以用于治疗或预防、尤其用于治疗例如一种增生性病症,例如自身免疫病、癌症、良性赘生物、或炎性疾病等的疾病。

[1544] 本发明的化合物及其药物组合物可以用于治疗或预防、尤其用于治疗如下疾病,例如代谢紊乱,包括糖尿病、肥胖症;一种增生性病症,包括癌症、造血系统癌、肺癌、前列腺癌、黑色素瘤、或胰腺癌;血液紊乱;血红蛋白病;镰状细胞贫血; β -地中海贫血症,炎性疾病,和自身免疫病例如风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome),腹泻、胃食管反流病等等。

[1545] 在一些实施例中,通过一种提供的化合物进行的PRMT5抑制在治疗或预防、尤其是治疗以下非限制性癌症列表中可以是有益的:乳癌、肺癌、食道癌、膀胱癌、造血系统癌、淋巴瘤、成神经管细胞瘤、直肠腺癌、结肠腺癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、腺样囊性癌、肺腺癌、头颈部鳞状细胞癌、脑癌、肝细胞癌、肾细胞癌、黑素瘤、少突神经胶质瘤、卵巢透明细胞癌以及卵巢浆液性囊腺癌。

[1546] 可以被治疗或预防尤其是治疗的代谢紊乱的实例包括,但不限于糖尿病或肥胖。

[1547] 可以被治疗或预防尤其是治疗的血液紊乱的实例包括,但不限于血红蛋白病,例如镰状细胞疾病或 β -地中海贫血症。

[1548] 可以被治疗或预防尤其是治疗的癌症的实例包括,但不限于听神经瘤、腺癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤)、附件癌、良性单克隆性丙种球蛋白病、胆癌(例如,胆管癌)、膀胱癌、乳癌(例如,乳房腺癌、乳房乳头状癌、乳腺癌、乳房髓样癌)、脑癌(例如,脑膜瘤;成神经管细胞瘤)、支气管癌、类癌瘤、宫颈癌(例如宫颈腺癌)、绒毛膜癌、脊索瘤、颅咽管瘤、结肠直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结肠直肠腺癌)、上皮癌、室管膜瘤、内皮肉瘤(例如,卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多发性特发性出血性肉瘤)、子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤)、食道癌(例如,食道腺癌、巴瑞特氏腺癌(Barrett's adenocarcinoma))、尤因肉瘤(Ewing sarcoma)、眼癌(例如,眼内黑素瘤、成视网膜细胞瘤)、家族性嗜酸性粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌(例如,胃腺癌)、胃肠道间质瘤(GIST)、头颈部癌(例如,头颈部鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌(OSCC)、咽喉癌(例如,喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌))、造血系统癌(例如,白血病如急性淋巴细胞性白血病(ALL)(例如,B-细胞ALL、T-细胞ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)(例如,B-细胞AML、T-细胞AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)(例如,B-细胞CML、T-细胞CML)以及慢性淋巴细胞性白血病(CLL)(例如,B-细胞CLL、T-细胞CLL);淋巴瘤如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B-细胞HL、T-细胞HL)以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B-细胞NHL 如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘带B-细胞淋巴瘤(例如,粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤、结节边缘带B-细胞淋巴瘤、脾边缘带B-细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B-细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、淋巴浆细胞淋巴瘤(即,“沃尔丹斯特伦巨球

蛋白血症(Waldenström'smacroglobulinemia)”)、毛细胞白血病(HCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B-成淋巴细胞性淋巴瘤以及原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;以及T-细胞NHL如前体T-成淋巴细胞性淋巴瘤/白血病、外周T-细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,皮肤T-细胞淋巴瘤(CTCL)(例如,蕈样真菌病(mycosis fungoides)、西泽里综合征(Sezary syndrome))、血管免疫母细胞性T-细胞淋巴瘤、结节外天然杀伤T-细胞淋巴瘤、肠病类型T-细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T-细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤);如上所描述的一种或多种白血病/淋巴瘤的混合物;以及多发性骨髓瘤(MM)、重链病(例如, α 链病、 γ 链病、 μ 链病)、成血管细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、免疫细胞淀粉样变性、肾癌(例如,肾母细胞瘤又称韦尔姆斯氏瘤(Wilms' tumor)、肾细胞癌)、肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞瘤)、肺癌(例如,支气管癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺鳞状细胞癌(SLC)、肺腺癌、路易斯肺癌(LCC)、肺神经内分泌肿瘤:典型的类癌、非典型的类癌、小细胞肺癌(SCLC)、以及大细胞神经内分泌癌)、平滑肌肉瘤(LMS)、肥大细胞增多症(例如,全身性肥大细胞增多症)、骨髓发育不良综合征(MDS)、间皮瘤、骨髓增生性疾病(MPD)(例如,真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)、特发性骨髓外化生(AMM)又称为骨髓纤维变性(MF)、慢性特发性骨髓纤维变性、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性嗜中性白血病(CNL)、嗜酸性白细胞增多综合征(HES))、成神经细胞瘤、神经纤维瘤(例如,1型或2型多发性神经纤维瘤(NF)、施旺细胞瘤病(schwannomatosis))、神经内分泌癌(例如,胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌瘤)、骨肉瘤、卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺癌)、乳头状腺癌、胰腺癌(例如,胰腺腺癌、管内乳头状粘液瘤(IPMN)、胰岛细胞肿瘤)、阴茎癌(例如,阴茎和阴囊佩吉特氏病(Paget's disease))、松果体瘤、原发性神经外胚层瘤(PNT)、前列腺癌(例如,前列腺腺癌)、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾液管癌、皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑素瘤、基底细胞癌(BCC))、小肠癌(例如,附件癌)、软组织肉瘤(例如,恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤)、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌(例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎性癌)、甲状腺癌(例如,甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌(PTC)、髓样甲状腺癌)、尿道癌、阴道癌以及外阴癌(例如,外阴佩吉特氏病)。

[1549] 可以被治疗或预防尤其是治疗的神经退行性疾病的实例包括,但不限于运动神经元疾病、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、皮克氏病、阿耳茨海默病、AIDS相关的痴呆、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、色素性视网膜炎、脊髓性肌萎缩症和小脑变性。

[1550] 可以被治疗或预防尤其是治疗的心血管疾病的实例包括,但不限于心脏肥大、再狭窄、动脉粥样硬化、和肾小球性肾炎。

[1551] 可以被治疗或预防尤其是治疗的炎性疾病包括,但不限于与以下各项相关的炎症:痤疮、贫血(例如,再生障碍性贫血、溶血性自身免疫性贫血)、鼻炎、哮喘、动脉炎(例如,多动脉炎、颞动脉炎、结节性动脉周围炎、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis))、关节炎(例如,结晶性关节炎、骨关节炎、牛皮癣性关节炎、痛风性关节炎、反应性关节炎、类风湿性关节炎以及莱特氏关节炎(Reiter's arthritis))、上呼吸道疾病、强直性脊柱炎、淀粉样变性、肌萎缩性侧索硬化、自身免疫性疾病、过敏症或过敏反应、动脉粥样硬化、支气管炎、粘液囊炎、慢性前列腺炎、结膜炎、恰加斯病(Chagas disease)、慢性阻塞性肺病、憩室炎、皮炎(ceratomyositis)、糖尿病(例如,I型糖尿病、2型糖尿病)、皮肤病状(例如,牛

皮癣、湿疹、过敏性反应、烧伤、皮炎、瘙痒(发痒))、子宫内膜异位、格-巴二氏综合征、感染、局部缺血性心脏病、川崎氏病(Kawasaki disease)、肾小球肾炎、牙龈炎、超敏反应、头痛(例如,偏头痛、紧张性头痛)、肠梗阻(例如,术后肠梗阻和脓毒症期间的肠梗阻)、特发性血小板减少性紫癜、间质性膀胱炎(疼痛性膀胱综合征)、胃肠道病症(例如,选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠道出血、嗜酸性胃肠道病症(例如,嗜酸性食道炎、嗜酸性胃炎、嗜酸性胃肠炎、嗜酸性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管返流疾病(GORD或其同义词GERD)、炎性肠病(IBD)(例如,克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、局部缺血性结肠炎、改道性结肠炎(diversion colitis)、白塞氏综合征(Behcet's syndrome)、未确定型结肠炎)以及炎性肠综合征(IBS))、狼疮、硬斑病、重症肌无力、心肌缺血、多发性硬化、肾病综合征、寻常天疱疮、恶性贫血(pernicious anaemia)、消化性溃疡、多肌炎、原发性胆汁性肝硬变、与脑病症相关的神经炎症(例如,帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease)以及阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease))、前列腺炎、与颅放射性损伤相关的慢性炎症、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、局限性肠炎、风湿热、系统性红斑狼疮、硬皮病、硬化症(scleroderma)、类肉瘤病、脊柱关节病、斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、甲状腺炎、移植排斥、腱炎、外伤或损伤(例如,冻疮、化学刺激物、毒素、疤痕、烧伤、身体受伤)、血管炎、白癣以及韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。

[1552] 具体地说,该炎性疾病是一种急性炎性疾病(例如,由感染引起的炎症)。具体地说,该炎性疾病是一种慢性炎性疾病(例如,由哮喘、关节炎和炎性肠病引起的病状)。这些化合物还可以在治疗与外伤和非炎性肌痛相关的炎症中是有用的。这些化合物还可以在治疗与癌症相关的炎症中是有用的。

[1553] 可以被治疗或预防尤其是治疗的自身免疫性疾病包括,但不限于关节炎(包括类风湿性关节炎、脊柱关节病、痛风性关节炎、退化性关节疾病如骨关节炎、系统性红斑狼疮、斯耶格伦氏综合征、强直性脊柱炎、未分化脊柱炎、白塞氏病、溶血性自身免疫性贫血、肌萎缩性侧索硬化、淀粉样变性、多发性硬化、急性痛肩、牛皮癣性和青少年性关节炎)、哮喘、动脉粥样硬化、骨质疏松症、支气管炎、腱炎、粘液囊炎、皮肤病状(例如,牛皮癣、湿疹、过敏性反应、烧伤、皮炎、瘙痒(发痒))、遗尿、嗜酸细胞性疾病、胃肠道病症(例如,选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠道出血、嗜酸性胃肠道病症(例如,嗜酸性食道炎、嗜酸性胃炎、嗜酸性胃肠炎、嗜酸性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管返流疾病(GORD或其同义词GERD)、炎性肠病(IBD)(例如,克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、局部缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞氏综合征、不确定型结肠炎)和炎性肠综合征(IBS))以及通过胃动力促进剂改善的病症(例如,肠梗阻、术后肠梗阻和脓毒症期间的肠梗阻;食物不耐症和食物过敏症以及其他功能性肠病,如非溃疡性消化不良(NUD)和非心源性胸痛(NCCP,包括肋-软骨炎))。

[1554] 在一个具体的实施例中,一种提供的化合物在体细胞重新编程中可以是有益的,如将体细胞重新编程成干细胞。在一个具体的实施例中,一种提供的化合物在生殖细胞发育中可以是有益的,并且因此设想在生殖技术和再生医学的领域中是有益的。

[1555] 其他可以被治疗或预防尤其是治疗的疾病包括,但不限于缺血性损伤相关性心肌梗死、免疫性疾病、中风、心律失常、毒素诱发性或酒精相关性肝病、阿司匹林敏感的鼻窦

炎、囊性纤维化、癌痛、和血液病,例如慢性贫血和再生障碍性贫血。

[1556] 本发明的化合物还可以具有使肿瘤细胞对放疗和化疗敏感的治疗应用。

[1557] 因此本发明的化合物可以被用作“放射增敏剂”和/或“化疗增敏剂”,或者可以与另外的“放射增敏剂”和/或“化疗增敏剂”组合给予。

[1558] 如在此使用的,术语“放射增敏剂”是指一种分子,优选低分子量的分子,当以治疗有效量给予动物时可提高细胞对电离辐射的敏感性和/或提高可用电离辐射治疗的疾病的疗效。

[1559] 如在此使用的,术语“化疗增敏剂”是指一种分子,优选低分子量的分子,当以治疗有效量给予动物时可提高细胞对化学疗法的敏感性和/或提高可用化学药物治疗的疾病的疗效。

[1560] 文献中提出了几种放射增敏剂的作用模式的机制,包括:乏氧细胞放射增敏剂(例如,2-硝基咪唑化合物、和苯并三嗪二氧化物)模拟氧或可替代地表现为缺氧状态下的生物还原剂;非乏氧细胞放射增敏剂(例如卤代嘧啶)可以是DNA碱类似物并且优选地与癌症细胞的DNA结合,并且由此提高放射引起的DNA分子断裂并且/或者防止正常的DNA修复机制;并且各种其他可能的作用机制在疾病治疗中已经被假设为放射增敏剂。

[1561] 目前许多癌症治疗方案都利用与X射线辐射结合的放射增敏剂。X射线活化的放射增敏剂的实例包括而不限于以下这些,甲硝唑、醚醇硝唑、去甲基醚醇硝唑、派莫硝唑、依他硝唑、硝唑吗琳、丝裂霉素C、RSU1069、SR4233、EO9、RB6145、尼克酰胺、5-溴脱氧尿苷(BUDR)、5-碘脱氧尿苷(IUDR)、溴脱氧胞苷、氟脱氧尿苷(FUDR)、烃基脒、顺铂以及上述物质的治疗有效的类似物及衍生物。

[1562] 癌症的光敏疗法(PDT)采用可见光作为致敏剂的辐射活化剂。光促辐射增敏剂的实例包括而不限于血卟啉衍生物、光卟啉、苯-卟啉衍生物、锡本卟啉、脱镁叶绿酸-a(Pheoborbide-a)、细菌叶绿素-a、萘酞菁(naphthalocyanine)、菁、锌酞菁以及上述物质的治疗有效的类似物和衍生物。

[1563] 放射增敏剂可以与治疗有效量的一种或多种化合物结合地给予,这些化合物包括但不限于:促进放射增敏剂结合至靶细胞的化合物;控制治疗剂、营养素、和/或氧向靶细胞流动的化合物;在有或没有另外的放射下作用于肿瘤的化疗剂;作用于肿瘤的化疗药物或者其他对治疗癌症或其他疾病有治疗效果的化合物。

[1564] 化疗增敏剂可以与治疗有效量的一种或多种化合物结合地给予,这些化合物包括但不限于:促进化疗增敏剂结合至靶细胞的化合物;控制治疗剂、营养素、和/或氧向靶细胞流动的化合物;作用于肿瘤的化疗药物或者其他对治疗癌症或其他疾病有治疗效果的化合物。钙拮抗剂,例如维拉帕米,为一种钙拮抗剂,被发现其可用于与抗肿瘤药物联合,以在对公认化疗剂有抗性的肿瘤细胞中建立化学敏感性,并加强此类化合物在药物敏感性恶性肿瘤中的功效。

[1565] 本发明的化合物还可能减小癌症复发的风险。

[1566] 本发明涉及用作一种药剂的具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1567] 本发明涉及用于在抑制PRMT5活性中使用的具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1568] 本发明的化合物可以是“抗癌剂”,该术语还涵盖“抗肿瘤细胞生长剂”和“抗肿瘤剂”。

[1569] 本发明涉及用于在治疗上述疾病中使用的具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1570] 本发明涉及用于治疗或预防(特别是治疗)所述疾病的具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1571] 本发明涉及用于治疗或预防(特别是治疗)PRMT5介导的疾病或病症的具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

[1572] 本发明涉及具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,用于制造一种药剂。

[1573] 本发明涉及具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,用于制造用于抑制PRMT5的药剂。

[1574] 本发明涉及具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,用于制造用于治疗或预防(特别是治疗)任一种上文提及的疾病病症的药剂。

[1575] 本发明涉及具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,用于制造用于治疗任一种上文提及的疾病病症的药剂。

[1576] 本发明涉及具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,其可以被给予至哺乳动物,优选人类,用于治疗或预防任一种上文提及的疾病。

[1577] 鉴于具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物的用途,提供一种治疗罹患任一种上文提及的疾病的温血动物(包括人类)的方法,或一种预防温血动物(包括人类)罹患任一种上文提及的疾病的方法。

[1578] 所述方法包括向温血动物(包括人类)给予,即,全身给予或局部给予,优选口服给予,有效量的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的一种加成盐或一种溶剂化物。

[1579] 在此类疾病的治疗中,普通技术人员可以从下文提供的测试结果确定有效治疗日用量。有效治疗日用量应是从约0.005mg/kg到50mg/kg,具体是0.01 mg/kg到50mg/kg体重,更具体是从0.01mg/kg到25mg/kg体重,优选地从约0.01 mg/kg到约15mg/kg,更优选地从约0.01mg/kg到约10mg/kg,甚至更优选地从约0.01mg/kg到约1mg/kg,最优选地从约0.05mg/kg到约1mg/kg体重。具体的有效治疗日用量应是每日两次从约0.01到1.00g (BID),更具体是从0.30到0.85 g BID;甚至更具体是0.40g BID。达到治疗有效所需的根据本发明的化合物(在此也称为活性成分)的量当然可根据情况不同而变化,例如特定的化合物、给药途径、接受者的年龄及状况以及被治疗的特定障碍或疾病。

[1580] 治疗方法还可以包括按照每天一次与四次之间的摄取的方案来给予活性成分。在这些治疗方法中,根据本发明的化合物优选地在给予之前进行配制。如在此下文中所述的,适合的药物配制品通过已知程序使用熟知并且容易可用的成分来制备。

[1581] 可以适合于治疗或预防癌症或癌症相关的病症的本发明的化合物可以单独给予或与一种或多种另外的治疗剂联合给予。组合疗法包括:包含具有化学式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物以及一种或多种另外的治疗剂的单个药物剂量配制品的给予,连同具有化学式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或其溶剂化物以及以其自身分开的药物剂量配制品存在的每种另外的治疗剂的给予。例如,可以向患者给予一起处

于单个口服剂量组合物(诸如片剂或胶囊剂)中的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物以及一种治疗剂,或可以将每种药剂以分开的口服剂量配制品给予。

[1582] 虽然活性成分有可能单独进行给予,但优选的是将其以药物组合物形式呈现。

[1583] 因此,本发明进一步提供一种药物组合物、和作为活性成分的治疗有效量的具有化学式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物。

[1584] 因此,本发明进一步提供一种药物组合物,该药物组合物包括一种药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的具有化学式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物。

[1585] 载体或稀释剂必须在与组合物的其他成分相容的意义上是“可接受的”并且对其接受者是无害的。

[1586] 为了便于给予,这些主题化合物可以被配制成为用于给予目的的各种药物形式。根据本发明的化合物,特别是具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组或组合可以被配制成为用于给予目的的各种药物形式。作为适当的组合物,可以引用所有通常用于全身给药的组合物。

[1587] 为了制备本发明的药物组合物,将有效量的特定化合物作为活性成分与一种药学上可接受的载体组合在均匀掺合物中,该载体可以采用多种形式,取决于用于给予的所希望的制剂的形式。令人希望的是这些药物组合物处于特别适合用于经口服、直肠、经皮、肠胃外注射或吸入给予的单元剂型。例如,在制备处于口服剂型的组合物中,可使用任何常见药物介质,在口服液体制剂(例如悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳液以及溶液)的情况中,例如像水,二醇类、油类、醇类以及类似物;或者在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况中,固体载体诸如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂以及类似物。因为其容易给予,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型,在该情况下显然使用固体药物载体。对于肠胃外组合物来说,载体通常将包括至少呈大部分的无菌水,但也可以包括其他成分例如以辅助溶解性。可以制备例如可注射溶液,其中载体包括生理盐水溶液、葡萄糖溶液或生理盐水与葡萄糖溶液的混合物。包含具有化学式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物的可注射溶液可以在油中配制以延长作用。用于此目的的适当的油是例如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、长链脂肪酸的合成甘油酯以及这些与其它油的混合物。还可以制备可注射悬浮液,在该情况下,可以使用适当的液体载体、悬浮剂等。还包括固体形式制剂,这些固体形式制剂旨在使用之前不久被转化为液体形式制剂。在适合用于经皮给予的组合物中,该载体可任选地包括渗透增强剂和/或合适的润湿剂,可任选地与小比例的具有任何性质的合适添加剂组合,这些添加剂并不在皮肤上引入显著的有害作用。所述添加剂可促进向皮肤给药和/或可有助于制备期望的组合物。这些组合物能以各种方式给药,例如作为经皮贴剂、斑贴或软膏。具有化学式(I)的化合物的酸或碱加成盐更适合于制备水性组合物,因为相对于相应碱或酸形式其水溶性增加。

[1588] 为了便于给药和剂量的均一性,将上述药物组合物配制成单位剂型是特别有利的。如在此所用的单位剂型是指适合作为单元剂量的物理离散单位,各单位含有预定量的活性成分,该预定量的活性成分经计算与所需药物载体相结合而产生所希望的治疗效果。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊剂、丸剂、粉末包(powder

packet)、糯米纸囊剂(wafer)、栓剂、可注射溶液或悬浮液以及类似剂型,及其分离多倍剂(segregated multiple)。

[1589] 为了增强具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物在药物组合物中的可溶性和/或稳定性,有利的是可采用 α -、 β -或 γ -环糊精或其衍生物,特别是羟烷基取代环糊精,例如2-羟丙基- β -环糊精或磺丁基- β -环糊精。辅助溶剂(例如醇类)也可以改进在药物组合物中根据本发明的化合物的可溶性和/或稳定性。

[1590] 取决于给药方式,药物组合物将优选地包括按重量计从0.05%至99%,更优选地按重量计从0.1%至70%,甚至更优选地按重量计从0.1%至50%的具有化学式(I)的化合物、其药学上可接受的加成盐或溶剂化物,以及按重量计从1%至99.95%,更优选地按重量计从30%至99.9%,甚至更优选地按重量计从50%至99.9%的药学上可接受的载体,所有的百分数都基于组合物的总重量。

[1591] 作为本发明的另一方面,设想了本发明的化合物与另一种抗癌剂的组合,尤其是用作药物,更确切地说用于在癌症或相关疾病的治疗中使用。

[1592] 为了治疗以上病状,本发明的化合物可以有利地与基于抗体的免疫细胞再定向,例如T-细胞/中性粒细胞再定向组合使用。这一目标可以,例如通过使用双特异性单克隆抗体或T-细胞人工受体来实现。

[1593] 为了治疗以上病状,本发明的化合物可以有利地与一种或多种其他医药剂、更具体地说与其他抗癌剂或癌症疗法中的佐剂组合使用。抗癌剂或佐剂(疗法中的支持剂)的实例包括但不限于:

[1594] -铂配位化合物,例如顺铂(任选地与阿米福汀(amifostine)组合)、卡铂或奥沙利铂;

[1595] -紫杉烷化合物,例如紫杉醇、紫杉醇蛋白结合颗粒(AbraxaneTM)或多西他赛;

[1596] -拓扑异构酶I抑制剂,如喜树碱化合物,例如伊立替康、SN-38、拓扑替康、盐酸拓扑替康;

[1597] -拓扑异构酶II抑制剂,如抗肿瘤表鬼臼毒素或鬼臼毒素衍生物,例如依托泊苷、磷酸依托泊苷或替尼泊苷;

[1598] -抗肿瘤长春花生物碱,例如长春碱、长春新碱或长春瑞滨;

[1599] -抗肿瘤核苷衍生物,例如5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、吉西他滨、盐酸吉西他滨、卡培他滨、克拉屈滨、氟达拉滨、奈拉滨;

[1600] -烷基化剂,如氮芥或亚硝基脲,例如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、卡莫司汀、噻替派、马法兰(美法仑)、洛莫司汀、六甲蜜胺、白消安、达卡巴嗪、雌莫司汀、异环磷酰胺(任选地与美司钠组合)、哌泊溴烷、丙卡巴肼、链佐星、替莫唑胺、尿嘧啶;

[1601] -抗肿瘤蒽环霉素衍生物,例如道诺霉素、多柔比星(任选地与右雷佐生组合)、阿霉素脂质体(doxil)、伊达比星、米托蒽醌、表柔比星、盐酸表柔比星、戊柔比星;

[1602] -靶向IGF-1受体的分子,例如鬼臼苦素;

[1603] -替曲卡星衍生物,例如替曲卡星A;

[1604] -糖皮质激素,例如强的松;

[1605] -抗体,例如曲妥珠单抗(HER2抗体)、利妥昔单抗(CD20抗体)、吉妥珠单抗、吉妥珠单抗奥唑米星、西妥昔单抗、帕妥珠单抗、贝伐单抗、阿仑单抗、艾库组单抗、替伊莫单抗

(ibritumomab tiuxetan)、诺非单抗、帕尼单抗、托西莫单抗、CNT0328;

[1606] -雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂或雌激素合成抑制剂,例如它莫西芬、氟维司群、托瑞米芬、屈洛昔芬、芙仕得(faslodex)、雷洛昔芬或来曲唑;

[1607] -芳香酶抑制剂,如依西美坦、阿那曲唑、来曲唑、睾内酯以及伏氯唑;

[1608] -分化剂,如类视黄醇、维生素D或视黄酸,和视黄酸代谢阻断剂(RAMBA),例如异维甲酸;

[1609] -DNA甲基转移酶抑制剂,例如氮胞苷或地西他滨;

[1610] -抗叶酸剂,例如培美曲塞二钠;

[1611] -抗生素,例如抗霉素D、博莱霉素、丝裂霉素C、放线菌素、洋红霉素、道诺霉素、左旋咪唑、普卡霉素、光神霉素;

[1612] -抗代谢物,例如氯法拉滨、氨基喋呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷或甲氨蝶呤、阿扎胞苷、阿糖胞苷、氟尿苷、喷司他汀、硫鸟嘌呤;

[1613] -细胞凋亡诱导剂和抗血管生成剂,如Bcl-2抑制剂,例如YC 137、BH 312、ABT 737、棉子酚、HA 14-1、TW 37或癸酸;

[1614] -微管蛋白结合剂,例如康普瑞汀、秋水仙碱或诺考达唑;

[1615] -激酶抑制剂(例如EGFR(上皮生长因子受体)抑制剂、MTKI(多靶点激酶抑制剂)、mTOR抑制剂),例如夫拉平度、甲磺酸伊马替尼、埃罗替尼、吉非替尼、达沙替尼、拉帕替尼、二甲苯磺酸拉帕替尼、索拉非尼、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、坦罗莫司;

[1616] -法呢基转移酶抑制剂,例如替吡法尼;

[1617] -组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂,例如丁酸钠、辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)、缩肽(FR 901228)、NVP-LAQ824、R306465、JNJ-26481585、曲古霉素A、伏立诺他;

[1618] -泛素-蛋白酶体路径抑制剂,例如PS-341、MLN.41或硼替佐米;

[1619] -曲贝替定(Yondelis);

[1620] -端粒酶抑制剂,例如端粒抑素;

[1621] -基质金属蛋白酶抑制剂,例如巴马司他、马立马司他、普林司他或美他司他。

[1622] -重组白细胞介素,例如阿地白介素、地尼白介素迪夫托斯、干扰素 α 2a、干扰素 α 2b、聚乙二醇化干扰素 α 2b

[1623] -MAPK抑制剂

[1624] -类视黄醇,例如阿利维A酸、贝沙罗汀、维甲酸

[1625] -三氧化二砷

[1626] -天冬酰胺酶

[1627] -类固醇,例如丙酸屈他雄酮、乙酸甲地孕酮、诺龙(癸酸盐、苯丙酸盐)、地塞米松

[1628] -促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂,例如阿巴瑞克、乙酸戈舍瑞林、乙酸组胺瑞林、乙酸亮丙立德

[1629] -沙立度胺、来那度胺

[1630] -巯嘌呤、米托坦、帕米膦酸盐、培加酶、培门冬酶、拉布立酶

[1631] -BH3模拟物,例如ABT-737

[1632] -MEK抑制剂,例如PD98059、AZD6244、CI-1040

[1633] -集落刺激因子类似物,例如非格司亭、乙二醇化非格司亭、沙格司亭;红细胞生成

素或其类似物(例如达贝泊汀 α);白细胞介素11;唑来膦酸盐、唑来膦酸;芬太尼;双膦酸盐;帕利夫明;

[1634] -一种类固醇细胞色素P45017 α -羟化酶-17,20-裂解酶抑制剂(CYP17),例如阿比特龙、乙酸阿比特龙

[1635] -糖酵解抑制剂,例如2-脱氧葡萄糖

[1636] -mTOR抑制剂例如雷帕霉素和雷帕霉素类似物(rapalog),以及mTOR激酶抑制剂

[1637] -PI3K抑制剂和双重mTOR/PI3K抑制剂

[1638] -自我吞噬抑制剂,例如氯喹和羟化氯喹

[1639] -重新活化对肿瘤的免疫反应的抗体,例如像尼沃鲁单抗(nivolumab)(抗-PD-1)、lambrolizumab(抗-PD-1)、易普利单抗(ipilimumab)(抗-CTLA4)、和MPDL3280A(抗-PD-L1)。

[1640] 本发明进一步涉及一种产品,含有一种根据本发明的化合物作为第一活性成分和一种或多种抗癌剂作为另一种活性成分,以组合制剂形式用于同时、分开或连续用于治疗罹患癌症的患者。

[1641] 一种或多种其他医药剂与根据本发明的化合物可以同时(例如以单独或单元组合形式)或以任一顺序依序给予。在后一种情况下,两种或更多种化合物将在一个时间段内并且以一定量和方式给予,以便足以确保实现一种有利或协同作用。应了解,组合的每种组分的优选给予方法和顺序以及对应的剂量和方案将取决于所给予的具体其他医药剂和本发明的化合物、其给药途径、所治疗的具体肿瘤以及所治疗的具体宿主。最佳给予方法和顺序以及剂量和方案可以由本领域技术人员使用常规方法并且鉴于在此陈述的信息而容易地确定。

[1642] 当以组合形式给出时,根据本发明的化合物与一种或多种其他抗癌剂的重量比可以由本领域的普通技术人员确定。所述比率以及确切的给予剂量和频率取决于所用的具体的根据本发明的化合物以及其他一种或多种抗癌剂、所治疗的具体病症、所治疗的病症的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、给药时间和一般身体状况、给药方式以及个体可以服用的其他药物,如本领域技术人员所熟知的。此外,显然该有效的每日用量可以降低或提高,这取决于所治疗的受试者的响应和/或取决于给出本发明化合物处方的医生的评估。本发明的具有化学式(I)的化合物与另一种抗癌剂的具体重量比可以在从1/10 到10/1,更尤其从1/5到5/1,甚至更尤其从1/3到3/1的范围内。

[1643] 铂配位化合物有利地以1到500毫克/平方米(mg/m^2),例如50到400 mg/m^2 体表面积剂量给予,特别是对于顺铂,以每个疗程约75 mg/m^2 的剂量给予,并且对于卡铂,以每个疗程约300 mg/m^2 给予。

[1644] 紫杉烷化合物有利地以50到400毫克/平方米(mg/m^2),例如75到250 mg/m^2 体表面积的剂量给予,特别是对于紫杉醇,以每个疗程约175到250 mg/m^2 的剂量给予,并且对于多西他赛,以每个疗程约75到150 mg/m^2 给予。

[1645] 喜树碱化合物有利地以0.1到400毫克/平方米(mg/m^2),例如1到300 mg/m^2 体表面积的剂量给予,特别地对于伊立替康,以每个疗程约100到350 mg/m^2 的剂量给予,并且对于拓扑替康,以每个疗程约1到2 mg/m^2 给予。

[1646] 抗肿瘤鬼臼毒素衍生物有利地以30到300毫克/平方米(mg/m^2),例如50 到250 $\text{mg}/$

m²体表面积的剂量给予,特别对于依托泊苷,以每个疗程约35到100 mg/m²的剂量给予,并且对于替尼泊苷,以每个疗程约50到250mg/m²给予。

[1647] 抗肿瘤长春花生物碱有利地以2到30毫克/平方米(mg/m²)体表面积的剂量给予,特别对于长春碱,以约3到12mg/m²的剂量给予,对于长春新碱,以约1到2mg/m²的剂量给予,并且对于长春瑞滨,以每个疗程约10到30mg/m²的剂量给予。

[1648] 抗肿瘤核苷衍生物有利地以200到2500毫克/平方米(mg/m²)、例如700到 1500mg/m²体表面积的剂量给予,特别对于5-FU,以200到500mg/m²的剂量给予,对于吉西他滨,以约800到1200mg/m²的剂量给予,并且对于卡培他滨,以每个疗程约1000到2500mg/m²给予。

[1649] 烷基化剂(如氮芥或亚硝基脲)有利地以100到500毫克/平方米(mg/m²),例如120到200mg/m²体表面积的剂量给予,特别对于环磷酰胺,以每个疗程约 100到500mg/m²的剂量给予,对于苯丁酸氮芥,以每个疗程约0.1到0.2mg/kg 的剂量给予,对于卡莫司汀,以每个疗程约150到200mg/m²的剂量给予,并且对于洛莫司汀,以每个疗程约100到150mg/m²的剂量给予。

[1650] 抗肿瘤蒽环霉素衍生物有利地以10到75毫克/平方米(mg/m²)、例如15到 60mg/m²体表面积的剂量给予,特别对于多柔比星,以约40到75mg/m²的剂量给予,对于道诺霉素,以约25到45mg/m²的剂量给予,并且对于黄胆素,以每个疗程约10到15mg/m²的剂量给予。

[1651] 抗雌激素剂有利地取决于具体药剂和所治疗的病症而以每天约1到100 mg的剂量给予。它莫西芬有利地以一天两次5到50mg,优选10到20mg的剂量经口给予,使该疗法持续充足时间以达到并且维持一种治疗作用。托瑞米芬有利地以一天一次约60mg的剂量经口给予,使该疗法持续充足时间以达到并且维持一种治疗作用。阿那曲唑有利地以一天一次约1mg的剂量经口给予。屈洛昔芬有利地以一天一次约20-100mg的剂量经口给予。雷洛昔芬有利地以一天一次约60mg的剂量经口给予。依西美坦有利地以一天一次约25mg的剂量经口给予。

[1652] 抗体有利地以约1到5毫克/平方米(mg/m²)体表面积的剂量给予,或如果不同,那么如本领域中已知。曲妥珠单抗有利地以每个疗程1到5毫克/平方米 (mg/m²),尤其2到4mg/m²体表面积的剂量给予。

[1653] 这些剂量可以每个疗程给予例如一次、两次或更多次,可以例如每7、14、21或28天重复该疗程。

[1654] 下面的实例说明本发明。如果针对一种化合物的立构中心没有指示特定的立体化学,这意指获得该化合物的呈R和S对映体的混合物。如果在一个结构中出现超过一个立构中心,没有指示特定的立体化学的每一个立构中心都作为 R和S对映体的混合物被获得的。

[1655] 技术人员将认识到,典型地在柱纯化后,将所希望的级分进行收集并且将溶剂蒸发以获得所希望的化合物或中间体。

[1656] 实例

[1657] 在下文中,术语“rt”、“r.t.”或“RT”意思是室温;“Me”意思是甲基;“MeOH”意思是甲醇;“Et”意思是乙基;“EtOH”意思是乙醇;“NaH”意思是氢化钠;“DEAD”意思是偶氮二甲酸二乙酯;“HMPT”意思是六甲基磷三酰胺;“Boc₂O”意思是叔-丁氧基羰基酸酐;“ButONO”意思是亚硝酸叔丁酯;“TosOH”意思是4-甲基苯磺酸;“TosCl”意思是4-甲基苯磺酰氯(也称为对甲苯磺酰氯);“CMBP”意思是氰基亚甲基三丁基膦;“DBAD”意思是偶氮二甲酸二叔丁酯;

“LAH”意思是氢化铝锂;“NaBH(AcO)₃”或“NaBH(OAc)₃”意思是三乙酰氧基硼氢化钠;“EtOAc”意思是乙酸乙酯;“TEA”或“Et₃N”意思是三乙胺;“DCM”意思是二氯甲烷;“q.s.”意思是足量;“Int.”意思是中间体;“MeCN”或“ACN”意思是乙腈;“DMF”意思是N,N-二甲基甲酰胺;“DMA”意思是N,N-二甲基乙酰胺;“DMF-DMA”意思是N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛;“Pd(dppf)Cl₂”意思是[1,1’-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II);“THF”意思是四氢呋喃;“C₃₄H₂₈FeP₂.Cl₂Pd”意思是[1,1’-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(ii);“i-PrOH”或“iPrOH”意思是2-丙醇;“LC”意思是液相层析;“LCMS”意思是液相层析/质谱;“HPLC”意思是高效液相层析;“int.”意思是中间体;“prep-HPLC”意思是制备型高效液相层析;“m-CPBA”意思是间氯过氧苯甲酸;“TFA”意思是三氟乙酸;“m.p.”意思是熔点;“RP”意思是反相;“min”意思是分钟;“h”意思是小时;“PE”意思是石油醚;“v/v”意思是体积/体积;“Celite®”意思是硅藻土;“DMSO”意思是二甲亚砜;“SFC”意思是超临界流体层析;“DIPE”意思是二异丙基醚;“Dppf”或“DPPF”意思是1,1’-双(二苯膦基)二茂铁;“DIPEA”或“DIEA”意思是N,N-二异丙基乙胺;“PPh₃”意思是三苯基膦;“Et₂O”意思是二乙醚;“Pd/C”意思是钯碳;“Pt/C”意思是铂碳;“Pd(OH)₂/C”意思是碳上的氢氧化钯;“CPME”意思是环戊基甲醚;“Pd₂(dba)₃”意思是三(二亚苺基丙酮)二钯;“DIAD”意思是偶氮二甲酸二异丙酯;“TMSCF₃”意思是三甲基(三氟甲基)硅烷;“TBAF”意思是四丁基氟化铵;“psi”意思是磅力/平方英寸;“Et₄NCl”意思是氯化四乙铵;“eq.”意思是当量;“Pd(OAc)₂”意思是乙酸钯(II);“AcOH”意思是乙酸;“DMAP”意思是4-(二甲氨基)吡啶;“t-BuOK”、“BuOK”或“KOtBu”意思是叔丁醇钾;“戴斯-马丁高碘烷”意思是1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮;“TBDMSCl”意思是叔丁基二甲基甲硅烷基氯;“PPh₃-聚合物”或“PPh₃-pol”意思是聚合物键合的三苯基膦;“Ph₃PCH₃Br”意思是甲基三苯基膦溴化物;“Bn”意思是苺基;“Bz”意思是苯甲酰基;“p-TSA”意思是4-甲基苯磺酸;“BF₃.Et₂O”意思是三氟化硼-乙醚复合物;“9-BBN”意思是9-硼二环[3.3.1]壬烷;“Pd-118”意思是二氯-[1,1’-双(二-叔-丁基膦基)-二茂铁]钯(II);并且“TLC”意思是薄层层析;“prep-TLC”意思是制备型TLC;“p-MeC₆H₄SO₃H.H₂O”意思是对甲苯磺酸水合物;“PMB”意思是对甲氧基苺基;“KOAc”意思是乙酸钾;“PTSA”意思是对甲苯磺酸;“MTBE”意思是甲基叔丁醚;“Rh(acac)(eth)₂”意思是乙酰丙酮酰双(亚乙基)铑(I);“(S)-MonoPhos”意思是(S)-N,N-二甲基联萘并[2,1-D:1’,2’-F][1,3,2]二氧磷杂环庚二烯-4-胺;“Tf₂O”意思是三氟甲磺酸酐;“MeI”意思是碘代甲烷;“Me₂NH”意思是二甲胺;“Me₂NH.HCl”意思是二甲胺盐酸;“Me₄NCl”意思是四甲基氯化铵;“MeONa”意思是甲醇钠;“Ts”意思是甲苯磺酰基;“MsCl”意思是甲磺酰氯;“DIBALH”意思是氢化二异丁基铝;

[1658] “TBDMS”意思是叔丁基二甲基甲硅烷基;“Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂”意思是[1,1’-双(二苯膦基)二茂铁]二氯钯(II),与二氯甲烷的复合物;“PPA”意思是多磷酸;“NH₂Bn”意思是苯甲胺;“Pd(PPh₃)₂Cl₂”意思是二氯代双(三苯基膦)钯(II)。

[1659] 含有双键、具有取代基的中间体(其可以处于E或Z构型)在下文实验部分中被展示为一种具体构型。然而,除非(E)或(Z)明确地指示,这些中间体是以E或Z构型获得还是作为两种构型的混合物获得是未知的。例如中间体24-26、29-31、72-76、和中间体79-88可能为E或Z构型,或者可能是其混合物。

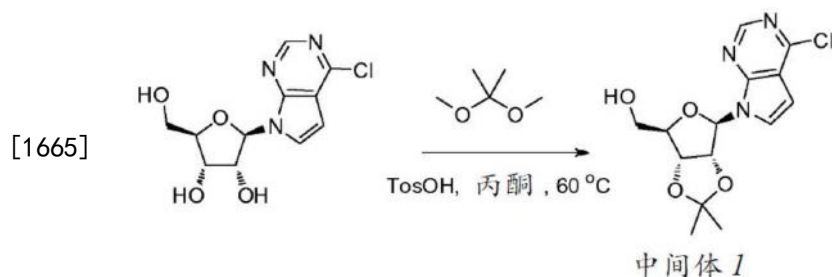
[1660] 例如,中间体44、97-100、136-138、150和化合物55、57、57a和61以E构型获得并且被明确地指示为如同下文实验部分中的(E)。

[1661] 针对在下一个反应步骤中作为粗制品或作为部分纯化的中间体被使用的中间体,估计的摩尔量(在一些情况下由 $\approx$ 表示)在下文的反应方案中指示,或者可替代地指示理论上的摩尔量。

[1662] A. 中间体的制备

[1663] 实例A1

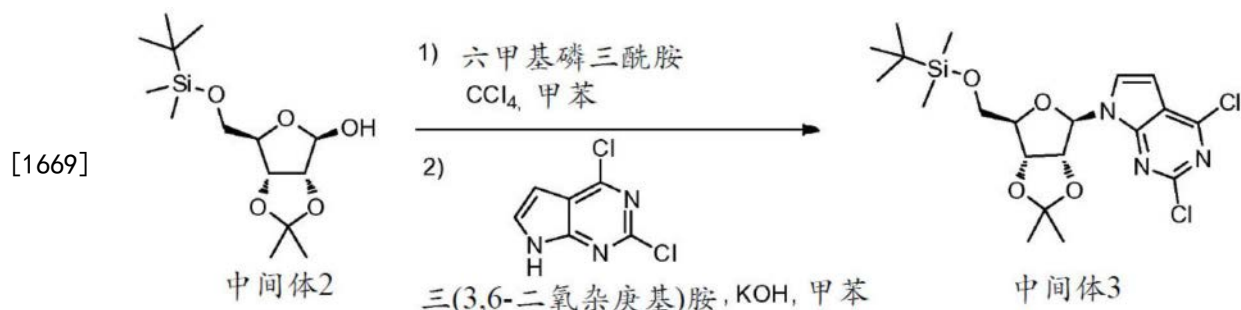
[1664] 制备中间体1



[1666] 在25℃下,在 N_2 气氛下,向6-氯-7-去氮杂嘌呤 β -d-核苷(25.0g, 87.5mmol)在丙酮(330mL)中的混合物中一次性添加2,2-二甲氧基丙烷(18.2g, 175 mmol)和4-甲基苯磺酸(TosOH)(1.51g, 8.75mmol)。在60℃下搅拌该混合物2小时。将该混合物冷却至25℃。通过缓慢地添加饱和 $NaHCO_3$ (100mL)淬灭该反应并且然后用乙酸乙酯(125mL x5)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(120mL)进行洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析进行纯化(梯度洗脱:DCM/乙酸乙酯从1:0到2:1)以得到呈浅黄色胶状物的粗中间体1(38.0g)。

[1667] 实例A2

[1668] 制备中间体3

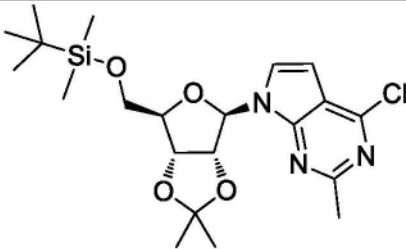
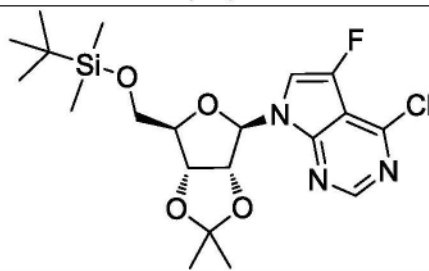
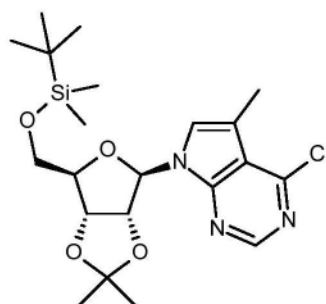
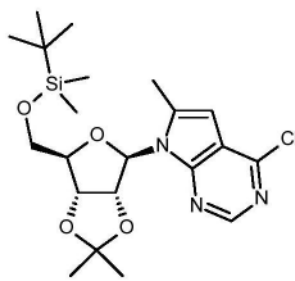
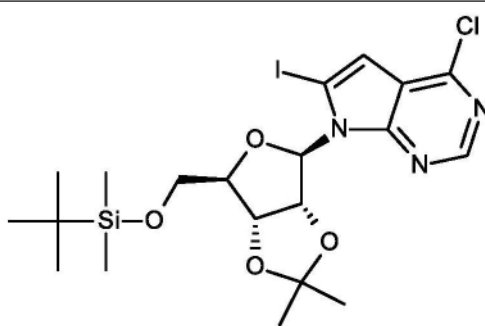


[1670] 在-50℃下,经30分钟向5-O-叔丁基二甲基甲硅烷基-2,3-O-异亚丙基-D-呋喃核糖(中间体2)(24.3g, 79.8mmol)在 CCl_4 (12.8mL, 133mmol)和甲苯(200mL)中的溶液中逐滴添加HMPT。将该混合物在-50℃下搅拌2小时后,将该反应混合物迅速用冰冷的盐水(30mL)进行洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并且立即将该混合物添加至粉状的KOH(6.5g, 117mmol)、2,4-二氯-7h-吡咯并嘧啶(10.0g, 53mmol)、三(3,6-二氧杂庚基)胺(8.27mL, 26.6mmol)和甲苯(200mL)的充分搅拌的混合物中。将混合物在室温下搅拌48小时。然后将该溶剂在真空中浓缩。将残余物用250mL NH_4Cl 溶液处理并用乙酸乙酯(300mL x2)萃取。将各有机层合并,并用 Na_2SO_4 干燥,过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱层析(梯度洗脱液:石油醚/乙酸乙酯从25:1至15:1)进行纯化。收集产物级分并蒸发溶剂,以获得所希望的中间体3(6.50g, 粗产物)。

[1671] 下面的中间体是通过与制备中间体3所使用的类似的反应方案,使用合适的起始

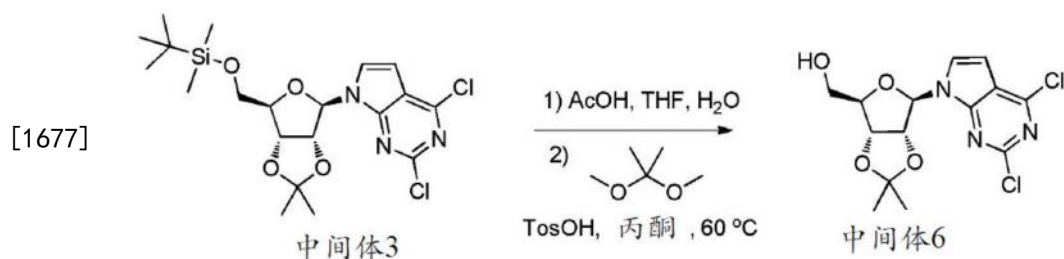
材料制备的(表1)。

[1672] 表1:

中间体	结构	起始材料
4		中间体2 以及 4-氯-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
5		中间体2 以及 4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶
185		中间体2 以及 4-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶
189		中间体2 以及 4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶
282		中间体2 以及 4-氯-6-碘-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶

[1675] 实例A3

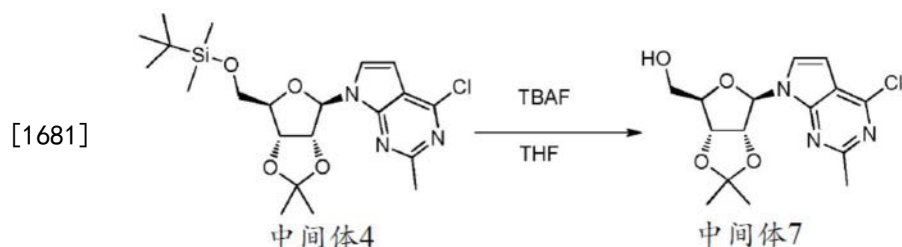
[1676] 制备中间体6



[1678] 将中间体3 (7.00g, 14.8mmol) 溶于以13:7:3 (100mL) 的比例混合的乙酸、水和THF的溶剂混合物中。在室温下将反应混合物搅拌12小时。在减压下,在60℃下,除去溶剂,得到6.8g粗中间体6以及副产物。在室温下,在 N₂气氛下,向上面的粗产物在丙酮(50mL)中的溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷 (5mL, 42mmol) 和4-甲基苯磺酸一水合物 (13mg, 0.07mmol)。将该混合物在60℃下搅拌2小时。将溶剂在减压下,在30℃之下去除。将残余物通过硅胶柱层析(梯度洗脱液:EtOAc/石油醚从1/10至1/3)纯化以获得希望的中间体 6 (3.02g, 34%产率)。

[1679] 实例A4

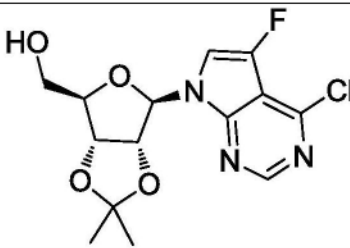
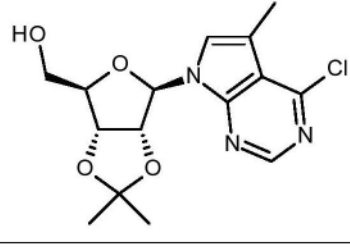
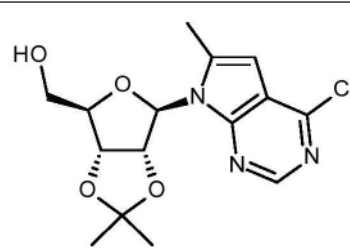
[1680] 制备中间体7



[1682] 在室温下向中间体4 (9.50g, 20.9mmol) 在THF (82mL) 中的溶液中滴加1M TBAF在THF (41.8mL, 41.8mmol) 中的溶液。在室温下将反应混合物搅拌3小时。将混合物蒸发至干燥。将残余物吸收于水中,并且用DCM(150ml x2) 进行萃取。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并将真空中浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱层析(梯度洗脱液:石油醚/乙酸乙酯从10/1至4/1) 进行纯化以获得希望的中间体7 (3.68g, 88%产率)。

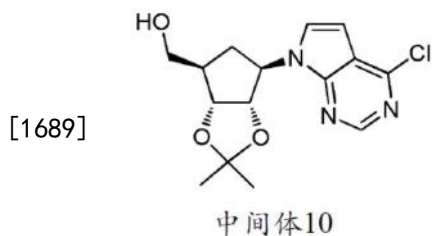
[1683] 下面的中间体是通过与制备中间体7所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表2)。

[1684] 表2:

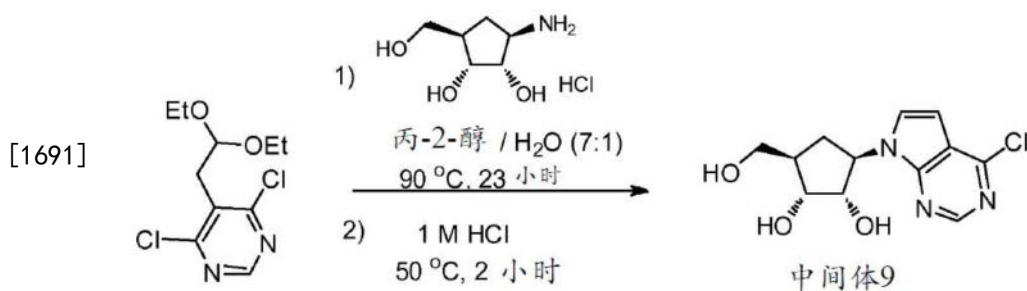
中间体	结构	起始材料
8		中间体5
186		中间体185
190		中间体189

[1687] 实例A5

[1688] 制备中间体10



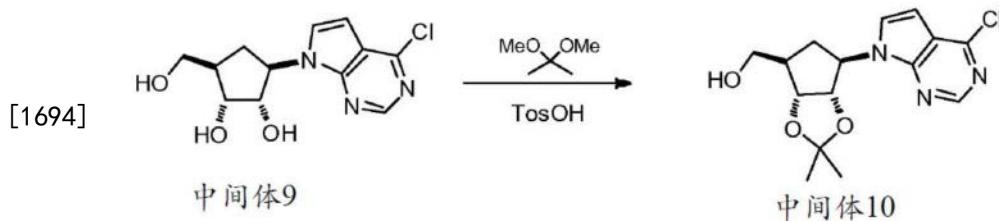
[1690] 步骤a)



[1692] 在25℃下,在N₂气氛下,向4,6-二氯-5-(2,2-二乙氧基乙基)嘧啶(14.0g, 52.8mmol)和(1R,2S,3R,5R)-3-氨基-5-(羟基甲基)环戊烷-1,2-二醇盐酸盐(10.7g, 58.1mmol)在丙-2-醇/水(208mL, 7:1)中的混合物中一次性添加Et₃N(13.4g, 132mmol)。将该混合物在90℃下搅拌23小时。将该混合物冷却至50℃,并且缓慢添加4M HCl(24mL, 106mmol)。然后将残余物在50℃下搅拌2小时。将该混合物冷却至25℃,并且缓慢添加NaHCO₃(14g, 100mmol)。添加乙酸乙酯(230mL),随后添加半饱和的NaHCO₃溶液(适量)。将有

机相分离并将水相用乙酸乙酯 (230mL x2) 萃取。将合并的有机相用无水 MgSO_4 干燥,过滤并且在真空中浓缩以获得呈黄色固体的中间体9 (17.4g, 在两个步骤中的定量产率)。将粗产物不经进一步纯化而直接按原样用于接下来的步骤中。

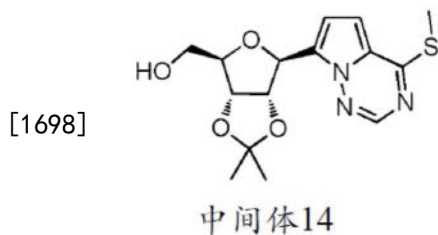
[1693] 步骤b)



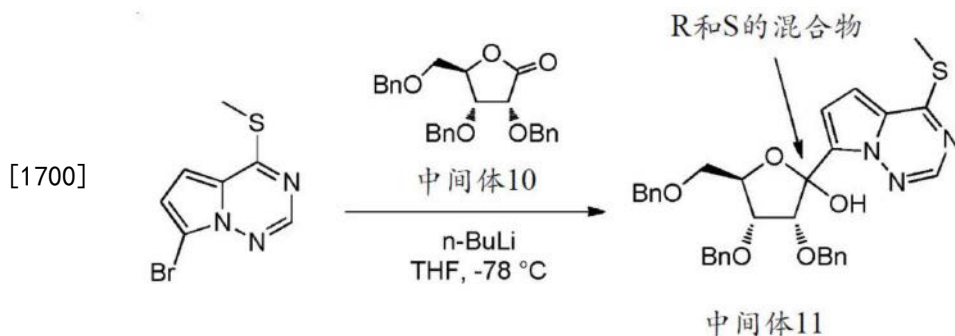
[1695] 在25℃下,在 N_2 气氛下,向中间体9 (17.4g, $\approx 52.7\text{mmol}$) 在丙酮 (250mL) 中的混合物中一次性添加2,2-二甲氧基丙烷 (11.0g, 105mmol) 和 $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (908mg, 5.27mmol)。在60℃下搅拌该混合物2小时。将混合物冷却至25℃并且将该溶液在真空中浓缩,用饱和 NaHCO_3 (100mL) 缓慢地淬灭并然后用乙酸乙酯 (100mL x3) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (100mL) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速硅胶层析 (梯度洗脱液:DCM/乙酸乙酯从1/0至2/1) 进行纯化以获得呈浅黄色胶状物的中间体 10 (15.5g, 89%产率)。

[1696] 实例A6

[1697] 制备中间体14



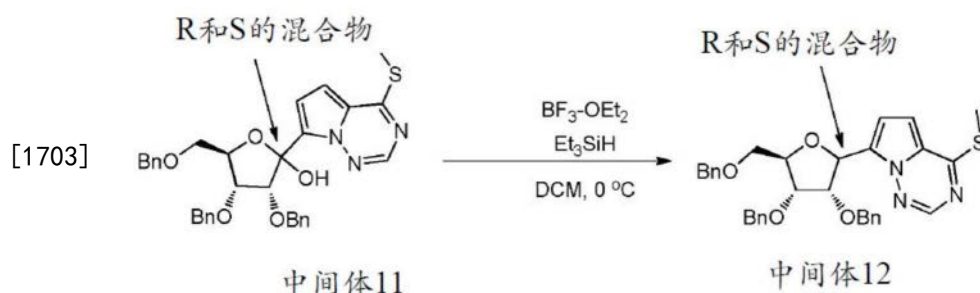
[1699] 步骤a)



[1701] 在 N_2 气氛下,将7-溴-4-(甲硫基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪 (45.0g, 184 mmol) 和干燥的THF (1.20L) 装入烘干的烧瓶中。将该黄色溶液冷却至-78℃,形成黄色悬浮液。在-78℃下,经25分钟的时间段,向反应混合物中逐滴添加 n-BuLi (2.5M, 79.6mL)。将该反应混合物在-78℃下搅拌1小时,以形成黄棕色的溶液。在 N_2 气氛下,将在另一个烧瓶 (-78℃) 中的中间体10 (84.0g, 201 mmol) 在干燥的THF (800mL) 中预冷的溶液添加至该溶液中。将所得的红棕色溶液在-78℃下搅拌1.5小时。两批次并行进行。在-78℃下,通过添加饱和 NH_4Cl 水溶液 (300mL) 将该反应淬灭,并且随后将该混合物加温至10℃。将该混合物用乙酸乙酯

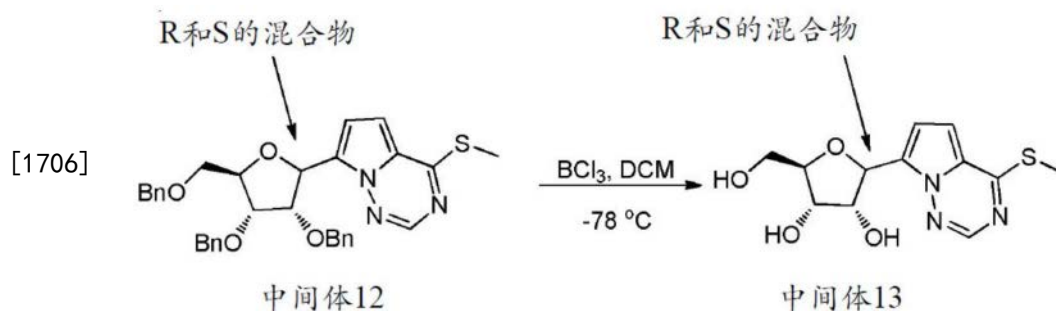
(500mL x3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物装载到硅胶上,然后通过柱层析(SiO_2 ,梯度洗脱液:石油醚/乙酸乙酯从10/1至3:1)进行纯化以获得呈橙色胶状物的中间体11(149g,56%产率)。

[1702] 步骤b)



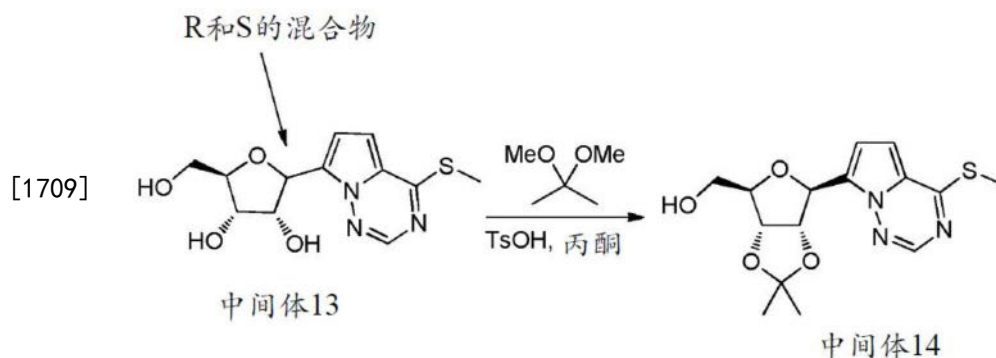
[1704] 在 -30°C 至 -20°C 下,向中间休11(74.0g,127mmol)和三乙基硅烷(59.9 g,515mmol)在DCM(1.80L)中的搅拌溶液中逐滴添加 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (90.9g,640mmol)。两批次并行进行。将所得橙色溶液在 -30°C 和 -20°C 间搅拌4.5小时。将反应混合物仔细地导入饱和的 NaHCO_3 水溶液(2.5L)中,伴随着剧烈搅拌(气体释放)。将该混合物搅拌2小时。将该有机层分离,并且将该水相用DCM(200mL x3)萃取。将该合并的有机层(500mL x2)用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并在减压下进行浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,梯度洗脱液:石油醚:乙酸乙酯:从12:1至8:1)纯化以获得中间休12,为浅黄色胶状物(125.7g,83%产率)。

[1705] 步骤c)



[1707] 在 N_2 气氛下,经2.5小时的时间段,将在 CH_2Cl_2 (860mL,860mmol)中的 1MBCl_3 在 -78°C 下逐滴添加至中间休12(75.0g,132mmol)在DCM(1.20L)中的搅拌溶液中。将该混合物在 -78°C 下搅拌1小时。将该反应混合物缓慢加热至 -40°C 。将该反应混合物倒入 MeOH (2.5L, 20°C)中,伴随搅拌。将所得红色溶液搅拌3小时。将水(250mL)添加至混合物中并在 20°C 下放置16小时。将该溶液仔细地分批倒至固体 NaHCO_3 (500g)上,伴随剧烈搅拌(气体释放,混合物的颜色从橙红色变为黄色)。将所得悬浮液过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物分配在 $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:3,1L)中,然后过滤(以除去某一无机盐)并且将滤液在减压下浓缩。将残余物用石油醚(500mL x3)研磨以获得粗中间休13(40.2g,粗产物),为橙色固体,将该粗产物不经进一步纯化而直接按原样用于接下来的步骤中。

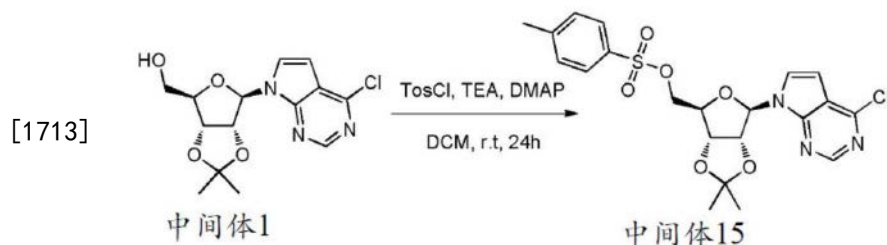
[1708] 步骤d)



[1710] 在25℃下,向中间体13 (40.2g,粗产物)和2,2-二甲氧基丙烷 (34mL, 277mmol)在丙酮 (600mL)中的悬浮液中添加TsOH·H₂O (5.92g, 31.10mmol, 0.23当量) (pH=2)。在60℃下,将所得混合物加热2小时。冷却至25℃后,将该反应混合物在减压下浓缩。将残余物在乙酸乙酯 (500mL)和饱和水NaHCO₃溶液 (500mL)之间分配。将各层分离,并将水相用乙酸乙酯 (200mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL)进行洗涤,经MgSO₄进行干燥,过滤并且在减压下进行浓缩。将残余物通过柱层析 (硅胶,梯度洗脱液:CH₂Cl₂/乙酸乙酯从10/1至6/1)进行纯化。将含有希望的中间体14的级分合并并且在减压下浓缩。残余物 (28g,大约80%纯度)再次通过柱层析 (硅胶,梯度洗脱液:石油醚/乙酸乙酯:从20/1至4/1)纯化。将所希望的级分合并并且在减压下浓缩。将残余物用CH₂Cl₂ (15mL)稀释,然后添加石油醚/乙酸乙酯 (4:1, 200mL)。将混合物浓缩至150mL并且将固体沉淀。用石油醚将浆液稀释至约 400mL并且在20℃下搅拌16小时。将该混合物过滤并且将固体用石油醚/乙酸乙酯 (20/1,100mL)漂洗。将固体收集并且在高真空下干燥以获得纯净的中间体14,为白色固体 (18.6g,42%,两个步骤下的产率)。

[1711] 实例A7

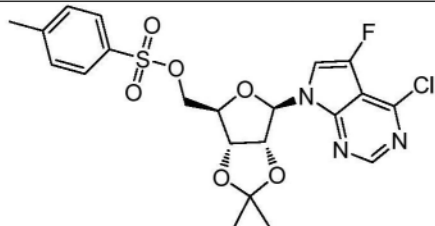
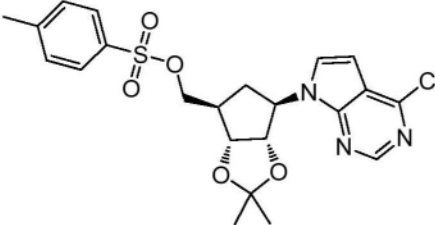
[1712] 制备中间体15



[1714] 将中间体1 (10.0g, ≈28.6mmol)、TEA (12mL, 85.7mmol)和DMAP (0.70g, 5.71mmol)溶解在CH₂Cl₂ (100mL)中。将对甲苯磺酰氯 (10.9g, 57.1mmol)在0℃下添加至其中。将混合物在室温下搅拌过夜。将水 (100mL)加入到上述溶液中。将水层用DCM (100mL x3)进行萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩至干燥。通过快速层析 (梯度洗脱液:石油醚/EtOAc 从1/0至3/1)纯化该残余物。收集产物级分并蒸发溶剂,以获得中间体15,为黄色油状物质 (14.5g,97%产率)。

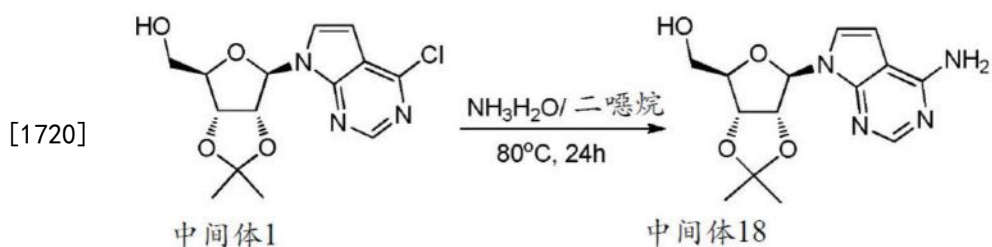
[1715] 下面的中间体是通过与制备中间体15所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的 (表3)。

[1716] 表3:

中间体	结构	起始材料
16		中间体8
17		中间体10

[1718] 实例A8

[1719] 制备中间体18



[1721] 将中间体1 (100.0g, 理论上为307mmol) 溶解于400mL的1,4-二噁烷中。然后向其中添加400mL的氨水 (28% -30%, 基于 NH_3)。将混合物在一个密封管中在100℃下搅拌20小时。将该混合物冷却至室温。将反应混合物在真空中蒸发以去除一半的溶剂。添加水 (200mL) 并且用EtOAc (500mL x3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (200mL x2) 洗涤, 干燥并浓缩以获得中间体18, 为白色固体 (93g, 93%产率)。

[1722] 下面的中间体是通过与制备中间体18所使用的类似的反应方案, 使用合适的起始材料制备的 (表4)。

[1723] 表4:

[1724]

中间体	结构	起始材料
19		中间体6
20		中间体7
283		中间体282

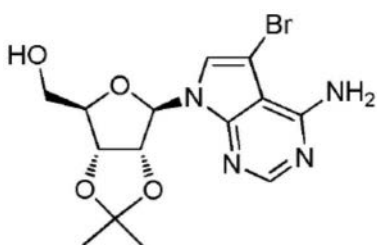
[1725]

502		中间体10
------------	--	-------

[1726] 实例A9

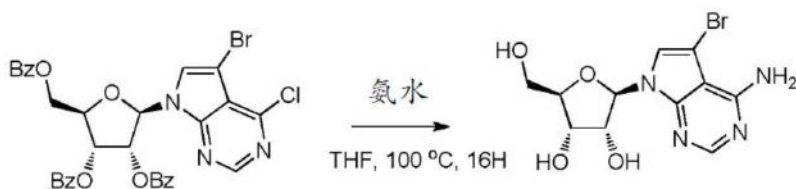
[1727] 制备中间体23

[1728]

中间体 **23**

[1729] 步骤a:

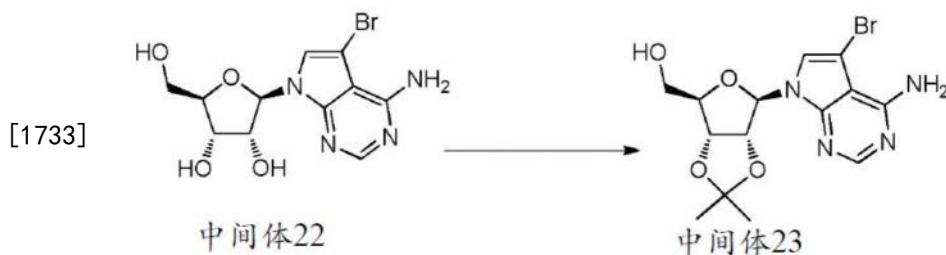
[1730]

中间体 **21**中间体 **22**

[1731] 在室温下向中间体21 (6.6g, 9.75mmol) 在THF (130mL) 中的溶液中添加氨 (28%在水中, 65mL)。将该反应混合物在100℃ (使用高压釜) 下搅拌16小时。将反应混合物冷却到室温, 并且在减压下蒸发到干燥。将残余物吸收于水 (100mL) 和DCM (100mL) 中并且搅拌1小时。将各层分离并且将该水层再次用DCM (100mL) 洗涤以去除杂质。将该水层进行过滤, 并且将

滤液蒸发至干燥。将残余物通过快速硅胶柱层析(梯度洗脱液:DCM/MeOH95: 5至90:10)进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂,以获得中间体22(3.4g,粗产物)。将粗产物不经进一步纯化而直接用于接下来的反应步骤中。

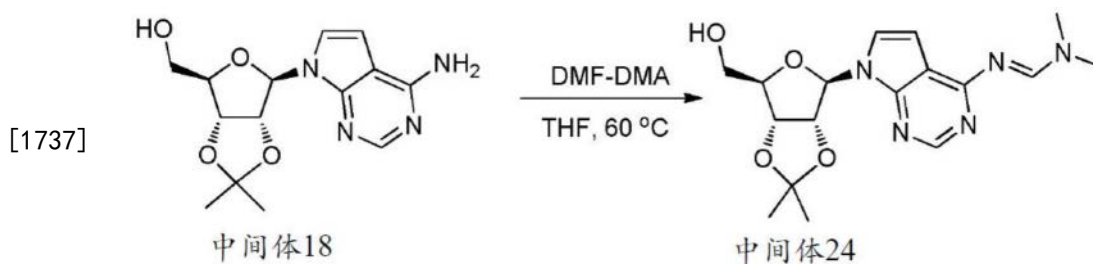
[1732] 步骤b:



[1734] 在室温下,向中间体22(1.0g,粗产物)在丙酮(32mL)中的混合物中一次性添加2,2-二甲氧基丙烷(1.78mLg,14.5mmol)和4-甲基苯磺酸(0.61g, 3.19mmol)。将该混合物在60℃下搅拌3小时。将混合物冷却至室温并通过缓慢添加饱和NaHCO₃(10mL)淬灭并且用乙酸乙酯(50mL x5)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(120mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩以给出中间体23(0.80g,粗产物)。将粗产物不经进一步纯化而直接用于接下来的反应步骤中。

[1735] 实例A10

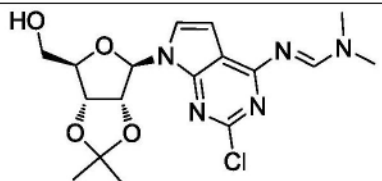
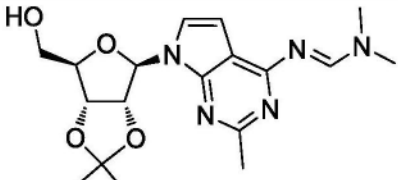
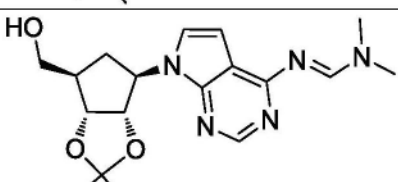
[1736] 制备中间体24



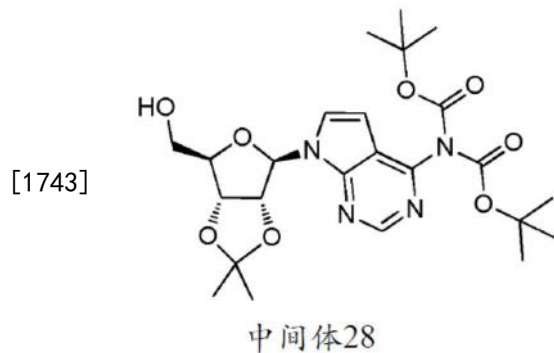
[1738] 将中间体18(10.0g,32.6mmol)溶解于THF(200mL)中。然后向其中添加二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(DMF-DMA)(5.84g,49.0mmol)。将该混合物在60℃下搅拌24小时。将混合物冷却至室温并将溶剂在真空中浓缩。将残余物用EtOAc(200mL)和水(100mL)研磨。将有机层分离,将水层用EtOAc(200mL x1)萃取,将合并的有机层通过盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以获得希望的中间体24,为黄色固体(10.5g,85%产率)。

[1739] 下面的中间体是通过与制备中间体24所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表5)。

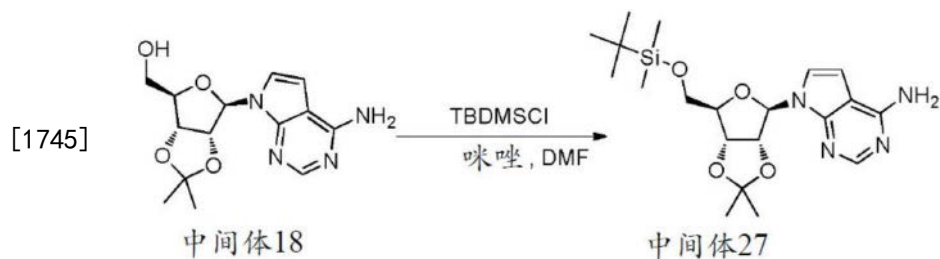
[1740] 表5:

中间体	结构	起始材料
25		中间体19
26		中间体20
503		中间体502

[1742] 实例A11:

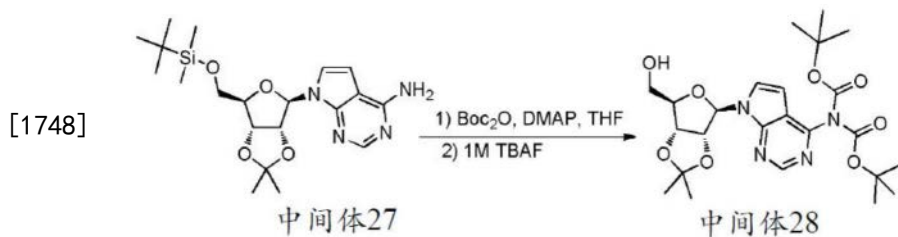


[1744] 步骤a:



[1746] 在0℃下,在N₂气氛下,向中间体18(88.0g,287mmol)和咪唑(39.1g,575mmol)在DMF(300.0mL)中的混合物中一次性添加TBDMSCl(52.0g,345mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。随后,添加水(500mL)并且将该混合物用EtOAc(800mL x3)萃取。将有机层用盐水(500mL)洗涤。然后将有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且将有机相在真空中浓缩以给出粗产物。通过硅胶柱层析(梯度洗脱液:石油醚/乙酸乙酯1:1)将粗产物进行纯化。将希望的级分浓缩已给出中间体27,为油状物质(120g,96%产率)。

[1747] 步骤b:



[1749] 在室温下,向中间体27 (12.4g, $\approx 24.4\text{mmol}$) 和DMAP (0.30g, 2.44mmol) 在THF (50mL) 中的溶液中逐滴添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (13.3g, 61.0mmol)。在室温下将反应混合物搅拌3小时。然后向其中逐滴添加在THF (24.4mL, 24.4mL) 中的1M TBAF溶液。将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物倒在250 mL水中并且用乙酸乙酯 (250mL x2) 萃取。将有机层用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并且浓缩至干燥。通过硅胶快速层析 (洗脱液:乙酸乙酯/庚烷50/50) 纯化残余物。收集所希望的级分并且在庚烷中搅拌残余物。将固体产物过滤掉并且在室温和减压下干燥,以产出中间体28 (10.2g, 83%产率), 为固体产物。

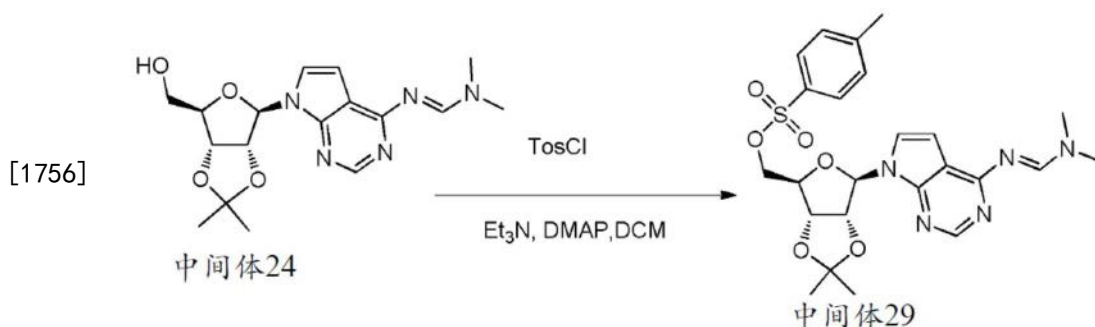
[1750] 下面的中间体是通过与制备中间体28所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的 (表23)。

[1751] 表23

[1752]	中间体	结构	起始材料
[1753]	284		中间体283

[1754] 实例A12

[1755] 制备中间体29

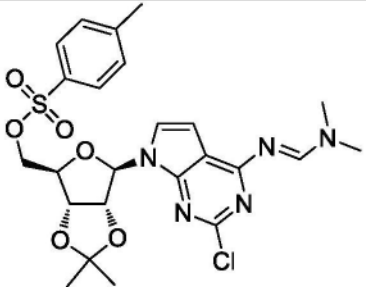
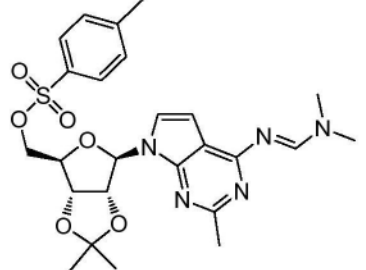
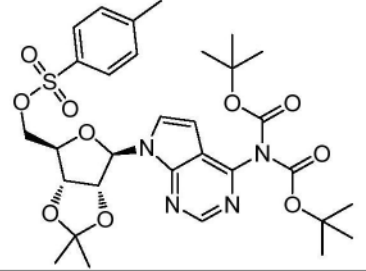
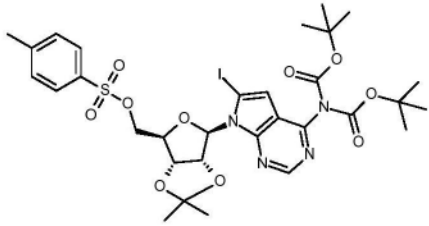


[1757] 在室温下,向在DCM (200mL) 中的中间体24 (15.0g, 41.7mmol)、 Et_3N (11.6mL, 83.3mmol) 和DMAP (509mg, 4.17mmol) 的反应混合物中添加对甲苯磺酰氯 (8.74g, 45.9mmol)。在室温下将反应混合物搅拌3小时。向该反应混合物中添加水 (100mL), 将该有机层分离并且将该水层用EtOAc (100mL x2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用

无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以产出粗中间体29,棕色固体,其将不经进一步纯化而直接用于接下来的反应步骤中。

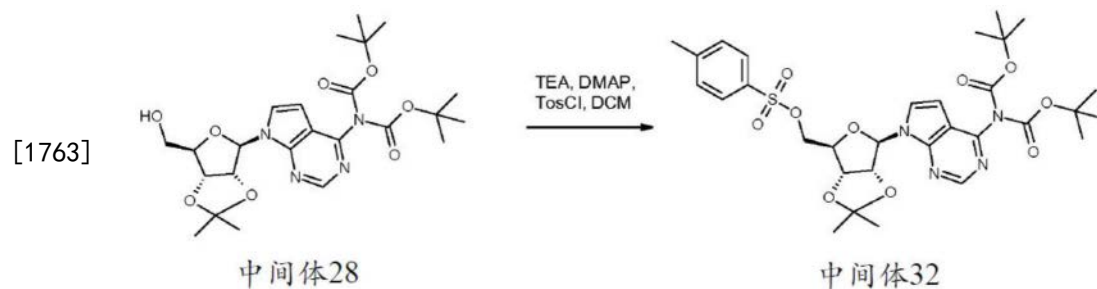
[1758] 下面的中间体是通过与制备中间体29所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表6)。

[1759] 表6:

中间体	结构	起始材料
30		中间体25
31		中间体26
32		中间体28
285		中间体284

[1761] 实例A12b:

[1762] 制备中间体32

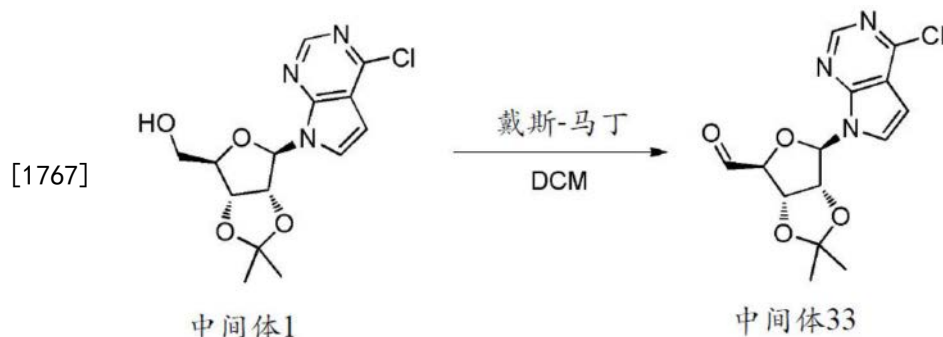


[1764] 将中间体28(4.5g, 8.89mmol)、TEA(2.70g, 26.6mmol)、DMAP(0.54 g, 4.4mmol)和

DCM(40mL)在冰浴上搅拌。向其中逐滴添加对甲苯磺酰氯(3.39g,17.8mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物倾倒入水中并用DCM萃取。将有机层蒸发,并通过快速硅胶层析(洗脱液:DCM98% MeOH2%)纯化以给出中间体32(5.6g,95%产率)。

[1765] 实例A13

[1766] 制备中间体33



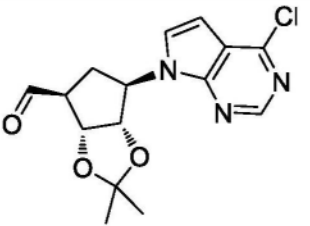
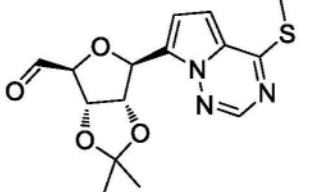
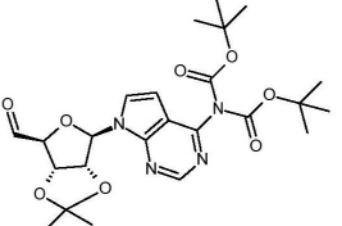
[1768] 在0℃下,在N₂气氛下,向中间体1(2.00g,理论上为6.18mmol)在DCM(40mL)中的混合物中一次性添加戴斯-马丁高碘烷(5.24g,12.36mmol)。在0℃下搅拌该混合物3小时。向该混合物中添加Na₂S₂O₃(4g)在饱和NaHCO₃(20mL)中的混合物,并且搅拌10分钟。将该水相用DCM(20mL x3)萃取。将该合并的有机相用饱和盐水(20mL x2)洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以获得中间体33(1.80g,粗产物),为浅黄色胶状物。将粗产物不经进一步纯化而直接用于接下来的反应步骤中。

[1769] 下面的中间体是通过与制备中间体33所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表7)。

[1770] 表7:

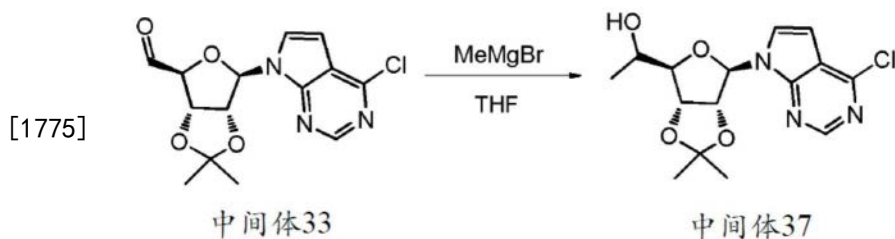
中间体	结构	起始材料
34		中间体7

[1771]

中间体	结构	起始材料
35		中间体10
36		中间体14
512		中间体28

[1773] 实例A14

[1774] 制备中间体37

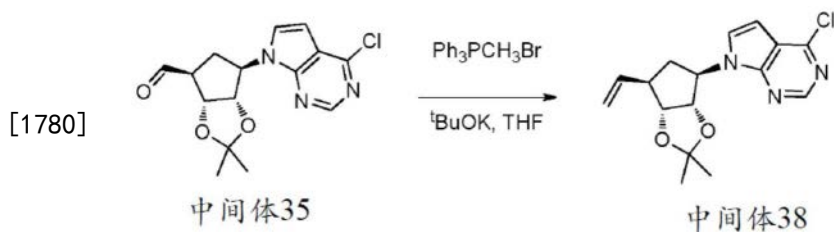


[1776] 在-78℃下,在N₂气氛下,向中间体33(6.5g,粗产物,≈15.46mmol)在 THF(200mL)中的溶液中逐滴添加MeMgBr(1M,18.55mL,18.55mmol)。将该混合物在室温下,在N₂气氛下搅拌过夜。在真空中浓缩该反应混合物以得到呈黄色固体的粗产物。将该粗产物通过柱层析(梯度洗脱液:石油醚/EtOAc 从40:1至10:1)进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂,以获得中间体37,为浅黄色油状物质(700mg粗产物;和3g有更多杂质的粗产物)。

[1777] 实例A15

[1778] 制备中间体38

[1779] 方法1

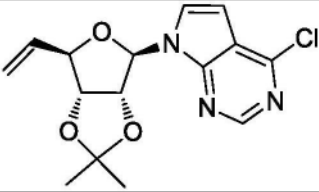
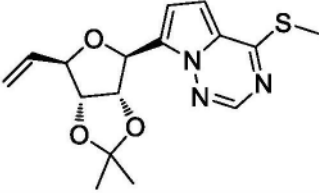
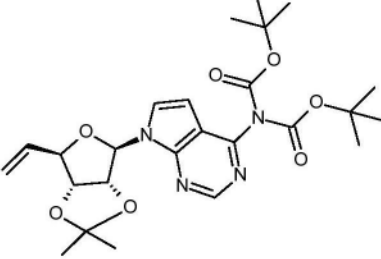


[1781] 在0℃下,在N₂气氛下,向甲基三苯基磷溴化物(4.87g,13.62mmol)在 THF(500mL)中的混合物中逐滴添加t-BuOK(11.4mL,1M在THF中,1.27 g,11.35mmol)。悬浮液变为亮黄

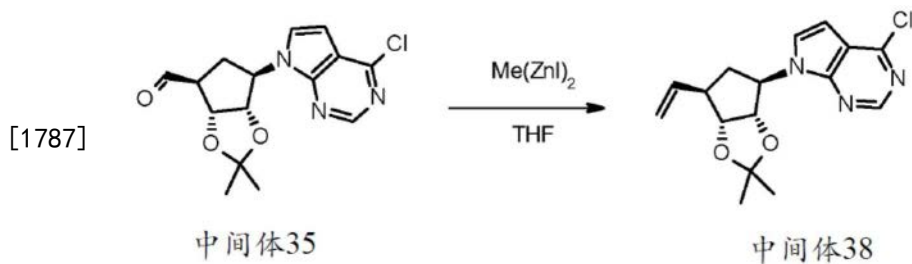
色,在0℃下搅拌0.5小时并且然后加热至25℃并保持该温度0.5小时。将该混合物冷却至-40℃。逐滴添加中间体35 (1.46g,理论上为4.54mmol) 在THF (130.0mL) 中的溶液并且然后在-20℃下搅拌1小时,之后将混合物加热至25℃,并维持该温度2h。向该混合物中添加饱和NH₄Cl (300mL) 并搅拌10分钟。将各层分离并且将该水相用DCM (300mL x2) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (500mL) 洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析 (ISCO®; 80g SepaFlash®快速硅胶柱层析,梯度洗脱液:从0至15%的乙酸乙酯/石油醚) 进行纯化。收集所希望的部分并将该溶剂进行蒸发。获得中间体38,为灰白色固体 (530mg, 36%产率)。

[1782] 下面的中间体是通过与制备中间体38 (方法1) 所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的 (表8)。

[1783] 表8:

中间体	结构	起始材料
[1784] 39		中间体33
40		中间体36
[1785] 513		中间体512

[1786] 方法2



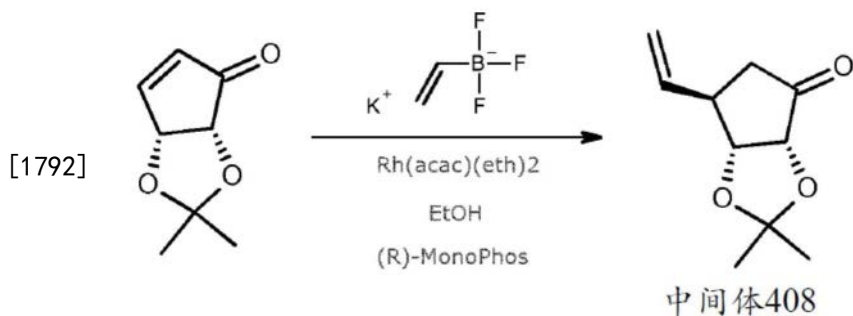
[1788] 在N₂气氛下,历时30分钟,将中间体35 (10.0g,理论上为31.1mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液逐滴添加至在THF (180mL, 0.31M, 55.9mmol, 根据四面体 (Tetrahedron) 2002, 58, 第8255-8262页中描述的步骤制备) 中的双 (碘锌酸) 甲烷溶液里,持续搅拌直到完全转化 (大约2小时)。将反应混合物通过缓慢添加饱和NH₄Cl水溶液淬灭,在这段时间中可以观察

到盐的形成。在萃取(EtOAc, 2x200mL)之前,将该盐再次通过添加氨水溶液(25%)溶解。将合并的有机相用水性亚硫酸氢钠溶液和盐水洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析(洗脱液:二氯甲烷/EtOAc95/5)进行纯化,以获得作为灰白色固体(6.9g, 66%)的中间体38。

[1789] 方法3

[1790] 步骤1

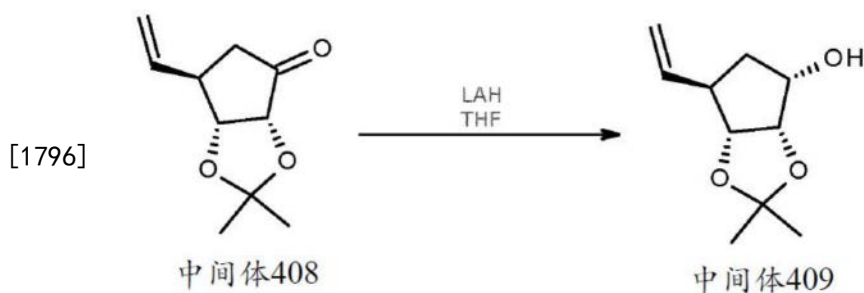
[1791] 制备中间体408



[1793] 在氮气气氛下,将乙酰丙酮双(亚乙基)铑(I) (0.837g, 3.24mmol) 和 (R)-N,N-二甲基联萘并[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]二氧磷杂环庚二烯-4-胺(2.91g, 8.11 mmol)溶解在EtOH(625mL)中。将该混合物在室温下搅拌并且在氮气下冲洗15分钟。然后添加(-)-(3AR,6AR)-3A,6A-二氢-2,2-二甲基-4H-环戊-1,3-二氧杂环戊烯-4-酮(25g, 162.16mmol)和乙烯三氟硼酸钾(45.73g, 324.33mmol)并且接着将反应混合物搅拌并回流4小时。将该反应混合物(悬浮液)冷却至室温。将沉淀经硅藻土垫过滤出并用乙醇洗涤。将滤液的溶剂蒸发。向残余物中加入1L庚烷。将所得悬浮液经硅藻土垫过滤出并用庚烷洗涤,以获得深棕色的固体残余物。将滤液用300mL NH₄OH洗涤三次,用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并且将滤液的溶剂蒸发以产出中间体408(16.18g, 51%产率)。

[1794] 步骤2

[1795] 制备中间体409

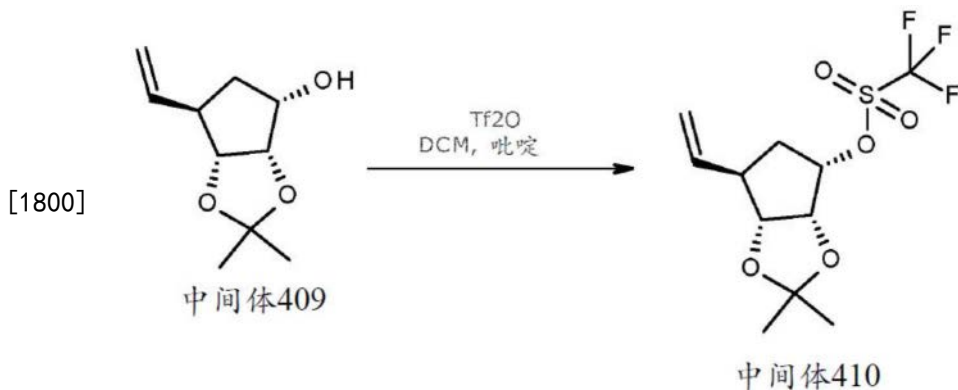


[1797] 在-78℃,在氮气气氛下,将中间体408(16.18g, 82.58mmol)在THF(200 mL)中的溶液逐滴添加到在THF中的氢化铝锂溶液1M(24.78mL, 1M, 24.78 mmol)在THF(400mL)中的搅拌溶液中。在氮气气氛下将该反应混合物在-78℃搅拌30分钟。在-78℃下,将该反应通过逐滴添加丙酮(6.1mL)接着添加水50 mL进行淬灭。添加后,允许将反应混合物加热至室温,并且然后添加400 mLEtOAc。将该混合物剧烈地振荡。将有机层分离,用水洗涤三次,用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并且将滤液的溶剂蒸发。将残余物溶解在乙酸乙酯中并经SiO₂柱纯化,柱类型为Grace Reveleris SRC, 80g, Si40, 在Armen Spot II 最终纯化系统上,使用乙酸乙酯和庚烷作为洗脱液,梯度从100%庚烷开始,以50%庚烷和50%乙酸乙酯结束。合并含有

产物的级分并蒸发溶剂,获得中间体409(10.77g,71%产率)。

[1798] 步骤3

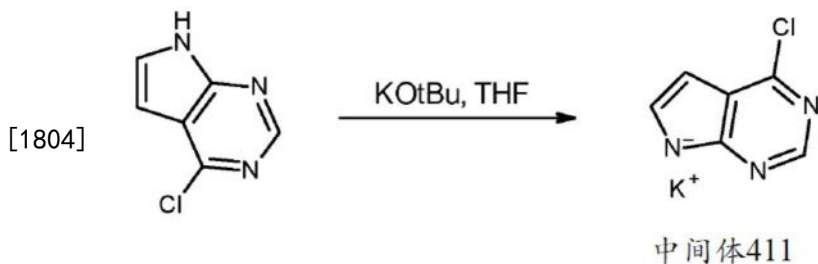
[1799] 制备中间体410



[1801] 在0℃下,将在无水DCM(60mL)中的Tf₂O(13.31mL,1.71g/mL,80.93 mmol)溶液逐滴添加到中间体409(9.94g,53.95mmol)和无水吡啶(85mL) 在无水DCM(140mL)中的混合物中。将反应混合物搅拌30分钟并且然后添加75mL冷水。将各层分离并且将有机层用75mL水洗涤三次,用MgSO₄干燥,过滤并将溶剂蒸发且与200mL甲苯共蒸发。将残余物溶解在庚烷和乙酸乙酯中并经SiO₂柱纯化,柱类型为Grace Reveleris SRC,40g,Si40,在Armen Spot II最终纯化系统上,使用乙酸乙酯和庚烷作为洗脱液,梯度从100%庚烷开始,以50%庚烷和50%乙酸乙酯结束。合并含有产物的级分并蒸发溶剂,获得中间体410(13.0g,67%产率)。

[1802] 步骤4

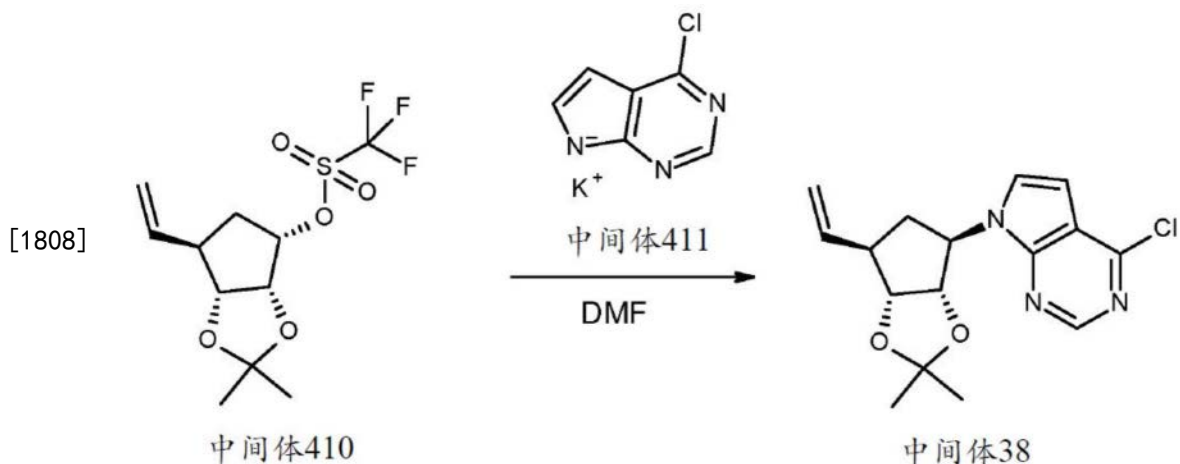
[1803] 制备中间体411



[1805] 将4-氯-7H-吡咯并[2,3-D]嘧啶(100g,651mmol)和KOtBu(73.07g,651 mmol)在THF(1L)中的混合物在室温下搅拌45分钟直到获得透明溶液。将溶剂蒸发。将该残余物用DIPE进行研磨。将白色固体滤出并且在真空中在30℃下干燥,产生中间体411(112.6g,90%产率)。

[1806] 步骤5

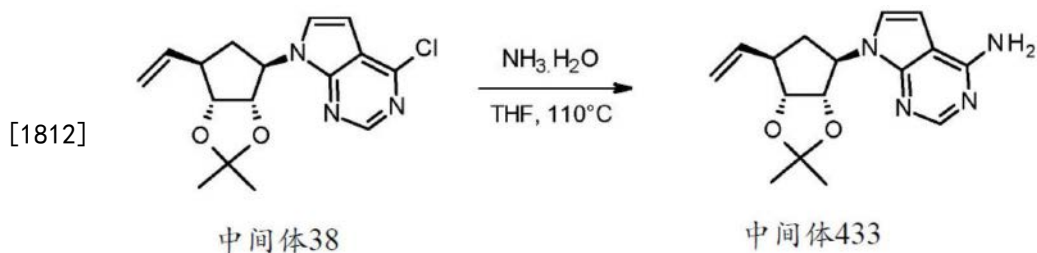
[1807] 制备中间体38



[1809] 在0℃下,将中间体410 (13g, 41.1mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液逐滴添加到中间体411 (7.88g, 41.1mmol) 在DMF (150mL) 中的搅拌溶液中。在添加后,允许该反应混合物加温至室温并且然后搅拌18小时。添加另外量的中间体411 (1.57g, 8.22mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物倒出至装有冰和水 (约0.5L) 的烧杯中。将所得悬浮液搅拌2小时,然后过滤。将残余物用水清洗三次并且然后在真空中50℃下干燥以产出中间体38,为白色固体 (8.75g, 65%产率)。

[1810] 实例A54

[1811] 制备中间体433

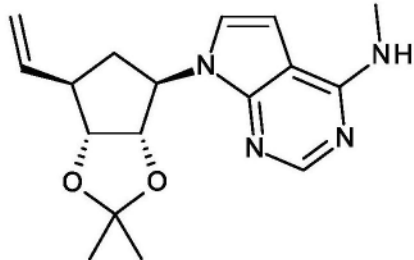


[1813] 在110℃下,将中间体38 (18.3g, 57.22mmol) 在氨水 (25%, 100mL) 和THF (100mL) 的混合物中的溶液在密封的金属压力容器内加热直到完全转化 (约16h)。允许反应混合物冷却至室温,之后向其中添加乙酸乙酯和盐水。将各层分离并且将该水层用乙酸乙酯萃取一次。将合并的有机相用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩以给出中间体433,为浅黄色固体 (17.2 g, 100%), 将其不经进一步纯化而直接用于接下来的反应步骤中。

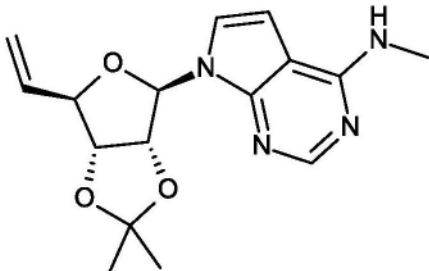
[1814] 下面的中间体是通过与制备中间体433所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的 (表24)。

[1815] 表24:

[1816]

中间体	结构	起始材料
487		中间体38 甲胺

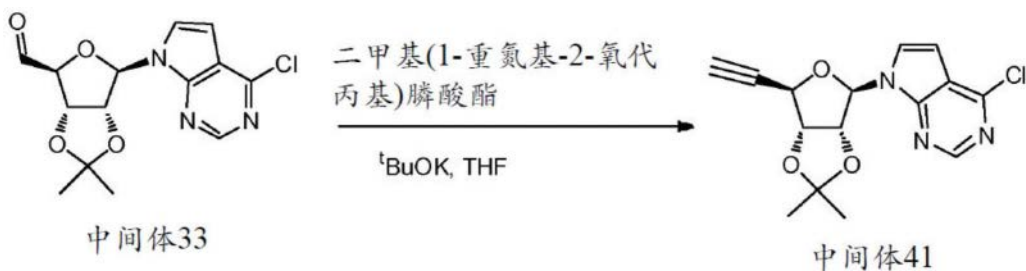
[1817]

中间体	结构	起始材料
490		中间体39 甲胺

[1818] 实例A16

[1819] 制备中间体41

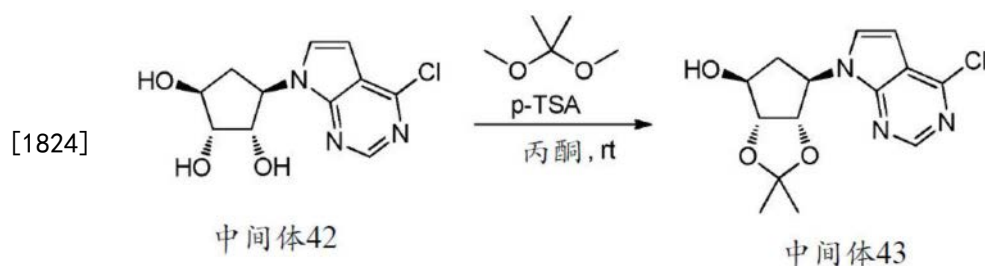
[1820]



[1821] 在 -78°C 下,向叔丁醇钾(1.28g;11.4mmol)在THF(30mL)中的溶液中添加在THF(5mL)中的二甲基(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸酯(1.72g;11.4 mmol)的溶液。将溶液搅拌5分钟并且添加中间体33(1.90g;理论上为5.87 mmol)在THF(20mL)中的溶液。允许该溶液升温至室温并且将其在室温下搅拌15分钟。添加水和EtOAc,分离有机层,经 MgSO_4 干燥、过滤且在真空中蒸发。通过制备型LC(不规则 SiOH 15-40 μm ,80g Grace,DCM加载,流动相梯度洗脱液:庚烷/在EtOAc中的10%的MeOH,从90:10至70:30)纯化残余物。收集希望的级分并蒸发溶剂,以产出中间体41,为无色油状物质(1.08g, 58%产率)。

[1822] 实例A17

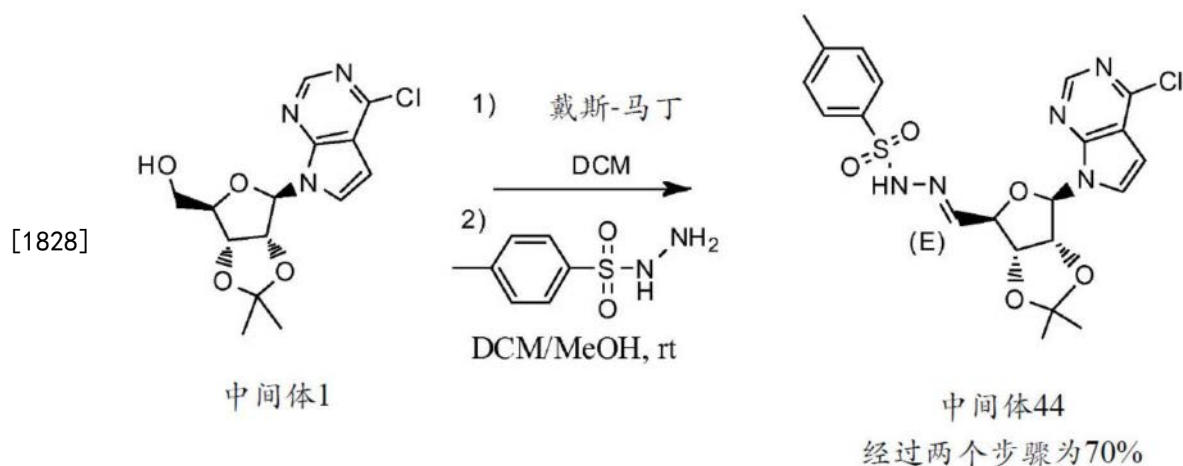
[1823] 制备中间体43



[1825] 向中间体42 (9.2g, 34.114mmol) 在丙酮 (100mL) 中的溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷 (7.1g, 68.118mmol) 和p-TSA (1.8g, 10.184mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用NaHCO₃水溶液 (PH为7-8) 处理,然后在减压下浓缩。将所得残余物用水 (100mL) 淬灭并用乙酸乙酯萃取 (100 mL x3)。将有机层干燥,并且在减压下进行浓缩。通过硅胶柱层析 (梯度洗脱液:石油醚/乙酸乙酯,从8/1至2/1) 对粗产物进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂,以获得中间体43,为浅黄色固体 (9.5g, 90%产率)。

[1826] 实例A18

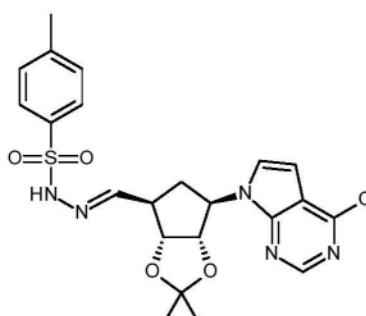
[1827] 制备中间体44



[1829] 在0℃下,在N₂气氛中,将中间体1 (2.00g,理论上为6.18mmol) 在DCM (30.00mL) 中的溶液逐滴添加到戴斯-马丁高碘烷 (3.14g, 7.41mmol) 在DCM (30.00mL) 中的悬浮液中。允许该反应混合物加温至室温并且搅拌 (2小时) 直到氧化反应结束。随后,添加MeOH (60mL) 和甲苯磺酰基酰肼 (1.50g, 8.03mmol) 并且持续搅拌3小时。向反应混合物中添加水和乙酸乙酯,将有机相分离并且用饱和Na₂CO₃洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱层析 (梯度洗脱液:二氯甲烷/甲醇,从100:0至98.5:1.5) 对粗产物进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂,以产出中间体44,为白色粉末 (2.60g, 70%产率; (E))。

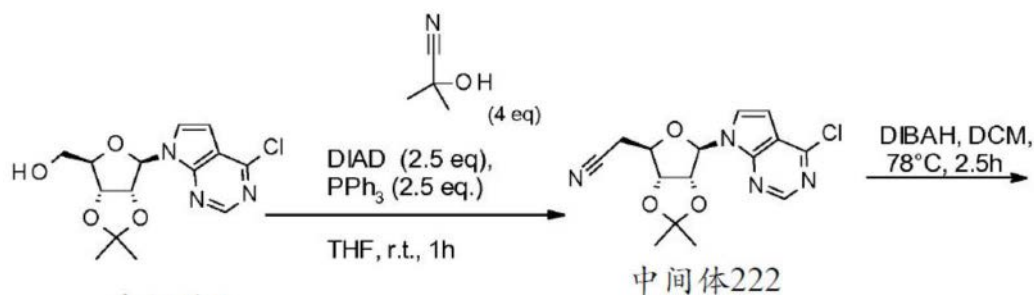
[1830] 下面的中间体是通过与制备中间体44所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的 (表25)。

[1831] 表25

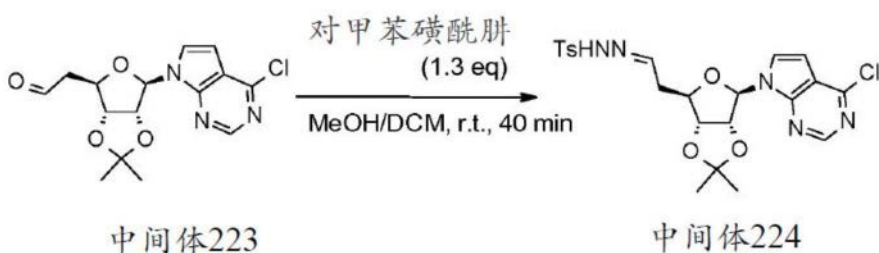
中间体	结构	起始材料
207		中间体10

[1833] 实例A55

[1834] 制备中间体224



[1835]



[1836] 步骤1:

[1837] 制备中间222

[1838] 在室温下,将DIAD(7.6mL,38.4mmol,2.5当量)添加至中间2(5.0 g,15.3mmol,1.0当量)、三苯基膦(10.0g,38.4mmol,2.5当量)和丙酮氰醇(5.6mL,61.4mmol,4.0当量)在无水THF(75mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌1小时,并且然后在真空中浓缩。将粗产物通过正相快速层析使用庚烷和DCM作为洗脱液(硅胶柱,梯度:50%到100%DCM,等度100%DCM)纯化并接着通过制备型反相快速层析使用乙腈和水以及0.2%的 NH_4HCO_3 作为洗脱液纯化以获得中间222,为白色固体产物(2.8g,8.5mmol,产率55%)。

[1839] 步骤2:

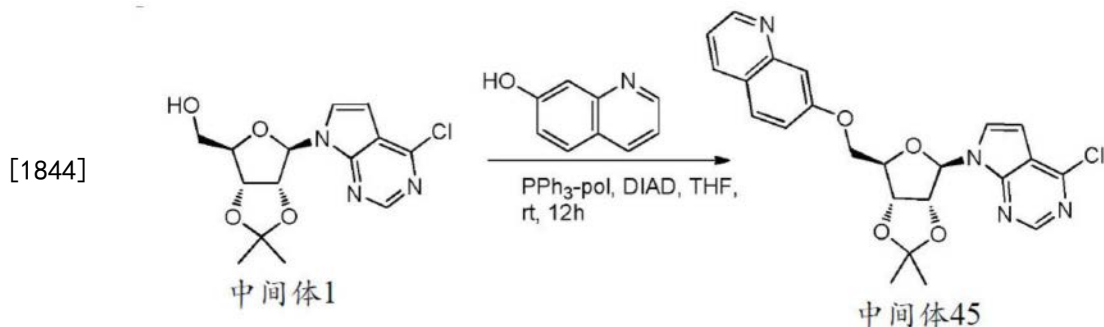
[1840] 中间223和中间224的制备

[1841] 将中间222(1.54g,4.6mmol,1当量)在无水DCM中的溶液经过分子筛干燥过夜并过滤。将滤液冷却至 -78°C 并且然后逐滴添加1M DIBALH在DCM(4.6mL,4.6mmol,1当量)中的混合物。在 -78°C 下,将反应混合物搅拌1小时,然后添加在DCM(0.46mL,0.46mmol,0.1当量)中的额外的1M DIBALH并再次搅拌1.5小时,然后在水/THF(57mL/12mL)的混合物中的乙酸钠(4.2 g,51.2mmol,11.1当量)和乙酸(4.2mL,73.4mL,16.0当量)淬灭。在淬灭后,移

除冷却浴并且将该混合物搅拌直到所有的冰都融化。分离各层,并且然后将水相DCM(30mL)萃取两次。合并有机相,用盐水洗涤两次,经MgSO₄干燥并过滤。向已获得的含有中间体223的滤液中添加MeOH(50mL)、对甲苯磺酰肼(1.1g,6.0mmol,3当量)并且然后在室温下搅拌40分钟。将该反应混合物用饱和NaHCO₃洗涤三次,用盐水洗涤两次,经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过正相快速层析使用庚烷和EtOAc作为洗脱液(梯度:40%至60% EtOAc)纯化以获得粗产物。将混合物进一步通过正相快速层析使用EtOAc和庚烷作为洗脱液(SiO₂柱,梯度:40%至60%EtOAc)纯化以获得中间体224(0.5g,0.6mmol,产率:14%)。

[1842] 实例A19

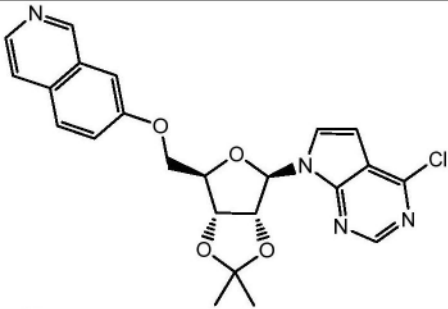
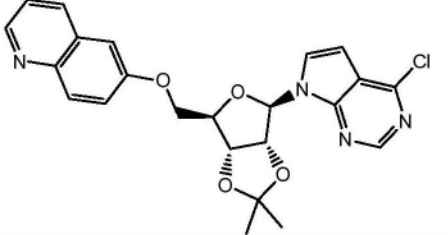
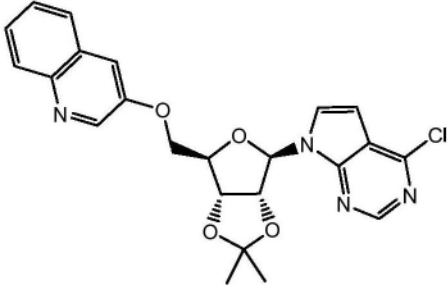
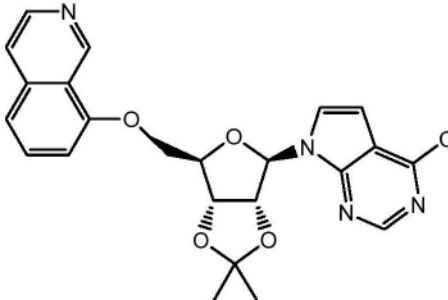
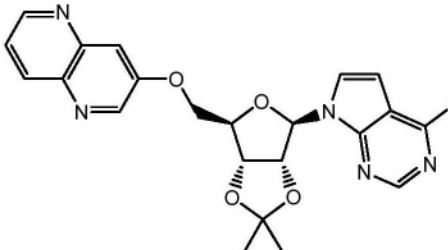
[1843] 制备中间体45



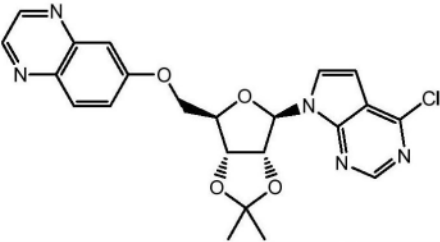
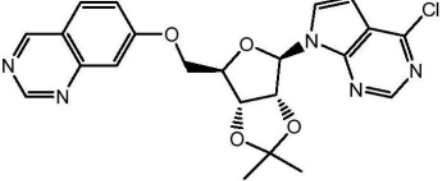
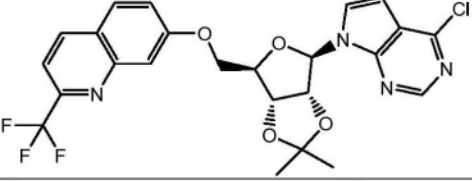
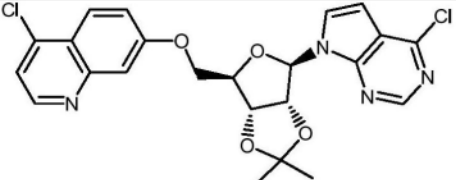
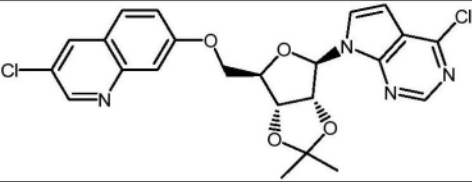
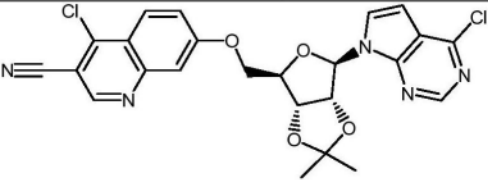
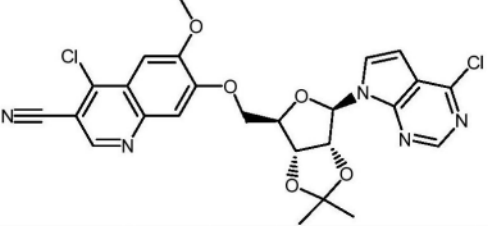
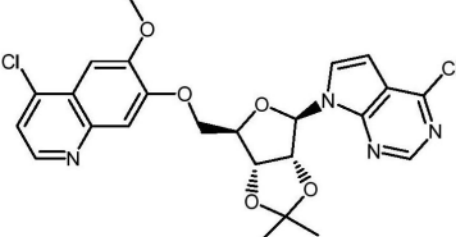
[1845] 在N₂气氛下,将中间体1(300mg,理论上为0.921mmol)、7-喹啉醇(160 mg, 1.11mmol)和聚合物键合的三苯基膦(约3mmol/g三苯基膦加载,0.8g, 2.4mmol)在无水THF(12mL)中搅拌。然后,在0℃下,逐滴添加DIAD(0.465 g,2.30mmol)。在N₂气氛下,将混合物在室温下搅拌12小时。通过硅藻土衬垫过滤该反应混合物。将残余物用MeOH洗涤。在真空中浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱层析(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯从10/1至3/1)进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂,以获得粗中间体45,为油状物质(342mg)。

[1846] 下面的中间体是通过与制备中间体45所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表9)。

[1847] 表9:

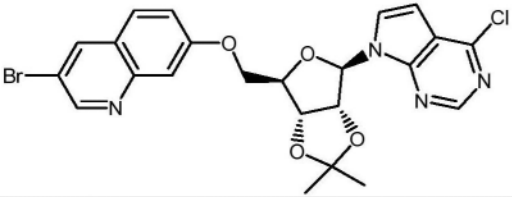
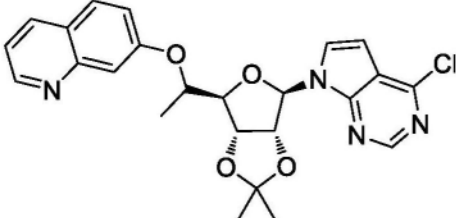
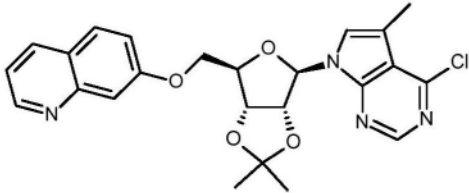
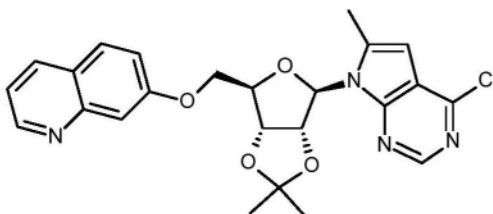
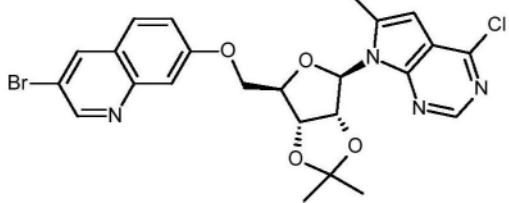
中间体	结构	起始材料
46		a) 中间体1 b) 7-异喹啉醇
47		a) 中间体1 b) 6-羟基喹啉
48		a) 中间体1 b) 3-羟基喹啉
49		a) 中间体1 b) 8-羟化异喹啉
50		a) 中间体1 b) 1,5-萘啶-3-醇

[1848]

中间体	结构	起始材料
51		a) 中间体1 b) 6-喹啉醇
52		a) 中间体1 b) 喹啉-7-醇
53		a) 中间体1 b) 2-(三氟甲基)-喹啉-7-醇
54		a) 中间体1 b) 4-氯-7-羟基喹啉
55		a) 中间体1 b) 3-氯喹啉-7-醇
56		a) 中间体1 b) 4-氯-7-羟基-喹啉-3-甲腈
57		a) 中间体1 b) 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
58		a) 中间体1 b) 4-氯-6-甲氧基喹啉-7-醇

[1849]

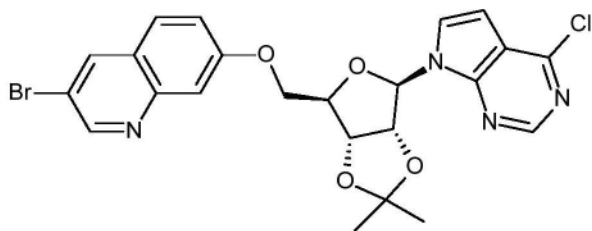
[1850]

中间体	结构	起始材料
59		a) 中间体1 b) 3-溴喹啉-7-醇
60		a) 中间体34 b) 7-喹啉醇
187		a) 中间体186 b) 7-喹啉醇
191		a) 中间体190 b) 7-喹啉醇
233		a) 中间体190 b) 3-溴喹啉-7-醇

[1851] 实例A19b:

[1852] 制备中间体59

[1853]

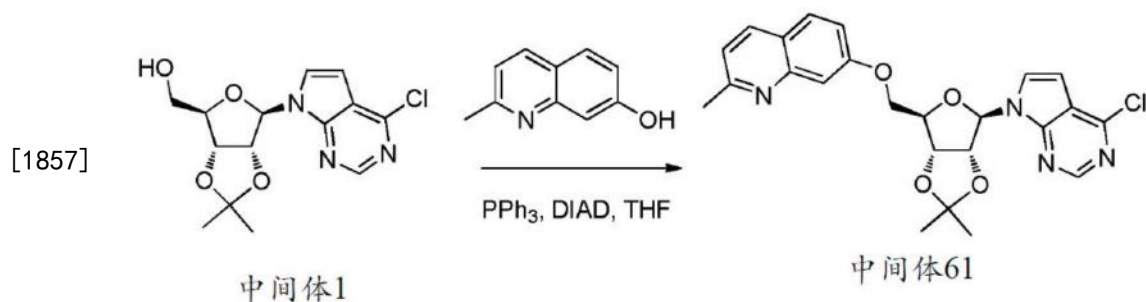


[1854] 在室温下,将偶氮二羧酸二异丙酯(0.221mL,1.125mmol)逐滴添加到中间体1(0.27g,0.80mmol)、3-溴喹啉-7-醇(0.18g,0.80mmol)和三苯基膦树脂(0.375g,3mmol/g,1.125mmol)在THF(8mL)中的搅拌悬浮液中。在添加之后,将反应混合物搅拌18小时。通过Dicalite[®]衬垫过滤该反应混合物。将残余物用甲醇洗涤。将滤液的溶剂蒸发。将残余物按这

样用于下一步骤中。

[1855] 实例A20

[1856] 制备中间体61



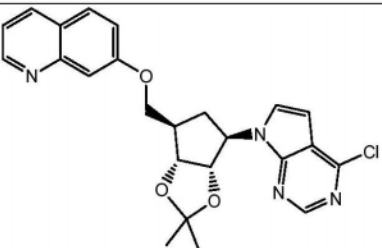
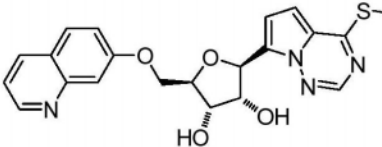
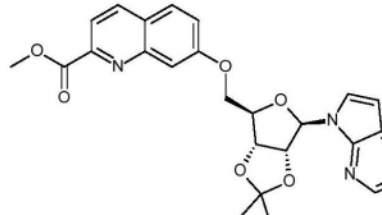
[1858] 将中间体1 (2.46g, 理论上为7.54mmol)、2-甲基喹啉-7-醇 (1.2g, 7.54 mmol) 和 PPh_3 (5.93g, 22.6mmol) 在干燥的THF (40mL) 中的混合物在室温下, 在 N_2 气氛下搅拌。逐滴添加DIAD (4.57g, 22.6mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中添加水 (80mL) 并且用EtOAc (100mL x3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在真空中进行浓缩。将残余物通过柱层析 (梯度洗脱液: EtOAc/石油醚从1:20 至1:1) 进行纯化。收集希望的级分并蒸发溶剂, 以获得中间体61 (3.0g, 粗产物)。将粗中间体61不经进一步纯化而直接用于接下来的反应步骤中。

[1859] 下面的中间体是通过与制备中间体61所使用的类似的反应方案, 使用合适的起始材料制备的 (表10)。

[1860] 表10:

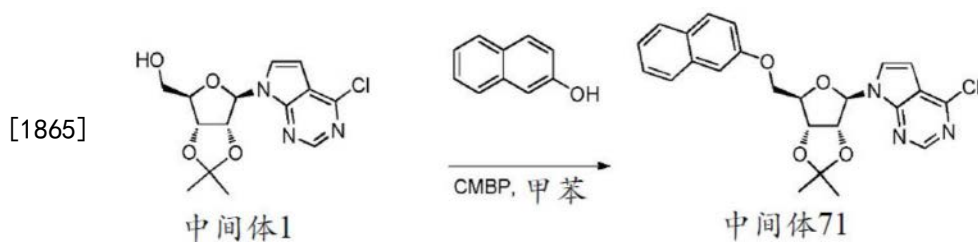
中间体	结构	起始材料
62		a) 中间体1 b) 5-喹啉醇
63		a) 中间体1 b) 5-异喹啉醇
64		a) 中间体1 b) 8-喹啉醇
65		a) 中间体1 b) 6-异喹啉醇
66		a) 中间体1 b) 1,8-萘啶-2-醇
67		a) 中间体1 b) 2-氯喹啉-7-醇
68		a) 中间体1 b) 3-(三氟甲基)喹啉-7-醇

[1861]

中间体	结构	起始材料
69		a) 中间体10 b) 7-喹啉醇
[1862] 70		a) 中间体14 b) 7-喹啉醇
515		a) 中间体1 b) 2-喹啉羧酸, 7-羟基-, 甲酯

[1863] 实例A21

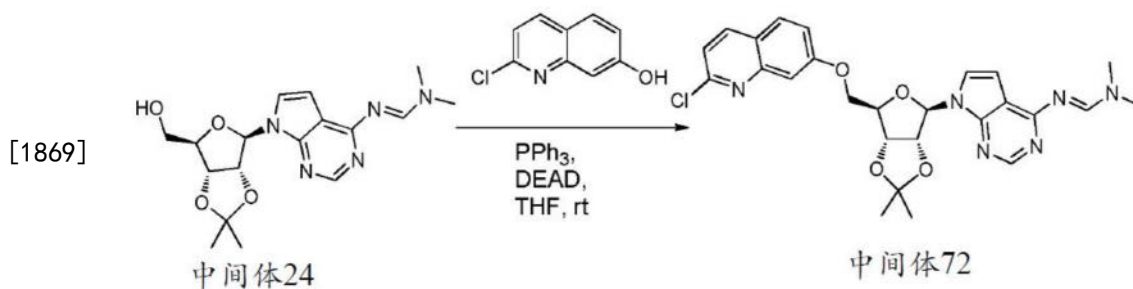
[1864] 制备中间体71



[1866] 向中间体1 (1.00g, $\approx 2.92\text{mmol}$) 和2-萘酚 (463mg, 3.21mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液中添加CMBP (1.15mL, 4.38mmol)。将该溶液在 80°C 下加热18小时并且然后冷却至室温。将反应混合物在真空中蒸发。通过制备型 LC (不规则SiOH $15\text{-}40\mu\text{m}$, 120g Grace, DCM沉淀, 流动相梯度: 庚烷/EtOAc, 从80/20至70/30) 纯化残余物以给出中间体71, 为无色胶状物 (1.00g, 76%产率)。

[1867] 实例A22

[1868] 制备中间体72

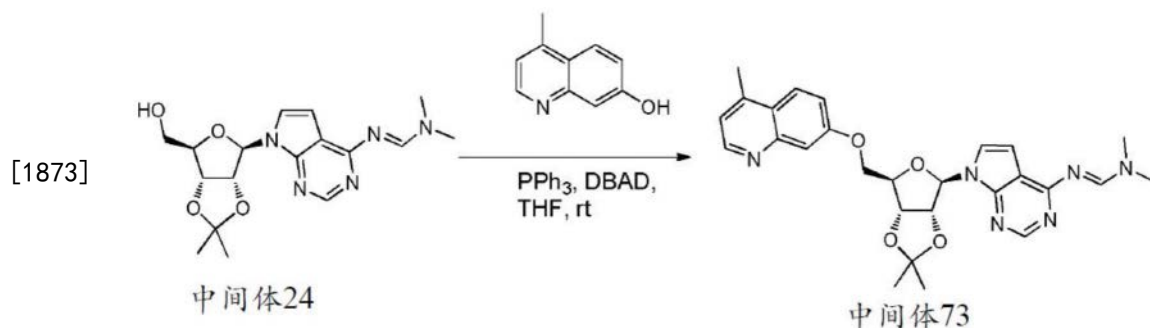


[1870] 将 PPh_3 (9.07g, 34.6mmol) 和DEAD (4.82g, 27.7mmol) 在THF (100 mL) 中的混合物在室温下搅拌10分钟。然后添加中间体24 (5.0g, 理论上为 13.8mmol), 接着添加2-氯喹啉-7-醇 (2.98g, 16.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。随后, 将该混合物用EtOAc (100mL)

稀释,用水和盐水洗涤。将该有机相经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。通过层析(洗脱液:石油醚/ $\text{EtOAc} = 5/95$)纯化残余物。收集所希望的级分并且浓缩,以给出呈固体状的中间体72(6.0g,83%产率)。

[1871] 实例A23

[1872] 制备中间体73



[1874] 向中间体24(700mg,理论上为1.94mmol)和4-甲基喹啉-7-醇(370mg, 2.32mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加三苯基膦(624mg,2.71mmol)和DBAD(711mg,2.71mmol)。混合物于室温搅拌过夜并且然后在真空中蒸发。将该粗产物通过制备型LC(不规则 $\text{SiOH } 15\text{-}40\mu\text{m}$,50g,默克(Merck),干燥装载,(硅藻土®)流动相梯度:从庚烷80%, $\text{EtOAc } 18\%$, $\text{MeOH } 2\%$ 至庚烷10%, $\text{EtOAc } 81\%$, $\text{MeOH } 9\%$)进行纯化,以给出中间体73,为灰白色泡沫状物质(697mg,67%产率)。

[1875] 下面的中间体是通过与制备中间体73所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表12)。

[1876] 表12:

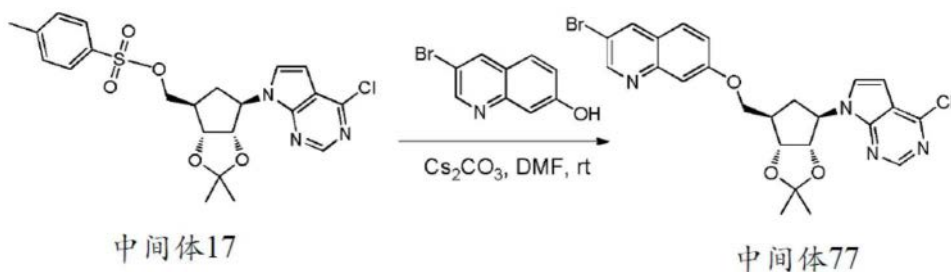
[1877]

中间体	结构	起始材料
74		a) 中间体24 b) 6-碘喹啉-7-醇
75		a) 中间体24 b) 8-甲基喹啉-7-醇
76		a) 中间体24 b) 8-碘喹啉-7-醇
504		a) 中间体503 b) 3-氯喹啉-7-醇
517		a) 中间体24 b) 2-喹啉羧酸, 7-羟基-, 甲酯

[1878] 实例A24

[1879] 制备中间体77

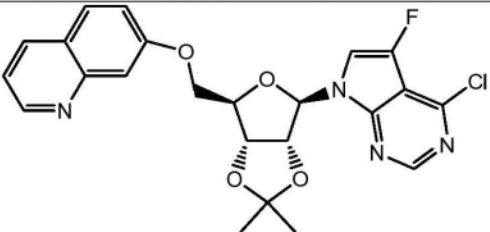
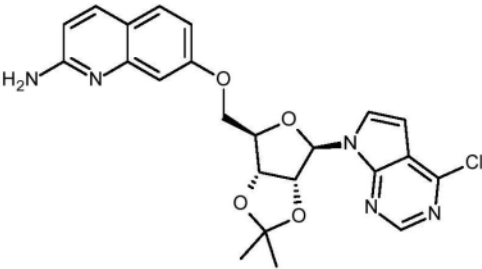
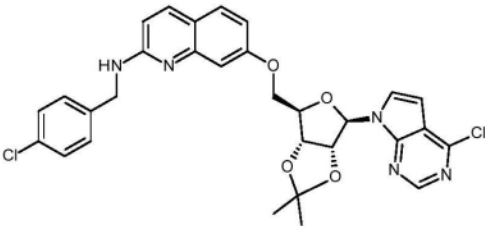
[1880]



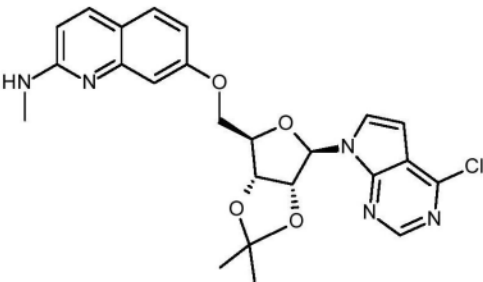
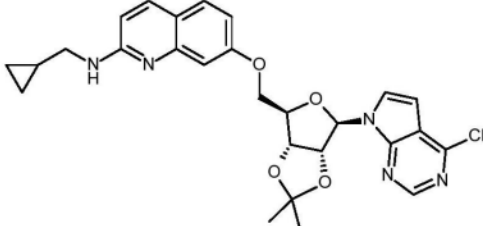
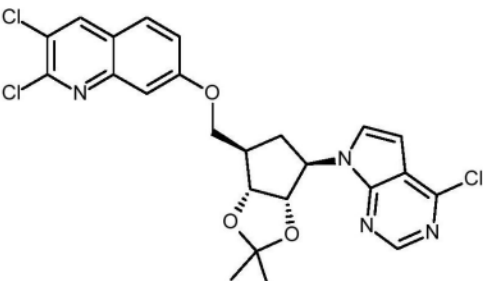
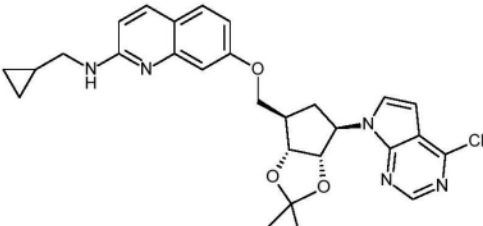
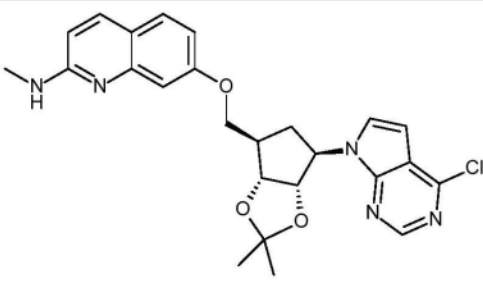
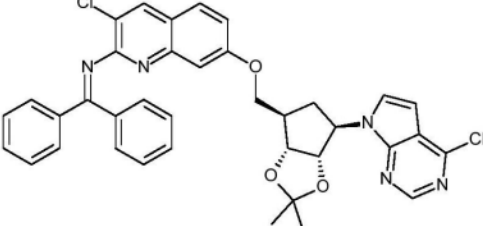
[1881] 将碳酸铯 (2.18g, 6.70mmol) 添加到中间体17 (1.15g, ≈ 2.23 mmol) 与3-溴喹啉-7-醇 (0.5g, 2.23mmol) 在DMF (25mL) 中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水 (100mL) 处理并过滤。将所得残余物用水 (30mL) 洗涤并在减压下干燥以获得希望的粗中间体77, 为浅黄色固体 (1.1g)。

[1882] 下面的中间体是通过与制备中间体77所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表13)。

[1883] 表13:

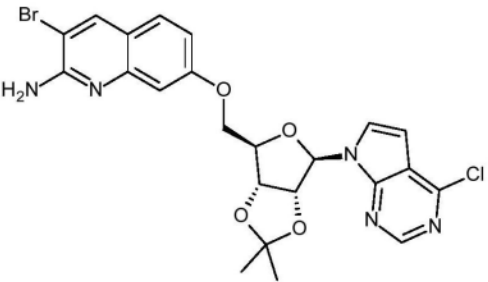
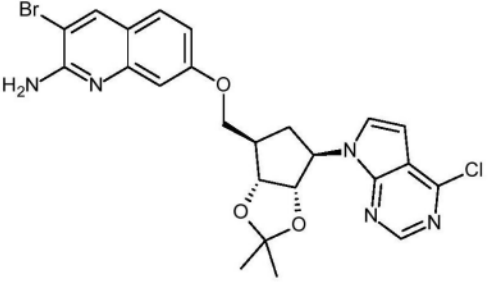
中间体	结构	起始材料
78		a) 中间体16 b) 7-喹啉醇
262		a) 中间体15 b) 2-氨基-7-羟基喹啉
264		a) 中间体15 b) 中间体263

[1884]

中间体	结构	起始材料
270		a) 中间体15 b) 2-喹啉氨基, 7-羟基-N-甲基-
275		a) 中间体15 b) 中间体274
461		a) 中间体17 b) 7-喹啉醇, 2,3-二氯-
463		a) 中间体17 b) 中间体274
466		a) 中间体17 b) 2-喹啉氨基, 7-羟基-N-甲基-
469		a) 中间体17 b) 中间体468

[1885]

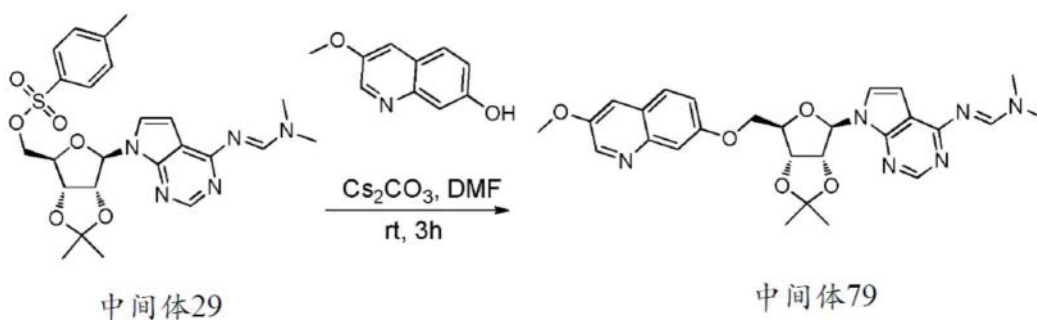
[1886]

中间体	结构	起始材料
478		a) 中间体15 b) 中间体477
484		a) 中间体17 b) 中间体

[1887] 实例A25

[1888] 制备中间体79

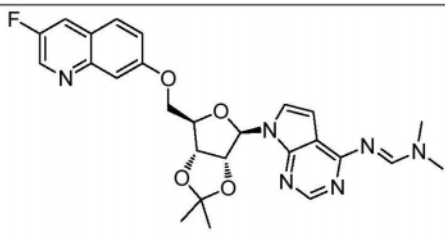
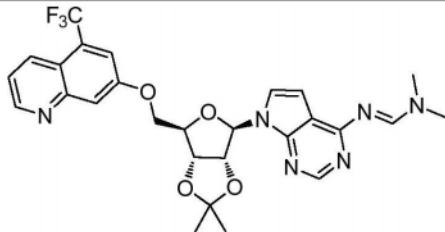
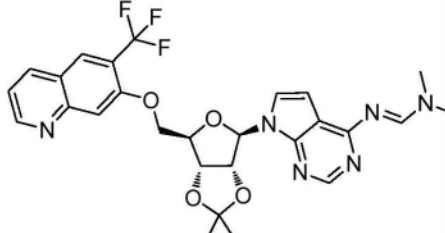
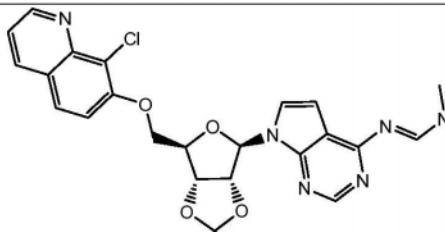
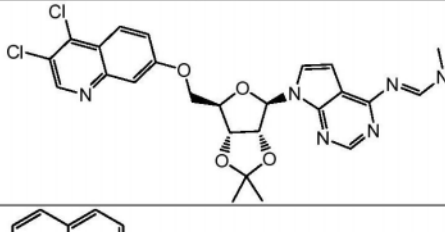
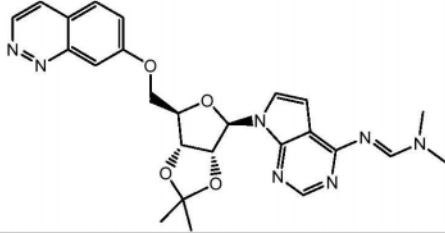
[1889]



[1890] 向中间体29 (500mg, 粗产物, $\approx 0.67\text{mmol}$) 在DMF (20mL) 中的溶液中添加3-甲氧基喹啉-7-甲醇 (187mg, 0.80mmol) 和Cs₂O₃ (652mg, 2.0mmol)。在室温下将反应混合物搅拌12小时。将该混合物用水 (80mL) 淬灭并且用DCM (50mL x3) 萃取。将有机层干燥 (Na₂SO₄) , 过滤并将溶剂在真空中浓缩以获得粗中间体79, 为黄色油状物质 (650mg)。

[1891] 下面的中间体是通过与制备中间体79所使用的类似的反应方案, 使用合适的起始材料制备的 (表14)。

[1892] 表14:

中间体	结构	起始材料
80		a) 中间体29 b) 3-氟喹啉-7-醇
81		a) 中间体29 b) 5-(三氟甲基)喹啉-7-醇
82		a) 中间体29 b) 6-(三氟甲基)喹啉-7-醇
83		a) 中间体29 b) 8-氯喹啉-7-醇
84		a) 中间体29 b) 3,4-二氯喹啉-7-醇 (从3,4-二氯-7-甲氧基喹啉制备而来)
85		a) 中间体29 b) 7-喹啉醇

[1893]

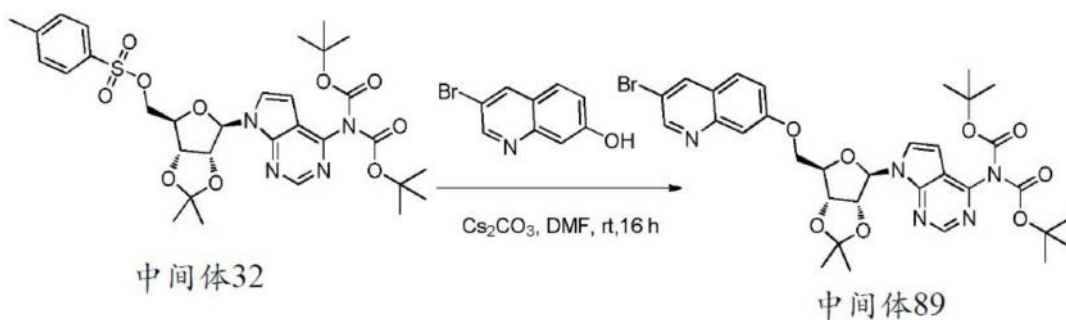
[1894]

中间体	结构	起始材料
86		a) 中间体30 b) 3-氯喹啉-7-醇
87		a) 中间体30 b) 3-溴喹啉-7-醇
88		a) 中间体31 b) 3-溴喹啉-7-醇
199		a) 中间体29 b) 7-喹啉醇, 6-氯

[1895] 实例A26

[1896] 制备中间体89

[1897]

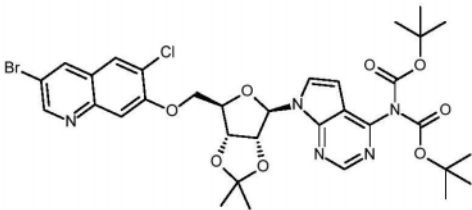
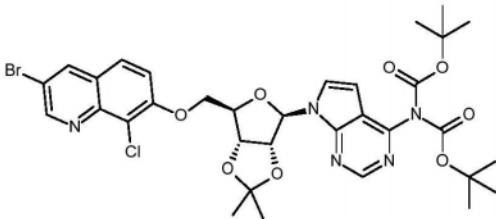
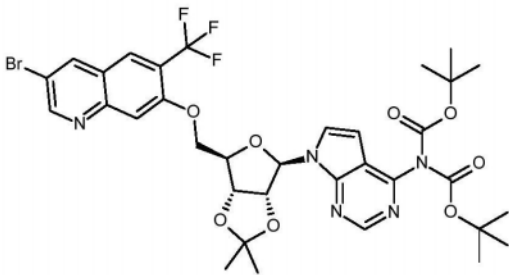
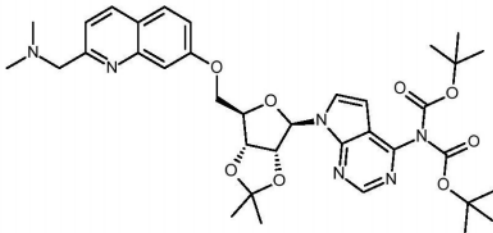


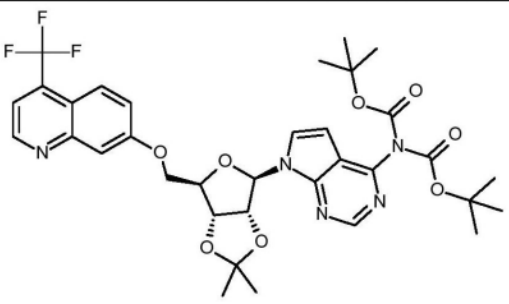
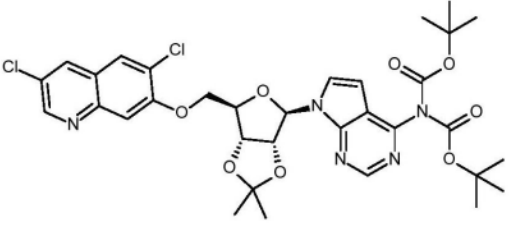
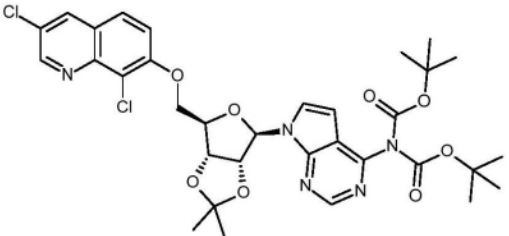
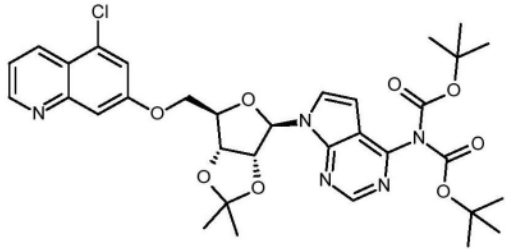
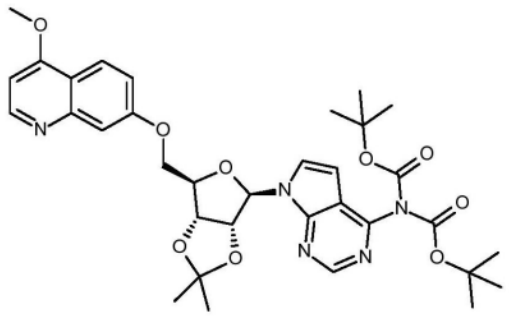
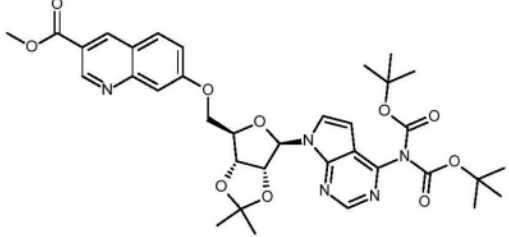
[1898] 将中间体32 (48.3g, $\approx 67.99\text{mmol}$) 溶解在400mL的DMF中。将7-溴-喹啉-7-醇 (16.03g, $\approx 67.98\text{mmol}$) 和 Cs_2CO_3 (44.33g, 135.97mmol) 添加至反应混合物中并且将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物倒入1000mL冷水中并且通过EtOAc (2 $\times$ 600mL) 萃取。将有机层用水 (300mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且将溶剂在真空中浓缩以给出粗中间体89 (52g), 为油状物质, 其将不经过继续纯化而用于接下来的步骤中。

[1899] 下面的中间体是通过与制备中间体89所使用的类似的反应方案, 使用合适的起始材料制备的 (表26)。

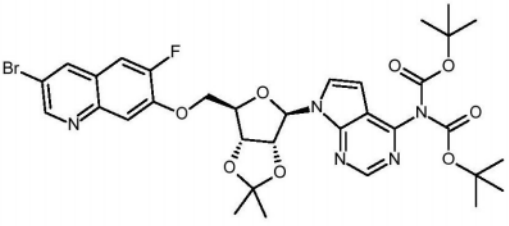
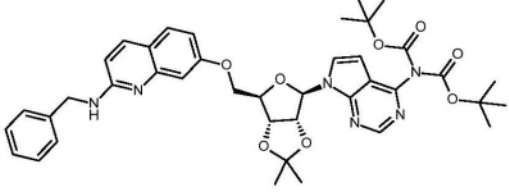
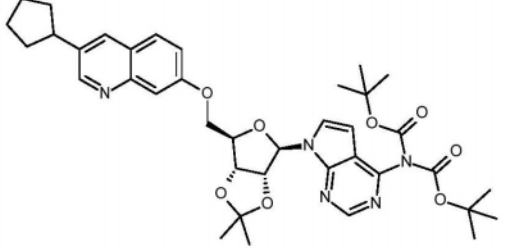
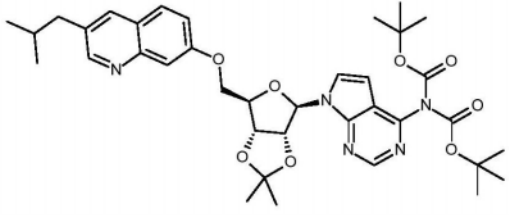
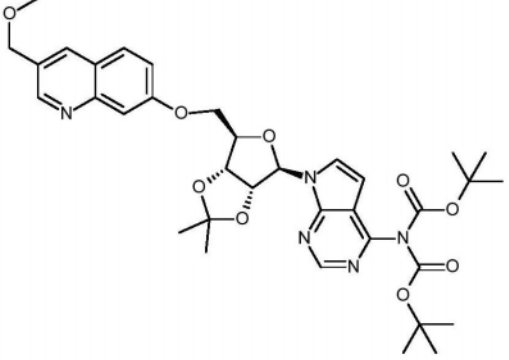
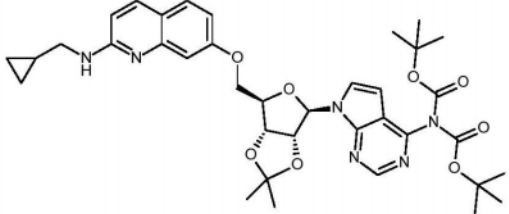
[1900] 表26

[1901]

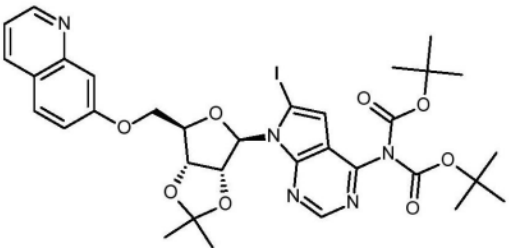
中间体	结构	起始材料
201		a) 中间体32 b) 中间体200
206		a) 中间体32 b) 中间体205
211		a) 中间体32 b) 中间体210
213		a) 中间体32 b) 中间体212

中间体	结构	起始材料
215		a) 中间体32 b) 7-喹啉醇, 4-(三氟甲基)-
217		a) 中间体32 b) 中间体216
219		a) 中间体32 b) 中间体218
221		a) 中间体32 b) 中间体220a
227		a) 中间体32 b) 7-喹啉醇, 4-甲氧基-
228		a) 中间体32 b) 3-喹啉羧酸, 7-羟基-, 甲酯

[1902]

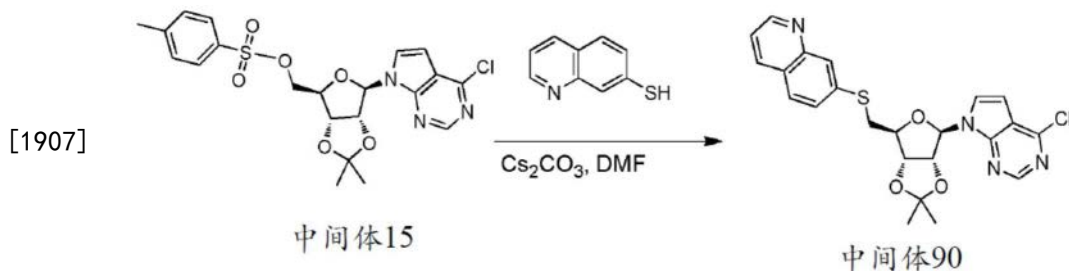
中间体	结构	起始材料
230		a) 中间体32 b) 中间体229
232		a) 中间体32 b) 中间体231
236		a) 中间体32 b) 中间体235
241		a) 中间体32 b) 中间体240
247		a) 中间体32 b) 中间体246
279		a) 中间体32 b) 中间体274

[1903]

中间体	结构	起始材料
286		a) 中间体285 b) 7-羟基喹啉

[1905] 实例A27

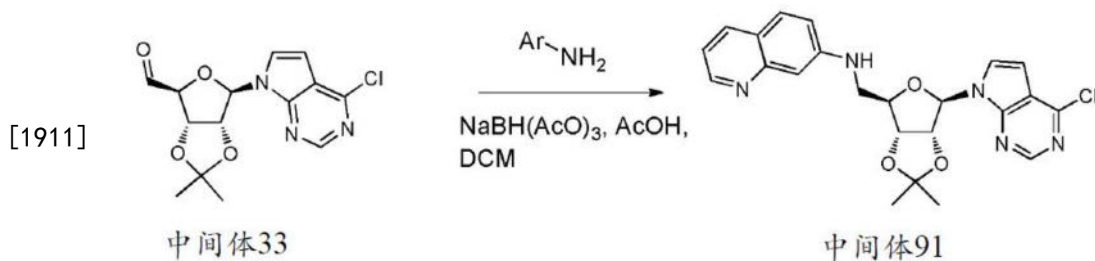
[1906] 制备中间体90



[1908] 将中间体15(893mg, $\approx 1.68\text{mmol}$)、7-喹啉硫醇(1.6g, 3.374mmol , 粗产物)和 Cs_2CO_3 (1.21g, 3.72mmol)在DMF(20mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将该反应用水(100mL)进行淬灭。将水相用乙酸乙酯(200mL $\times 2$)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过快速柱层析(梯度洗脱液:石油醚/乙酸乙酯从100/0到1/1)进行纯化以给出希望的化合物中间体90(170mg, 20%产率),为灰白色固体。

[1909] 实例A28

[1910] 制备中间体91



[1912] 将7-氨基喹啉(在上面的方案中为 Ar-NH_2)(700mg, 4.85mmol)添加至中间体33(2.20g, 理论上为 6.80mmol)在DCM(45mL)和乙酸(278 μL , 4.85mmol)里的溶液中。将该溶液搅拌10min然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.98g; 14.1mmol)并且将该混合物在室温下搅拌18小时。加入饱和 NaHCO_3 水溶液并将该混合物搅拌30分钟。分离各层并且用DCM萃取水层。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,滤出并且在真空中蒸发。通过制备型LC(不规则SiOH15-40 μm , 80g Grace, 流动相梯度:从DCM 100%到DCM 95%、MeOH 5%)纯化残余物以给出中间体91,为静置结晶的黄色油状物(1.22g, 56%产率)。

[1913] 下面的中间体是通过与制备中间体91所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表15)。

[1914] 表15:

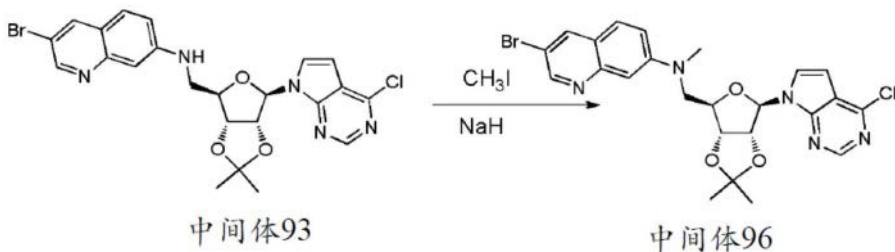
[1915]

中间体	结构	起始材料
92		a) 中间体33 b) 3-氯喹啉-7-胺
93		a) 中间体33 b) 3-溴喹啉-7-胺
94		a) 中间体34 b) 3-溴喹啉-7-胺
95		a) 中间体35 b) 3-溴喹啉-7-胺

[1916] 实例A29

[1917] 制备中间体96

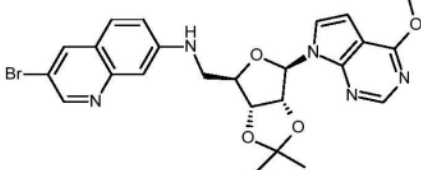
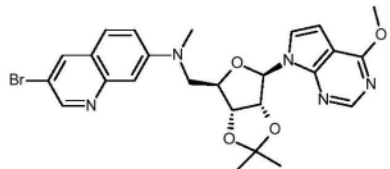
[1918]



[1919] 在0℃下,在氮气气氛中,向中间体93 (1.0g, 1.88mmol) 在DMF (20mL) 的搅拌的溶液中添加NaH (60%分散于矿物油中) (0.151g, 3.77mmol)。随后,将该反应混合物在室温下搅拌30分钟。随后滴加CH₃I (0.141mL, 2.261mmol)。在室温下将反应混合物搅拌4小时。在氮气气氛下,通过将其倒入装有冰和水的烧杯中淬灭该反应混合物。将该沉淀过滤出以产生沉淀的中间体96。将剩下的产物从水层中用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层与沉淀的中间体96合并并且然后用MgSO₄干燥,过滤并且将滤液的溶剂蒸发。将残余物溶解在乙酸乙酯中并经SiO₂柱纯化,柱类型为Grace Reveleris SRC, 40g, Si40, 在Grace Reveleris X2纯化系统上,使用庚烷和乙酸乙酯作为洗脱液,梯度从100%庚烷开始,以 100%乙酸乙酯结束。将包含产物的级分合并,并且将溶剂蒸发以产生中间体 96 (0.51g, 粗产物)。该中间体将不经进一步纯化而用于下一步反应中。

[1920] 还通过与制备中间体96所使用的的相同的反应方案形成了下列中间体 (表 27)。

[1921] 表27:

中间体	结构	起始材料
[1922] 195		中间体93
[1923] 196		中间体93

[1924] 实例A30

[1925] 制备中间体97



[1927] 将中间体38 (520mg, 1.60mmol)、7-溴喹啉 (390mg, 1.87mmol) 和 Et_4NCl (261mg, 1.79mmol) 在DMF (15.00mL) 中的混合物在真空下脱气并且用 N_2 净化三次。将DIEA (1.05g, 8.15mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (54.9mg, 244 μmol) 添加至反应混合物中。将该混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯萃取 (20mL x3)。将合并的有机相用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析 (ISCO®; 12g SepaFlash® 硅胶快速柱, 梯度洗脱液从100%的DCM至25%的乙酸乙酯, 在DCM中) 纯化, 产出中间体97, 为灰白色固体。(670mg, 91%产率; (E))。

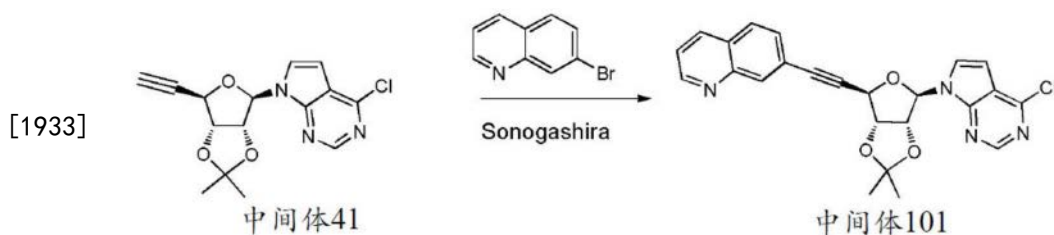
[1928] 表16的中间体 (全部处于E构型) 是通过与制备中间体97所使用的类似的反应方案, 使用合适的起始材料制备的 (表16)。

[1929] 表16:

中间体	结构	起始材料
98		a) 中间体38 b) 7-溴-3-氯喹啉
99		a) 中间体39 b) 7-溴-3-氯喹啉
100		a) 中间体40 b) 7-溴喹啉

[1931] 实例A31

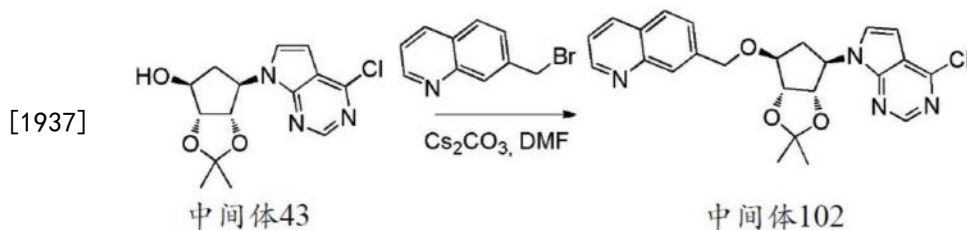
[1932] 制备中间体101



[1934] 在一个密封管中,将双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(79.0mg;113 μ mol)和碘化亚铜(I)(21.4mg;113 μ mol)添加到7-溴喹啉(468mg;2.25mmol)在2-甲基四氢呋喃(8mL)中的溶液中,该溶液事先经N₂脱气。将反应混合物用N₂脱气并添加Et₃N(1.25mL;9.01mmol),随后添加中间体41(1.08g;3.38 mmol)4mL。将反应混合物用N₂脱气,然后回流(80℃)18小时。冷却至室温后,将粗产物在EtOAc和水之间分配。将水层分离并用EtOAc萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,滤出并且在真空中蒸发。通过制备型LC(不规则SiOH 15-40 μ m,50g默克(Merck),DCM加载,流动相梯度:从庚烷80%,EtOAc 20%到庚烷50%、EtOAc 50%)纯化残余物以给出中间体101,为浅黄色油状物(304 mg,产率:27%)。

[1935] 实例A32

[1936] 制备中间体102

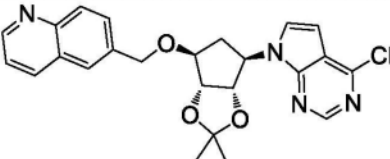
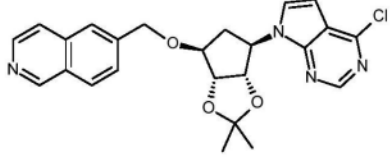
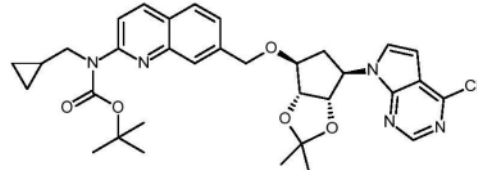


[1938] 向中间体43(100mg,0.323mmol)和7-(溴甲基)喹啉(117mg,0.387mmol)在DMF

(3mL)中的溶液中添加NaH(117mg,在矿物油中纯度为80%,1.615 mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl(10mL)水溶液淬灭并用乙酸乙酯(50mL x3)萃取。将有机相用水(25mL x3)清洗,用无水Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩以给出粗产物。将粗产物用制备型-TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/2)纯化以给出中间体102,为无色油状物质(50mg, 91%纯度,35%产率)。

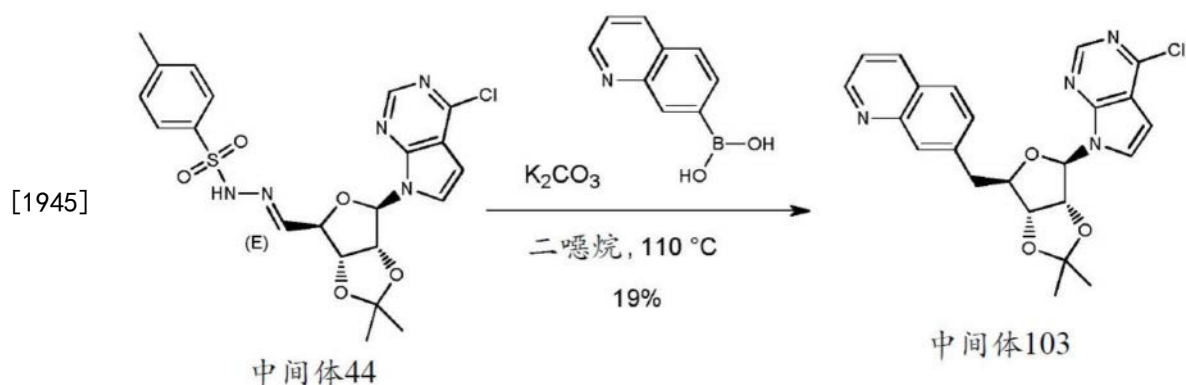
[1939] 下面的中间体是通过与制备中间体102所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表17)。

[1940] 表17:

中间体	结构	起始材料
[1941] 102a		a) 中间体43
		b) 6-(溴甲基)喹啉
[1941] 102b		a) 中间体43
		b) 6-(溴甲基)异喹啉
[1942] 333		a) 中间体43
		b) 中间体332

[1943] 实例A33

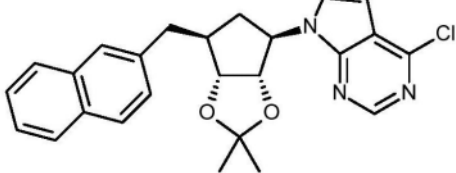
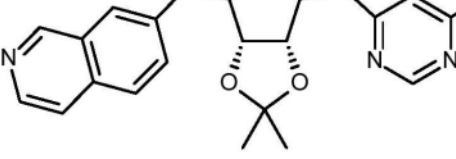
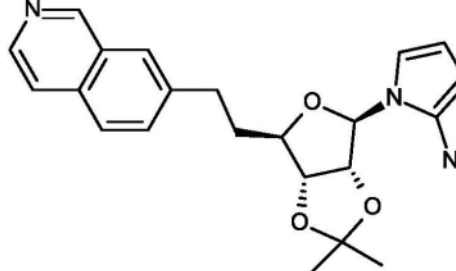
[1944] 制备中间体103



[1946] 将碳酸钾(507mg,3.67mmol)一次性添加到中间体44(600mg,1.23 mmol)和喹啉-7-基硼酸(254mg,1.47mmol)在二噁烷(15mL)中的溶液中。将反应混合物在90℃下,在N₂下搅拌2小时,之后允许混合物冷却至室温。随后,添加乙酸乙酯,将有机相用饱和Na₂CO₃和盐水洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱层析(梯度洗脱液:庚烷/乙酸乙酯从100/0至40/60)纯化以给出中间体103(100mg,19%产率)。

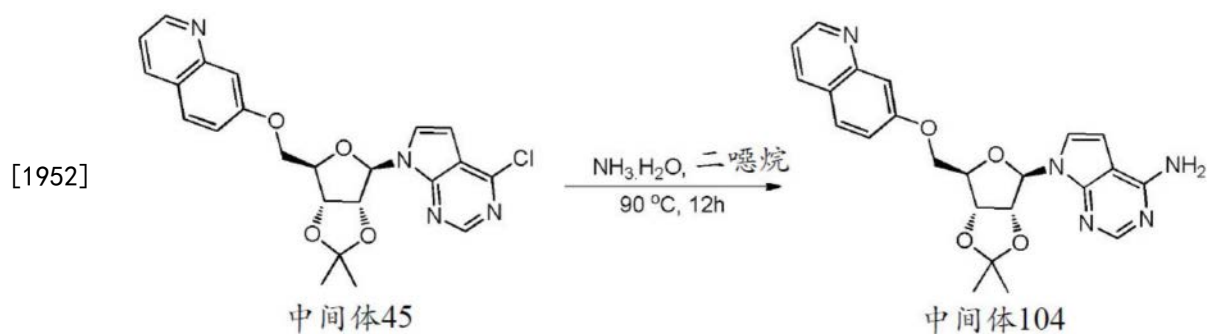
[1947] 下面的中间体是通过与制备中间体103所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表28)。

[1948] 表28:

中间体	结构	起始材料
197		中间体207和2-萘硼酸
208		中间体207和异喹啉-7-硼酸
225		中间体224和异喹啉-7-硼酸

[1950] 实例A34

[1951] 制备中间体104

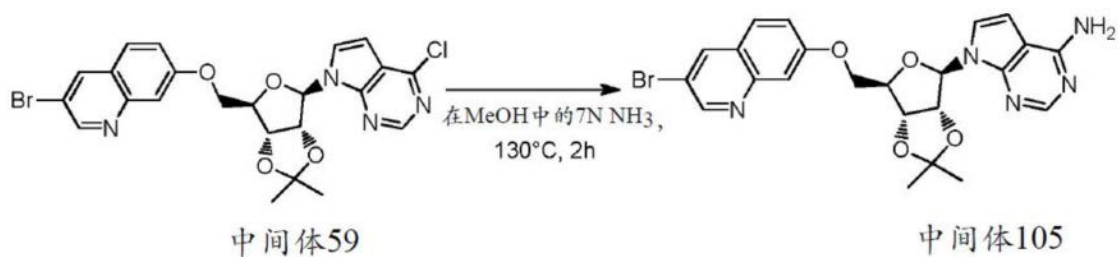


[1953] 将中间体45 (350mg, 粗产物, $\approx 0.626\text{mmol}$) 溶解在5mL二噁烷中。然后添加5mL $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 。在90℃下将混合物在一个密封管(高压釜)中加热12 小时。将该混合物冷却至室温。将溶剂在真空中浓缩以给出粗中间体104 (300 mg), 为黄色油状物质。

[1954] 实例A35

[1955] 制备中间体105

[1956]



[1957] 将粗中间体59 (适量, 理论上为0.83mmol) 溶解在MeOH中的7M NH_3 里 (20mL, 7M, 140mmol)。将所得混合物搅拌并在130℃下使用微波辐射2小时。将溶剂蒸发。将残余物溶解在二氯甲烷中并经 SiO_2 纯化, 类型为Grace Reveleris SRC, 12g, Si40, 在Grace Reveleris X2纯化系统上, 使用二氯甲烷和甲醇作为洗脱液, 梯度从100%DCM的20个柱体积开始, 以20个柱体积的20% MeOH和80%DCM结束。将含有产物的级分合并, 并且将溶剂蒸发以产出粗中间体105 (175mg), 该粗中间体将按原样用于下一个反应步骤中。

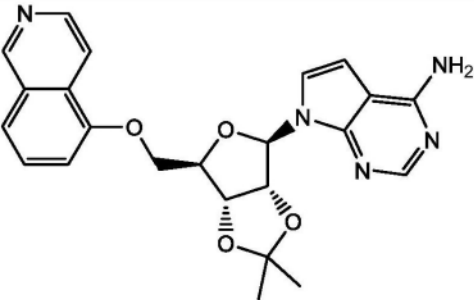
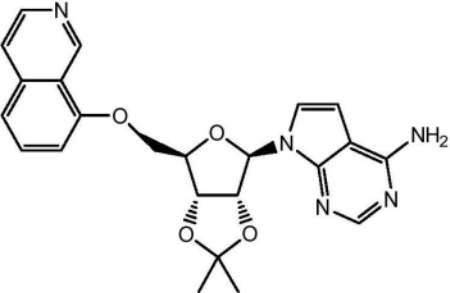
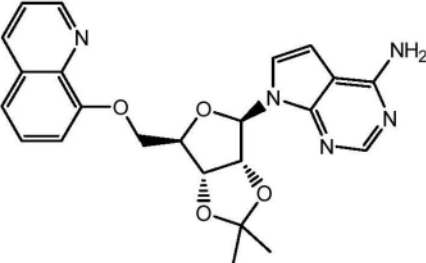
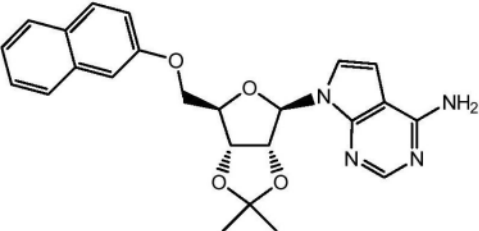
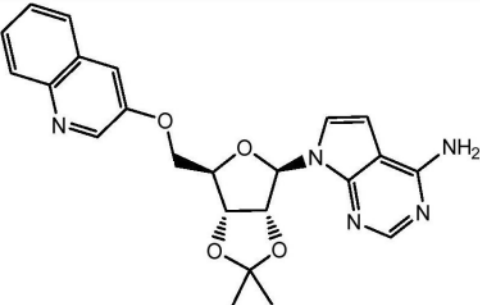
[1958] 表18中的中间体是通过与A34或A35中描述的类似的反应方案, 使用合适的起始材料制备的 (表18)。获得处于E构型的中间体136、137和138在。

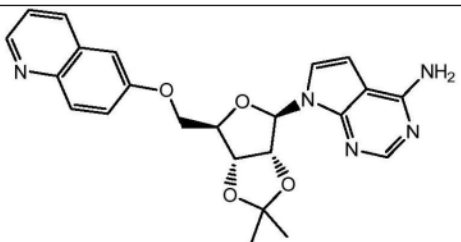
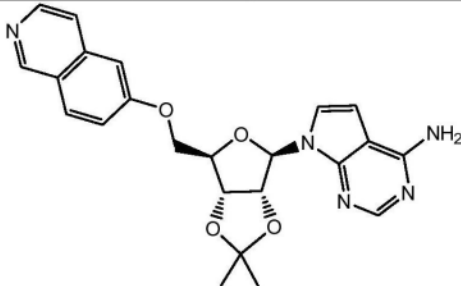
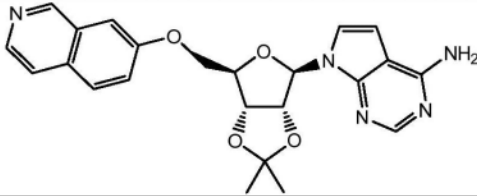
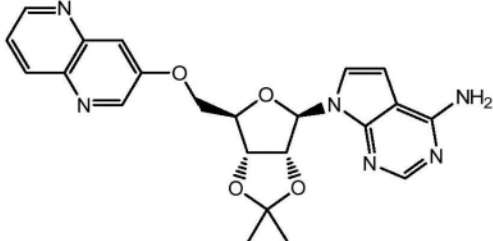
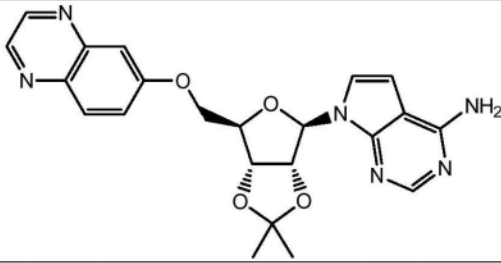
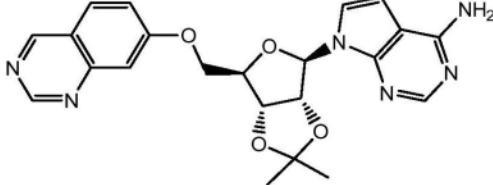
[1959] 表18

[1960]

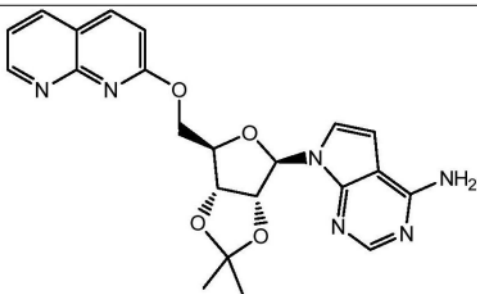
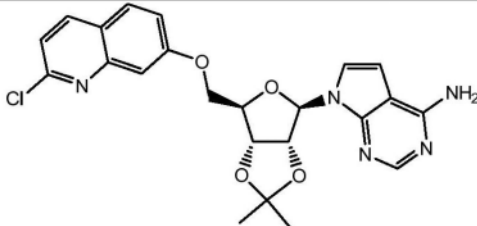
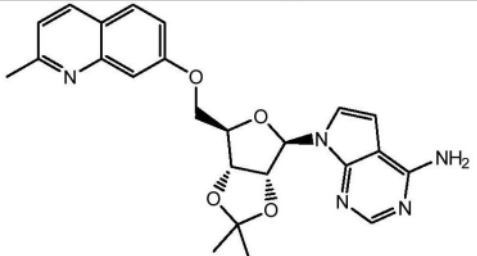
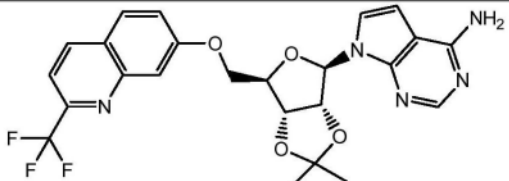
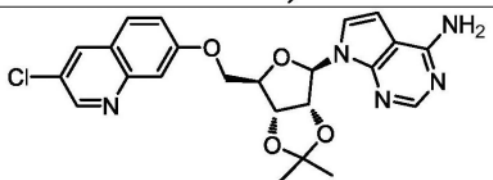
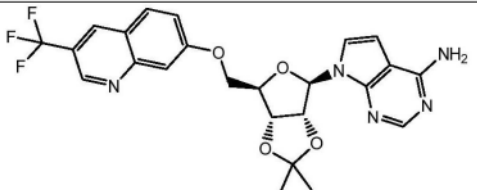
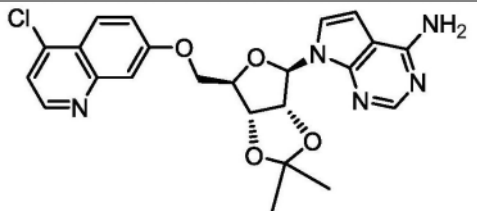
中间体	结构	Ref	起始材料
106		A34	中间体62

[1961]

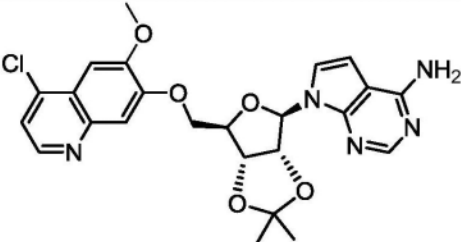
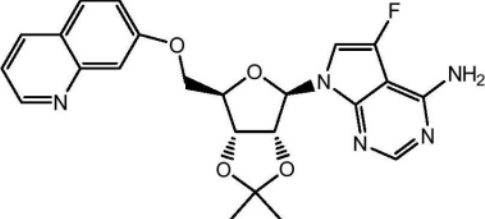
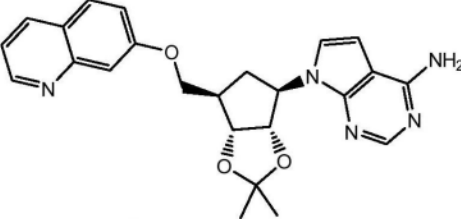
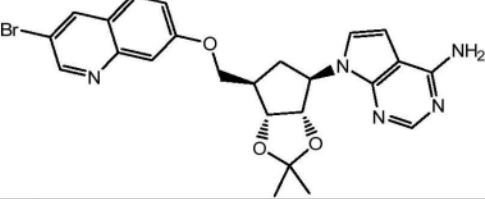
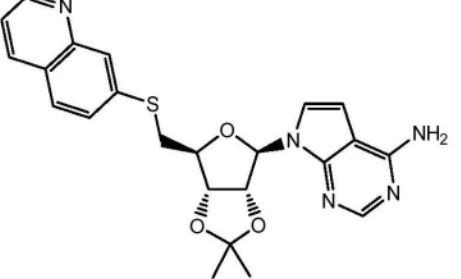
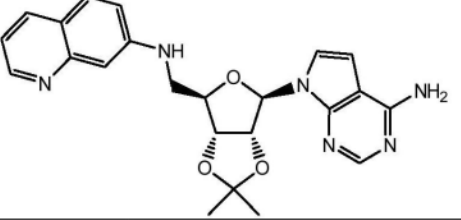
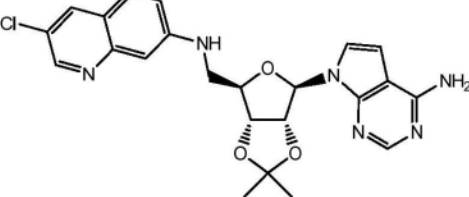
中间体	结构	Ref	起始材料
107		A34	中间体63
108		A34	中间体49
109		A34	中间体64
110		A34	中间体71
111		A34	中间体48

中间体	结构	Ref	起始材料
112		A34	中间体47
113		A34	中间体65
114		A34	中间体46
115		A34	中间体50
116		A34	中间体51
117		A35	中间体52

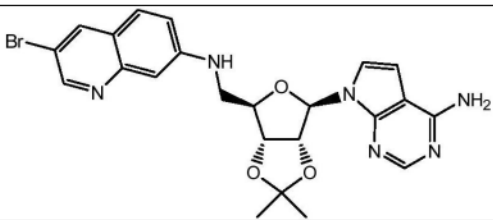
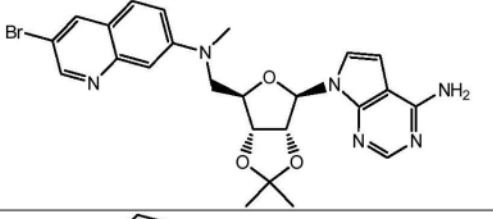
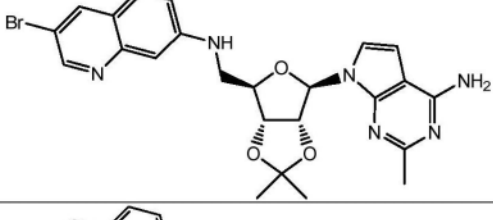
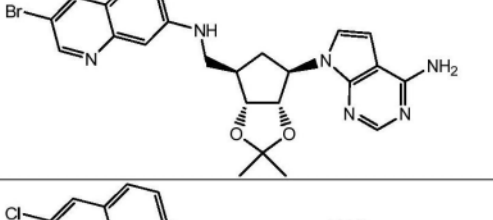
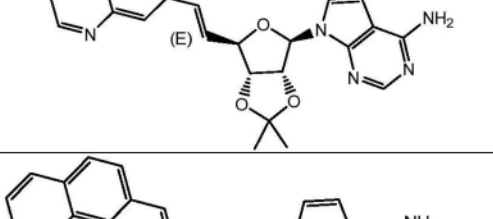
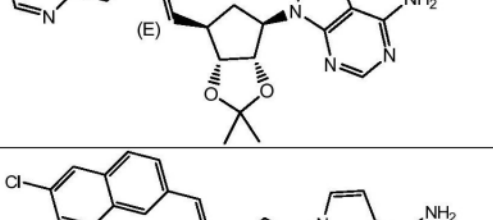
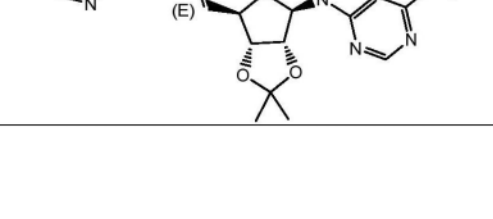
[1962]

中间体	结构	Ref	起始材料
118		A34	中间体66
119		A34	中间体67
120		A34	中间体61
121		A35	中间体53
122		A35	中间体55
123		A34	中间体68
124		A35	中间体54

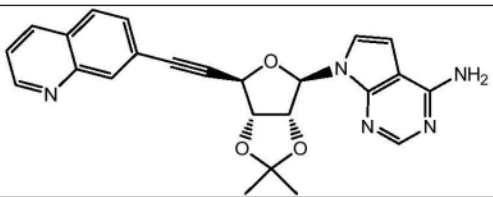
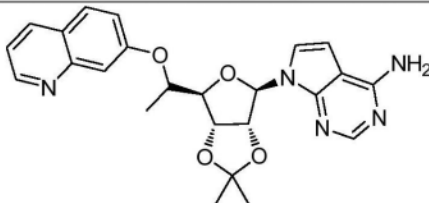
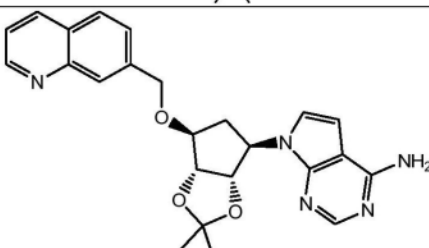
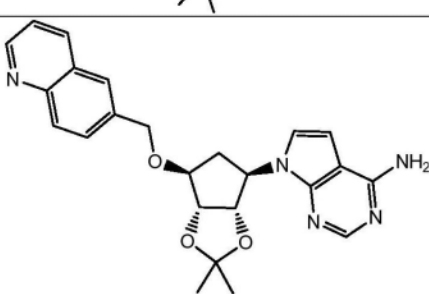
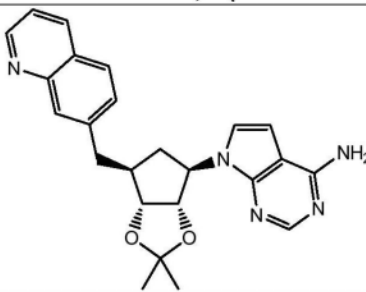
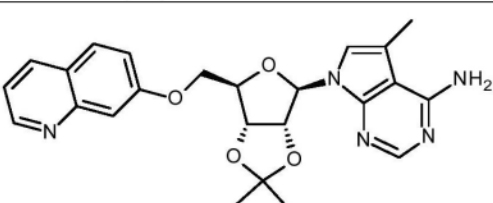
[1963]

中间体	结构	Ref	起始材料
125		A35	中间体58
126		A34	中间体78
127		A34	中间体69
128		A34	中间体77
129		A34	中间体90
130		A34	中间体91
131		A34	中间体92

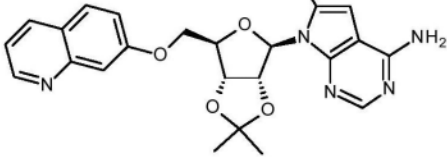
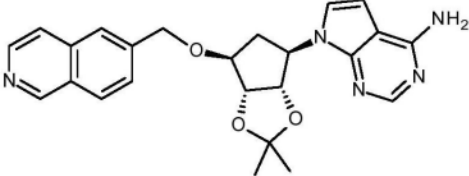
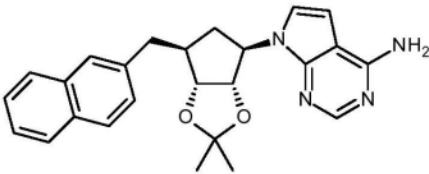
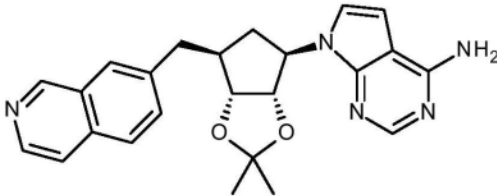
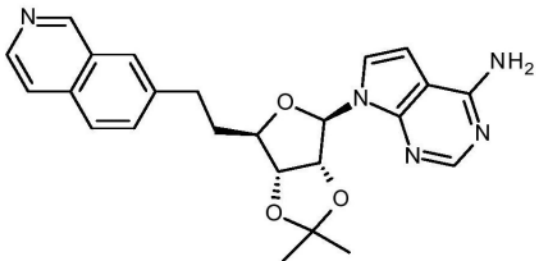
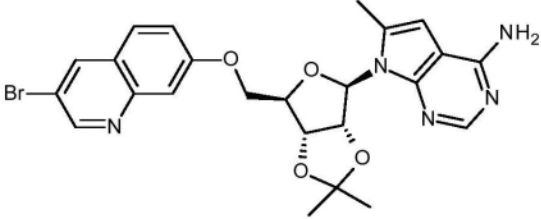
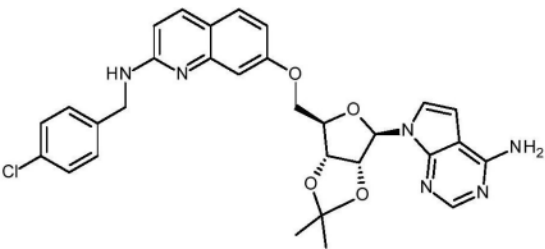
[1964]

中间体	结构	Ref	起始材料
132		A34	中间体93
133		A35	中间体96
134		A34	中间体94
135		A34	中间体95
136		A34	中间体99
137		A34	中间体97
138		A34	中间体98

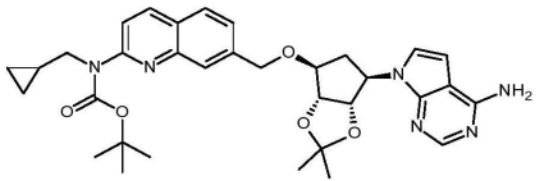
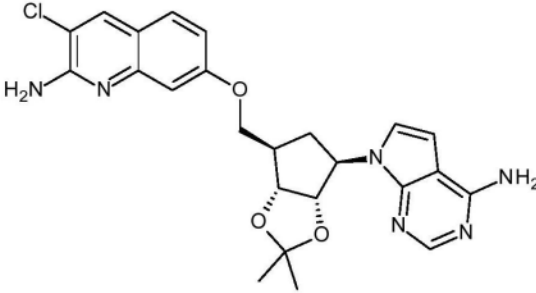
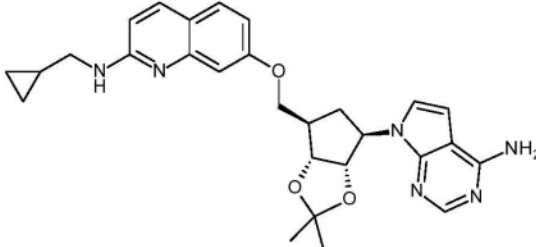
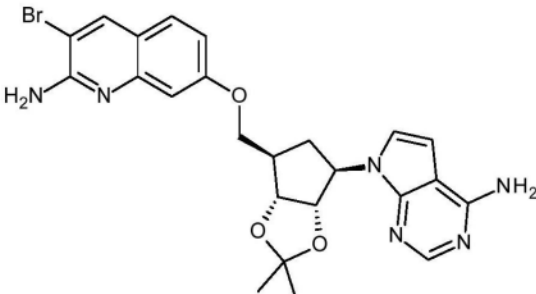
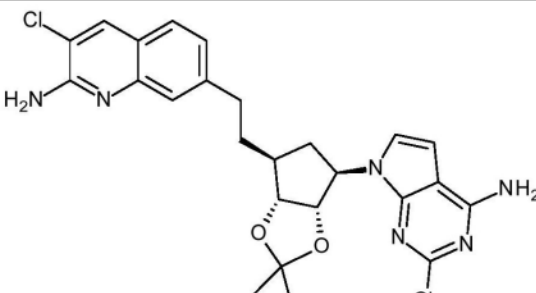
[1965]

中间体	结构	Ref	起始材料
139		A35	中间体101
140		A34	中间体60
141		A34	中间体102
142		A34	中间体102a
143		A35	中间体103
188		A34	中间体187

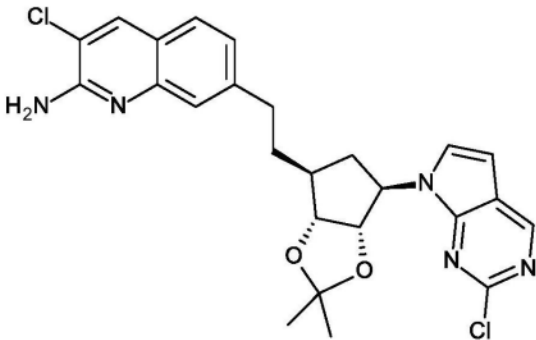
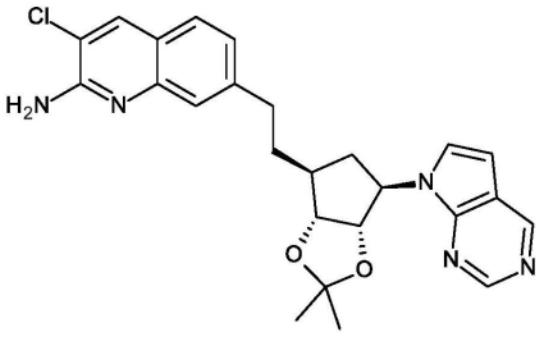
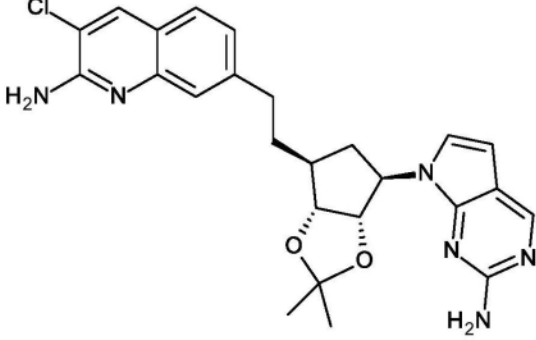
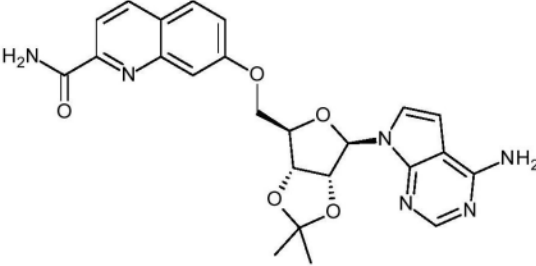
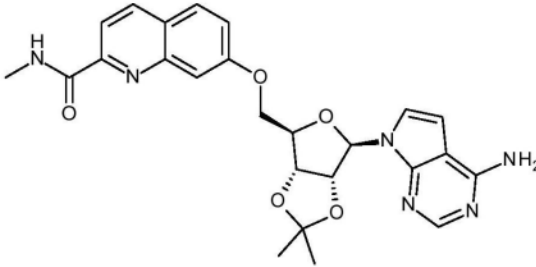
[1966]

中间体	结构	Ref	起始材料
192		A34	中间体191
194		A34	中间体102b
198		A35	中间体197
209		A34	中间体208
226		A34	中间体225
234		A35	中间体233
265		A34	中间体264

[1967]

中间体	结构	Ref	起始材料
334		A34	中间体333
462		A34	中间体461
464		A34	中间体463
485		A34	中间体484
496		A34	中间体495

[1968]

中间体	结构	Ref	起始材料
498		A34	中间体497
500		A34	中间体499
501		A34	中间体497
516		A34	中间体515
518		A34	中间体517

[1969]

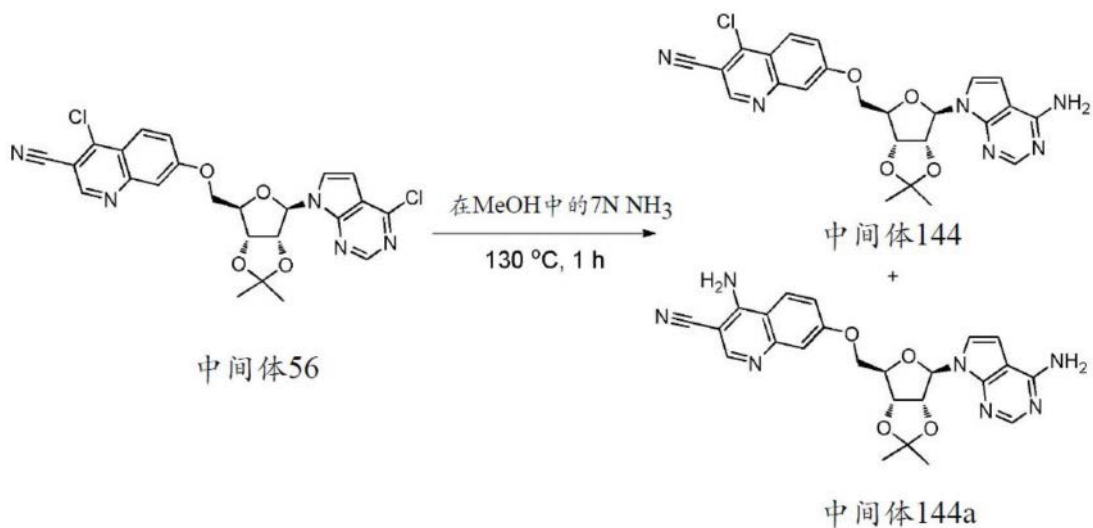
中间体	结构	Ref	起始材料
520		A34	中间体519
522		A34	中间体521
524		A34	中间体523

[1970]

[1971] 实例A36

[1972] 中间体144和144a的制备

[1973]

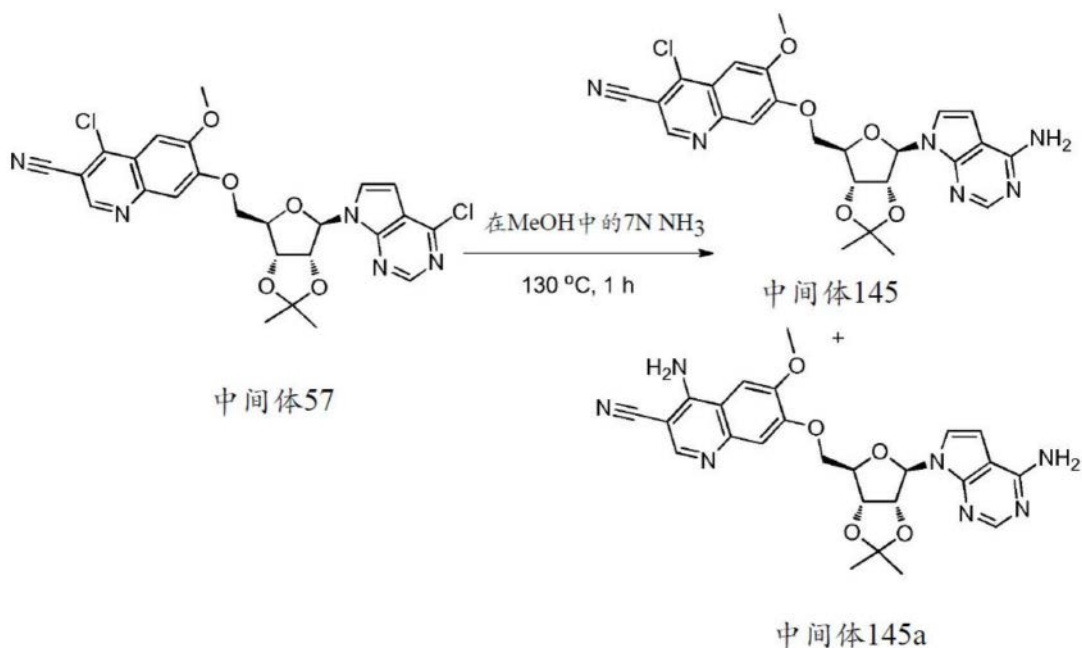


[1974] 在130℃使用微波辐射将在7M NH₃中的中间体56(35.7mg, ≈0.0662 mmol)在MeOH(1mL, 7mmol)中的溶液进行搅拌并微波辐射1小时。将该溶剂蒸发。将该残余物使用制备型HPLC(固定相:RP Xbridge制备型C18 OBD-10μm, 30x150mm, 流动相:0.25%NH₄HCO₃水溶液, CH₃CN)进行纯化。将已经纯化的这些级分的溶剂蒸发并与MeOH共同蒸发得到中间体144(12.9mg, 37%收率)和中间体144a(26.5mg, 73%)。

[1975] 实例A37

[1976] 中间体145和145a的制备

[1977]

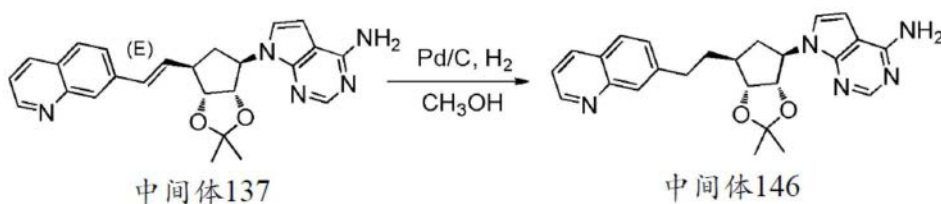


[1978] 在130℃使用微波辐射将在7MNH₃中的中间体57(理论上2.36mmol)在 MeOH(20mL, 7mmol)中的溶液进行搅拌并微波辐射2小时。将溶剂蒸发。将该残余物用MeOH溶解在DCM中并在Armen Spot II极限净化系统(梯度洗脱:DCM:MeOH从100:0至20:80)上经SiO₂柱(类型 Grace Reveleris (SRC), 40g, Si40)进行纯化。将含有产物的级分合并,并且去除溶剂,得到粗中间体145(0.64g)和粗中间体145a(0.13g)。将两种粗中间体直接用于下一反应步骤而无需进一步纯化。

[1979] 实例A38

[1980] 制备中间体146

[1981]



[1982] 在25℃向中间体137(340mg,理论上795μmol)在MeOH(10.0mL)中的混合物里添加Pd/C(100mg,10%)。将该悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫(数次)。将该混合物在25℃在H₂(15psi)下搅拌5小时。将该混合物过滤并且将该滤液浓缩。将该残余物通过制备型HPLC(柱:Diamonsil 150*20mm,5 μm,流动相:从15%MeCN的水溶液(0.225%甲酸)至45%MeCN的水溶液(0.225%甲酸))

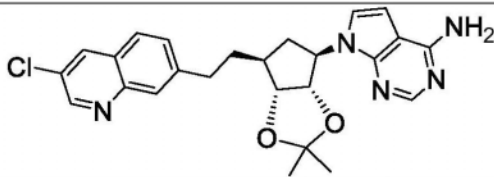
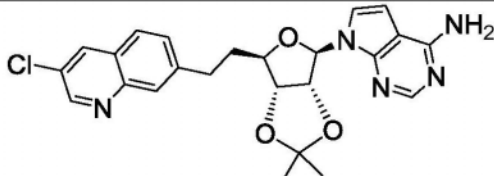
[1983] 流速(mL/min):25mL/min)进行纯化。将含有所希望的产物的这些级分合并,并且进行冷冻干燥。将这些残余物通过手性SFC(柱:OD(250mm*30 mm,10μm),流动相:超临界CO₂/EtOH+NH₃·H₂O(0.1%)=50/50流速:80 ml/min)进一步纯化。获得呈白色固体状的中间体146(130mg,38%产率)。

[1984] 下列中间体是通过与制备中间体146类似的反应方案,使用适当的起始材料制备

的(表19)。

[1985] 表19:

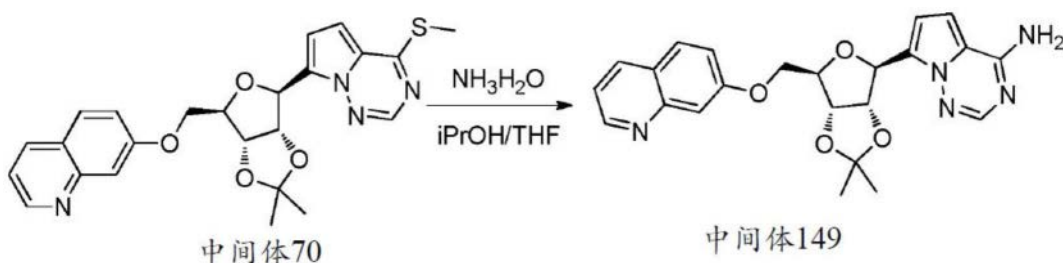
[1986]

中间体	结构	起始材料
147		中间体138
148		中间体136

[1987] 实例A39

[1988] 制备中间体149

[1989]

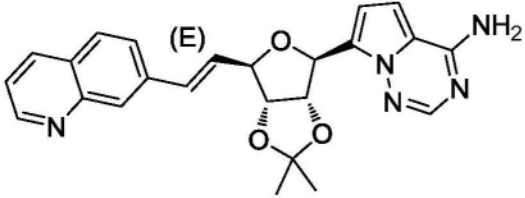


[1990] 向中间体70 (360mg, $\approx 542\mu\text{mol}$) 在THF (3.00mL) 中的溶液里添加iPrOH (3.00mL) 和氨水(28%, 在水中, 6.00mL)。将该混合物在85℃在高压釜中搅拌72小时。将溶剂去除并且将该残余物通过快速硅胶柱层析(梯度洗脱: MeOH/DCM从0/100至4/96)进行纯化, 得到呈白色固体状的中间体149。(230 mg, 65%产率)。

[1991] 表20的中间体通过与制备中间体149所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备的(表20)。获得处于E构型的中间体150。

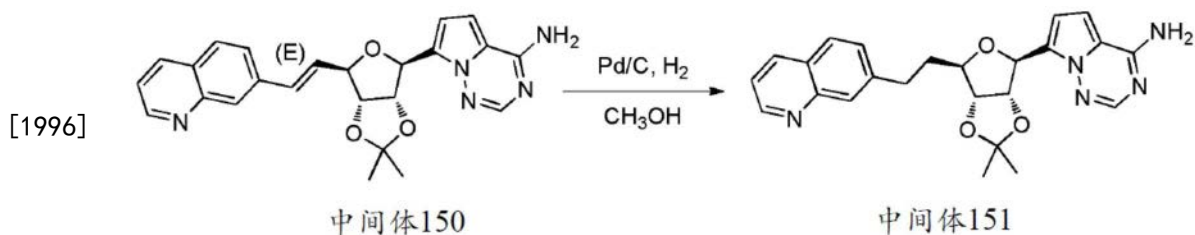
[1992] 表20:

[1993]

中间体	结构	起始材料
150		中间体100

[1994] 实例A40

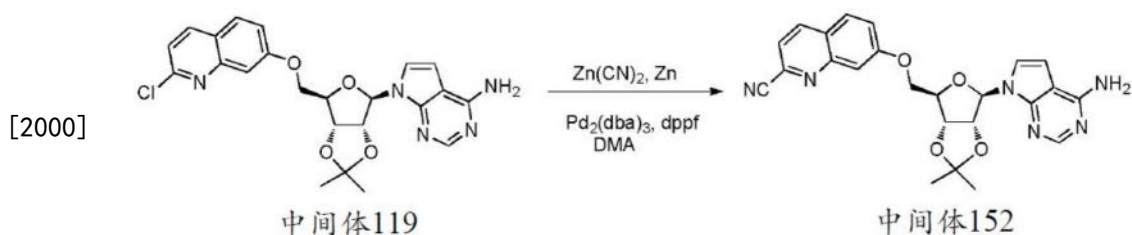
[1995] 制备中间体151



[1997] 在15℃将中间体150 (150mg, 349 μ mol) 和Pd/C (80mg, 10%) 的悬浮液在H₂ (15Psi) 气氛下搅拌7小时。将该反应混合物经硅藻土过滤。将该滤液在减压下进行浓缩以给出呈黄色固体状的中间体151 (135mg, 90%产率)。

[1998] 实例A41

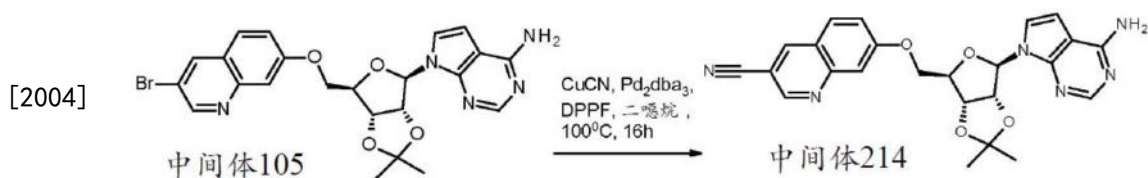
[1999] 制备中间体152



[2001] 向中间体119 (550mg, 理论上1.18mmol) 在DMA (20mL) 中的溶液里添加氰化锌 (410mg, 3.49mmol), 锌 (55mg, 0.86mmol), 三(二苯亚甲基丙酮) 二钯 (46mg, 0.051mmol), 1, 1'-双(二苯基膦基) 二茂铁 (92mg, 0.17 mmol)。将该混合物在100℃在N₂下搅拌12小时。将该催化剂过滤并且将该溶剂蒸发。将该残余物通过快速柱层析经硅胶 (梯度洗脱: EtOAc/石油醚从1/20 至1/0) 进行纯化。将该溶剂蒸发以给出呈油状的中间体152 (450mg, 70%产率)。

[2002] 实例A56

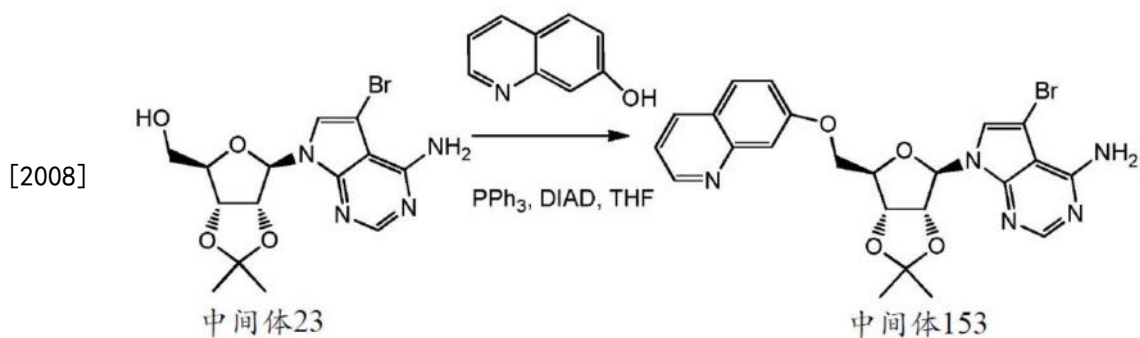
[2003] 制备中间体214



[2005] 在100℃将中间体105 (512. mg, 1mmol)、CuCN (358.2mg, 4mmol)、Pd₂dba₃ (92mg, 0.1mmol) 以及DPPF (221.7mg, 0.4mmol) 在二噁烷 (6ml) 中的混合物搅拌16h。将该反应混合物冷却, 倾倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取三次。用水将该有机层洗涤两次。将有机层进行干燥并且蒸发至干燥。将该残余物通过制备型HPLC (固定相: RP Xbridge制备型C18 OBD-10 μ m, 50x150 mm, 流动相: 0.25% NH₄HCO₃水溶液, CH₃CN) 进行纯化得到中间体214 (363 mg, 79%产率)。

[2006] 实例A42

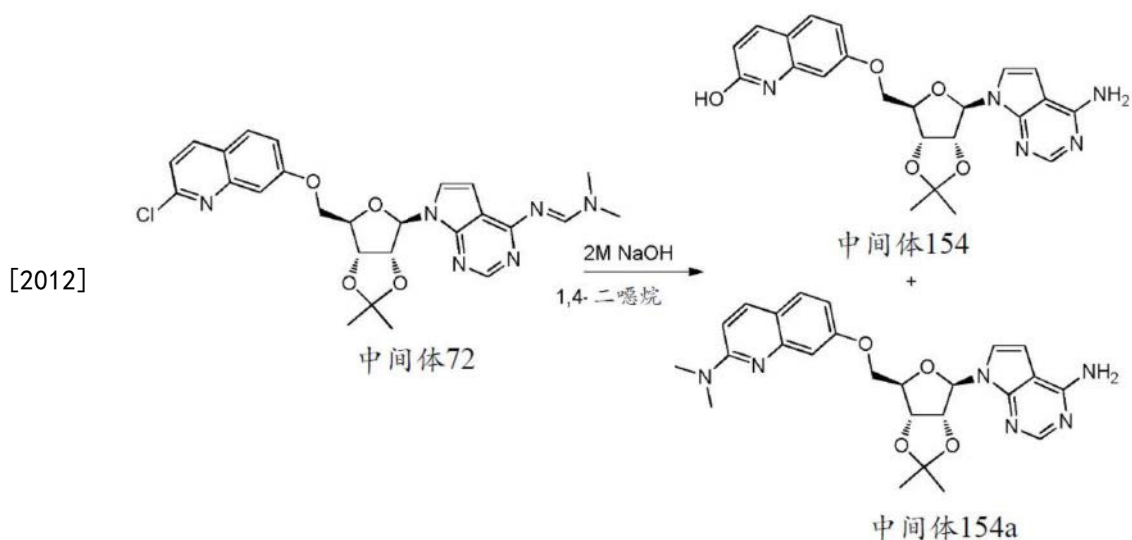
[2007] 制备中间体153



[2009] 在室温将中间 体 23 (50mg, 理论上 0.13mmol), 7-羟基喹啉 (22mg, 0.156 mmol) 以及 PPh_3 (53mg, 0.26mmol) 在无水 THF (20ml) 中的混合物在 N_2 下搅拌。逐滴添加 DIAD (6.47g, 32.037mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 2 小时。将该反应混合物浓缩至干燥, 以得到粗中间 体 153。

[2010] 实例 A43

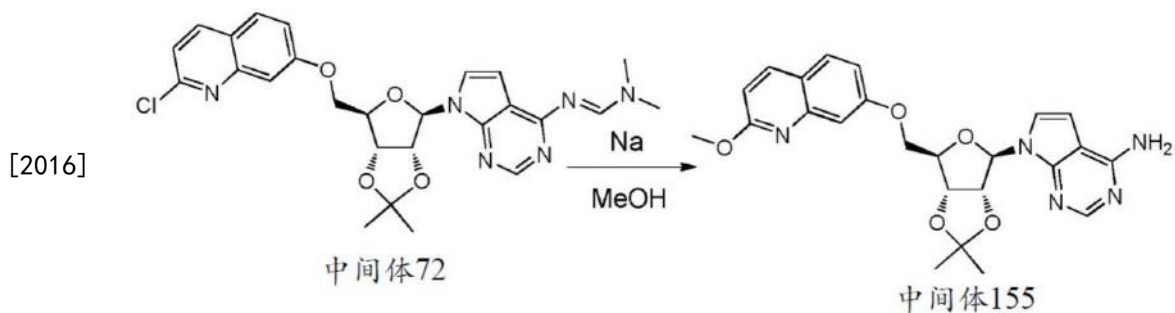
[2011] 中间 体 154 和中间 体 154a 的制备



[2013] 向中间 体 72 (1.0g, 1.91mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液里添加 2MNaOH (10mL, 20mmol)。将该反应混合物在 150℃ 在微波条件下搅拌 1 小时。将该混合物用水 (15mL) 稀释, 用 EtOAc (10mL x3) 萃取。将该有机相用盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将该残余物通过层析柱 (洗脱: EtOAc/MeOH 85/15) 进行纯化。收集并且浓缩所希望的级分以给出中间 体 154 (359mg 的白色固体, 41% 产率) 和中间 体 154a (300mg, 32% 产率)。

[2014] 实例 A44

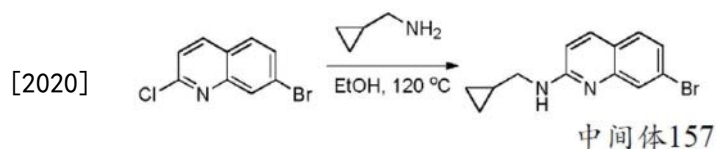
[2015] 制备中间 体 155



[2017] 在室温下将钠(440mg, 19.1mmol)在MeOH(25mL)中进行搅拌直至钠完全溶解。然后将中间体72(1.0g, 1.91mmol)添加至该反应混合物中并将该反应混合物回流72小时。将该混合物用DCM(100mL)稀释,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤。将该有机相经Na₂SO₄进行干燥,过滤并且进行浓缩以给出粗中间体155,将其用于下一反应步骤而无需进一步纯化。

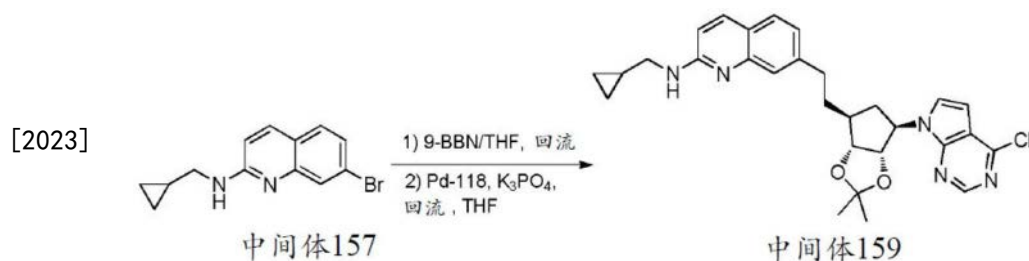
[2018] 实例A45

[2019] 制备中间体157



[2021] 在120℃,将7-溴-2-氯-喹啉(10.0g, 41.2mmol)和在EtOH(80mL)中的环丙基甲胺(18mL)在密封管中搅拌过夜。将该混合物在真空下蒸发以给出呈棕色固体状的中间体157(15g;粗),将其不经进一步纯化而直接用于接下来的反应步骤中。

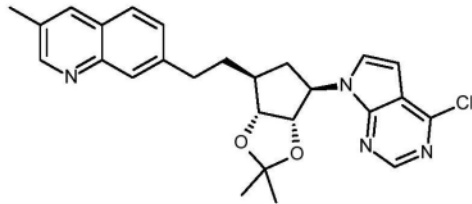
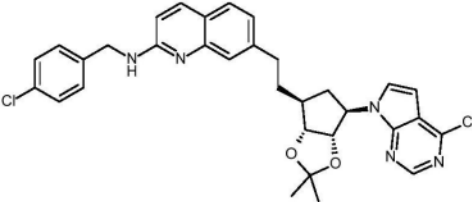
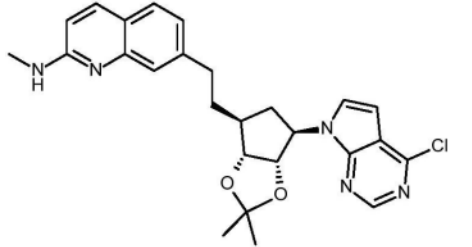
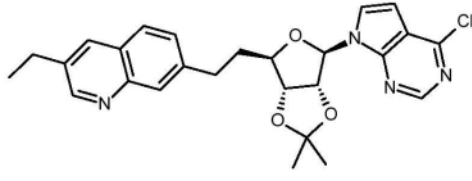
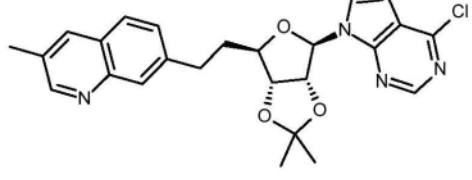
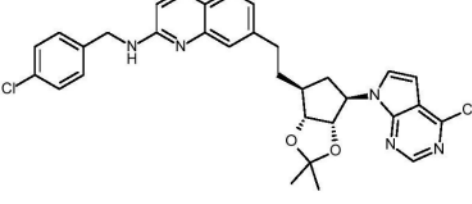
[2022] 制备中间体159



[2024] 将在9-BBN(0.5M,在THF中,95.1mL,47.5mmol)中的中间体38(3.8 g, 11.9mmol)在N₂下回流1h。将该混合物冷却至室温,然后添加在H₂O(20mL)中的K₃PO₄(7.56g, 35.6mmol),随后添加THF(150mL)、中间体157(4.4g, ≈13mmol)以及Pd-118(155mg, 0.24mmol)。将所得混合物回流过夜。将该混合物用H₂O(100mL)稀释,用乙酸乙酯(150mL)萃取,将该有机相经Na₂SO₄进行干燥,然后过滤并且在真空下浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过层析(乙酸乙酯/石油醚0/1至1/3)进行纯化以给出呈黄色油状的中间体159(3.1g,产率:42.8%)。

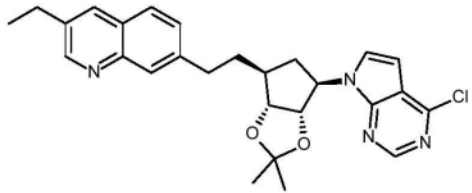
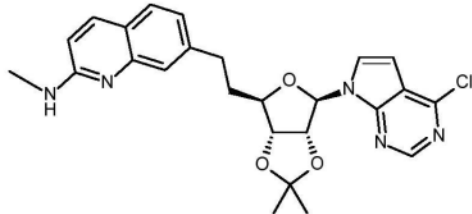
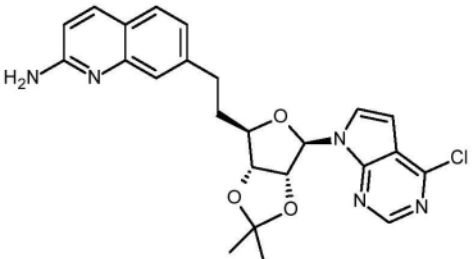
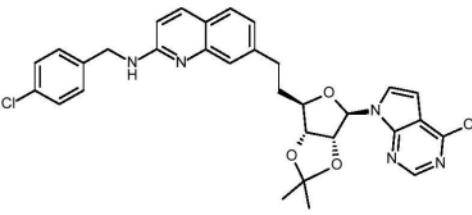
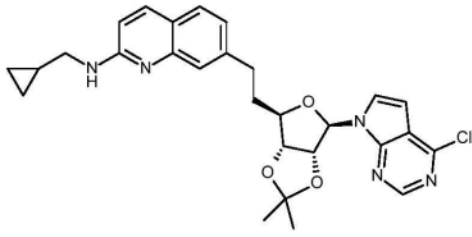
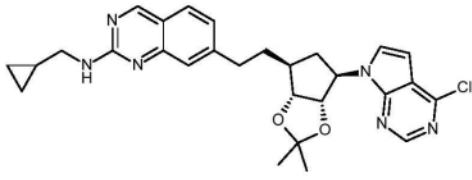
[2025] 下列中间体是通过与制备中间体159所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备的(表29)。

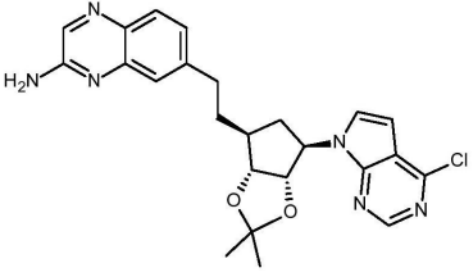
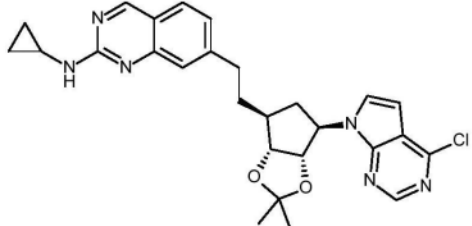
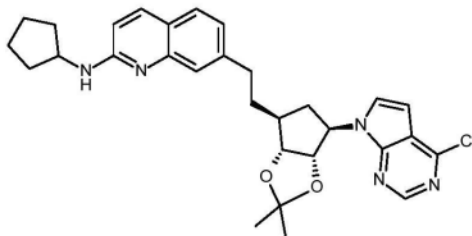
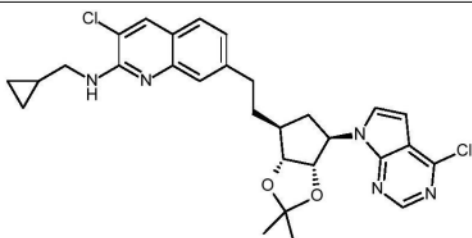
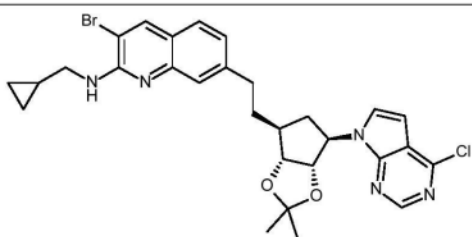
[2026] 表29:

中间体	结构	起始材料
242		a) 中间体38 b) 3-甲基-7-溴喹啉
245		a) 中间体38 b) 中间体244
248		a) 中间体38 b) 7-溴-N-甲基-2-氨基喹啉
249		a) 中间体39 b) 7-溴-3-乙基-喹啉
251		a) 中间体39 b) 7-溴-3-甲基-喹啉
254		a) 中间体38 b) 中间体253

[2027]

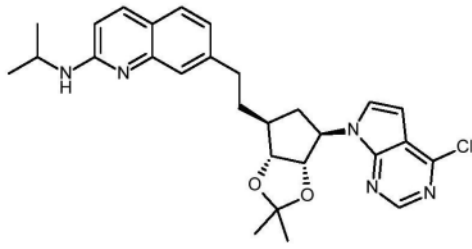
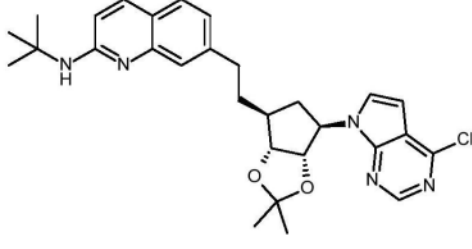
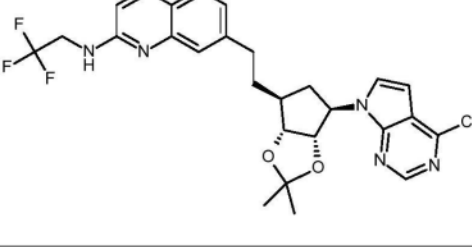
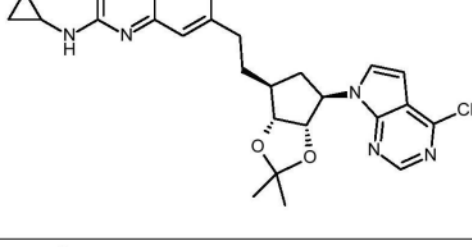
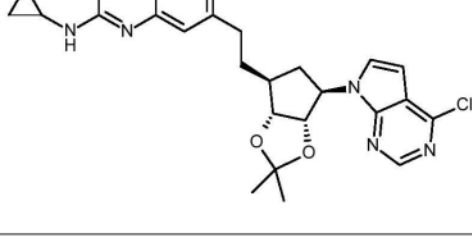
[2028]

中间体	结构	起始材料
256		a) 中间体38 b) 7-溴-3-乙基-喹啉
259		a) 中间体39 b) 7-溴-N-甲基-2-氨基喹啉
266		a) 中间体39 b) 7-溴-2-氨基喹啉
268		a) 中间体39 b) 中间体253
272		a) 中间体39 b) 中间体157
277		a) 中间体38 b) 中间体276

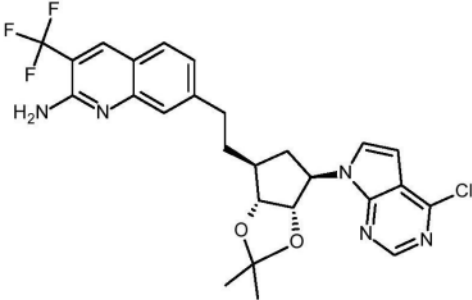
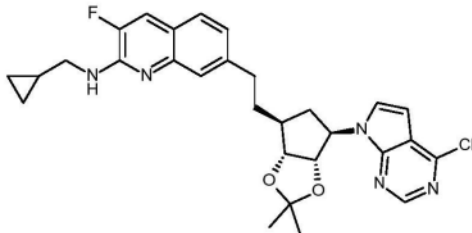
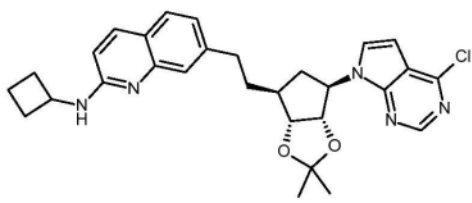
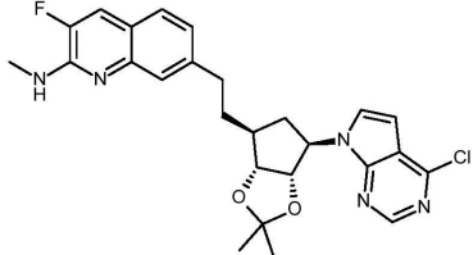
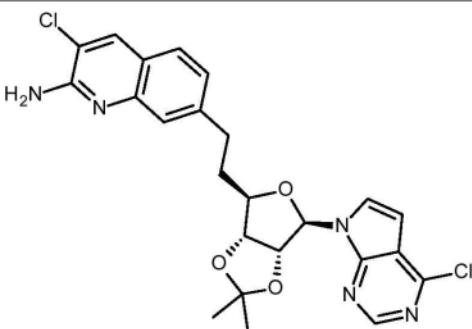
中间体	结构	起始材料
281		a) 中间体38 b) 中间体280
288		a) 中间体38 b) 中间体287
291		a) 中间体38 b) 中间体290
294		a) 中间体38 b) 中间体293
297		a) 中间体38 b) 中间体296

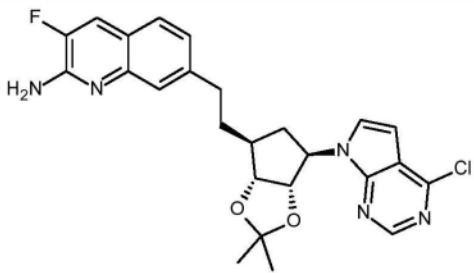
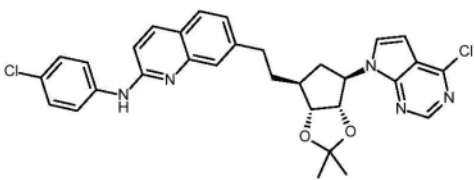
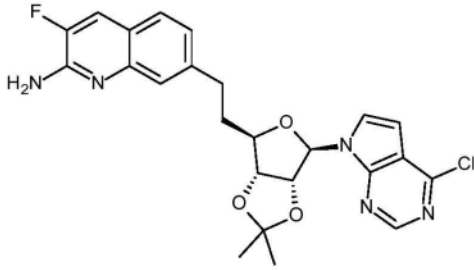
[2029]

[2030]

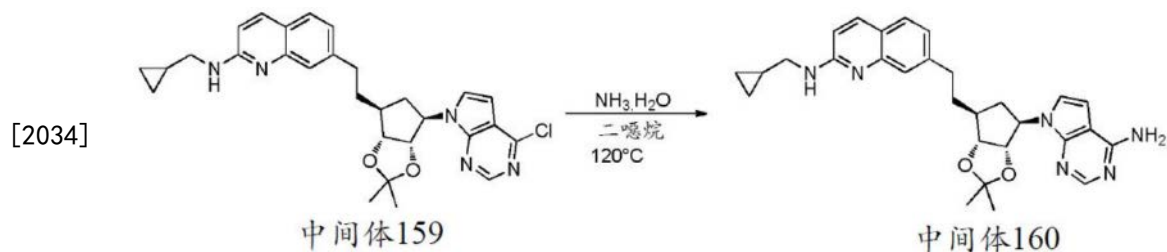
中间体	结构	起始材料
300		a) 中间体38 b) 中间体299
303		a) 中间体38 b) 中间体302
306		a) 中间体38 b) 中间体305
309		a) 中间体38 b) 中间体308
312		a) 中间体38 b) 中间体311

[2031]

中间体	结构	起始材料
315		a) 中间体38 b) 中间体314
318		a) 中间体38 b) 中间体317
321		a) 中间体38 b) 中间体320
324		a) 中间体38 b) 中间体323
327		a) 中间体39 b) 中间体326

中间体	结构	起始材料
330		a) 中间体38 b) 中间体329
336		a) 中间体38 b) 中间体335
473		a) 中间体39 b) 中间体329

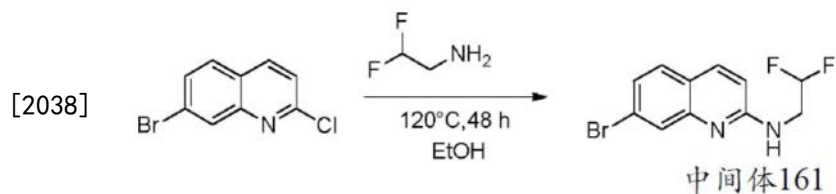
[2033] 制备中间体160



[2035] 将反应在密封管中进行。将中间体159(3.1g, ≈ 5.1 mmol)添加至 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30mL)和二噁烷(30mL)中,并且在120℃将其搅拌过夜。将该混合物在真空中进行浓缩以给出粗中间体160。将该残余物通过硅胶层析(乙酸乙酯 100%至乙酸乙酯/MeOH90/10)进行纯化以给出中间体160(3.95g, 产率:77%)。

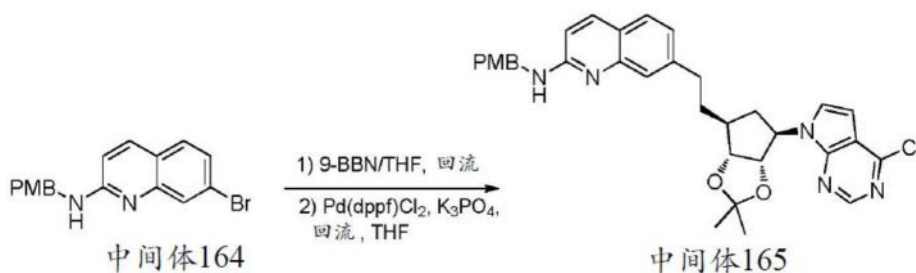
[2036] 实例A46

[2037] 制备中间体161



[2039] 将在EtOH(30mL)中的7-溴-2-氯-喹啉(1.5g, 6.18mmol)和2,2-二氟乙胺(0.552g, 6.804mmol)在120℃在密封管中加热过夜。将该混合物在真空下蒸发以给出呈棕色固体状

[2051]



[2052] 将中间体38 (2g, 5.0mmol) 在9-BBN (50.0ml, 25.0mmol, 0.5M, 在 THF中) 中的混合物在 N_2 下回流1h。将该混合物冷却至室温, 然后添加在 H_2O (10mL) 中的 K_3PO_4 (3.18mg, 15.0mmol), 随后添加THF (20ml), 中间体164 (2.58mg, ≈ 7.50 mmol) 以及[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II) (163.0 mg, 0.25mmol)。将所得混合物回流3h。将该混合物浓缩。将该残余物溶解在乙酸乙酯 (40ml) 中, 用水 (6ml)、盐水 (6ml) 洗涤。将该有机相经 Na_2SO_4 进行干燥, 过滤并且蒸发以得到粗产物。将该粗产物通过层析柱 (梯度洗脱: 乙酸乙酯/石油醚从 1/10至1/1) 进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且浓缩以给出呈固体状的产物中间体165 (2g, 52.4%产率)。

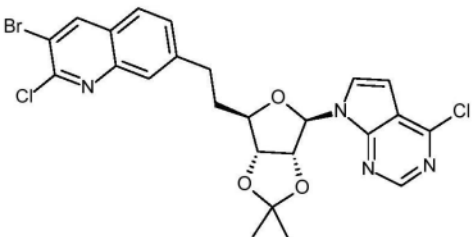
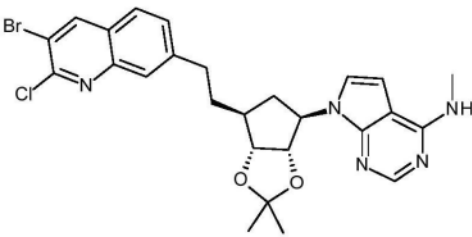
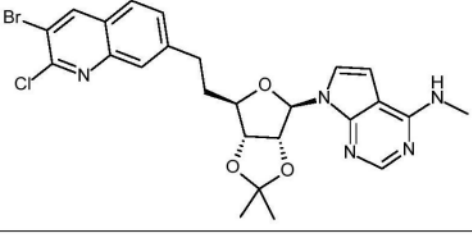
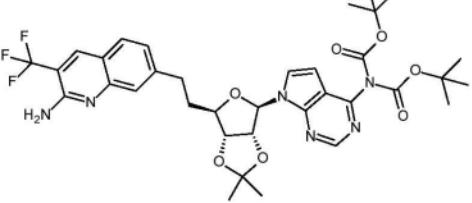
[2053] 下面的中间体是通过与制备中间体165所使用的类似的反应方案, 使用合适的起始材料制备的 (表30)。

[2054] 表30:

中间体	结构	起始材料
237		a) 中间体38 b) 2-氨基-7-溴喹啉
238		a) 中间体39 b) 3-溴-7-碘代喹啉
260		a) 中间体38 b) 3-溴-7-碘代喹啉

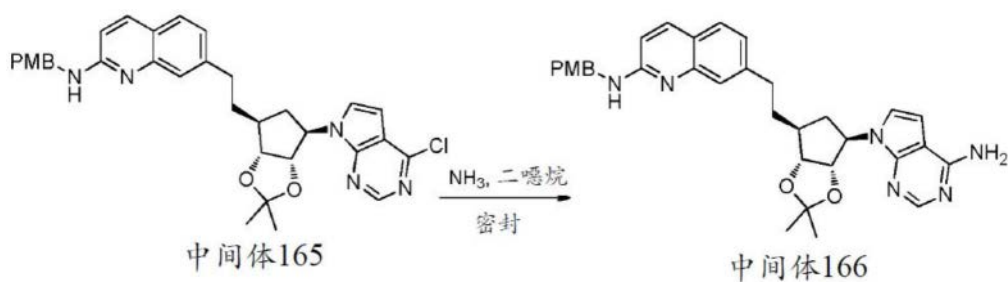
[2055]

[2056]

中间体	结构	起始材料
482		a) 中间体39 b) 中间体175
488		a) 中间体487 b) 中间体175
491		a) 中间体490 b) 中间体175
514		a) 中间体513 b) 中间体314

[2057] 制备中间体166

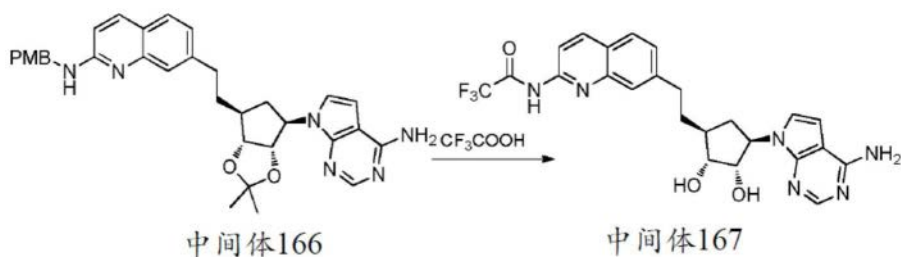
[2058]



[2059] 将中间体165 (500mg, $\approx 0.655\text{mmol}$) 和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10ml) 在二噁烷 (10 ml) 中的混合物在 120°C 在密封管中加热14h。将该反应物在真空下蒸发以得到呈油状的中间体166 (400mg, 93.5% 产率)。

[2060] 制备中间体167

[2061]

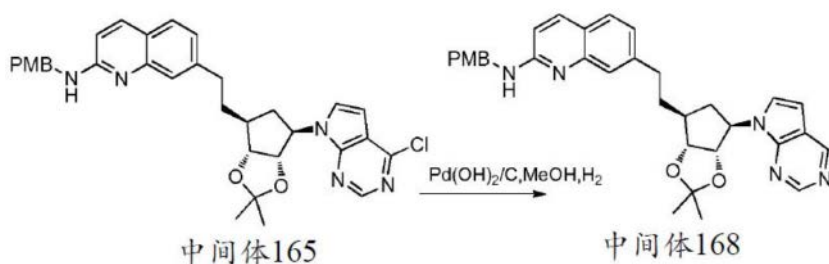


[2062] 将中间体166 (340mg, $\approx 0.52\text{mmol}$) 在 CF_3COOH (5ml) 中的混合物在 60°C 搅拌1h。将该混合物在真空下蒸发以得到呈粗产物 (300mg, 85.9% 产率) 的中间体167。

[2063] 实例A48

[2064] 制备中间体168

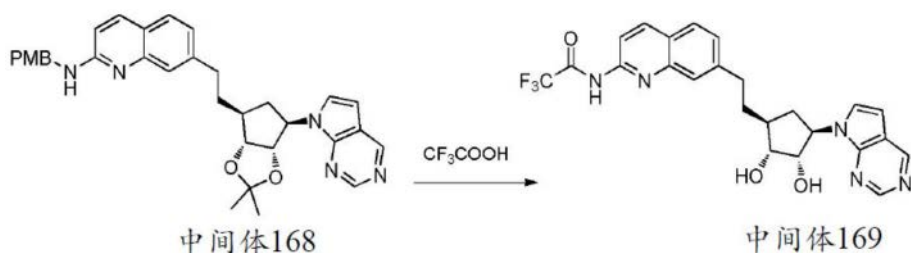
[2065]



[2066] 将中间体165 (300mg, $\approx 0.39\text{mmol}$) 溶解在 EtOH (20ml) 和乙酸乙酯 (4ml) 中, 并且在 H_2 (1个大气压) 下经 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (30mg) 氢化7小时。将该混合物在真空下进行过滤并且进行蒸发以得到呈粗产物 (200mg, 70.6% 产率) 的中间体168。

[2067] 制备中间体169

[2068]

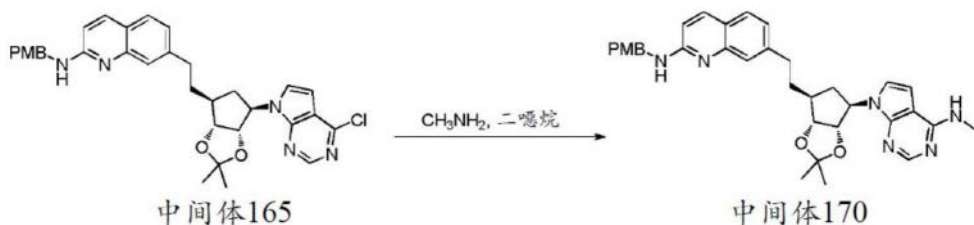


[2069] 将中间体168 (200mg, $\approx 0.278\text{mmol}$) 在 CF_3COOH (5ml) 中的混合物在 60°C 搅拌1h。将该混合物在真空下进行蒸发以得到呈粗产物状的中间体169 (120mg, 89.0% 产率)。

[2070] 实例A49

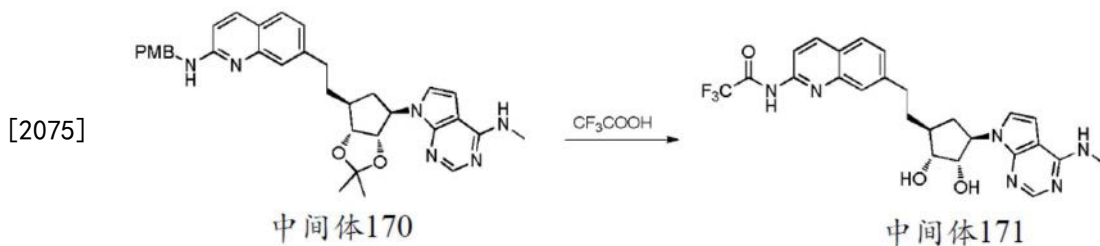
[2071] 制备中间体170

[2072]



[2073] 将中间体165 (310mg, $\approx 0.406\text{mmol}$) 和 $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{H}_2\text{O}$ (5ml) 在二噁烷 (5ml) 中的混合物在 120°C 在密封管中加热14h。将该混合物在真空下进行蒸发以得到呈粗产物的中间体170 (200mg, 80.1% 产率)。

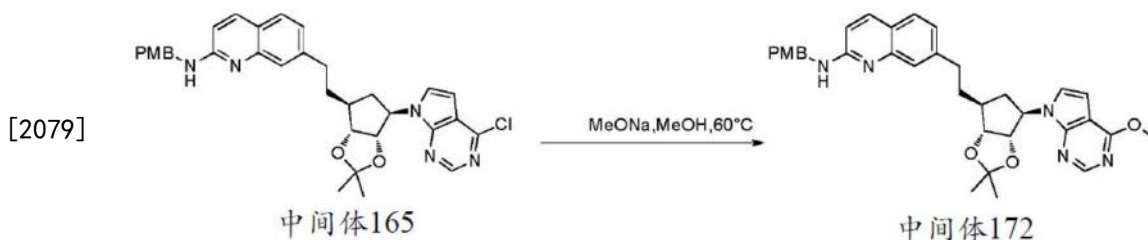
[2074] 制备中间体171



[2076] 将中间体170 (200mg, $\approx 0.325\text{mmol}$) 在 CF_3COOH (5ml) 中的混合物在 50°C 搅拌1h。将该混合物在真空下进行蒸发以得到呈粗产物的中间体171 (160mg, 84.0%产率)。

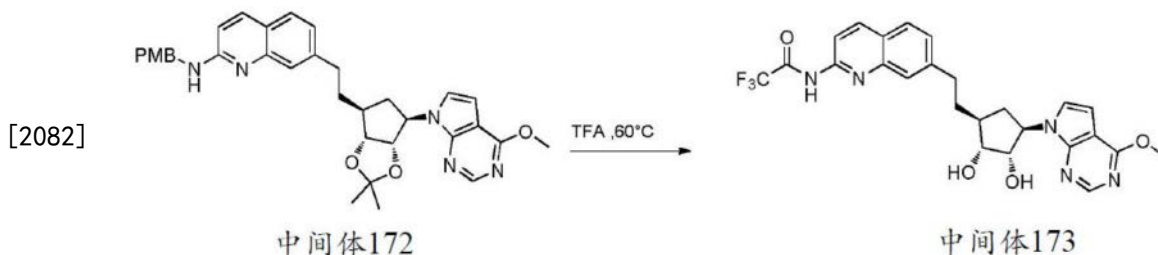
[2077] 实例A50

[2078] 制备中间体172



[2080] 将中间体165 (300mg, 0.393mmol) 和甲醇钠 (63.7mg, 1.18mmol) 在甲醇 (10ml) 中的混合物在 60°C 回流12h。将该混合物在真空下蒸发以给出粗产物。添加水 (10ml), 将该混合物用乙酸乙酯 (10ml $\times 2$) 萃取, 将这些有机层合并并且在真空下蒸发以得到呈粗产物的中间体172 (200mg, 71.8%产率)。

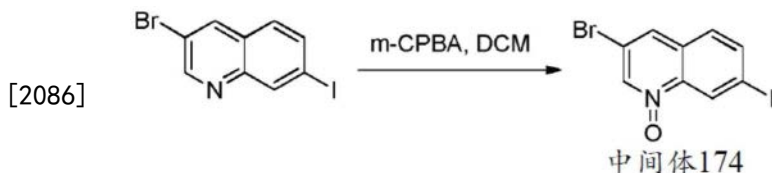
[2081] 制备中间体173



[2083] 将中间体172 (200mg, $\approx 0.282\text{mmol}$) 在TFA (5ml) 中的混合物在 60°C 搅拌1h。将该混合物在真空下进行蒸发以得到呈粗产物的中间体173 (250mg, 85.3%产率)。

[2084] 实例A51

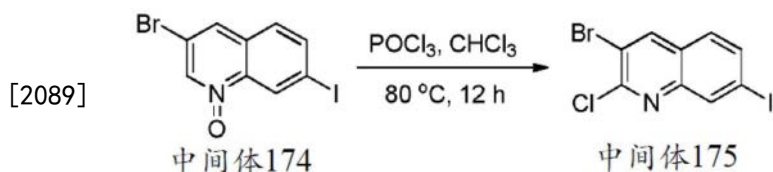
[2085] 制备中间体174



[2087] 将3-溴-7-碘-喹啉 (5.99g, 17.7mmol) 溶解在二氯甲烷 (60mL) 里, 然后分批添加m-CPBA (4.57g, 26.5mmol)。在室温下将该混合物搅拌4天。用饱和的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (40mL) 和饱和的 NaHCO_3 水溶液 (PH至6-7) 淬灭该混合物, 然后用二氯甲烷 (50mL $\times 3$) 进行萃取。将该有机相用 H_2O (50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且在减压下蒸发。将该残余物通过硅胶柱 (洗脱: 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1) 进行纯化以给出呈黄色固体的所希望的产物中间体174

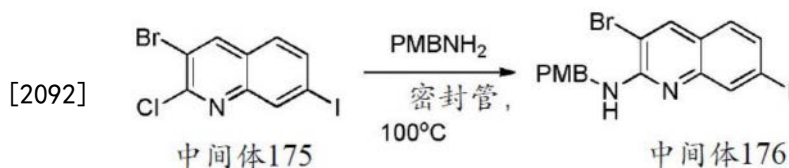
(1.9g, 14.1%产率)。

[2088] 制备中间体175



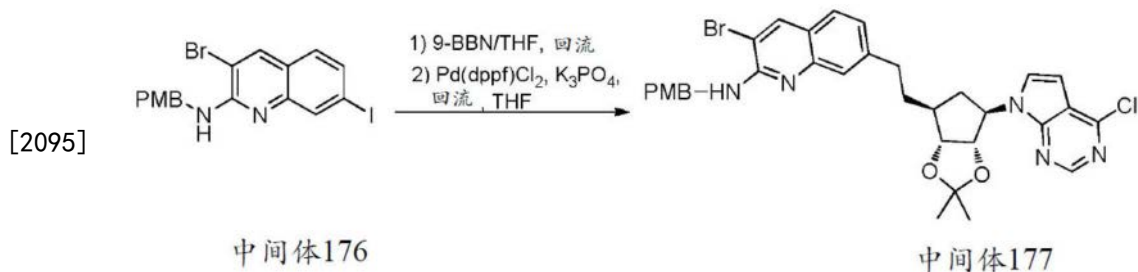
[2090] 向中间体174 (2.9g, 8.29mmol) 在氯仿 (60mL) 中的溶液里添加三氯化磷酐 (8.3g, 54.1mmol)。将该混合物在80℃搅拌12h。将该混合物在减压下蒸发以得到粗产物。将该粗产物通过层析柱 (洗脱: 石油醚/乙酸乙酯=10/1 至1/1) 进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且浓缩以给出呈白色固体的产物中间体175 (1.3g, 41.5%产率)。

[2091] 制备中间体176



[2093] 将4-甲氧基苯胺 (1.34g, 9.78mmol) 添加至中间体175 (0.8g, ≈ 1.95 mmol) 在乙醇 (10ml) 中的混合物里。将该混合物在100℃在密封管中加热12h。将该混合物在真空下蒸发以得到该粗产物。将该粗产物通过层析柱 (梯度洗脱: 乙酸乙酯/石油醚从0/1至1/10) 纯化。将这些所希望的级分进行收集并且浓缩以给出呈油状的产物中间体176 (600mg, 51.6%产率)。

[2094] 制备中间体177

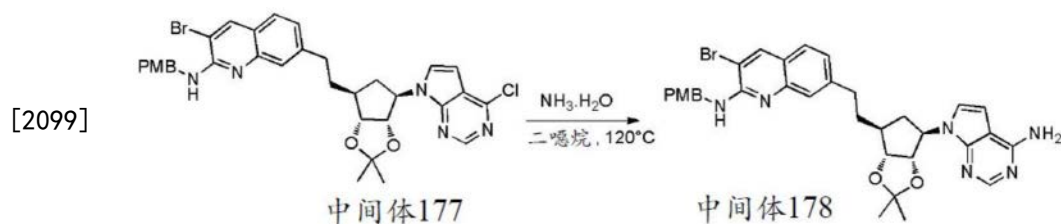


[2096] 将中间体38 (44mg, 0.138mmol) 在9-BBN (1.3ml, 0.69mmol, 0.5M, 在THF中) 中的混合物在N₂下回流1h。将该混合物冷却至室温, 然后添加在 H₂O (1mL) 中的K₃PO₄ (87mg, 0.413mmol), 随后添加THF (5ml), 中间体176 (122.727mg, ≈ 0.206 mmol) 以及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (4.48mg, 0.007mmol)。将该反应混合物回流3小时。将该混合物浓缩。将该残余物溶解在乙酸乙酯 (40ml) 中, 用水 (6ml)、盐水 (6ml) 洗涤。将该有机相经Na₂SO₄进行干燥, 过滤并且浓缩以给出粗中间体177级分1 (120mg, 71.5%产率)。

[2097] 将中间体38 (233.7mg, 0.73mmol) 在9-BBN (7.31ml, 3.65mmol, 0.5M, 在THF中) 中的混合物在N₂下回流1h。将该混合物冷却至室温, 然后添加在 H₂O (1mL) 中的K₃PO₄ (87mg, 0.413mmol), 随后添加THF (5ml), 中间体176 (478mg, ≈ 0.80 mmol) 以及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (23.8 mg, 0.037mmol)。将该反应混合物回流3小时。将该混合物浓缩。将该残余物溶解在乙酸乙酯 (40ml) 中, 用水 (6ml)、盐水 (6ml) 洗涤。将该有机相经Na₂SO₄干燥、过滤并且浓缩以给出粗中间体177级分2 (600mg, 63.1%产率)。将这两种级分进行合

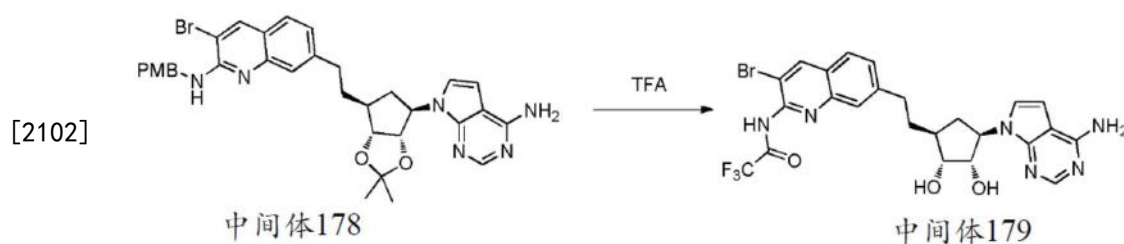
并并且通过层析柱(梯度洗脱:乙酸乙酯/石油醚从1/10 至1/1)进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且浓缩以给出呈固体状的中间体177(300mg,61.0%产率)。

[2098] 制备中间体178



[2100] 将中间体177(300mg, $\approx 0.446\text{mmol}$)和 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10ml)在二噁烷(10 ml)中的混合物在120℃在密封管中搅拌14h。将该反应物在真空下进行蒸发以得到呈油状的中间体178(250mg,87.1%产率)。

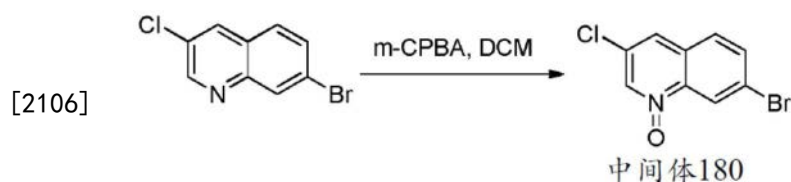
[2101] 制备中间体179



[2103] 在50℃将中间体178(250mg, $\approx 0.388\text{mmol}$)在TFA(5ml)中的混合物搅拌1h。将该混合物在真空下蒸发以得到呈油状的中间体179(350mg,63.4%产率)。

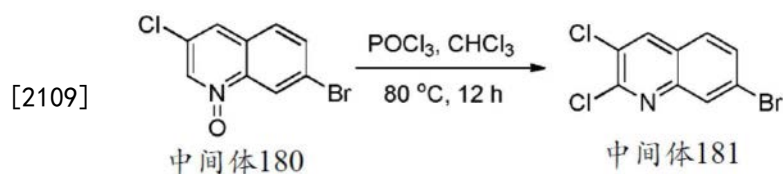
[2104] 实例A52

[2105] 制备中间体180



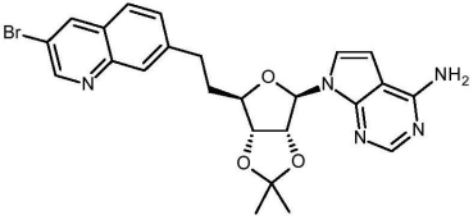
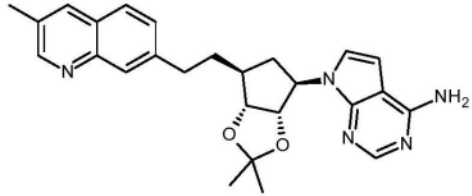
[2107] 将3-氯-7-溴-喹啉(10g,41.2mmol)溶解在二氯甲烷(150mL)中。然后分批添加m-CPBA(7.83g,45.3mmol)。将混合物在35℃搅拌16小时。将该混合物倒入饱和的 Na_2SO_3 水溶液里。将该混合物用 CH_2Cl_2 萃取。然后将该混合物用饱和的 Na_2SO_3 水溶液(50mL x2)和饱和的 NaHCO_3 水溶液(50mL x2)洗涤。将该有机相经无水 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将该白色固体进行沉淀并且过滤以给出呈黄色固体状的中间体180(10g,78.8%产率)。

[2108] 制备中间体181

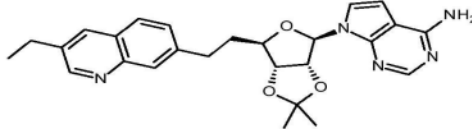
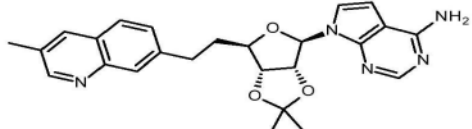
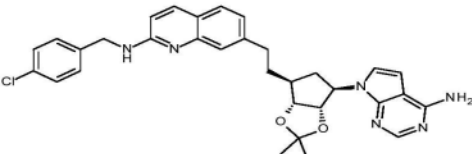
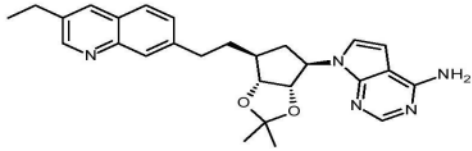
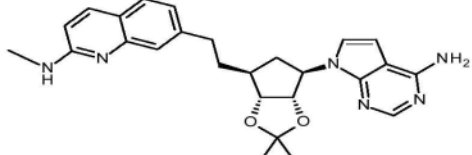
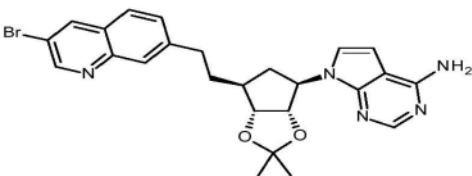
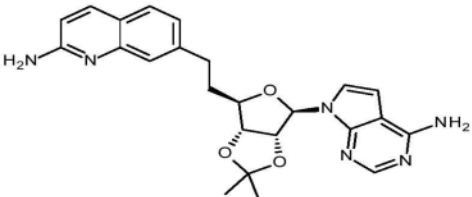


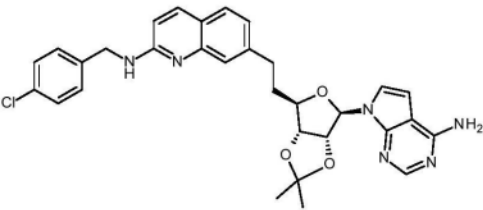
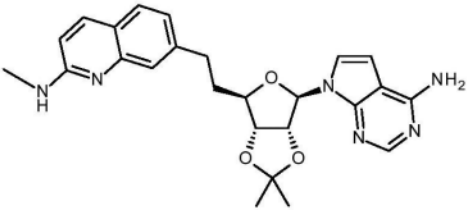
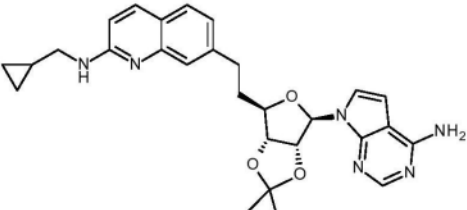
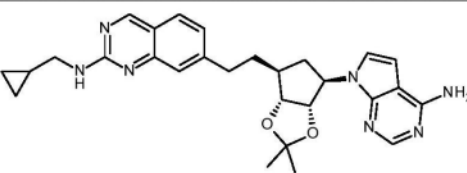
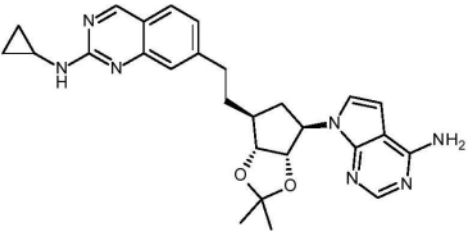
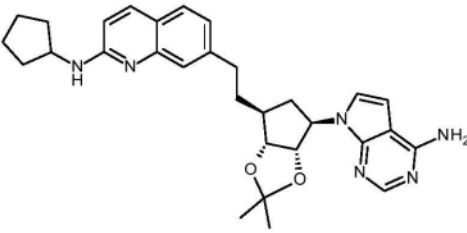
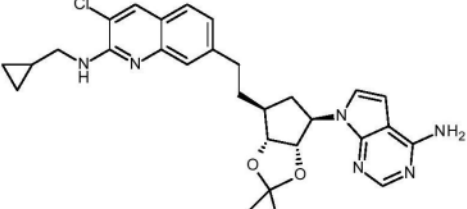
[2110] 向中间体180(6g,23.2mmol)在氯仿(30mL)中的溶液里添加三氯化磷酰(18.8g,122.5mmol)。将该混合物在80℃搅拌1h。将该混合物缓慢倾倒入水中。然后将饱和的 NaHCO_3 水溶液添加至该混合物中以改变该pH值至约7。将该混合物用 CH_2Cl_2 (50mL x2)萃取并且经

[2122]

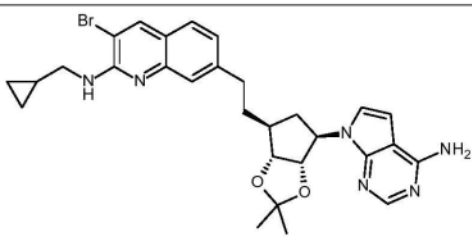
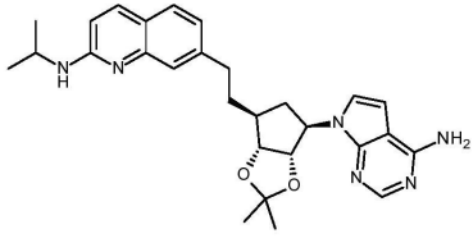
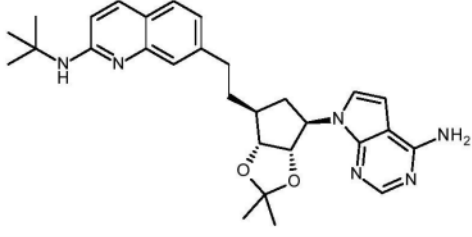
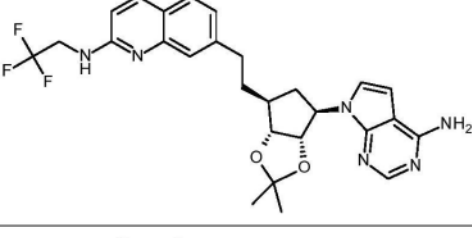
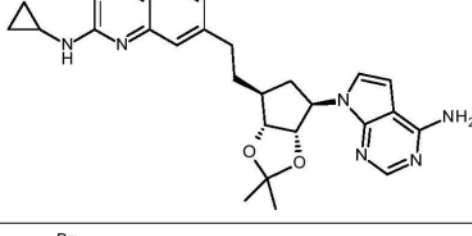
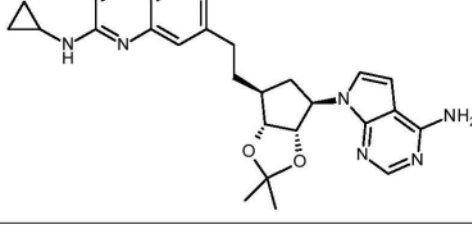
中间体	结构	起始材料
239		中间体238
243		中间体242

[2123]

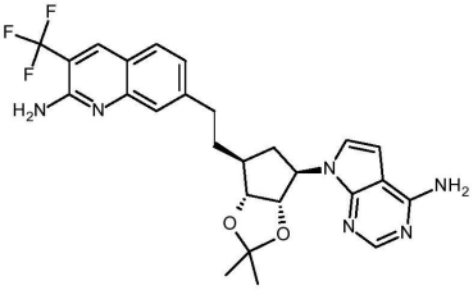
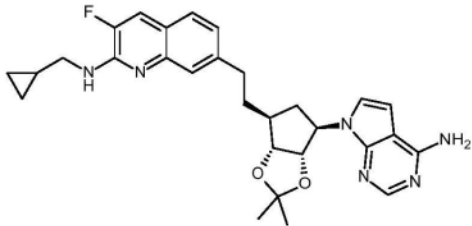
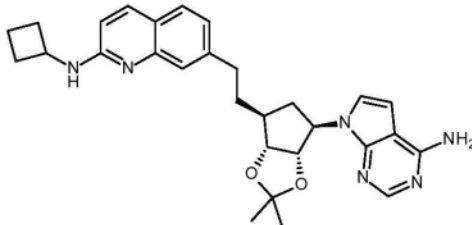
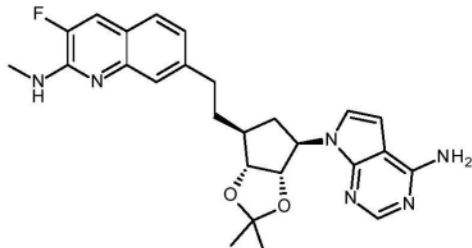
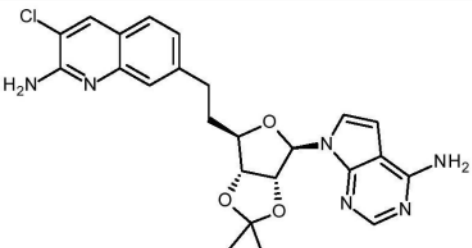
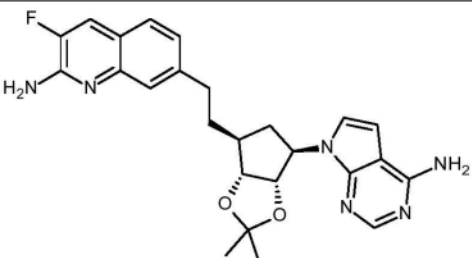
中间体	结构	起始材料
250		中间体249
252		中间体251
255		中间体254
257		中间体256
258		中间体248
261		中间体260
267		中间体266

中间体	结构	起始材料
269		中间体268
271		中间体259
273		中间体272
278		中间体277
289		中间体288
292		中间体291
295		中间体294

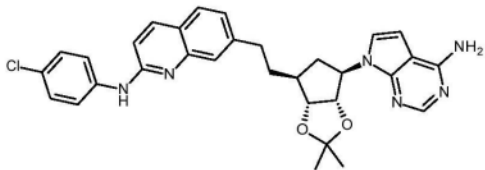
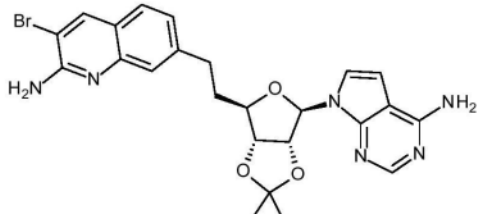
[2124]

中间体	结构	起始材料
298		中间体297
301		中间体300
304		中间体303
307		中间体306
310		中间体309
313		中间体312

[2125]

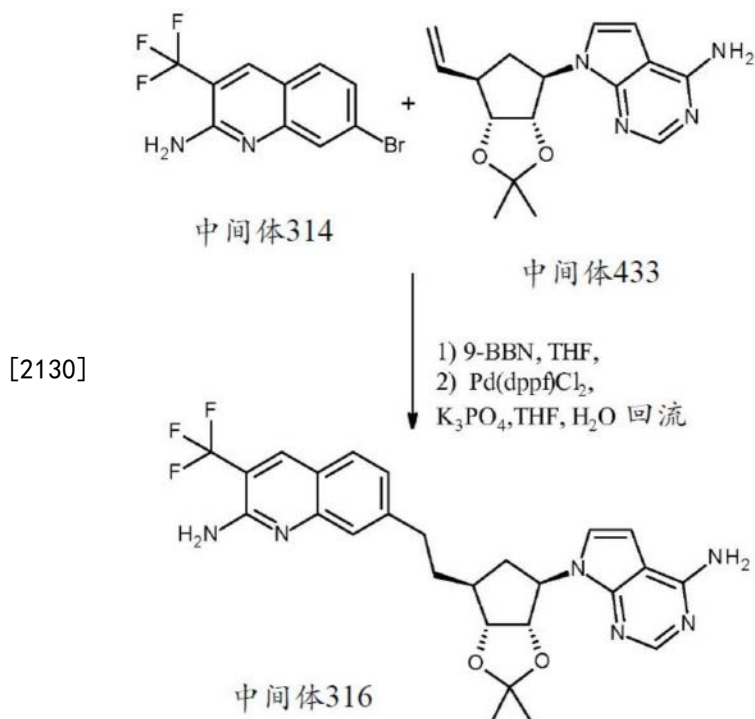
中间体	结构	起始材料
316		中间体315
319		中间体318
322		中间体321
325		中间体324
328		中间体327
331		中间体330

[2126]

中间体	结构	起始材料
337		中间体336
483		中间体482

[2128] 实例A57

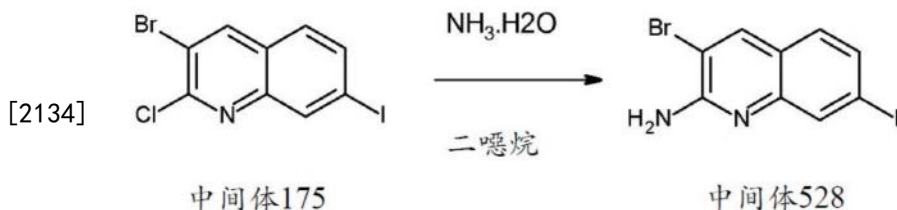
[2129] 制备中间体316



[2131] 将中间体433 (10.8g, 35.96mmol) 溶解在60mL的THF中, 并且添加在 THF (226.5ml, 113.2mmol) 中的0.5M的9-BBN, 并且将该反应混合物搅拌2 小时。添加在65ml的水中的K₃PO₄ (38.1g, 179.78mmol), 并且将该反应混合物剧烈搅拌30min。添加中间体314 (10.46g, 35.96mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(ii), 并且将该反应混合物脱气。将该所得混合物在60℃搅拌2小时并且让其冷却至室温过夜。将EtOAc添加至该反应混合物中, 将该有机层用水和盐水洗涤, 在MgSO₄上干燥并且在减压下进行浓缩以给出粗产物。将该残余物通过正相HPLC (固定相: 硅胶类型: 60A25_40μm (默克), 流动相: 梯度从95%二氯甲烷, 5%甲醇至90%二氯甲烷, 10%甲醇) 进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且蒸发。将该残余物通过HPLC (固定相: 硅胶类型: 60A25_40um (默克), 流动相: 无梯度的95%的乙酸乙酯和5%乙醇) 进行再纯化得到中间体316 (7.9g, 43%产率)。

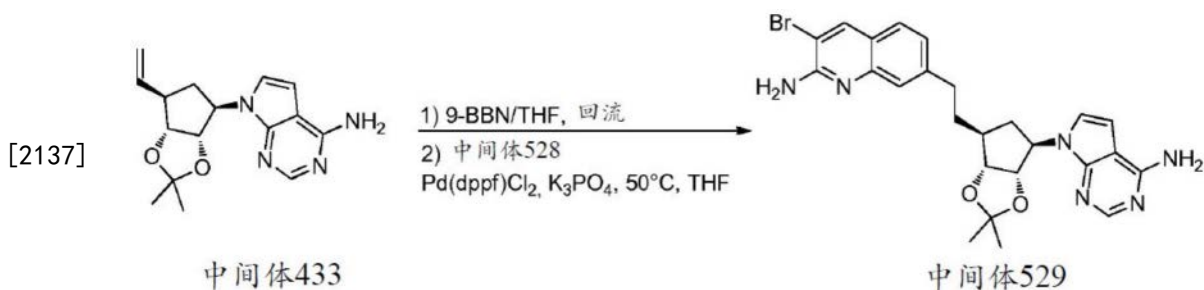
[2132] 实例A99

[2133] 制备中间体528



[2135] 将中间体175 (630mg, 1.71mmol) 溶解在二噁烷 (10ml) 中。然后添加 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10ml)。将该反应混合物在120℃在密封管中加热24小时。将该反应混合物用EtOAc (50ml x3) 萃取。将这些有机层进行合并, 用 Na_2SO_4 干燥, 并且将该溶剂蒸发以给出呈固体状的中间体528 (380mg, 62%产率)。

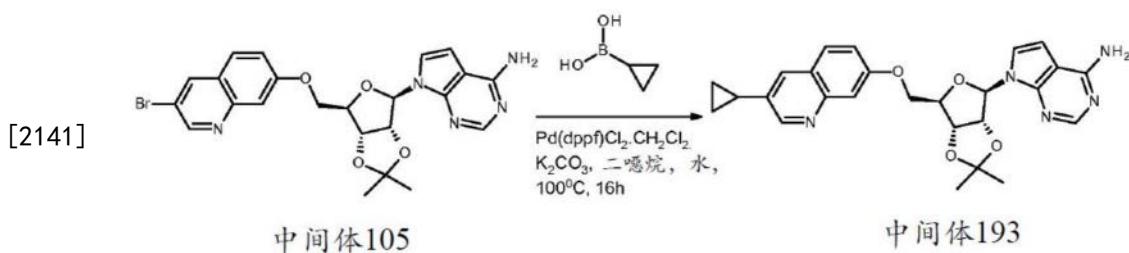
[2136] 制备中间体529



[2138] 在50℃将中间体433 (22g, 72.7mmol) 在9-BBN/THF (0.5M THF溶液, 585mL, 292.3mmol) 中的混合物在 N_2 下搅拌1小时。将该混合物冷却至室温, 并且添加 K_3PO_4 (77.6g, 365.6mmol) 和 H_2O (80mL)。将该混合物在室温下搅拌0.5小时, 然后在 N_2 下添加THF (95mL), 中间体528 (22.9g, 65.8mmol) 以及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.77g, 7.30mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌3小时。将该混合物浓缩。将该残余物溶解在乙酸乙酯 (120mL) 中。将该有机层用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将该有机相经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将该残余物通过柱层析经硅胶 (石油醚/乙酸乙酯比例1/1至石油醚/乙酸乙酯比例0/1) 进行纯化。收集纯的级分并且将溶剂进行蒸发以给出23.5g的中间体529。

[2139] 实例A53

[2140] 制备中间体193



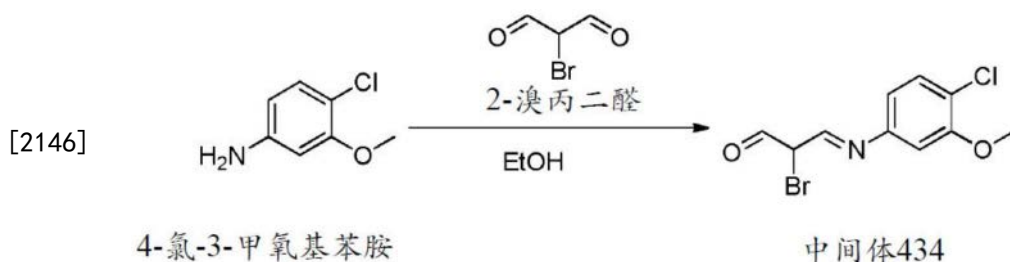
[2142] 在室温下向中间体105 (256mg, 0.5mmol) 和环丙基硼酸 (107.5mg, 1.25mmol) 在二噁烷 (3ml) 中的溶液里添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (41mg, 0.05 mmol)。将氮气通入反应混合物清洗一分钟, 随后添加 K_2CO_3 (174mg, 1.25 mmol) 和水 (0.2ml), 并且再将氮气通入混合物清洗一分钟。将该反应混合物在闭式容器中加热至100℃持续16h。将该反应混合物经硅藻土过滤并且蒸发至干燥。将该残余物经制备型HPLC (固定相: RP XBridge制备型C18 OBD-10 μm , 50x150mm, 流动相: 0.25% NH_4HCO_3 的水溶液, CH_3CN) 进行纯化产生中间体193 (110mg,

46.5%)。

[2143] 实例A58

[2144] 步骤1

[2145] 中间体434的制备



[2147] 在0℃在N₂气氛下,将2-溴丙二醛(2.1g,13.96mmol)分批添加至4-氯-3-甲氧基苯胺(2.0g,12.69mmol)在EtOH(100mL)中的溶液里。在室温下搅拌2h后,将该混合物浓缩以给出中间体434(4.0g,69.5%产率),将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[2148] 下面的中间体是通过与制备中间体434所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表32)。

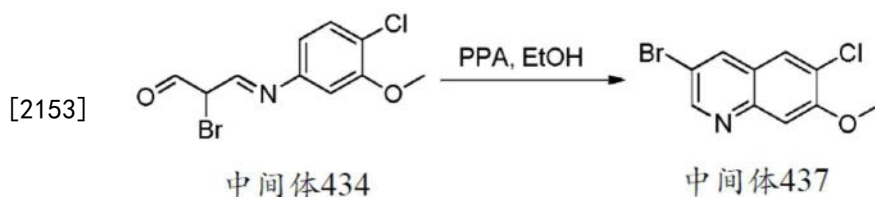
[2149] 表32:

中间体	结构	起始材料
435		a) 2-氯-3-甲氧基苯胺 b) 2-溴丙二醛
436		a) 4-氟-3-甲氧基苯胺 b) 2-溴丙二醛

[2150]

[2151] 步骤2

[2152] 制备中间体437



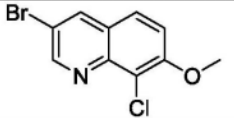
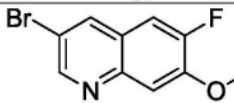
[2154] 将该反应进行两次。

[2155] 将中间体434(1.0g,3.44mmol)和PPA(1.0g)在EtOH(20mL)中的混合物在95℃在微波管中加热1h。将这两种反应混合物合并并且浓缩。将该反应混合物用水稀释并且用CH₂Cl₂(50mL x5)萃取。将该有机相用NaHCO₃水溶液、盐水洗涤,经Na₂SO₄进行干燥,过滤并且浓缩。将该残余物通过层析柱(洗脱:石油醚/EtOAc 85/15)进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且浓缩以给出呈黄色固体状的中间体437(0.77g,41%产率)。

[2156] 下面的中间体是通过与制备中间体437所使用的类似的反应方案,使用合适的起始材料制备的(表33)。

[2157] 表33:

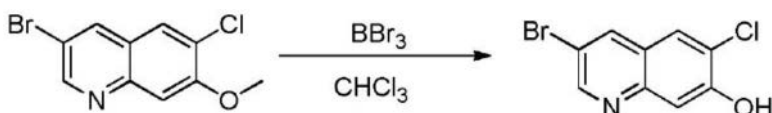
[2158]

中间体	结构	起始材料
438		中间体435
439		中间体436

[2159] 步骤3

[2160] 制备中间体200

[2161]



中间体437

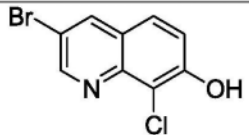
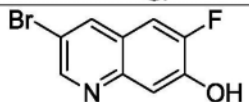
中间体200

[2162] 在0℃将 BBr_3 (1.6mL, 16.60mmol) 添加至中间体437 (1.28g, 4.70mmol) 在 CHCl_3 (25mL) 中的溶液里。将该反应混合物回流48小时。用饱和的碳酸氢钠溶液将该反应混合物调节至pH7。将该混合物进行浓缩直到除去 CHCl_3 。将所得的混合物过滤以给出呈固体的中间体200 (1.1g, 91%产率)。

[2163] 下面的中间体是通过与制备中间体200所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备的(表34)。

[2164] 表34:

[2165]

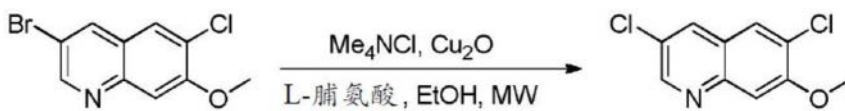
中间体	结构	起始材料
205		中间体438
229		中间体439

[2166] 实例A59

[2167] 步骤1

[2168] 制备中间体440

[2169]



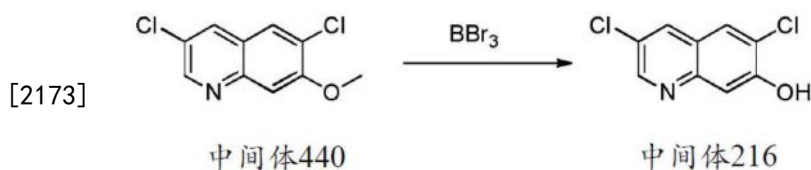
中间体437

中间体440

[2170] 将中间体437 (720mg, 2.64mmol), 四甲基氯化铵 (2.90g, 26.42mmol), 氧化铜(I) (378.0mg, 2.64mmol) 以及L-脯氨酸 (608.3mg, 5.28mmol) 在 EtOH (15mL) 中的混合物在110℃在微波管中搅拌60min。将该混合物过滤, 并且将该滤液浓缩。将该残余物通过层析(洗脱: 石油醚/EtOAc 3/1) 进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且浓缩以给出呈固体状的中间体440 (290 mg, 48%产率)。

[2171] 步骤2

[2172] 制备中间体216

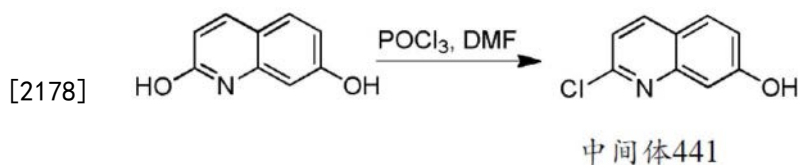


[2174] 在0℃将 BBr_3 (2.34mL, 24.5mmol) 添加到中间体440 (280mg, 1.23mmol) 在 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (15mL) 中的溶液里。将该反应混合物回流过夜。用饱和的碳酸氢钠溶液将该反应混合物调节至pH7。将该混合物进行浓缩直到除去 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。将所得的固体过滤以给出中间体216 (250mg, 87.5%产率)。

[2175] 实例A60

[2176] 步骤1

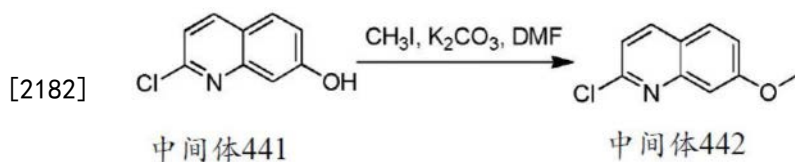
[2177] 制备中间体441



[2179] 将喹啉-2,7-二醇 (20g, 124.1mmol, 1.0当量) 吸收于DMF (40mL) 中, 在室温添加 POCl_3 (107.7g, 702.5mmol, 5.7当量)。将该反应混合物在70℃搅拌1h。将该溶剂在减压下除去, 在0℃将该残余物缓慢倾倒入水 (300mL) 中。向该溶液里添加饱和的 Na_2CO_3 水溶液直到pH=8。将该混合物用乙酸乙酯 1000mL x2进行萃取。将该有机层用盐水1000mL洗涤并且在真空中浓缩以给出呈固体状的产物中间体441 (20g, 88%产率)。

[2180] 步骤2

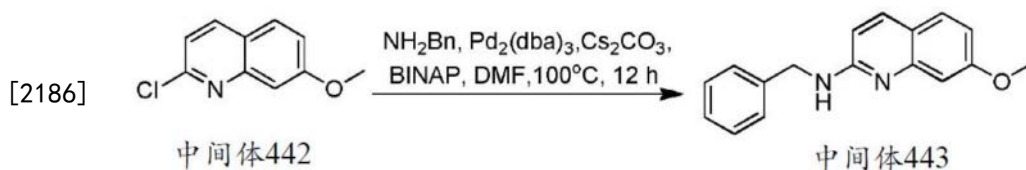
[2181] 制备中间体442



[2183] 将中间体441 (2.5g, 13.9mmol, 1.0当量) 溶解在DMF (25mL) 中, 添加 K_2CO_3 (5.76g, 41.76mmol, 3当量) 和 CH_3I (5.2g, 36.6mmol, 2.63当量)。将该混合物在25℃搅拌12hr。将该反应混合物倾倒入水 (100mL) 中并且用 EtOAc (150mL) 萃取。将该有机层用水 (80mL x2)、盐水 (800mL) 洗涤并且经无水 Na_2SO_4 进行干燥。在减压下将该溶剂去除以给出呈白色固体状的中间体442 (2.6g, 96%产率)。

[2184] 步骤3

[2185] 制备中间体443

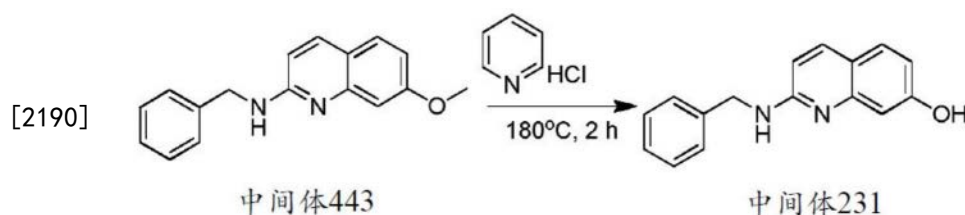


[2187] 向中间体442 (900mg, 4.5mmol, 1.0当量), NH_2Bn (0.578g, 5.4mmol, 1.2当量) 和

Cs_2CO_3 (2.93g, 9mmol, 2.0当量) 在DMF (5mL) 中的溶液里添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (412mg, 0.45mmol, 0.1当量) 和BINAP (280mg, 0.45mmol, 0.1当量)。在100℃将所得混合物在 N_2 下搅拌12hr。将该溶剂在减压下去除, 将该残余物用EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 研磨。将该水层用EtOAc (100 mL) 萃取。将这些合并的有机层用盐水 (60mL) 洗涤并且经无水 Na_2SO_4 进行干燥。将该溶剂在减压下除去, 将该残余物通过层析柱 (洗脱: EtOAc/石油醚比例0/1至1/5) 进行纯化以给出呈黄色固体的中间体443 (450mg, 37%产率)。

[2188] 步骤4

[2189] 制备中间体231

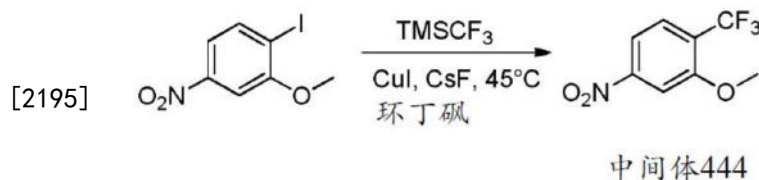


[2191] 将中间体443 (500mg, 1.78mmol, 1.0当量) 和吡啶盐酸盐 (3.2g, 28mmol, 16当量) 置于试管中。将该反应混合物在180℃搅拌2hr。将该反应混合物冷却至室温。将该反应混合物溶解在25mL的DCM和25mL的 H_2O 中, 并且通过逐渐添加 K_2CO_3 将该pH调至大约8-9, 然后分离各层。将该水层用DCM (20mL x3) 萃取。将这些合并的有机层进行干燥 (Na_2SO_4), 过滤并且在真空中浓缩溶剂以给出呈油状的中间体231 (440mg, 96%产率), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[2192] 实例A61

[2193] 步骤1

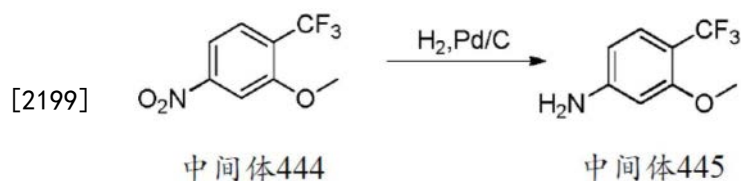
[2194] 制备中间体444

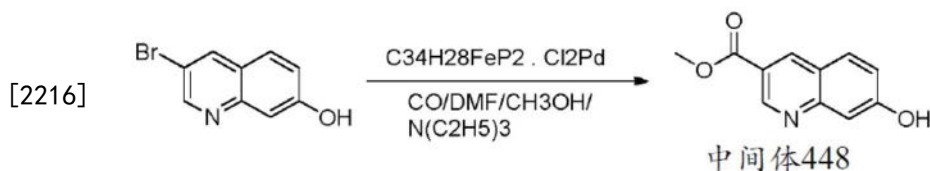


[2196] 在45℃将CuI (6.80g, 35.84mmol), CsF (14.15g, 93.18mmol) 1-碘-2-甲氧基-4-硝基苯 (10g, 35.84mmol) 以及环丁胺 (20mL) 的混合物快速搅拌。使用注射器泵用4小时向该混合物中逐滴添加三甲基(三氟甲基)硅烷 (13.25g, 93.18mmol), 并且在45℃将所得混合物搅拌18小时。将该混合物用乙酸乙酯 (500mL) 进行稀释并且用硅藻土搅拌5min。将该反应混合物经由硅藻土滤垫过滤, 用乙酸乙酯 (500mL) 进行稀释。将该有机层用10% NH_4OH 、1.0N HCl、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 进行干燥, 过滤并且浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过层析 (乙酸乙酯/石油醚0/1至1/4) 进行纯化以给出呈白色固体的中间体444 (8 g, 91%产率)。

[2197] 步骤2

[2198] 制备中间体445

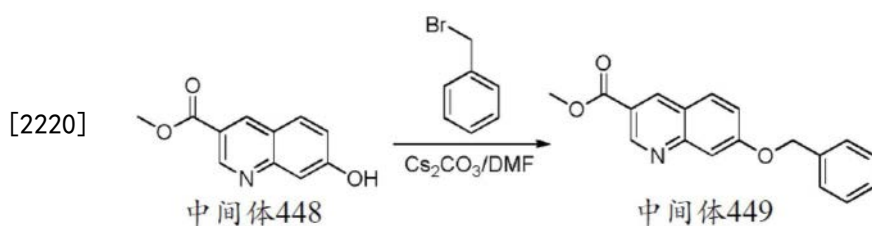




[2217] 将3-溴-7-羟基喹啉(5g, 22.3mmol)溶解在DMF(50mL)和CH₃OH(50 mL)的混合物中。添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(ii)(0.816g, 1.12 mmol)和N(C₂H₅)₃(6.76g, 66.9mmol)。将该混合物在140℃在CO气氛(3MPa)下搅拌过夜。将该混合物在真空下蒸发。将该残余物通过柱层析(洗脱:石油醚/乙酸乙酯:比例10/1至0/1)进行纯化。将这些产物级分进行收集并且将该溶剂蒸发以得到呈黄色固体状的中间体448(2.5g, 产率: 45.1%)。

[2218] 步骤2

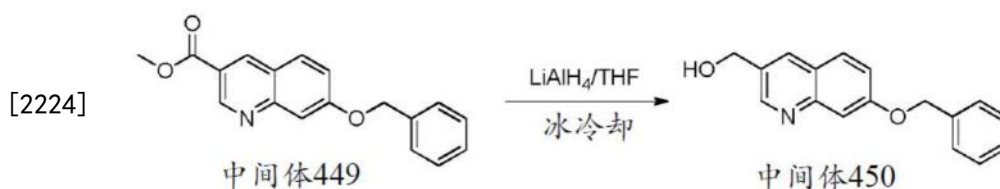
[2219] 制备中间体449



[2221] 在冰冷却下将Cs₂CO₃(15.76g, 48.37mmol)添加至中间体448(4g, 16.1 mmol)和苄基溴(2.76g, 16.1mmol)在DMF(50mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌12h。将反应混合物过滤。将该滤液在真空下进行浓缩以给出呈棕色固体状的粗产物。将该粗产物通过硅胶层析(洗脱:石油醚/乙酸乙酯:比例20/1至5/1)进行纯化以给出呈黄色固体状的中间体449(4.2g, 产率:82%)。

[2222] 步骤3

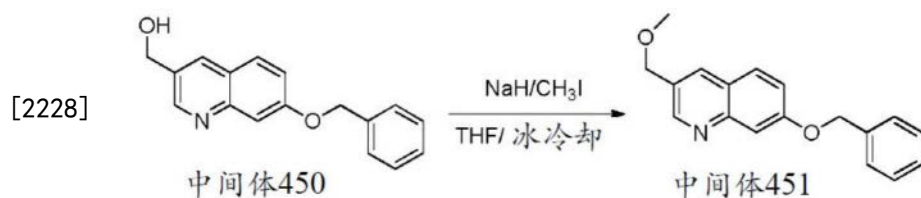
[2223] 制备中间体450



[2225] 在N₂下在冰冷却下将LiAlH₄(1.1g, 28.3mmol)添加至中间体449(3g, 9.45mmol)在THF(60mL)中的混合物中。将混合物在室温下搅拌2h。将H₂O(0.3mL)和NaOH(10%, 0.3mL)水溶液添加至该混合物中。将该混合物进行过滤。将该滤液用H₂O(20mL)处理并且用EtOAc(40mL x2)萃取。将该有机层在真空下进行浓缩以给出呈固体状的粗产物。将该产物通过柱层析(洗脱:石油醚/EtOAc 1/2)进行纯化以给出呈固体状的中间体450(822mg, 产率: 32%)。

[2226] 步骤4

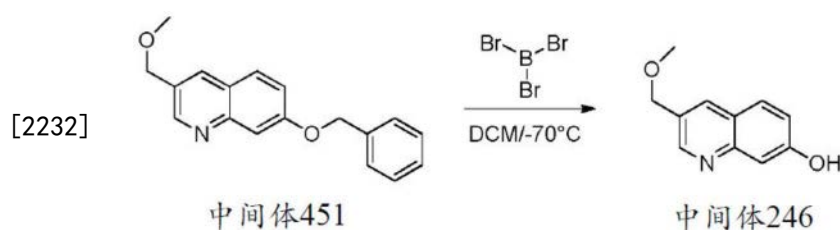
[2227] 制备中间体451



[2229] 在N₂下在冰冷却下将NaH60% (178mg, 4.46mmol) 添加至中间体450 (600mg, 2.23mmol) 在THF (30mL) 中的混合物中。添加CH₃I (316mg, 2.23mmol) 并且将该反应物在室温搅拌过夜。将EtOAc (40mL) 和水 (20mL) 添加至将该混合物中。将该有机相分离并且经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩以给出呈黄色油状的粗产物。将该粗产物通过柱层析(洗脱: 石油醚/EtOAc1/2) 进行纯化以给出呈油状的中间体451 (620mg, 产率: 98%)。

[2230] 步骤5

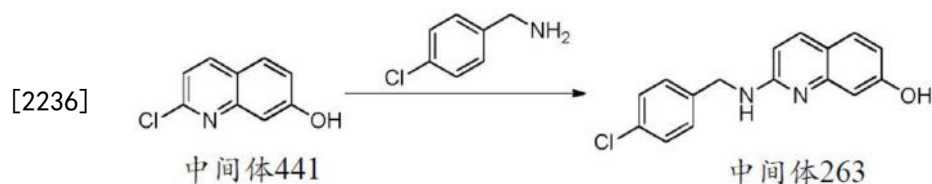
[2231] 制备中间体246



[2233] 在-70°C将BBr₃ (1g, 4.29mmol) 添加至中间体451 (600mg, 2.15mmol) 在CH₂Cl₂ (60mL) 中的溶液里, 并且将该反应物搅拌30min。在-70°C将MeOH (40mL) 添加至该反应混合物中。将该反应混合物搅拌10min。将该混合物在真空下进行浓缩以给出呈黄色油状的中间体246 (400mg, 产率: 95%)。

[2234] 实例A63

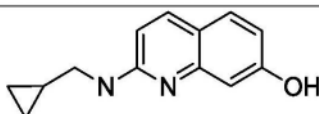
[2235] 制备中间体263



[2237] 将中间体441 (1.2g, 6.68mmol), 4-氯苄基胺 (2.84g, 20.0mmol) 以及DIEA (1.73g, 13.36mmol) 溶解在CH₃CN (25mL) 中。在120°C将该混合物通过微波加热1.5小时。将该混合物在减压下进行浓缩以给出呈棕色油状的粗产物。将该粗产物通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯: 比例从20/1至3/1) 进行纯化以给出呈黄色固体状的中间体263 (1.2g, 35%产率)。

[2238] 下面的中间体是通过与制备中间体263所使用的类似的反应方案, 使用合适的起始材料制备的(表35)。

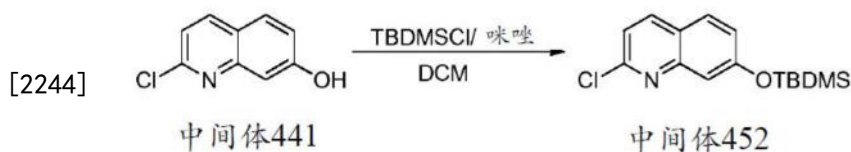
[2239] 表35:

中间体	结构	起始材料
[2240] 274		a) 中间体441 b) 环丙基甲胺

[2241] 实例A66

[2242] 步骤1

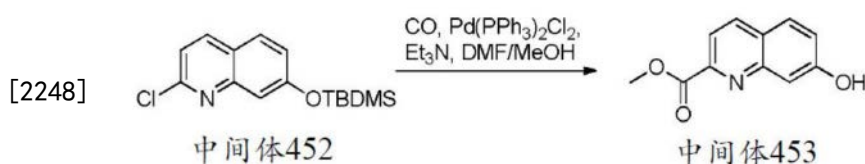
[2243] 制备中间体452



[2245] 在0℃向中间体441 (5g, 27.84mmol) 和咪唑 (2.27g, 33.5mmol) 在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液里添加TBDMSCl (5.04g, 33.4mmol)。将该反应在室温下搅拌4小时。添加水 (100mL) 并且将该混合物用 CH_2Cl_2 (80mL x3) 萃取。将该有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过柱层析经硅胶 (石油醚/乙酸乙酯: 比例 10/1) 进行纯化。将这些所希望的级分进行浓缩以给出呈油状的中间体452 (8.0g, 98%产率)。

[2246] 步骤2

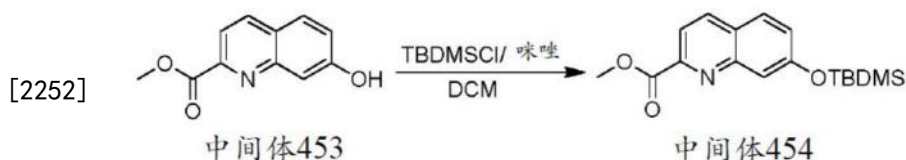
[2247] 制备中间体453



[2249] 在室温在CO (50psi) 气氛下, 将中间体452 (5g, 17.0mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.19g, 1.70mmol) 以及 Et_3N (3.44g, 34.0mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液与MeOH (60mL) 在高压釜中搅拌。将该溶液加热至80℃过夜。然后将该反应混合物过滤。将滤液浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 从20/1至1/1) 进行纯化以得到呈淡黄色固体的中间体453 (3.4 g, 98%产率)。

[2250] 步骤3

[2251] 制备中间体454

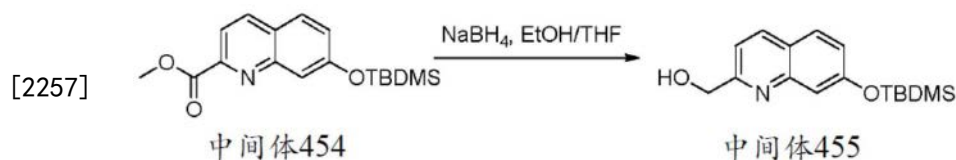


[2253] 在0℃向中间体453 (1.5g, 7.38mmol) 和咪唑 (0.60g, 8.86mmol) 在 CH_2Cl_2 (80mL) 中的溶液里添加TBDMSCl (1.34g, 8.86mmol)。

[2254] 将该反应在室温下搅拌2小时。将该反应物倾倒入水中并且用乙酸乙酯 (150mL x3) 萃取并且将该有机相用盐水 (80mL) 洗涤。将该有机相经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过柱层析经硅胶 (石油醚/乙酸乙酯: 比例5:1) 进行纯化。将这些所希望的级分进行浓缩以给出呈白色油状的中间体454 (2.4g, 97.5%产率)。

[2255] 步骤4

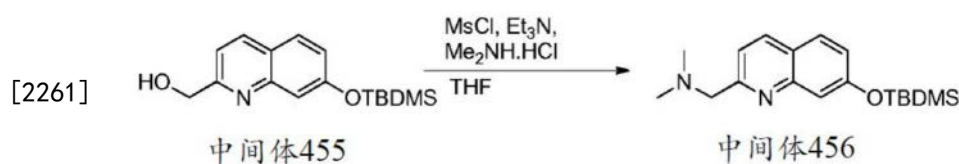
[2256] 制备中间体455



[2258] 在N₂下经5min,向NaBH₄ (2.264g, 59.85mmol) 在冷却至0℃的EtOH (20mL) 中的溶液逐滴添加中间 体 454 (1.9g, 5.98mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液。让该溶液回升至室温并搅拌 2 小时。将饱和的NaHCO₃水溶液 (20mL) 和水 (50mL) 添加至该反应物。将该混合物用EtOAc (80ml x3) 萃取。将这些合并的有机层用盐水 (50ml) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩以给出粗产物中间 体 455 (1.2g, 66.5% 产率)。

[2259] 步骤5

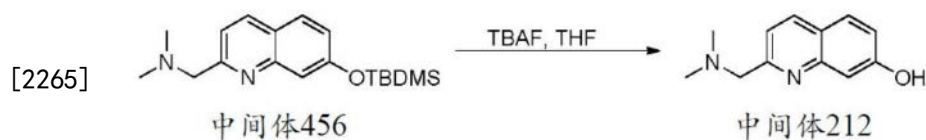
[2260] 制备中间 体 456



[2262] 在N₂下向中间 体 455 (1.2g, 4.15mmol) 和冷却在 THF (20mL) 中的Et₃N (1.26g, 12.44mmol) 的溶液里滴加MsCl (569.9mg, 4.98mmol)。将该反应混合物在0℃在N₂下搅拌 30 分钟。添加二甲胺盐酸盐 (1.69g, 20.73mmol, 5 当量) 和Et₃N (4.195g, 10当量)。将该反应混合物在室温搅拌 2 天。添加水 (40 ml) 并且将该混合物用乙酸乙酯 (50mlx3) 萃取。将这些有机层合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩以给出呈油状的粗产物。将该粗产物通过柱层析经硅胶 (石油醚/乙酸乙酯: 比例1/1) 进行纯化。将这些所希望的级分进行浓缩以给出呈油状的中间 体 456 (550mg)。

[2263] 步骤6

[2264] 制备中间 体 212



[2266] 在室温在N₂下向中间 体 456 (500mg, 1.58mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液里滴加TBAF (1M的THF溶液, 1.58mL, 1.58mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 30 分钟。将该反应混合物倒入水 (40ml) 中并且用EtOAc (50mlx 3) 萃取。将这些有机层合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发以给出粗产物。将该粗产物通过TLC (CH₂Cl₂/MeOH: 比例5/1) 进行纯化以给出呈淡黄色油状的中间 体 212 (80mg, 22.5% 产率)。

[2267] 实例A67

[2268] 步骤1

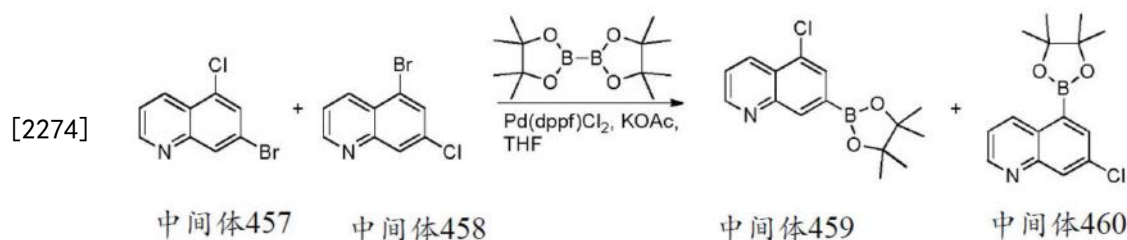
[2269] 中间 体 457和中间 体 458的制备



[2271] 将3-氯-5-溴苯胺(1g, 4.84mmol)溶解在75% H_2SO_4 (10mL)中。然后添加甘油(1.11g, 12.1mmol)和硝基苯(0.59g, 4.84mmol)。将该反应混合物在 150°C 在 N_2 下搅拌3小时。添加EtOAc (50mL) 并且用在水中的30% NaOH溶液将该混合物调节pH至6-7。将该固体在硅藻土上过滤并且将该有机层分离并且蒸发。将该残余物通过快速柱层析经硅胶(梯度洗脱: 石油醚/EtOAc从20/1至 5/1)进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且将溶剂蒸发以给出呈白色固体状的中间体457和中间体458(750mg)的混合物。

[2272] 步骤2

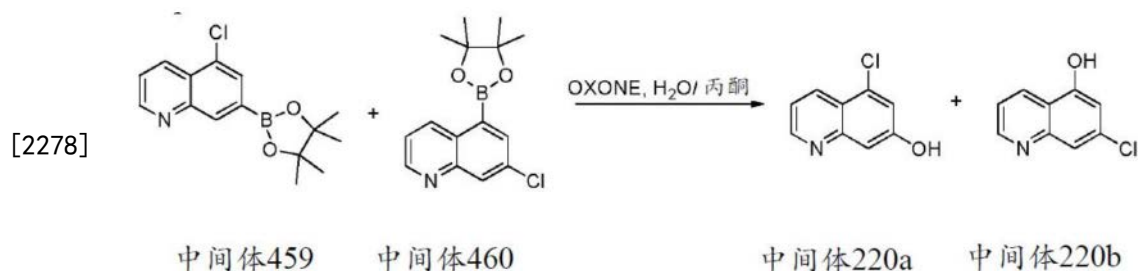
[2273] 中间体459和中间体460的制备



[2275] 将中间体457和中间体458(750mg), 联硼酸频哪醇酯(942.5mg, 3.7mmol), Pd(dppf) Cl_2 (113.1mg, 0.155mmol) 以及KOAc (910.6mg, 9.28mmol) 在THF (20mL) 中的混合物在 60°C 在 N_2 下搅拌2小时。添加水(30mL)并且用EtOAc (30mL x3) 萃取。将这些有机层合并, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且浓缩以给出呈黄色油状的中间体459和中间体460(1.0g)的混合物。

[2276] 步骤3

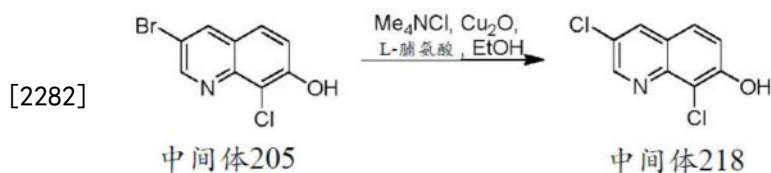
[2277] 中间体220a和中间体220b的制备



[2279] 在 0°C 在 N_2 下向中间体459和中间体460(1g)在丙酮(10mL)中的混合物中逐滴添加在 H_2O (10mL) 中的硫酸氢钾(1.25g, 2.03mmol) 溶液。将该反应混合物在 0°C 搅拌1小时。添加水(20mL)并且将该混合物用EtOAc (3x30mL) 萃取。将该有机层合并, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且浓缩。将该残余物在EtOAc/ 石油醚(1/10)中进行研磨。过滤出该沉淀物并且干燥以给出呈黄色固体状的中间体220a和中间体220b(150mg)的混合物。

[2280] 实例A68

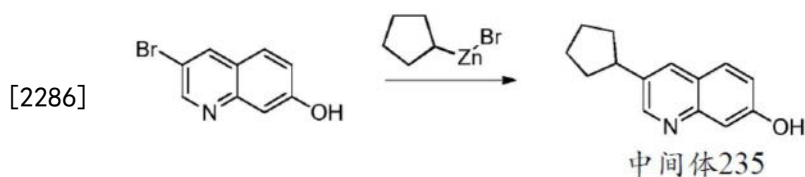
[2281] 制备中间体218



[2283] 在110℃使用单模微波将中间体205(400mg, 1.55mmol), Me_4NCl (1.36g, 12.4mmol), Cu_2O (88.5mg, 0.62mmol) 以及L-脯氨酸(142.5mg, 1.24mmol) 在EtOH(10mL)中的混合物搅拌120min。将该反应混合物进行浓缩并且通过柱层析(洗脱:石油醚/乙酸乙酯:比例1/0至1/1)进行纯化。将这些产物级分进行收集并且将溶剂蒸发以得到呈黄色固体状的中间体218(350mg, 97%)。

[2284] 实例A69

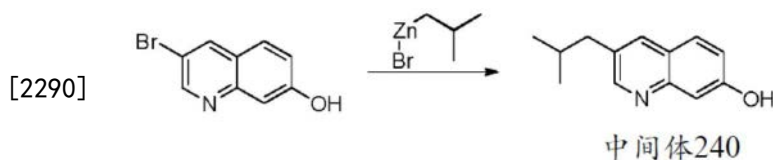
[2285] 制备中间体235



[2287] 将该反应进行两次。

[2288] 在 N_2 气氛下向3-溴-7-羟基喹啉(500mg, 2.23mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加环戊基溴化锌(II) (0.5M溶液, 7.14mL, 3.57mmol), 双(三-叔-丁基膦)钯(0) (114.0mg, 0.223mmol) 以及t-BuOK (250.4mg, 2.23mmol)。将该反应混合物在微波中加热至100℃持续45min。将该反应混合物冷却至室温, 过滤并且在减压下浓缩以给出呈黄色油状的粗产物。将这两种粗产物合并并且在硅胶柱上(石油醚/乙酸乙酯比例:5/1至1/1)进行纯化以得到呈黄色固体状的中间体235(300mg)。

[2289] 制备中间体240



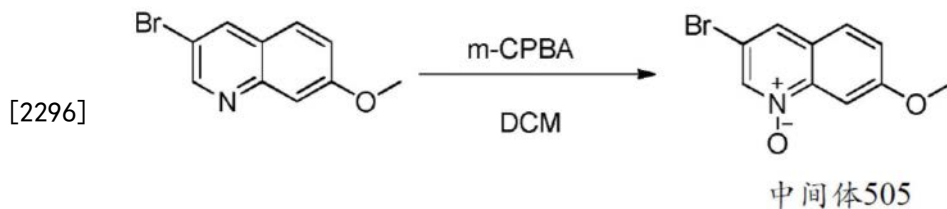
[2291] 将该反应进行两次。

[2292] 在 N_2 气氛下向3-溴-7-羟基喹啉(700mg, 3.12mmol)在THF(10mL)中的溶液里添加异丁基溴化锌(II) (0.5M溶液, 9.37mL, 4.69mmol), 双(三-叔-丁基膦)钯(0) (319.3mg, 0.625mmol) 以及t-BuOK (350.58mg, 3.12mmol)。将该反应混合物在微波中在100℃加热45min。将该反应混合物冷却至室温, 过滤并且在减压下浓缩以给出该粗产物。将这两种粗产物合并并且在硅胶柱上(石油醚/乙酸乙酯:比例3/1至1/1)进行纯化以得到呈黄色固体状的中间体240 (410mg)。

[2293] 实例A98

[2294] 步骤1:

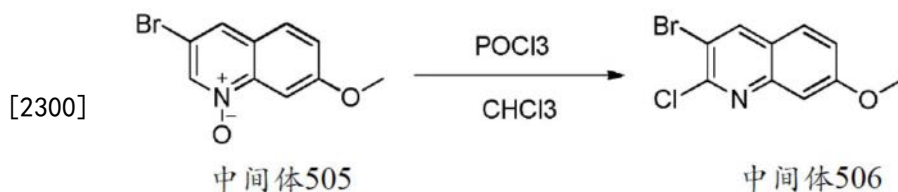
[2295] 制备中间体505



[2297] 将3-溴7-甲氧基喹啉 (5g, 21mmol) 溶解在二氯甲烷 (50mL) 中。然后在0℃将3-氯过氧苯甲酸 (5.116g, 25.2mmol) 添加至在这些级分中的该混合物中。将所得混合物在室温搅拌过夜。将该混合物倒入饱和的 Na_2SO_3 水溶液 (30ml) 中。将该混合物用二氯甲烷 (50mL x2) 萃取。然后将该有机相用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将该有机层经无水 Na_2SO_4 进行干燥。将沉淀的白色固体过滤以得到中间体505 (6.4g, 87%产率)。

[2298] 步骤2:

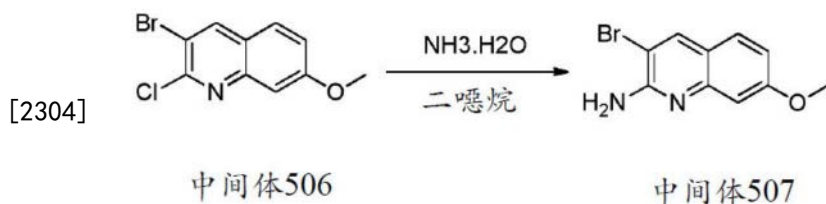
[2299] 中间体506的制备



[2301] 将中间体505 (6.4g, 18.25mmol) 溶解在氯仿 (100mL) 中。然后添加氧氯化磷 (20ml) 并且将该反应混合物在80℃回流3小时。将该溶剂在减压下去除以得到呈白色固体状的中间体506 (5.8g, 97%产率), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[2302] 步骤3:

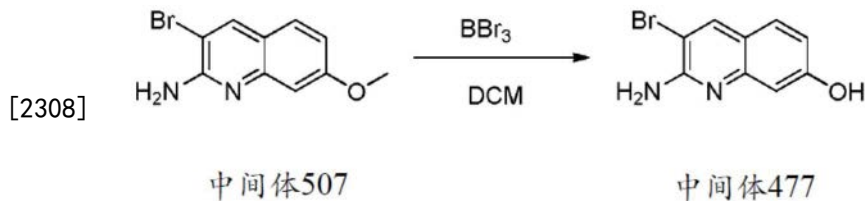
[2303] 中间体507的制备



[2305] 将中间体506 (3g, 11mmol) 和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20ml) 在二噁烷 (20ml) 中的混合物在120℃在密封管中加热72h。将该混合物用 CH_2Cl_2 (50mL x3) 萃取。将该有机相在真空下进行浓缩以给出该粗产物。将该粗产物通过层析 (乙酸乙酯/石油醚0/20至1/20) 进行纯化以得到呈白色固体状的中间体507 (0.9g, 32% 产率)。

[2306] 步骤4:

[2307] 中间体477的制备



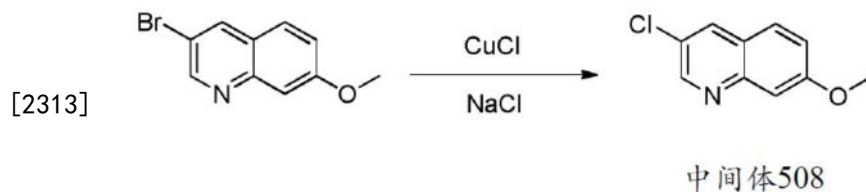
[2309] 将中间体507 (1.2g, 4.74mmol) 溶解在CH₂Cl₂ (12ml) 中。然后将该透明黄色反应物冷却至0℃并且添加BBr₃ (23.75g, 94.82mmol)。在室温下将反应混合物搅拌16小时。在0℃

用MeOH使反应缓慢淬灭并且在15℃搅拌15min。将该红色悬浮液进行浓缩。将该残余物用水性NaHCO₃调节至pH8。将该沉淀过滤并且用H₂O(10mL)洗涤。将该滤饼在真空下进行干燥以得到呈灰白色固体状的中间体477(1.1g, 97%产率)。

[2310] 实例A99

[2311] 步骤1:

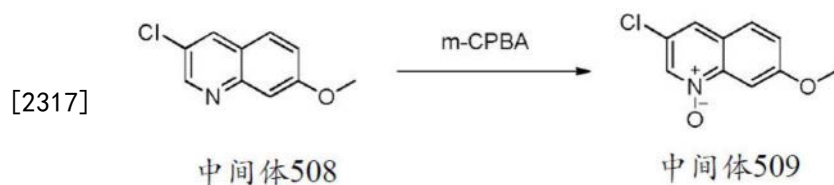
[2312] 中间体508的制备



[2314] 将3-溴-7-甲氧基喹啉(10g, 42mmol), CuCl(20g, 204mmol), NaCl(20g, 345mmol)以及N-甲基吡咯烷-2-酮(200mL)的混合物在120℃加热2小时。接着, 将反应混合物在170℃下搅拌2小时。用氯化铵饱和水溶液将该反应进行稀释, 添加乙酸乙酯并且将该混合物进行搅拌以溶解该产物。将该混合物过滤以去除不可溶的物质并且将该有机相分离。将该水相用乙酸乙酯(200mL x3)萃取并且将不可溶的物质用温热的乙酸乙酯(200mL x3)洗涤。将这些乙酸乙酯级分合并, 用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下蒸发。将该残余物通过快速层析(梯度洗脱: EtOAc/石油醚从1/20至1/5)进行纯化以得到呈白色固体状的中间体508(2g, 22%产率)。

[2315] 步骤2:

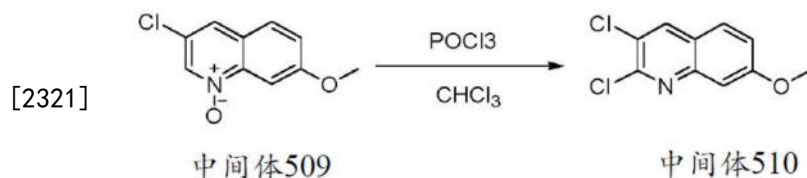
[2316] 中间体509的制备



[2318] 将中间体508(2g, 10.3mmol)溶解在二氯甲烷(40mL)中。然后在0℃将3-氯过氧苯甲酸(3.565g, 20.65mmol)添加至在这些级分中的该混合物中。将所得混合物在室温搅拌过夜。将该混合物倒入饱和的Na₂SO₃水溶液(30mL)中。将该混合物用二氯甲烷(50mL x2)萃取。然后将该有机相用饱和的NaHCO₃水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将该有机层经无水Na₂SO₄进行干燥。将沉淀的白色固体过滤以得到中间体509(2g, 83%产率)。

[2319] 步骤3:

[2320] 中间体510的制备

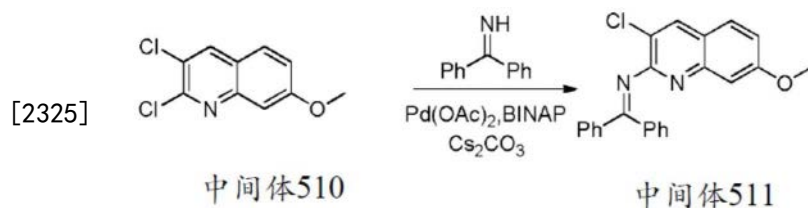


[2322] 将中间体509(2.4g, 18.25mmol)溶解在氯仿(50mL)中。然后添加氢氧化磷(10.5g, 68.69mmol)并且将该反应混合物在80℃回流2小时。将该反应混合物缓慢倒入水中。然后将饱和的NaHCO₃水溶液添加至该混合物中以改变该pH至约7。将该反应混合物用二氯甲烷

(200mL x2) 萃取并且将该有机层经无水 Na_2SO_4 进行干燥。将该有机相进行浓缩以得到呈白色固体状的中间体510 (2.5g, 93%产率)。

[2323] 步骤4:

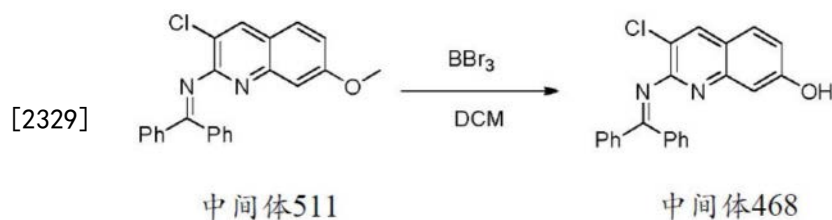
[2324] 中间体511的制备



[2326] 将中间体510 (2.2g, 9.64mmol), 二苯甲酮亚胺 (1.78g, 9.83mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.21g, 0.96mmol), BINAP (0.6g, 0.96mmol), Cs_2CO_3 (6.28g, 19.29mmol) 以及甲苯 (50mL) 的混合物在 110°C 在 N_2 下加热48小时。将该催化剂过滤并且将该溶剂蒸发。将该残余物通过快速柱层析经硅胶 (梯度洗脱: EtOAc /石油醚从1/15至1/1) 进行纯化。将这些产物级分进行收集并且将该溶剂蒸发以得到呈油状的中间体511 (2g, 54%产率)。

[2327] 步骤5:

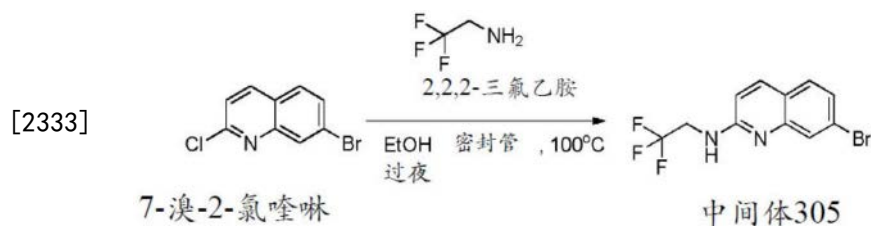
[2328] 制备中间体468



[2330] 将中间体511 (2g, 5.2mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (100mL) 中。然后将该透明黄色反应物冷却至 0°C 并且添加 BBr_3 (20g, 79.84mmol)。在室温下将反应混合物搅拌14小时。将该反应混合物用饱和的碳酸氢钠溶液调节至pH7并且用 EtOAc ($3 \times 300\text{mL}$) 萃取。将这些合并的有机层分离, 用 Na_2SO_4 干燥, 并且将该溶剂蒸发以得到呈白色固体状的中间体468 (2g, 69.5%产率)。

[2331] 实例A70

[2332] 制备中间体305

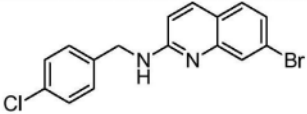
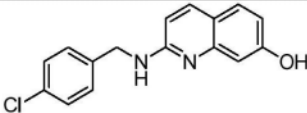
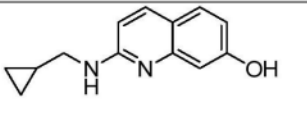
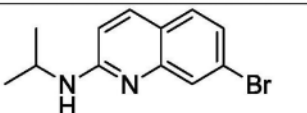
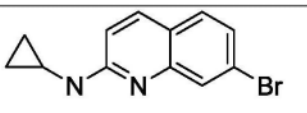


[2334] 将7-溴-2-氯喹啉 (2.45g, 10.1mmol) 和2,2,2-三氟乙胺 (5.0g, 50.5mmol) 在 EtOH (60mL) 中的混合物在密封管中在 120°C 搅拌过夜。将该反应混合物用 NaCl (80mL) 水溶液处理并且用 EtOAc (80mL x2) 萃取。将这些有机层合并并且在真空下进行浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过硅胶层析 (乙酸乙酯 / 石油醚0/1至3/7) 进行纯化以给出呈白色固体状的中间体305 (2.5g, 62.5%产率)。

[2335] 下面的中间体是通过与制备中间体305所使用的类似的反应方案, 使用合适的起

始材料制备的(表36)。

[2336] 表36:

中间体	结构	起始材料
244		7-溴-2-氯喹啉 (4-氯苯基) 甲胺
263		2-氯-7-羟基喹啉 (4-氯苯基) 甲胺
274		2-氯-7-羟基喹啉 环丙基甲胺
299		丙-2-胺 7-溴-2-氯喹啉
308		7-溴-2-氯喹啉 环丙胺

[2337]

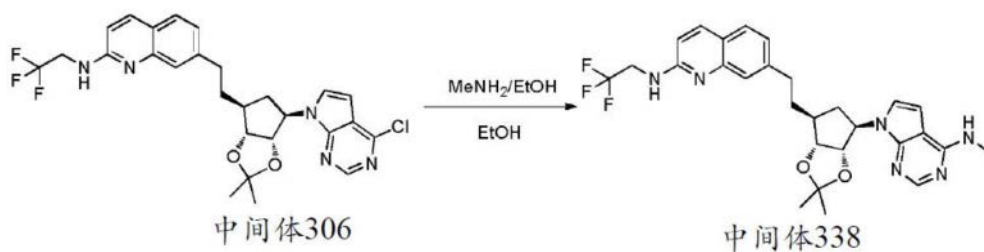
[2338]

中间体	结构	起始材料
320		7-溴-2-氯喹啉 环丁基胺
302		7-溴-2-氯喹啉 叔-丁胺
290		7-溴-2-氯喹啉 环戊胺
293		中间体181 环丙基甲胺
296		中间体175 环丙基甲胺
311		中间体175 环丙胺
317		中间体400 环丙基甲胺

[2339] 实例A71

[2340] 制备中间体338

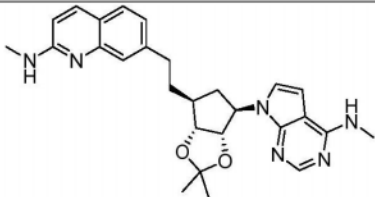
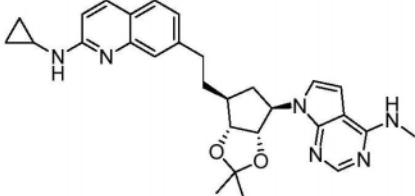
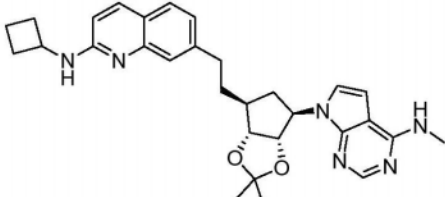
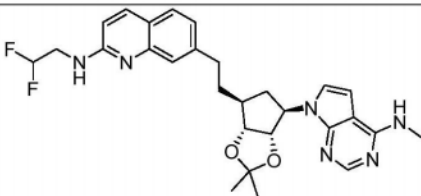
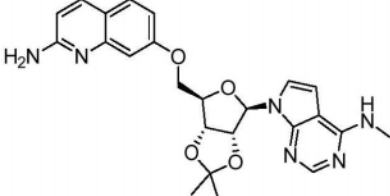
[2341]



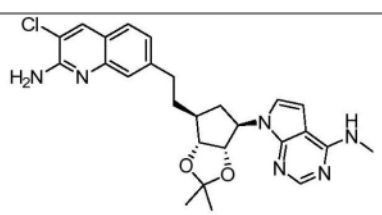
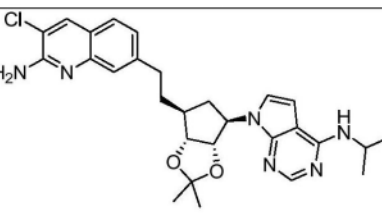
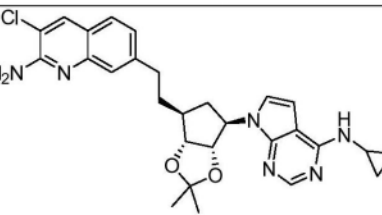
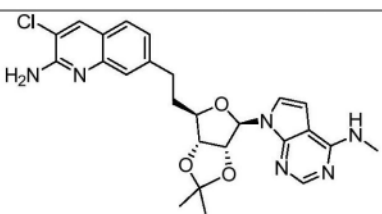
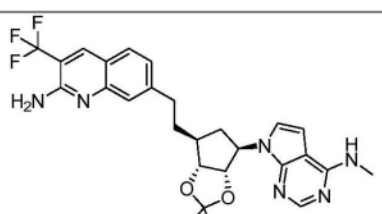
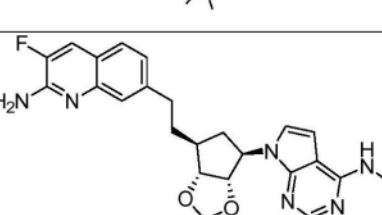
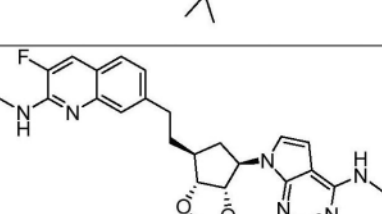
[2342] 在120℃将中间体306 (520mg, 0.95mmol) 和CH₃NH₂/EtOH (15mL) 在EtOH (15mL) 中的混合物在密封管中搅拌过夜。将该反应物进行浓缩以给出中间体338 (590mg), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[2343] 下面的中间体是通过与制备中间体338所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备的(表37)。

[2344] 表37:

中间体	结构	起始材料
339		中间体248 甲胺
340		中间体309 甲胺
341		中间体321 甲胺
342		中间体162 甲胺
343		中间体262 甲胺

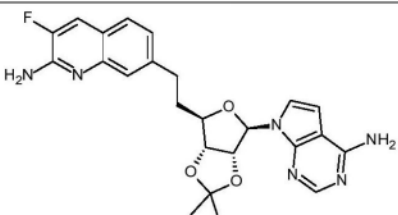
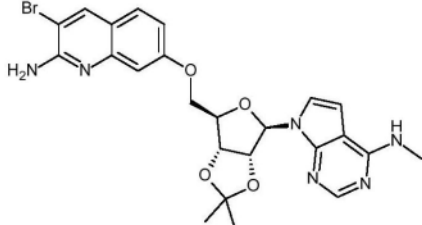
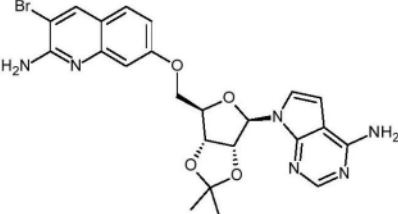
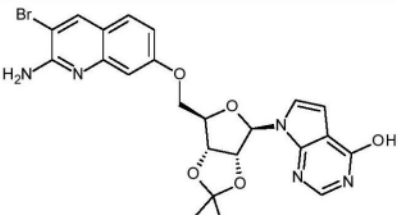
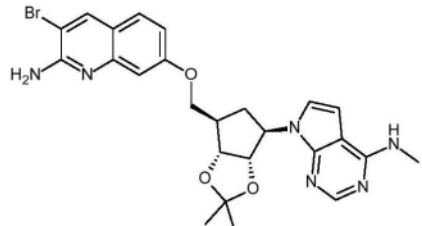
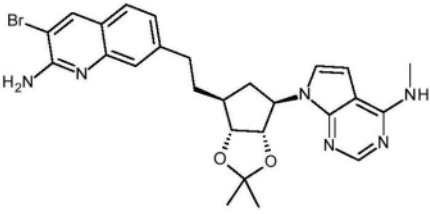
[2345]

中间体	结构	起始材料
344		中间体183 甲胺
345		中间体183 异丙胺
346		中间体183 环丙胺
347		中间体327 甲胺
348		中间体315 甲胺
349		中间体330 甲胺
350		中间体324 甲胺

[2346]

中间体	结构	起始材料
351		中间体300 甲胺
352		中间体262 二甲胺
405		中间体159 甲胺
465		中间体463 甲胺
467		中间体466 甲胺
470		中间体469 甲胺
474		中间体473 甲胺

[2347]

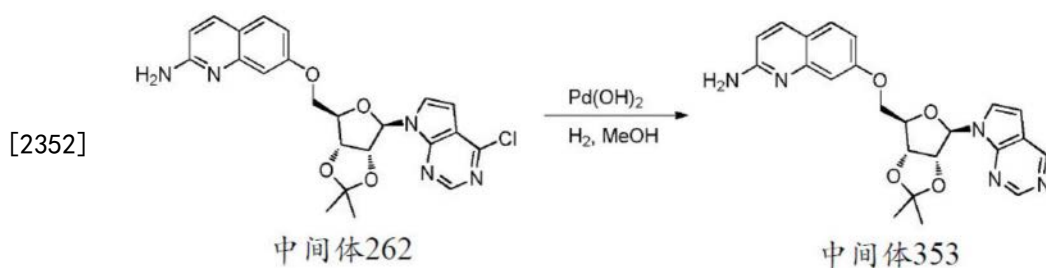
中间体	结构	起始材料
476		中间体473 NH ₄ OH
479		中间体478 甲胺
480		中间体478 NH ₄ OH
481		中间体478 NH ₄ OH
486		中间体484 甲胺
489		中间体488 NH ₄ OH

[2348]

中间体	结构	起始材料
492		中间体491 甲胺

[2350] 实例A72

[2351] 制备中间体353

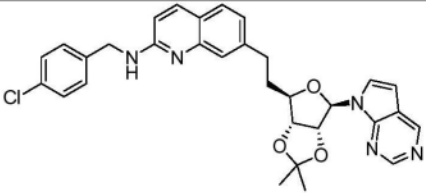
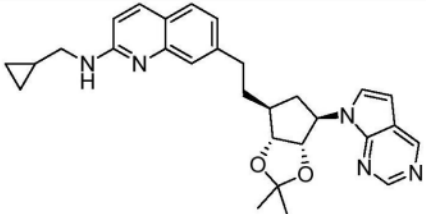
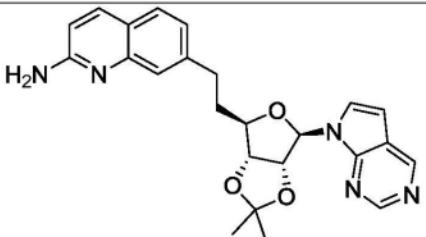
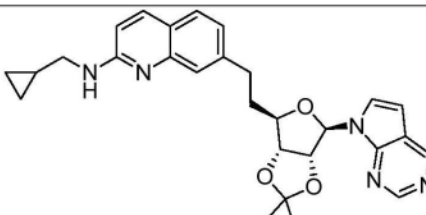
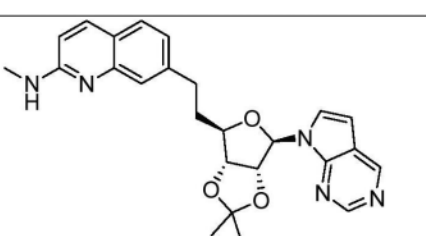
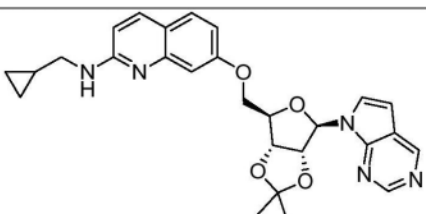
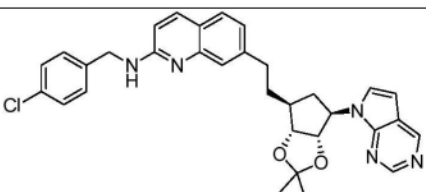


[2353] 将中间体262 (310mg, 0.61mmol) 在MeOH (5mL) 中的混合物在室温 (H_2 , 大气压) 使用 $Pd(OH)_2$ (20mg) 作催化剂氢化过周末。吸收 H_2 (1当量) 后, 将该混合物过滤并且将该滤液蒸发以给出中间体353 (260mg, 81.3% 产率), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[2354] 下面的中间体是通过与制备中间体353所使用的类似的反应方案, 使用合适的起始材料制备的 (表38)。

[2355] 表38:

中间体	结构	起始材料
354		中间体248

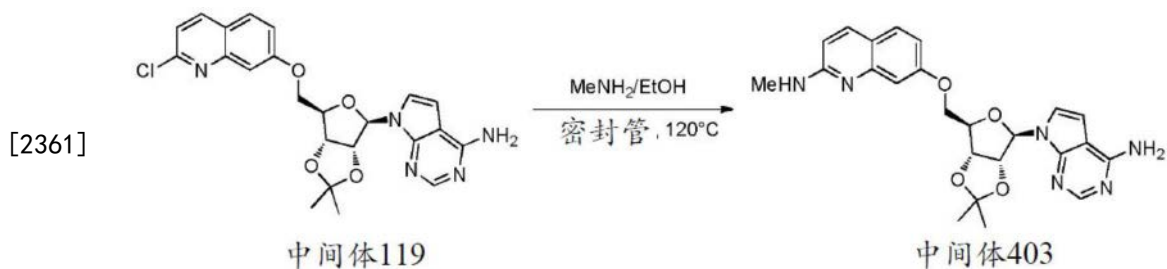
中间体	结构	起始材料
355		中间体268
356		中间体159
357		中间体266
358		中间体272
359		中间体259
360		中间体275
361		中间体254

[2357]

中间体	结构	起始材料
362		中间体254
[2358] 401		中间体264
402		中间体270

[2359] 实例A73

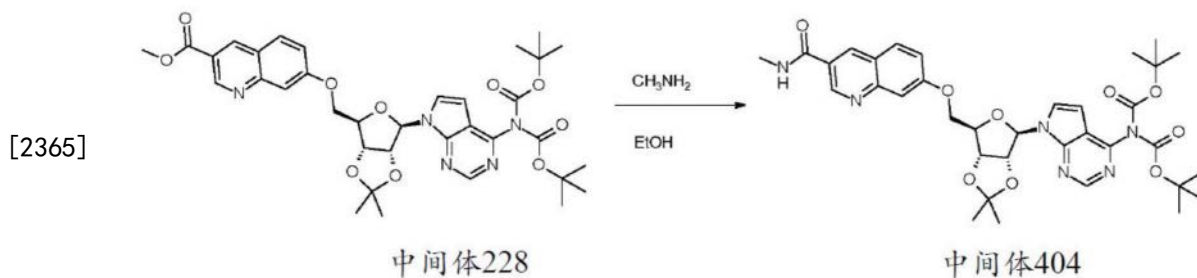
[2360] 制备中间体403



[2362] 在120℃将中间体119 (600mg, 0.82mmol) 和 $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{EtOH}$ (25mL) 在EtOH (25mL) 中的混合物在密封管中搅拌过夜。将该反应混合物进行浓缩以给出中间体403 (600mg), 将其用于下一反应而无需进一步纯化。

[2363] 实例A74

[2364] 制备中间体404

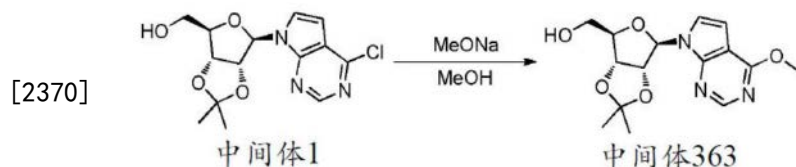


[2366] 在120℃将在EtOH中的中间体228(350mg, 0.5mmol)和甲胺(15ml, 2M)在微波中搅拌1.5小时。将该混合物在真空下进行浓缩以给出呈黄色固体的中间体404。该粗产物不经纯化直接用于下一步骤。

[2367] 实例A75

[2368] 步骤1

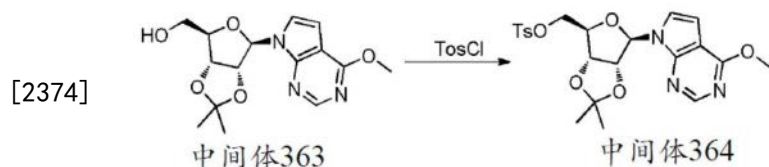
[2369] 制备中间体363



[2371] 将中间体1(250mg, 0.77mmol)和MeONa(331.5mg, 6.14mmol)在MeOH中的混合物在室温搅拌1h。将该混合物用水(20mL)稀释,并且用CH₂Cl₂(50 mL x3)萃取。将该有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩以给出不经进一步纯化而直接用于接下来的反应步骤中的中间体363(250 mg, 96%产率)。

[2372] 步骤2

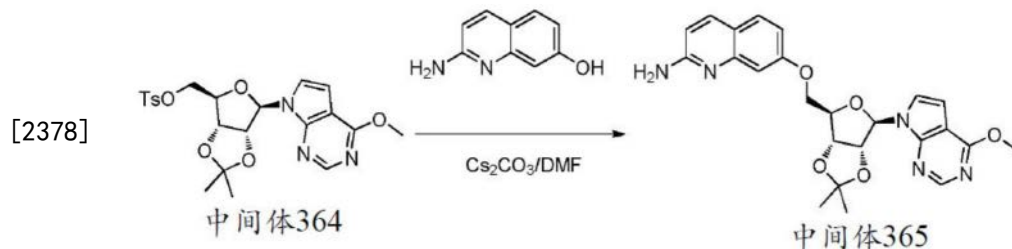
[2373] 制备中间体364



[2375] 在冰冷却下将TosCl(0.415g, 2.18mmol)滴加至中间体363(0.35g, 1.1mmol), 三乙胺(0.455mL, 3.27mmol)以及4-二甲氨基吡啶(67mg, 0.545mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中。将该混合物在室温搅拌3h。将该混合物用水(10mL)淬灭并且用CH₂Cl₂(30mL x3)萃取。将该有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并且浓缩。然后将残余物通过柱层析(洗脱:石油醚/乙酸乙酯比例1/0至3/1)进行纯化。将这些产物级分进行收集并且将该溶剂蒸发以得到呈油状的中间体364(446mg, 86%产率)。

[2376] 步骤3

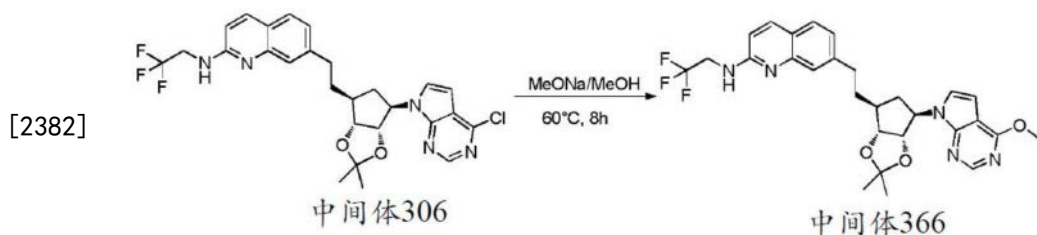
[2377] 制备中间体365



[2379] 将中间体364(446mg, 0.94mmol), 2-氨基-7-羟基喹啉(167mg, 1.04mmol)以及Cs₂CO₃(1.02g, 3.13mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将该混合物过滤,并且将该溶剂蒸发。将该残余物通过柱层析(洗脱:乙酸乙酯)进行纯化。将这些产物级分进行收集并且将该溶剂蒸发以得到呈固体状的中间体365(257.3mg, 53.3%产率)。

[2380] 实例A76

[2381] 制备中间体366

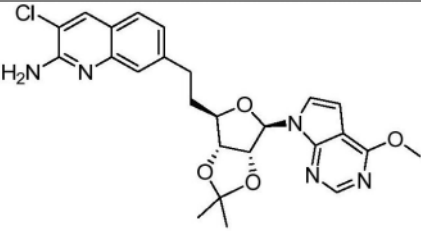
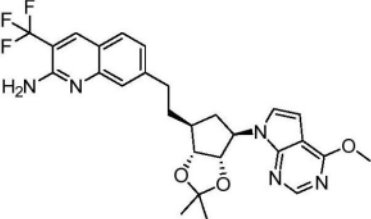
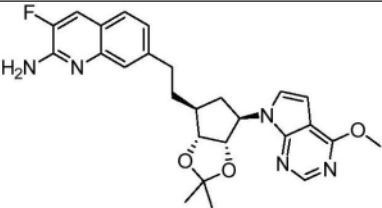
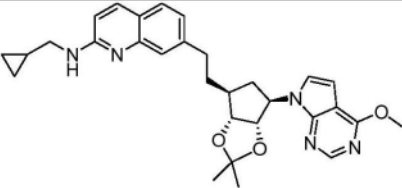
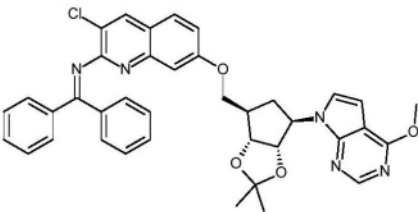
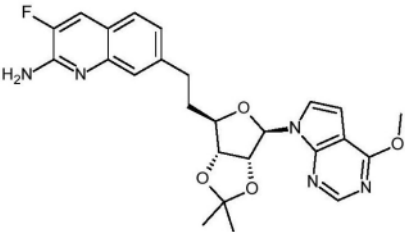


[2383] 将中间体306 (400mg, 0.73mmol) 和MeONa (158.2mg, 2.93mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物在60℃搅拌10h。将该混合物用水 (20mL) 稀释, 用CH₂Cl₂ (50mL x3) 萃取。将该有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩以给中间体366, 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[2384] 下面的中间体是通过与制备中间体366所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备的 (表39)。

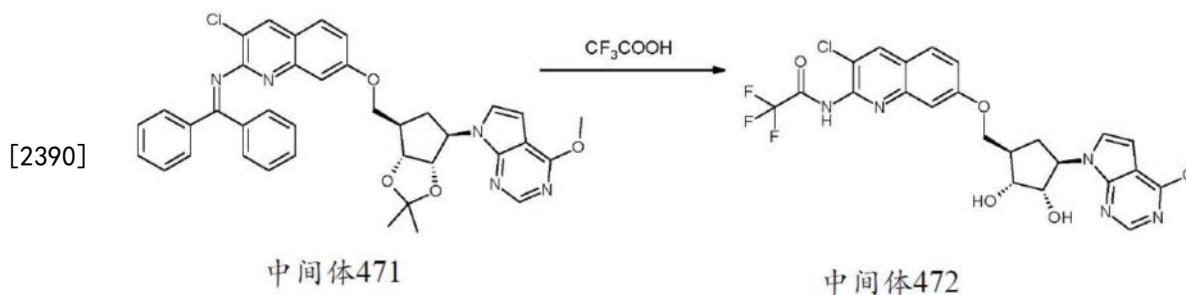
[2385] 表39:

中间体	结构	起始材料
367		中间体248
368		中间体309
369		中间体162
366		中间体306
371		中间体183

中间体	结构	起始材料
372		中间体327
373		中间体315
374		中间体330
375		中间体159
471		中间体469
475		中间体473

[2388] 实例A76

[2389] 制备中间体472



[2391] 将中间体471 (900mg, 1.36mmol) 溶解在TFA (3ml) 中。

[2392] 将该反应混合物在50℃下搅拌7小时。

[2393] 将该溶剂蒸发以给出所希望的呈油状的中间体472。

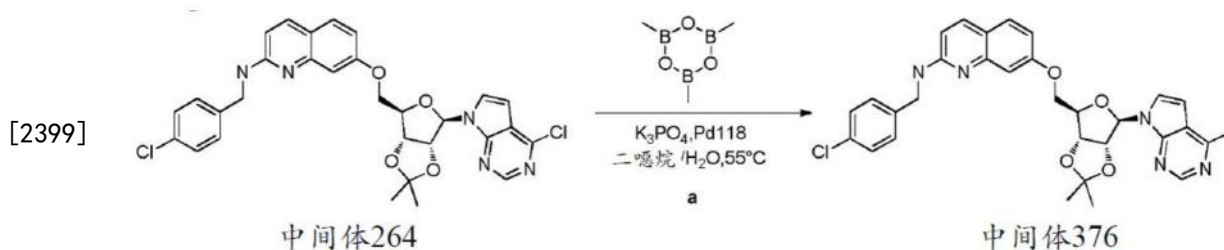
[2394] 下面的中间体是通过与制备中间体472所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备的(表49)。

[2395] 表49:

中间体	结构	起始材料
527		中间体526
535		中间体534

[2397] 实例A77

[2398] 制备中间体376



[2400] 向中间体264 (330mg, 0.44mmol) 和 $C_9H_3B_3O_3$ (164mg, 1.3mmol) 在二噁烷/ H_2O (6ml, 二噁烷/ H_2O 比例5/1) 中添加 K_3PO_4 (277mg, 1.3mmol) 和 1,1'-双(二-叔-丁基膦基)二茂铁二氯化钯 (28.3mg, 0.04mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜。将该混合物用水 (30mL) 处理并且用乙酸乙酯 (40mL x3) 萃取,干燥 (Na_2SO_4),过滤并且在真空下浓缩以给出呈棕色油状的粗产物。将该粗产物通过快速柱层析(梯度洗脱:石油醚:乙酸乙酯从20/1至3/1)以给出呈黄色油状的中间体376 (170mg, 69%产率)。

[2401] 下面的中间体是通过与制备中间体376所使用的类似的反应方案,使用合适的起

始材料制备的(表40)。

[2402] 表40:

中间体	结构	起始材料
377		中间体248
378		中间体268
379		中间体159
380		中间体266
381		中间体245

[2404] 实例A78

[2405] 步骤1

[2406] 制备中间体382

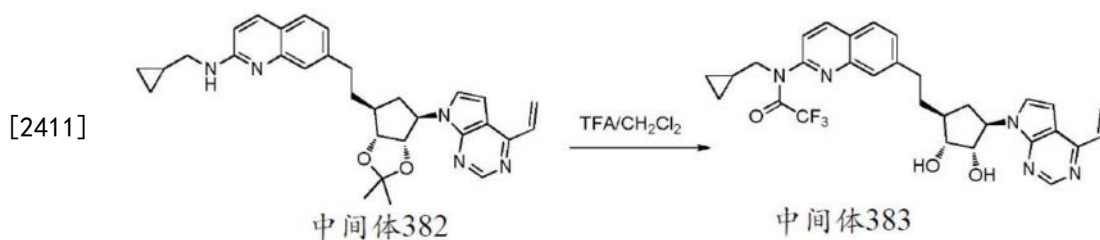


[2408] 在室温向中间体159(0.85g, 1.28mmol)在二噁烷(20ml)和 H_2O (5ml)中的溶液里添加乙烯三氟硼酸钾(223mg, 1.67mmol)和磷酸三钾(544mg, 2.57mmol)。将1,1'-双(二-叔-丁基膦基)二茂铁二氯化钨(42mg, 0.064mmol)在氮气气氛下添加至上述溶液里。将该反应混合物在80℃在氮气气氛下搅拌过夜。将该混合物用乙酸乙酯(20mlx2)萃取, 将这些有机层合并并且在真空下进行浓缩。将该残余物通过层析柱(梯度洗脱: 乙酸乙酯/石油醚从1/

10至1/1) 进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且进行浓缩以给出呈油状的产物中间件382(400mg, 产率:60%)。

[2409] 步骤2

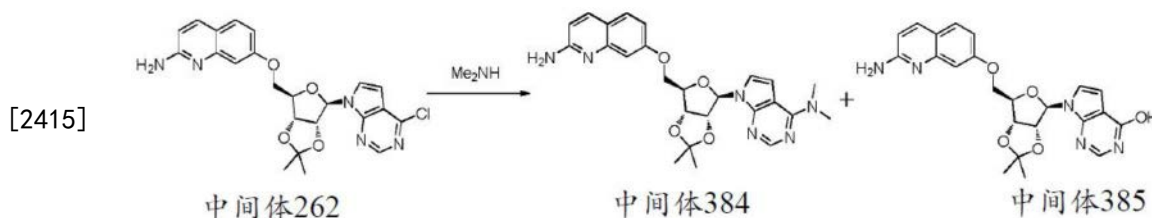
[2410] 制备中间体383



[2412] 将三氟乙酸(0.5ml)添加至中间体382(400mg, 0.78mmol)在 CH_2Cl_2 (10ml)中的溶液里。将该混合物在室温搅拌3h。将该混合物在真空下蒸发以给出中间体383(300mg; 产率:48%)。

[2413] 实例A79

[2414] 制备中间体384和385

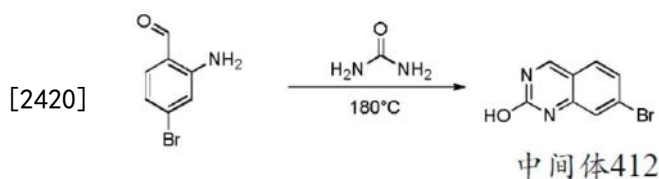


[2416] 将 Me_2NH (20mL)添加至中间体262(200mg, 0.43mmol)在二噁烷(20mL)中的混合物中并且在密封管中在110℃搅拌过夜。将该反应混合物进行浓缩以给出呈固体状的中间体384和中间体385(210mg)的混合物。

[2417] 实例A80

[2418] 步骤1

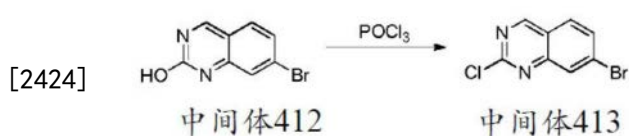
[2419] 制备中间体412



[2421] 在油浴中将2-氨基-4-溴-苯甲醛(13g, 65mmol)和尿素(54.6g, 910mmol)加热至180℃2小时。然后将该反应物冷却至室温并且添加 H_2O (500mL)。将该反应混合物在室温搅拌1小时。将该固体通过过滤进行收集以得到呈白色固体状的中间体412(16g, 93%产率)。

[2422] 步骤2

[2423] 制备中间体413

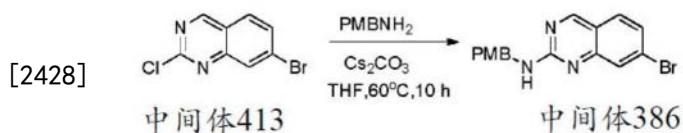


[2425] 在 N_2 下在油浴中将中间体412(16g, 71mmol)和 POCl_3 (280g, 1.84mol)加热至110℃

持续3小时。然后将该反应物冷却至室温并且倒入冰/水(4000g)中。将该反应混合物在室温搅拌1小时并且用乙酸乙酯(2000mL x2)萃取。将该有机层用盐水洗涤并且经无水 Na_2SO_4 进行干燥。将该溶剂在真空下进行蒸发以给出粗产物。将该粗产物通过层析(乙酸乙酯/石油醚0/1至1/5)进行纯化以得到呈白色固体状的中间体413(10g, 53%产率)。

[2426] 步骤3

[2427] 制备中间体386



[2429] 在室温将中间体413(4g, 16.5mmol), 4-甲氧苄胺(3.4g, 24.6mmol)以及碳酸铯(15g, 49.3mmol)在THF(100mL)中的混合物搅拌12小时。将该反应混合物过滤并且将该滤液在真空下蒸发以给出粗产物。将该粗产物通过层析(乙酸乙酯/石油醚0/1至1/10)进行纯化以得到呈油状的中间体386(2.3g, 29%产率)。

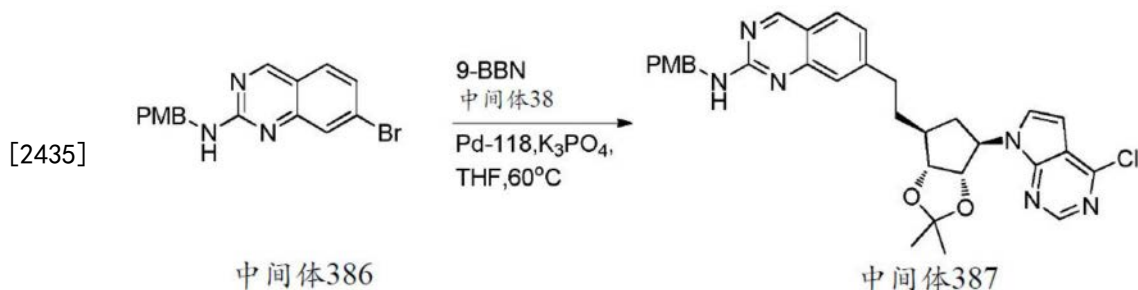
[2430] 下面的中间体是通过与制备中间体386所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备的(表42)。

[2431] 表42:

中间体	结构	起始材料
276		中间体413 环丙基甲胺
287		中间体413 环丙胺

[2433] 步骤4

[2434] 制备中间体387

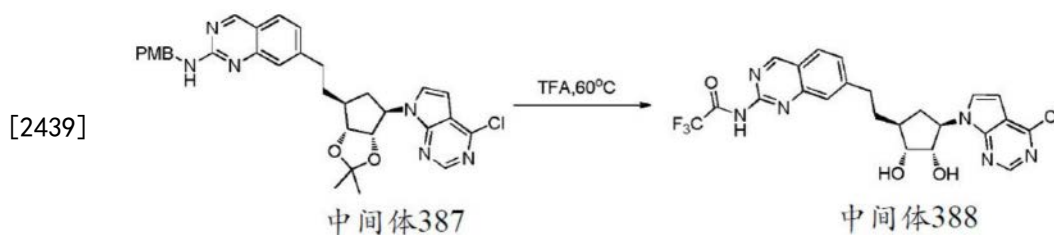


[2436] 将在9-BBN(0.5M,在THF中,56.3mL,47.5mmol)中的中间体38(1.5g,4.69mmol)在 N_2 下回流1h。将该混合物冷却至室温,然后添加在 H_2O (5mL)中的 K_3PO_4 (2.98g,14.1mmol),随后添加THF(40mL),中间体386(2.1g, $\approx$ 6.1mmol)以及Pd-118(61.1mg,0.094mmol)。将所得混合物回流过夜。将该混合物用 H_2O (50mL)稀释,用乙酸乙酯(150mL)萃取,将该有机相经

Na₂SO₄进行干燥,然后过滤并且在真空下浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过层析(乙酸乙酯/石油醚0/1至1/10)进行纯化以给出呈黄色油状的中间体387(1.3 g,产率:47%)。

[2437] 步骤5

[2438] 制备中间体388

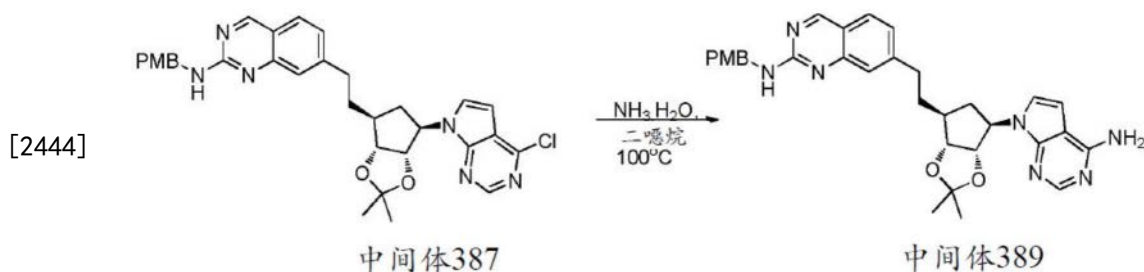


[2440] 将中间体387(500mg, 0.85mmol)溶解在TFA(10mL)中并且在60℃搅拌1 小时。将该混合物进行浓缩以得到呈固体的粗中间体388(1g)。

[2441] 实例A81

[2442] 步骤1

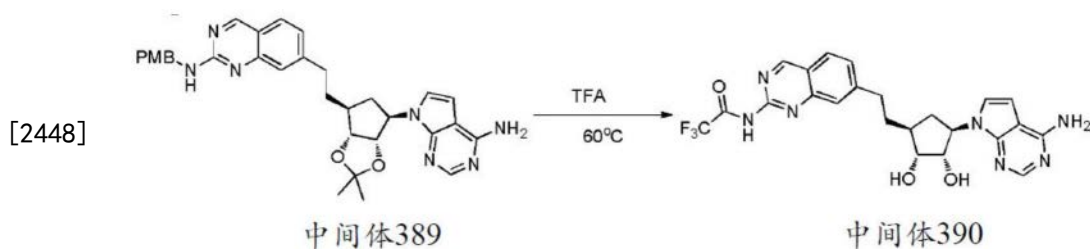
[2443] 制备中间体389



[2445] 将中间体387(450mg, 0.77mmol)和NH₃·H₂O(10mL)在二噁烷(10mL)中的混合物在密封管中加热至80℃持续24小时。将该反应混合物用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。将这些有机层分离,用Na₂SO₄干燥并且将该溶剂蒸发以得到呈油状的中间体389(290mg, 66.6%产率)。

[2446] 步骤2

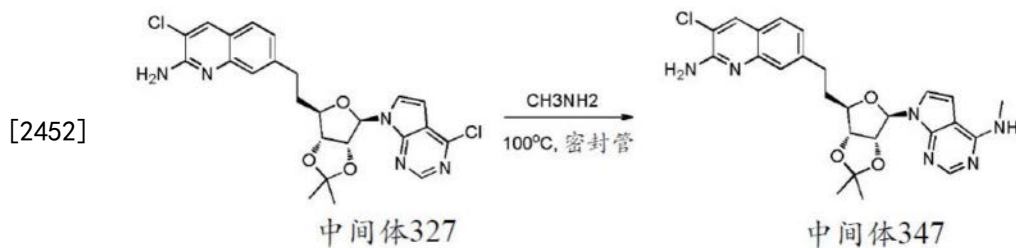
[2447] 制备中间体390



[2449] 将中间体389(290mg, 0.51mmol)溶解在TFA(10mL)中并且在60℃搅拌1 小时。将该混合物进行浓缩以得到呈油状的粗中间体390(300mg)。

[2450] 实例A82

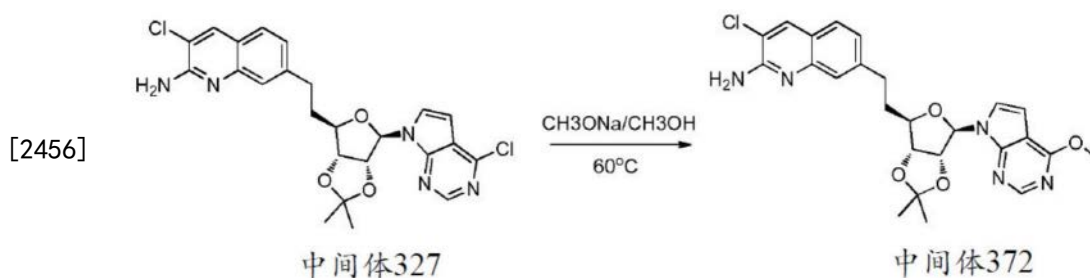
[2451] 中间体347的制备



[2453] 将中间体327 (1100mg, 2.20mmol) 在甲胺/乙醇 (30ml, 40%) 中的混合物在密封管中在80℃加热24h。将该有机相进行浓缩以得到中间体347 (1.2g, 99%产率)。

[2454] 实例A83

[2455] 制备中间体372

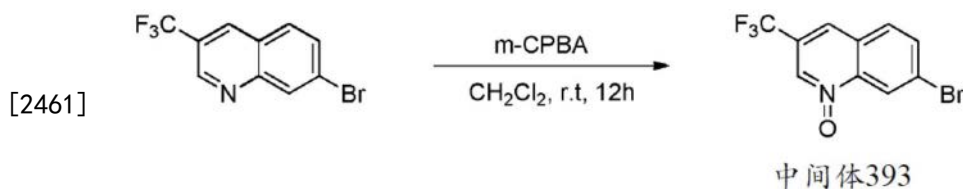


[2457] 将中间体327 (550mg, 1.1mmol), 甲醇钠 (356.3mg, 6.60mmol) 在甲醇 (10 ml) 中的混合物在60℃回流12h。将该反应混合物在真空下进行蒸发。添加水 (10ml) 并且将该混合物用乙酸乙酯 (10mL x2) 萃取, 将这些有机层合并并且在真空下进行蒸发以得到呈油状的中间体372 (510mg, 75%产率)。

[2458] 实例A84

[2459] 步骤1

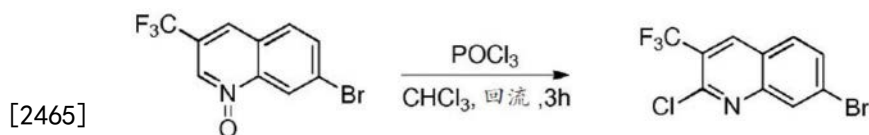
[2460] 制备中间体393



[2462] 将7-溴-3-(三氟甲基)喹啉 (1.0g, 3.62mmol) 溶解在DCM (30mL) 中, 将m-CPBA (1.25g, 7.25mmol) 分批添加至该混合物。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物倒入饱和Na₂S₂O₃ (50.0mL) 和1N NaOH (50mL) 水溶液的混合物中。将该混合物用DCM (200mL x2) 萃取, 并且将这些合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩以得到呈棕色固体状的产物中间体393 (1.0g, 80%产率), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[2463] 步骤2

[2464] 制备中间体394



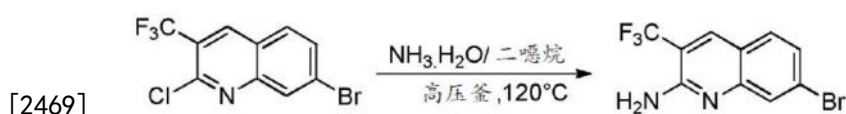
中间体393

中间体394

[2466] 将中间体393 (200mg, 0.685mmol) 吸收于CHCl₃ (10mL) 中。在室温添加POCl₃ (1.0mL)。将该反应混合物在80℃搅拌12小时。将该溶剂在减压下去除, 将该残余物用乙酸乙酯 (50mL) 和饱和的Na₃CO₃ (50mL) 研制, 将该有机层分离, 将该有机层用盐水 (50mL) 洗涤并且经无水Na₂SO₄干燥。将该溶剂在减压下去除以给出呈棕色油状的中间体394 (200mg, 83%)。

[2467] 步骤3

[2468] 制备中间体314



中间体394

中间体314

[2470] 将中间体394 (2.2g, 5.43mmol) 溶解在二噁烷 (30mL) 中并且添加NH₃·H₂O (30mL)。将该反应混合物在120℃在高压釜中搅拌过夜。将该溶剂在减压下去除, 将该残余物通过柱层析 (EtOAc/石油醚比例: 0/10至1/10) 进行纯化以得到呈白色固体状的中间体314 (1.4g, 88.6%产率)。

[2471] 实例A85

[2472] 制备中间体348



中间体315

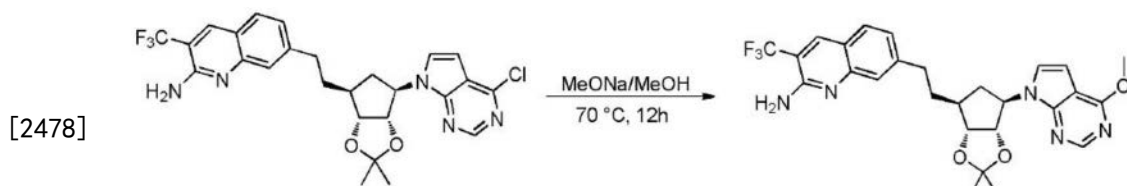
中间体348

[2474] 将中间体315 (420mg, 0.79mmol) 溶解在MeNH₂ (30%, 30mL) 和EtOH (30 mL) 中的乙醇溶液里。将该反应混合物在100℃在高压釜中搅拌12小时。将该溶剂在减压下去除以得到呈棕色固体状的中间体348 (450mg, 粗品), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[2475] 实例A86

[2476] 步骤1

[2477] 制备中间体373



中间体315

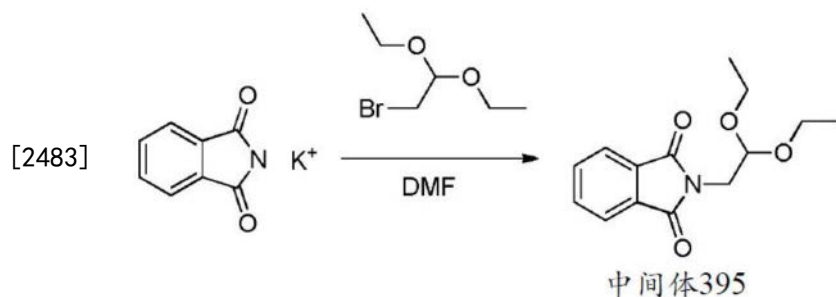
中间体373

[2479] 将中间体315 (300mg, 0.56mmol) 溶解在MeOH (20ml) 中, 添加MeONa (483mg, 4.46mmol)。将该反应混合物在70℃搅拌12小时。将该溶剂在减压下去除以得到呈棕色固体状的中间体373 (340mg, 粗品), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[2480] 实例A87

[2481] 步骤1

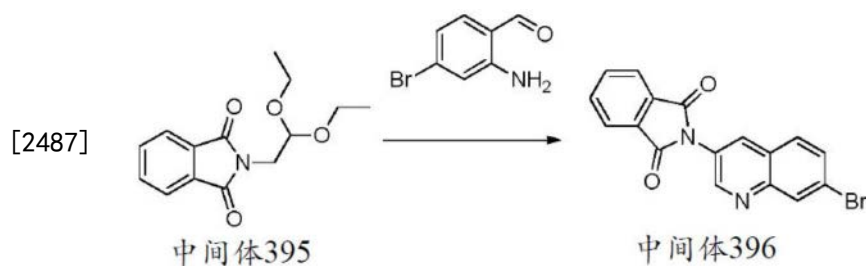
[2482] 制备中间体395



[2484] 将在DMF中的1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮, 钾盐 (1:1) (50g, 221.9mmol) 以及2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷 (54.7g, 277.4mmol) 在150℃搅拌4小时。将该DMF 在减压下去除。将该残余物通过柱层析 (洗脱: 石油醚/乙酸乙酯比例5/1) 进行纯化以得到呈白色固体状的中间体395 (40g, 产率: 64%)。

[2485] 步骤2

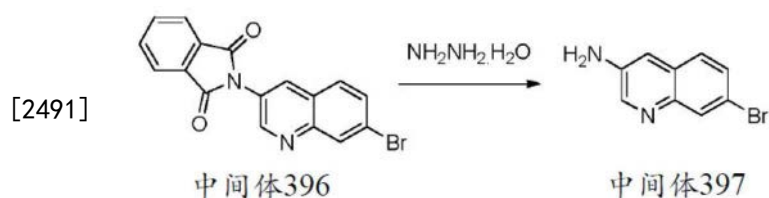
[2486] 制备中间体396



[2488] 将中间体395 (22.1g, 84.0mmol), 4-溴-2-氨基-苯甲醛 (14g, 70.0mmol) 以及p-MeC₆H₄SO₃H·H₂O (13.3g, 70.0mmol) 在PhMe (200mL) 中的混合物回流4小时。将该混合物冷却并且过滤。将该固体用甲苯进行洗涤以给出呈棕色固体状的粗PTSA-盐产物。将该固体在饱和和水性碳酸氢钠里搅拌并且用二氯甲烷萃取。将该溶剂蒸发并且将该残留固体在乙醇中浆化并且收集以得到中间体 396 (14.2g, 56%产率)。

[2489] 步骤3

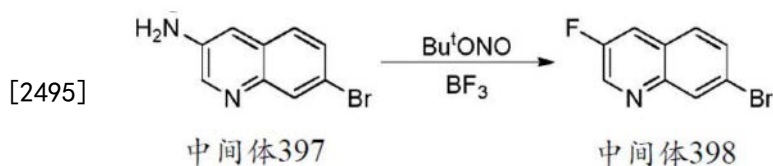
[2490] 制备中间体397



[2492] 用NH₂NH₂·H₂O (4.5g, 76.9mmol) 对中间体396 (14g, 38.5mmol) 在乙醇 (150mL) 中的悬浮液进行处理并回流1小时。让该混合物冷却并且过滤。将该滤液收集并且蒸发以得到中间体397 (8.6g, 94%产率)。

[2493] 步骤4

[2494] 制备中间体398



[2496] 将中间体397 (8g, 35.86mmol) 溶解在PhCl (80mL) 中。经10min逐滴加入三氟化硼二乙醚合物 (4.45mL)。将该混合物加热至60℃。在此温度下经20min 逐滴添加叔-亚硝酸丁酯 (6.1mL)。将该反应溶液加热至100℃并且搅拌1小时。将该混合物冷却并且倒入冰/碳酸氢钠水溶液中。将该混合物用CH₂Cl₂ (500mL x2) 萃取。将这些合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并且在真空下进行浓缩以给出该粗产物。将该粗产物通过柱层析 (梯度洗脱:石油醚/乙酸乙酯从1/0至20/1) 进行纯化以得到中间体398 (1.57g, 19%产率)。

[2497] 步骤5

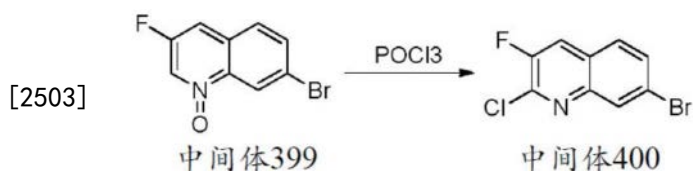
[2498] 制备中间体399



[2500] 将中间体398 (1.57g, 6.95mmol) 和m-CPBA (2.1g, 10.4mmol) 在CHCl₃ (30mL) 中的混合物在50℃搅拌过夜。将该反应物溶液用Na₂SO₃ (50mL) 溶液淬灭并且用NaHCO₃ (50mL) 溶液碱化。将该混合物用CH₂Cl₂ (300mL x 3) 萃取。将这些合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且在真空下进行浓缩以得到呈棕色固体状的中间体399 (2g, 97.2%产率)。

[2501] 步骤6

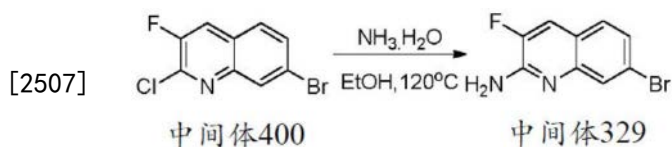
[2502] 制备中间体400



[2504] 将中间体399 (2g, 6.75mmol) 和POCl₃ (10.6g, 69mmol) 在CHCl₃ (40mL) 中的混合物回流3小时。将该反应物溶液倾倒入水 (100mL) 中, 用NaHCO₃ (80mL) 溶液碱化至pH>7并且搅拌5min。将该混合物用DCM (500mL x3) 萃取。将这些合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且在真空下进行浓缩以给出呈黄色固体状的粗产物。将该粗产物通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯:比例1/0至石油醚/乙酸乙酯10/1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂在真空下蒸发以给出呈白色固体状的中间体400 (1.4g, 78%产率)。

[2505] 步骤7

[2506] 制备中间体329

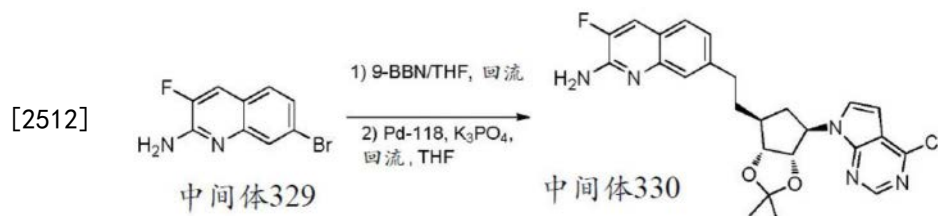


[2508] 将中间体400 (600mg, 2.3mmol) 和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15mL) 在 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (15mL) 中的混合物在密封管中在 120°C 加热过夜。将该混合物在真空下进行浓缩。将该残余物通过柱层析经硅胶 (石油醚/乙酸乙酯从20/1至石油醚/乙酸乙酯1/1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂在真空下蒸发以给出呈白色固体状的中间体329 (390mg, 67%产率)。

[2509] 实例A88

[2510] 步骤1

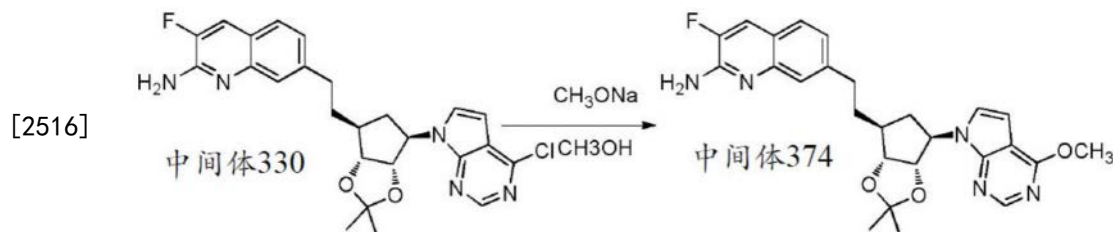
[2511] 制备中间体330



[2513] 将在9-BBN (0.5M, 在THF中, 11.8mL, 5.9mmol) 中的中间体38 (470mg, 1.47mmol) 在 N_2 下回流1h。将该混合物冷却至室温, 然后添加在 H_2O (2mL) 中的 K_3PO_4 (936.6mg, 4.41mmol), 随后添加THF (20mL), 中间体329 (390 mg, 1.62mmol) 以及Pd-118 (19.2mg, 0.029mmol)。将所得混合物回流过夜。将该混合物用 H_2O (80mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (150mL) 萃取。将该有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 然后过滤并且在真空下进行浓缩以给出该粗产物。将该粗产物通过层析 (乙酸乙酯/石油醚从0/1至1/3) 进行纯化以给出呈黄色油状的中间体330 (460mg, 55%产率)。

[2514] 步骤2

[2515] 制备中间体374



[2517] 将中间体330 (400mg, 0.70mmol) 和 CH_3ONa (380.17mg, 7.04mmol) 在 CH_3OH (15mL) 中的混合物回流过夜。将该混合物在真空下进行浓缩。将该残余物用水 (60mL) 处理并且用 EtOAc (100mL x3) 萃取。将这些合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并且在减压下进行浓缩以给出呈棕色油状的中间体374 (350mg, 87%产率)。

[2518] 实例A89

[2519] 步骤1

[2520] 制备中间体323

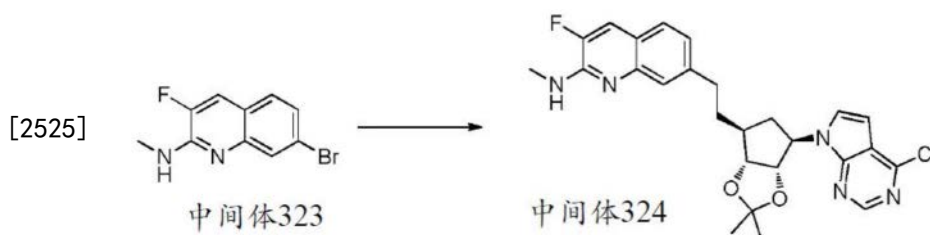


[2522] 将中间体400 (400mg, 1.54mmol) 在 CH_3NH_2 (40%溶液, 在20mL $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中) 中的溶液在密封管中在 120°C 加热过夜。将该混合物在真空下进行浓缩。将该粗产物通过柱层析

(梯度洗脱:石油醚/乙酸乙酯从20/1至5/1)纯化以给出呈黄色固体的中间体323 (350mg, 89%产率)。

[2523] 步骤2

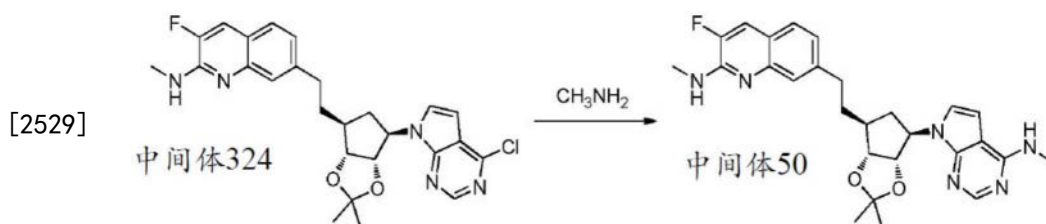
[2524] 制备中间体324



[2526] 将在9-BBN (0.5mol/L, 在THF中, 11.4mL, 5.72mmol) 中的中间体38 (365 mg, 1.14mmol) 在 N_2 下回流1h。将该混合物冷却至室温, 然后添加在 H_2O (2 mL) 中的 K_3PO_4 (728mg, 3.43mmol), 随后添加THF (20mL), 中间体323 (350mg, 1.37mmol) 以及Pd-118 (14.90mg, 0.023mmol)。将所得混合物回流过夜。将该混合物用 H_2O (80mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。将该有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在真空下进行浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过层析(乙酸乙酯/石油醚从1/10至1/5)进行纯化以给出呈黄色油状的中间体324 (350mg, 61%产率)。

[2527] 步骤3

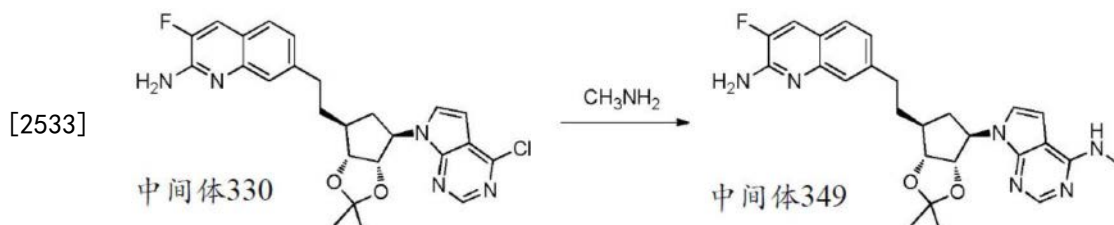
[2528] 制备中间体350



[2530] 将中间体324 (350mg, 0.71mmol) 在 CH_3NH_2 (在10mL EtOH中的40%溶液) 中的溶液在密封管中在120℃加热过夜。将该混合物在真空下进行浓缩以给出中间体350 (350mg, 97%产率)。

[2531] 实例A90

[2532] 制备中间体349

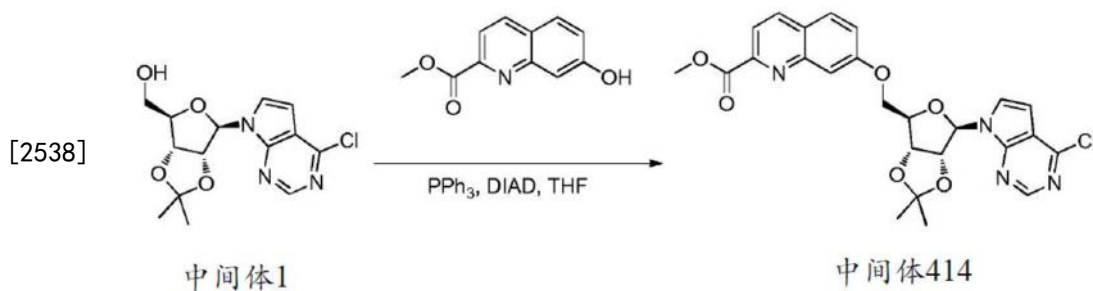


[2534] 将中间体330 (350mg, 0.726mmol) 在 CH_3NH_2 (在15mL CH_3CH_2OH 中的40%溶液) 中的溶液在密封管中在120℃加热过夜。将该混合物在真空下进行浓缩以给出中间体349 (350mg, 99.9%产率)。

[2535] 实例A91

[2536] 步骤1

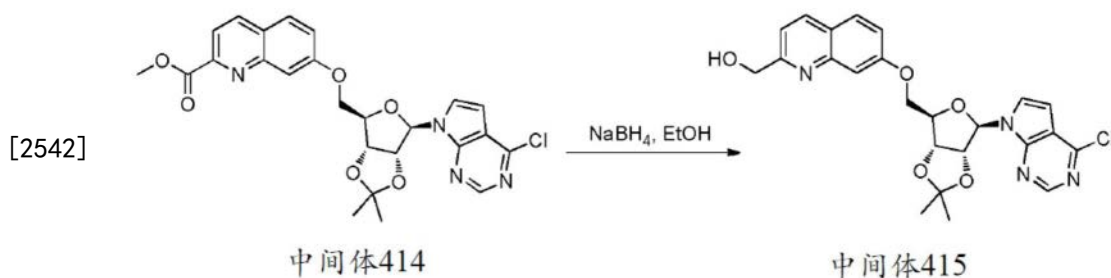
[2537] 制备中间体414



[2539] 在0℃向中间体1(1.0g, 4.9mmol), 7-羟基喹啉-2-甲酸甲酯(1.36g, 4.18mmol) 以及PPh₃(2.58g, 9.84mmol)在THF(10mL)中的溶液里添加DIAD(1.99g, 9.84mmol)。将该混合物在室温在N₂下搅拌过夜。添加水(25mL)并且将该混合物用乙酸乙酯(100mL x3)萃取。将这些合并的有机层用盐水(1000mL) 洗涤。将该有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且进行浓缩以给出呈油状的该粗产物。将该粗产物通过柱层析经硅胶(洗脱: 石油醚/乙酸乙酯比例1/1)进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且进行浓缩以给出呈固体状的产物中间体414(1.2g, 31%产率)。

[2540] 步骤2

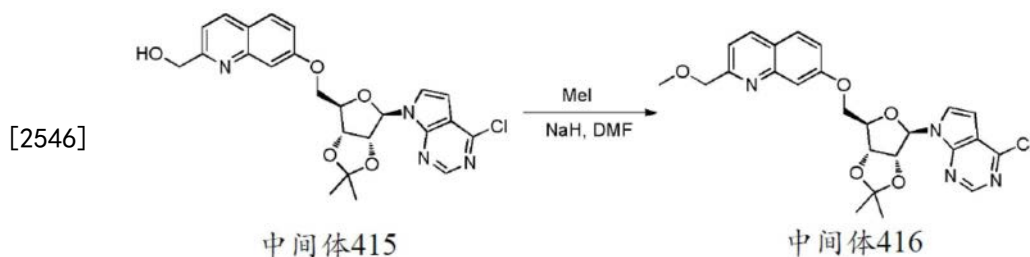
[2541] 制备中间体415



[2543] 在室温在N₂下向中间体414(600mg, 1.18mmol)在EtOH(5mL)中的溶液里添加NaBH₄(0.132g, 3.53mmol)。在室温下将反应混合物搅拌3小时。添加水(20ml)并且将该混合物用CH₂Cl₂(50ml x3)萃取。将这些有机层合并, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并且进行浓缩以给出所希望的呈油状的产物。将该粗产物通过柱层析经硅胶(洗脱: 乙酸乙酯)进行纯化。将这些所希望的级分进行浓缩以给出呈固体状的中间体415(0.27g, 54.3%产率)。

[2544] 步骤3

[2545] 制备中间体416

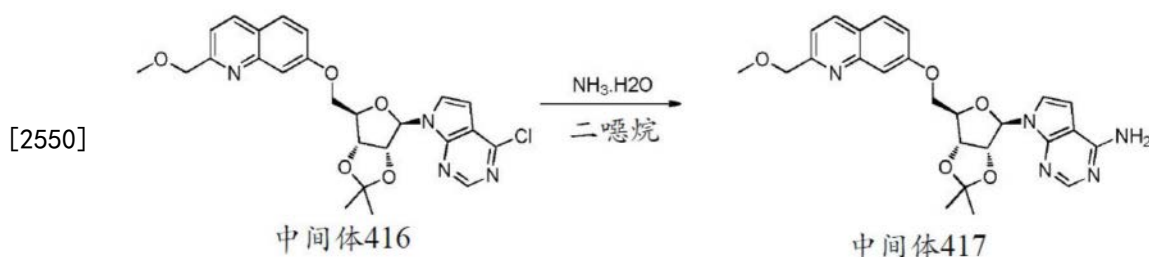


[2547] 向在无水DMF(5mL)中的中间体415(0.27g, 0.56mmol)的溶液里添加NaH_{60%}(33.5mg, 0.83mmol)。将该反应混合物在室温在氩气下搅拌20min。然后逐滴添加MeI(158mg, 1.12mmol)。将该反应混合物在室温搅拌1h。将该混合物倒入冰-水(10mL)中并且用CH₂Cl₂(40mL x3)萃取。将这些合并的萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发以给

出呈油状的产物。将该粗产物通过柱(洗脱:石油醚/乙酸乙酯20/1至1/1)进行纯化以给出呈固体状的中间体416(120mg, 43%产率)。

[2548] 步骤4

[2549] 制备中间体417

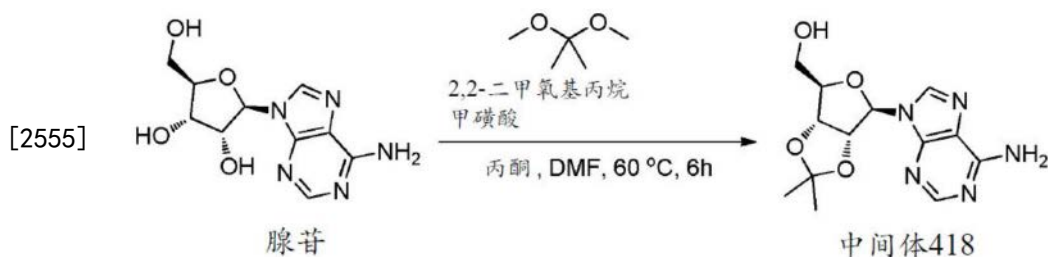


[2551] 将中间体416(120mg, 0.24mmol)在 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5mL)和二噁烷(5mL)中的溶液在密封管中搅拌。将混合物在90℃下搅拌过夜。将该反应物浓缩以给出呈油状的粗产物。将该粗产物通过制备型-TLC(DCM/MeOH:比例10/1)进行纯化以给出呈固体状的中间体417(70mg, 44%产率)。

[2552] 实例A92

[2553] 步骤1

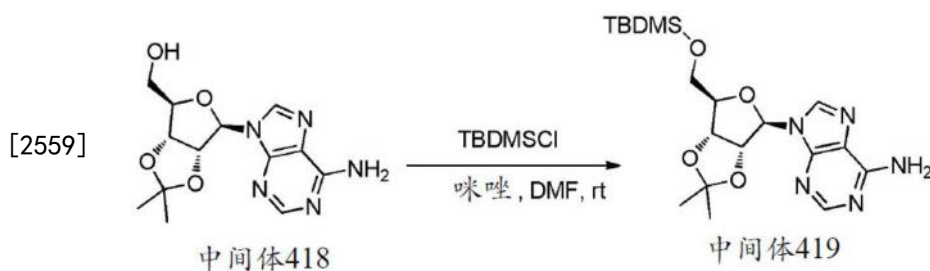
[2554] 制备中间体418



[2556] 在 N_2 下向腺苷(75g, 281mmol)在丙酮(1200mL)和DMF(400mL)中的溶液里添加2,2-二甲氧基丙烷(35.1g, 336.8mmol)以及甲磺酸(40.5g, 421 mmol)。将该反应混合物在60℃搅拌6h。将该反应混合物用水性 NaHCO_3 (pH 至7-8)处理并且然后在减压下进行浓缩。将该残余物用 H_2O (1200mL)稀释并且用乙酸乙酯(1500mLx3)萃取。将这些有机层合并,用盐水(500mL)洗涤,干燥并且在减压下进行浓缩以给出呈白色固体状的中间体418(85g, 96.3%产率)。

[2557] 步骤2

[2558] 制备中间体419

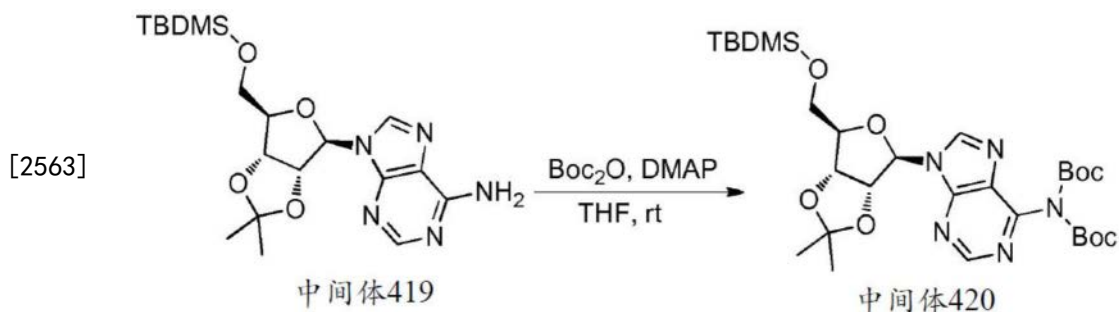


[2560] 在室温在 N_2 下向中间体418(87.8g, 286mmol)和咪唑(38.9g, 571.4mmol)在DMF(800mL)中的溶液里添加TBDMSCl(51.67g, 342.8mmol)。将该反应在室温搅拌过夜。在室温

下添加水(1000ml),然后形成白色固体并且过滤。将该固体进行收集并且溶解在乙酸乙酯(1500ml)中并且用盐水(500ml)洗涤。将该有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且进行浓缩以给出呈白色固体状的中间体419(120g,99%产率)。

[2561] 步骤3

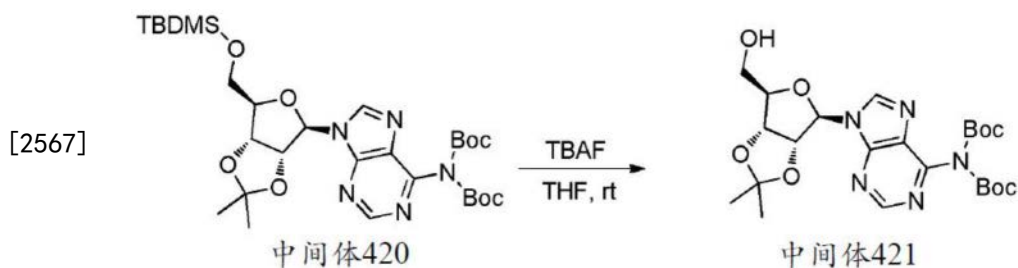
[2562] 制备中间体420



[2564] 将中间体419(116.3g,275.9mmol),DMAP(3.37g,27.6mmol)和THF(1500 mL)的混合物在室温进行搅拌。逐滴添加 Boc_2O (150.5g,689.7mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将该混合物在真空中蒸发。将该残余物溶解在乙酸乙酯(1500ml)中并且用盐水(1000ml)洗涤。将该有机相合并,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩以给出呈白色固体状的中间体420(170g,83%产率)。

[2565] 步骤4

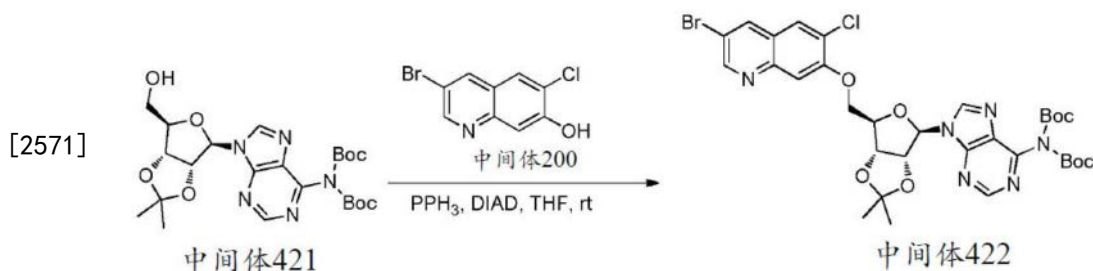
[2566] 制备中间体421



[2568] 在室温在 N_2 下向中间体420(176g,238.8mmol)在THF(2000mL)中的溶液里逐滴添加TBAF(1M,在THF中,238.8mL,238.8mmol)。将该反应混合物在室温搅拌1小时。将该混合物倒入水(2000ml)中并且用乙酸乙酯(2000 mL x3)萃取。将这些合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且蒸发以给出该粗产物。将该残余物通过快速柱层析经硅胶(洗脱:石油醚/乙酸乙酯10/1至1/1)进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出呈黄色油状的中间体421(85g,72.5%)。

[2569] 步骤5

[2570] 制备中间体422

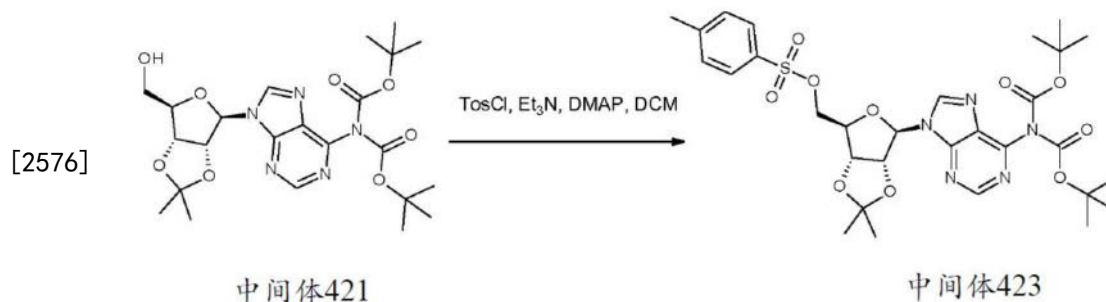


[2572] 在室温在 N_2 下向中间体421 (1g, 1.97mmol), 中间体200 (509mg, 1.97mmol) 以及DIAD (1.19g, 5.91mmol) 在THF (20mL) 中的溶液里添加 PPh_3 (1.55g, 5.91mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。添加水 (40mL) 并且将该混合物用乙酸乙酯 (3x50mL) 进行萃取。将这些有机层合并, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩以给出粗产物。将该残余物通过快速柱层析经硅胶 (洗脱: 石油/乙酸乙酯从10/1至2/1) 纯化。将这些所希望的级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出呈黄色油状的产物。将该油状物通过HPLC柱: Phenomenex Gemini C18 250x50mm x10 μ m; 条件: A: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v), B: MeCN; 在开始时: A (48%) 和B (52%), 在结束时: A (18%) 和B (82%); 梯度时间 (min) 30; 100%B保留时间 (min) 5; 流速 (ml/min) 90) 纯化, 以给出呈白色固体状的中间体422 (650mg, 41%产率)。

[2573] 实例A93

[2574] 制备中间体423

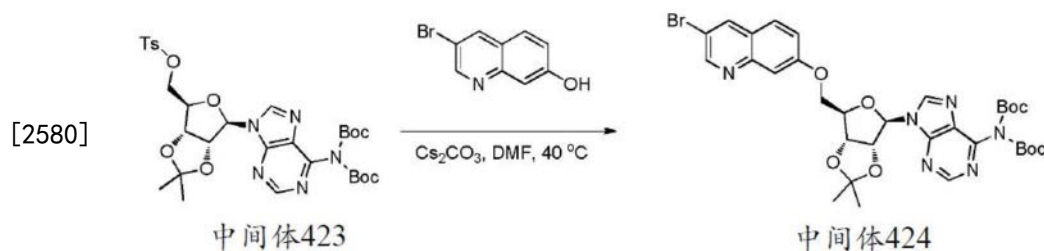
[2575] 步骤1



[2577] 在室温将中间体421 (2g, 3.94mmol), Et_3N (0.797g, 7.88mmol) 以及DMAP (0.096g, 0.788mmol) 的混合物在DCM (40ml) 中搅拌, 添加TosCl (1.127 g, 5.91mmol)。将该反应混合物搅拌过夜。然后将50ml饱和 $NaHCO_3$ 添加至该混合物中并且将这些层分离。将该水层用DCM (50mL x2) 萃取。将这些合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在真空下进行浓缩以给出呈油状的粗产物。将该粗产物通过柱 (洗脱: 石油醚/EtOAc比例10/1至3/1) 进行纯化以给出呈白色固体状的中间体423 (1.25g, 产率45%)。

[2578] 步骤2

[2579] 制备中间体424

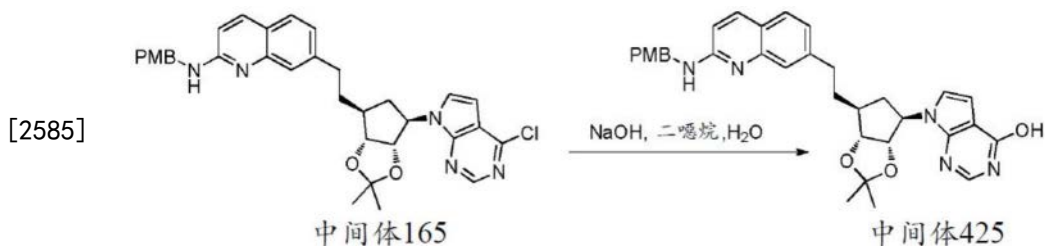


[2581] 在室温在 N_2 下向中间体423 (1.1g, 1.66mmol), 3-溴-7-羟基喹啉 (0.372g, 1.66mmol) 以及DMF (40mL) 的溶液里添加 Cs_2CO_3 (1.63g, 4.98mmol)。将该混合物在40 $^{\circ}C$ 下搅拌6小时。将该反应混合物过滤并且将该滤液蒸发。将该残余物通过硅胶柱 (洗脱: 石油醚/乙酸乙酯: 比例20/1至0/1) 纯化以给出呈黄色油状的中间体424 (1.1g, 87%产率)。

[2582] 实例A94

[2583] 步骤1

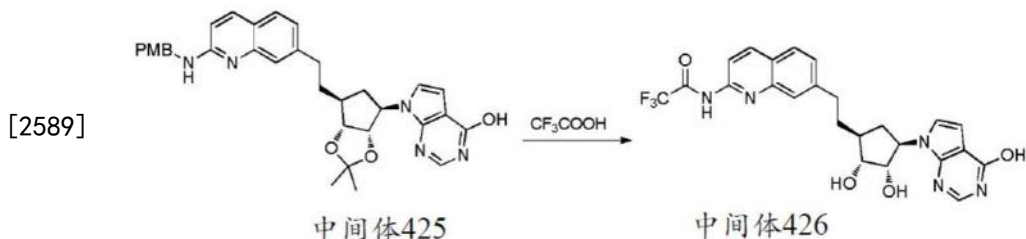
[2584] 制备中间体425



[2586] 将中间体165 (300mg, 0.393mmol) 和NaOH溶液 (19.2ml, 38.5mmol, 2M) 在二噁烷 (5ml) 中的混合物在60℃回流48h。将该混合物用乙酸乙酯 (10ml x3) 萃取, 将这些有机层合并并且在真空下进行蒸发以得到粗产物中间体425 (300mg, 42% 产率)。

[2587] 步骤2

[2588] 制备中间体426

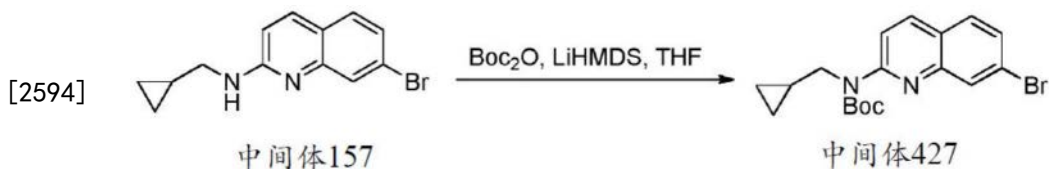


[2590] 将中间体425 (300mg, 0.164mmol) 在三氟乙酸 (5ml) 中的溶液在50℃搅拌 1h。将该混合物在真空下进行蒸发以得到呈粗产物的中间体426 (150mg, 75% 产率)。

[2591] 实例A95

[2592] 步骤1

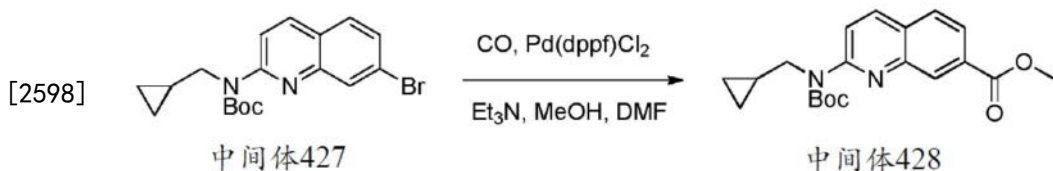
[2593] 制备中间体427



[2595] 向中间体157 (4g, 14.4mmol) 在THF (100mL) 中的溶液里添加LiHMDS (28.8 mL, 1M)。将该反应混合物在0℃搅拌15min, 然后添加Boc₂O (6.3g, 28.8 mmol)。将该反应混合物在室温再搅拌30min。将该反应混合物用饱和水性 NH₄Cl (50ml) 淬灭并且用乙酸乙酯 (50mlx2) 萃取。将这些有机层合并并且在真空下蒸发以得到中间体427 (5g), 为粗产物。

[2596] 步骤2

[2597] 制备中间体428

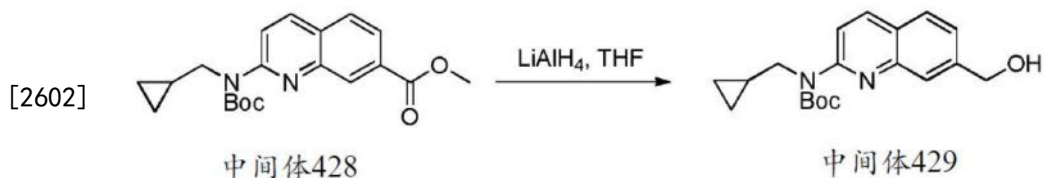


[2599] 向中间体427 (5.0g, 13.25mmol) 在MeOH (25mL) 和DMF (25mL) 中的溶液里添加Pd (dppf) Cl₂ (0.970g, 1.32mmol) 和Et₃N (4.02g, 39.76mmol)。将该反应混合物在真空下脱气并且用CO-气吹扫三次。将该反应在120℃在CO-气氛下搅拌过夜。将该反应混合物用H₂O (100mL) 稀释并且用乙酸乙酯 (100 mL x3) 萃取。将该有机层用H₂O (100mL) 洗涤并且用无水

Na₂SO₄干燥并且在减压下进行浓缩。将该粗产物通过柱层析经硅胶(石油醚/乙酸乙酯:比例5/1 至石油醚/乙酸乙酯2/1)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂在真空下蒸发以得到中间体428(4.0g,85%产率)。

[2600] 步骤3

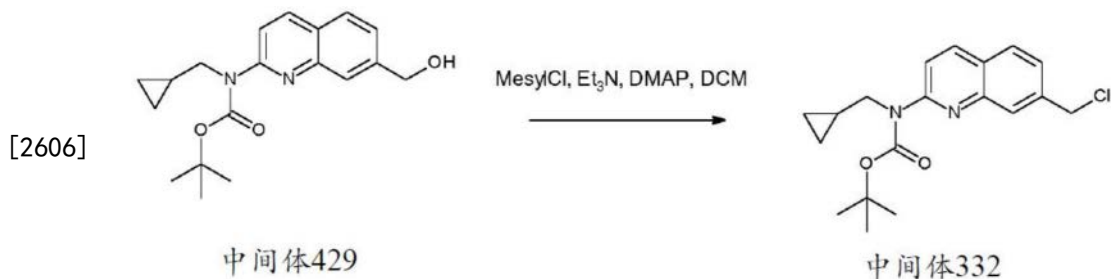
[2601] 制备中间体429



[2603] 向中间体428(4.0g,11.2mmol)在THF(20mL)中的溶液里添加LiAlH₄(0.426 mg,11.2mmol)。将该反应混合物在室温搅拌3hr。将该混合物用10%KOH(0.5 mL)水溶液淬灭,过滤并且将该滤液进在减压下行浓缩以给出呈油状的中间体429(3.4g,90%产率)。

[2604] 步骤4

[2605] 制备中间体332



[2607] 向中间体429(1.3g,3.96mmol)在DCM(20ml)中的溶液里添加甲磺酰氯(0.907g,7.92mmol),DMAP(96.7mg,0.792mmol)以及Et₃N(1.2g,11.88 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。

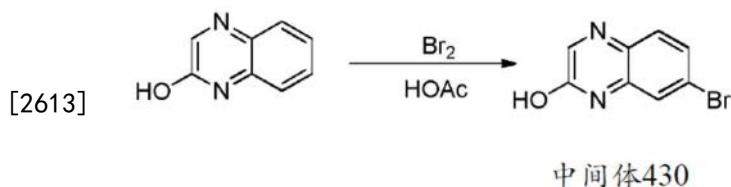
[2608] 将该反应混合物用DCM(100mL)稀释并且将该有机相用K₃CO₃(50mL x3)水溶液洗涤。将该有机相用Na₂SO₄干燥并且之后在减压下进行浓缩以给出呈黄色油状的中间体332。

[2609] 将产物用于下一反应步骤,无需进一步纯化。

[2610] 实例A96

[2611] 步骤1

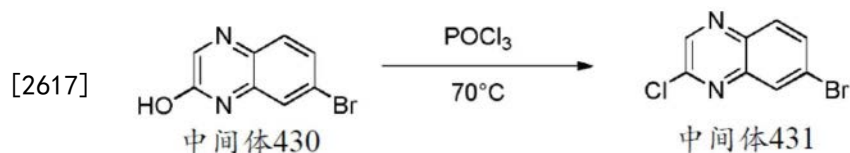
[2612] 制备中间体430



[2614] 将Br₂(0.89mL)添加至2-羟基喹啉(1.5g,10.2mmol)在HOAc(15mL)中的溶液里并且将该反应在室温搅拌6小时。将该固体过滤并且用乙酸乙酯洗涤以给出呈白色固体状的中间体430(2.2g,产率:产率:95%)。

[2615] 步骤2

[2616] 制备中间体431



[2618] 将 POCl_3 (48.5g, 316mmol)添加至中间体430 (2.2g, 9.7mmol)中。将该混合物在70℃下搅拌2小时。将该混合物缓慢倒入水中。将 NaHCO_3 水溶液添加至该混合物中直至不再逸出气体。将该混合物用EtOAc进行萃取。将该有机相过滤并且用盐水洗涤。将该有机相经 Na_2SO_4 干燥并且浓缩以给出中间体431 (2 g, 产率: 81%)。

[2619] 步骤3

[2620] 制备中间体432

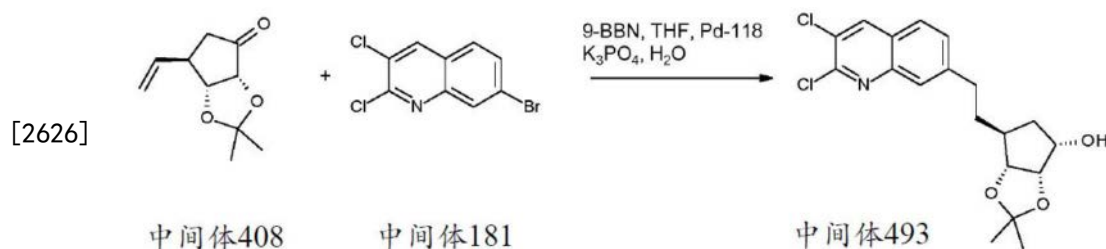


[2622] 将中间体431 (100mg, 0.41mmol)在二噁烷 (4mL)和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10mL, 25%)中的溶液在密封管中在110℃搅拌过夜。将该混合物进行浓缩以给出呈黄色固体状的粗中间体432 (108mg)。

[2623] 实例A97

[2624] 步骤1

[2625] 制备中间体493

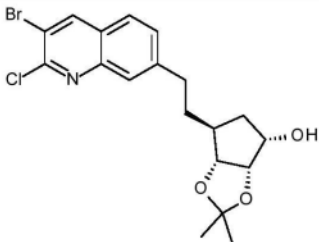


[2627] 将在9-BBN 0.5M溶液里的中间体408 (10g, 54.88mmol)在THF (439mL, 219.5mmol)中的混合物在50℃在 N_2 下搅拌1h。将该混合物冷却至室温,然后添加在 H_2O (20mL)中的 K_3PO_4 (34.9g, 164.6mmol),随后添加THF (110mL),中间体181 (15.19g, 54.88mmol)以及Pd-118 (1788mg, 2.74mmol)。将所得混合物在50℃搅拌0.5h。

[2628] 将该混合物浓缩。将该残余物溶解在乙酸乙酯 (400mL)中,用水 (400mL)洗涤,并且用盐水 (400mL)洗涤。将该有机相经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将该粗产物通过柱层析经硅胶(石油醚/乙酸乙酯10/1至石油醚/乙酸乙酯1/1)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂在真空下蒸发以给出呈固体状的中间体393 (19g, 82%产率)。

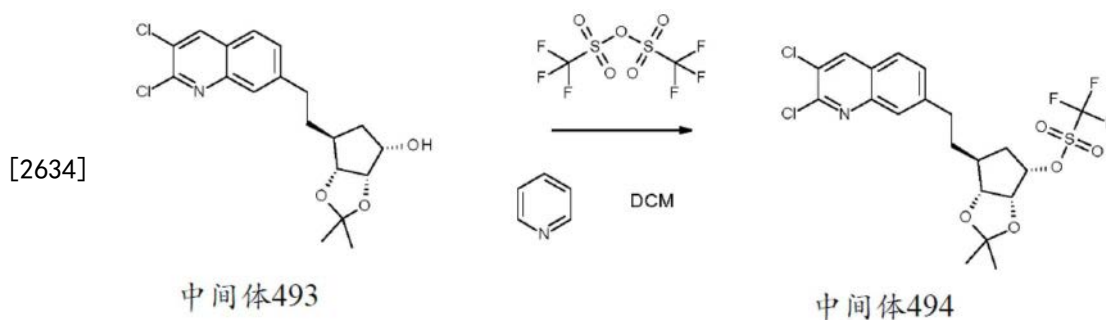
[2629] 下面的中间体是通过与制备中间体393所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备的(表50)。

[2630] 表50:

中间体	结构	起始材料
530		中间体408 中间体175

[2632] 步骤2

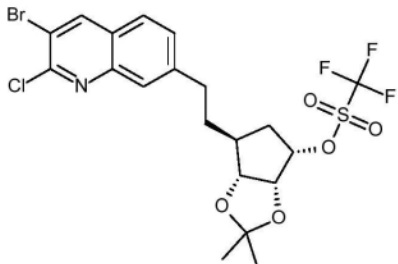
[2633] 制备中间体494



[2635] 在N₂下将中间体493 (4g, 10.46mmol) 和吡啶 (2.48g, 31.39mmol) 溶解在 DCM (50ml) 中。在0℃添加三氟甲磺酸酐 (5.9g, 20.93mmol) 并且将该反应混合物搅拌0.5小时。然后将该反应混合物在25℃搅拌1小时。将该溶剂在真空中去除。将该残余物通过柱层析经硅胶 (石油醚/乙酸乙酯比例10/0至石油醚 /乙酸乙酯比例4/1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂在真空中蒸发以给出呈白色固体状的中间体494 (3.5g, 65%产率)。

[2636] 下面的中间体是通过与制备中间体394所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备的(表51)。

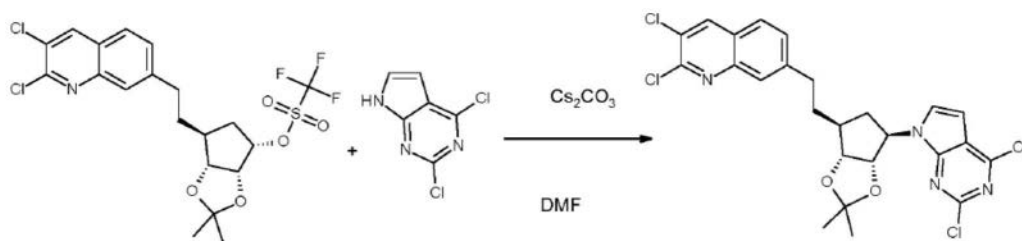
[2637] 表51:

中间体	结构	起始材料
531		中间体530

[2639] 步骤3

[2640] 制备中间体495

[2641]



中间体494

中间体495

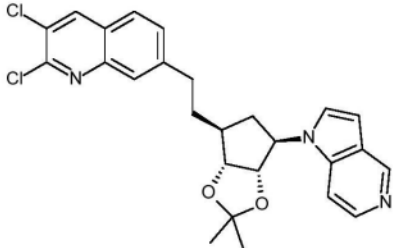
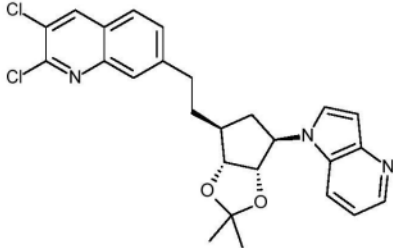
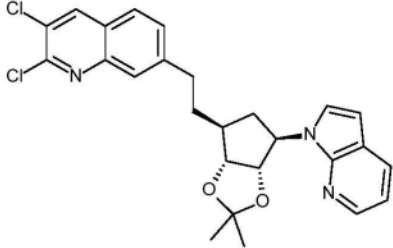
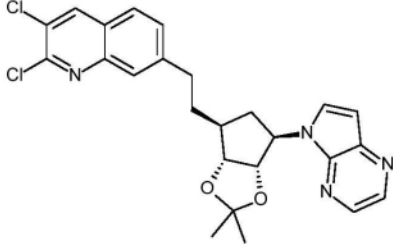
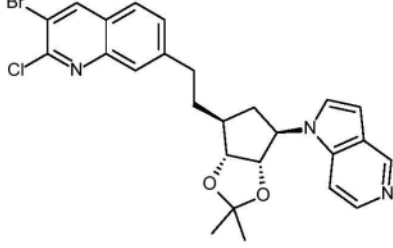
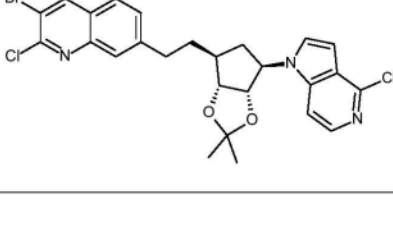
[2642] 在 N_2 下将7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,2,4-二氯- (1.24g,6.61mmol)和 CS_2CO_3 (3.23 g, 9.91mmol) 溶解在DMF (20ml) 中。然后添加中间体494。将该反应混合物在25℃搅拌12小时。向将该混合物中添加乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 。将该有机层分离,用 H_2O 洗涤,并且干燥 (Na_2SO_4) 。将溶剂在减压下去除。将该粗产物通过柱层析经硅胶 (石油醚/乙酸乙酯比例10/1至石油醚/乙酸乙酯比例4/1) 进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂在真空下蒸发以给出呈黄色固体状的中间体495 (900mg, 37%产率) 。

[2643] 下面的中间体是通过与制备中间体495所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备的(表43)。

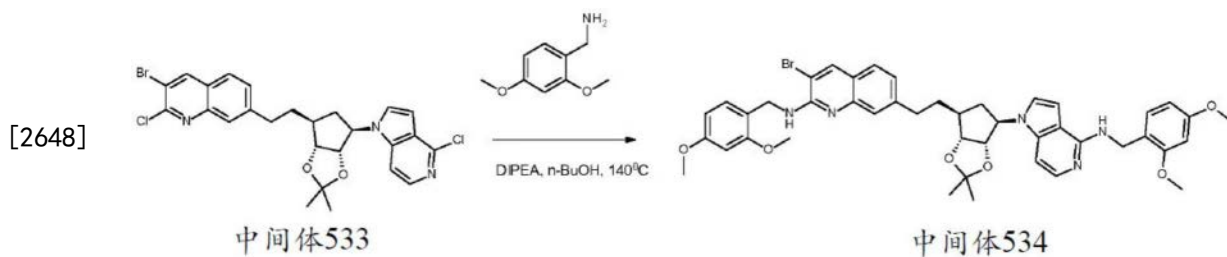
[2644] 表43:

中间体	结构	起始材料
497		中间体494 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,2-氯
499		中间体494 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[2645]

中间体	结构	起始材料
519		中间体494 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶
521		中间体494 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶
523		中间体494 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
525		中间体494 5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪
532		中间体531 2H-吡咯并[3,2-c]吡啶
533		中间体531 1H-吡咯并[3,2-c]嘧啶,4-氯-

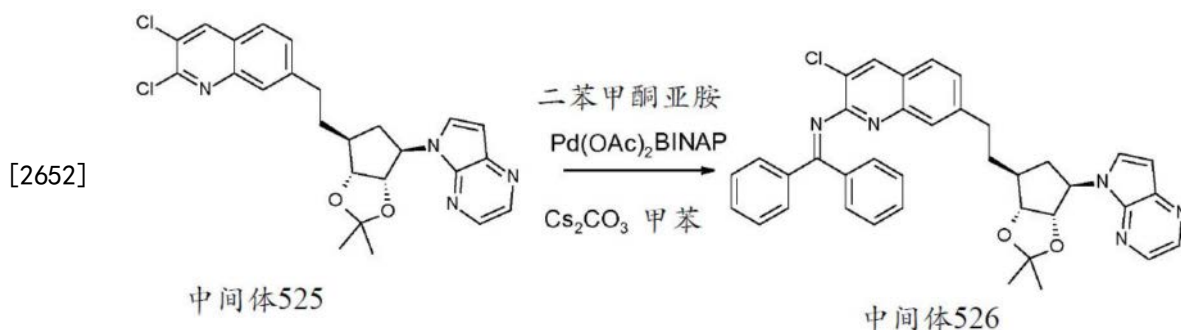
[2646] 实例A100



[2649] 将中间体533 (1.75g, 3.1mmol), 2,4-二甲基苄胺盐酸盐 (2.6g, 15.6mmol) 以及 DIPEA (1.2g, 9.3mmol) 在 *n*-BuOH (5mL) 中的溶液在 140℃ 搅拌 3 天。将该反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释并且用 H_2O (20mL x2) 洗涤。将该有机相分离并且用 Na_2SO_4 干燥并且在真空下将该溶剂去除。将该粗产物通过柱层析经硅胶 (石油醚/乙酸乙酯比例 10/1 至石油醚/乙酸乙酯比例 1/2) 纯化以给出呈黄色固体状的中间体 534 (1.1g, 产率 81%)。

[2650] 实例 A98

[2651] 制备中间体 526



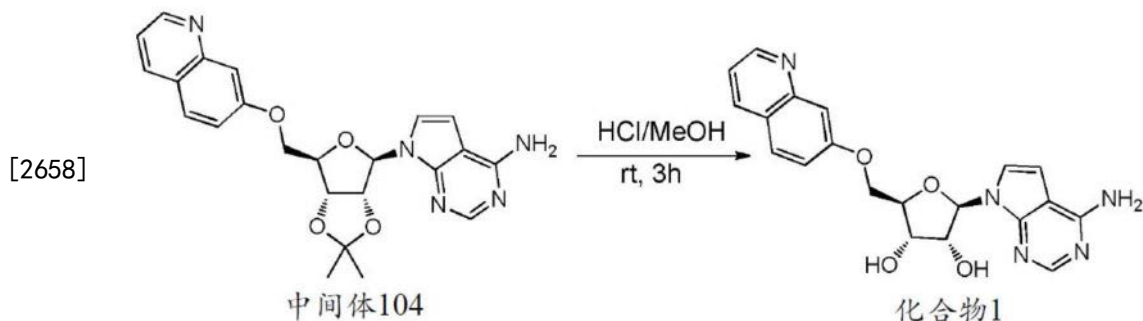
[2653] 将中间体 525 (900mg, 1.862mmol), 二苯甲酮亚胺 (354.3mg, 1.95mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (41.8mg, 0.186mmol), BINAP (115.9mg, 0.186mmol) 以及 Cs_2CO_3 (1213mg, 3.72mmol) 溶解在甲苯 (20mL) 中。将该混合物在 110℃ 在 N_2 下搅拌 14 小时。将该催化剂过滤并且将该溶剂蒸发。

[2654] 将该残余物通过快速柱层析经硅胶 (梯度洗脱: EtOAc/石油醚从 1/15 至 1/1) 进行纯化。将这些产物级分进行收集并且将溶剂蒸发以得到呈黄色固体状的中间体 526 (660mg, 51%)。

[2655] B. 化合物的制备

[2656] 实例 B1

[2657] 制备化合物 1

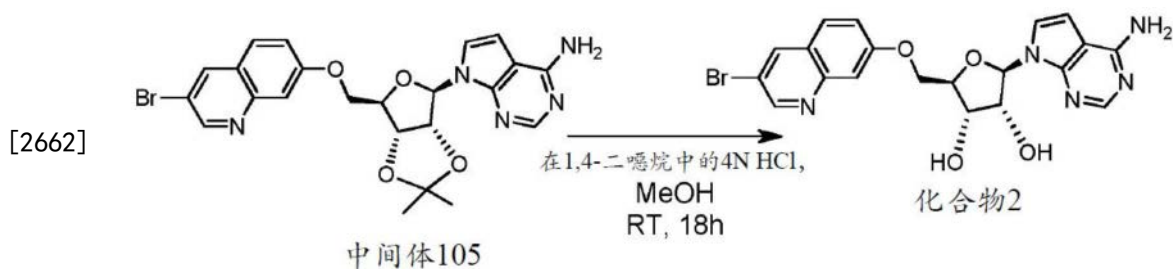


[2659] 将中间体 104 (300mg, 粗, $\approx 0.568\text{mmol}$) 溶解在 5mL 的 4M HCl/MeOH 中。将混合物在室温下搅拌 3 小时。将该溶剂在真空下进行浓缩。将该残余物溶解在 4 mL MeOH 中并且用饱和 Na_2CO_3 溶液将该 pH 调节至大约 pH=9。将该溶剂通过制备型-HPLC (HPLC 条件: 柱: Gemini 150*)

25mm*5 μ m;梯度洗脱:0.05%氨/CH₃CN,从81/19至71/29)纯化以给出呈白色固体状的化合物1 (70mg, 30%产率)。

[2660] 实例B2

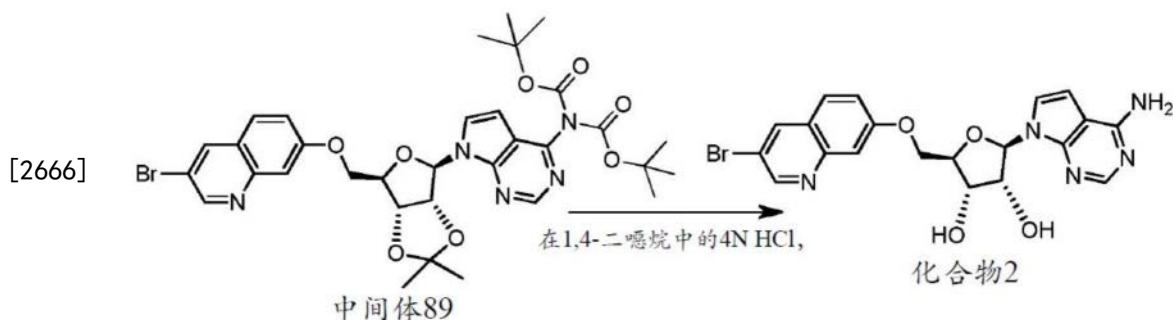
[2661] 制备化合物2



[2663] 在室温将在二噁烷 (0.7 mL, 2.9 mmol) 中的4MHCl添加至中间体105 (175.1 mg, 粗, ≈ 0.29 mmol) 在MeOH (10 mL) 中的搅拌溶液里。在室温下将反应混合物搅拌18小时。通过添加1.5 mL的NH₃在MeOH中的7N溶液将该反应淬灭。将溶剂蒸发。将该残余物溶解于DCM中。过滤出沉淀。将该滤液用DCM 和MeOH作为洗脱液 (梯度从100% DCM开始并以40% MeOH和60% DCM结束) 在Armen Spot II极限净化系统上经SiO₂柱 (类型Grace Reveleris (SRC), 12g, Si40) 进行纯化。将这些包含产物的级分合并并且将该溶剂蒸发产生24.5 mg的化合物2。

[2664] 实例B3

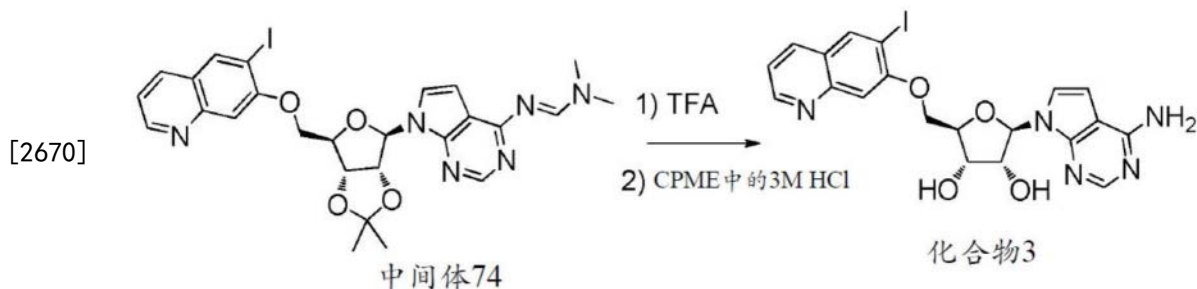
[2665] 制备化合物2



[2667] 将中间体89 (12.2 g, ≈ 15.751 mmol) 溶解在HCl/MeOH (220 mL, 4M) 中。在室温下将该混合物搅拌3天。反应18小时后将固体沉淀出。将该反应混合物与另一批反应混合物 (1g 中间体89) 合并。将所得固体通过收集漏斗过滤。将该残余物用水研磨, 并且通过逐渐添加固体K₂CO₃将pH调节至约8。将所得固体通过用水 (100 mL*5) 清洗的布氏漏斗过滤并且收集, 将其冻干以给出呈白色固体状的化合物2 (5.95 g, 73%产率)。

[2668] 实例B4

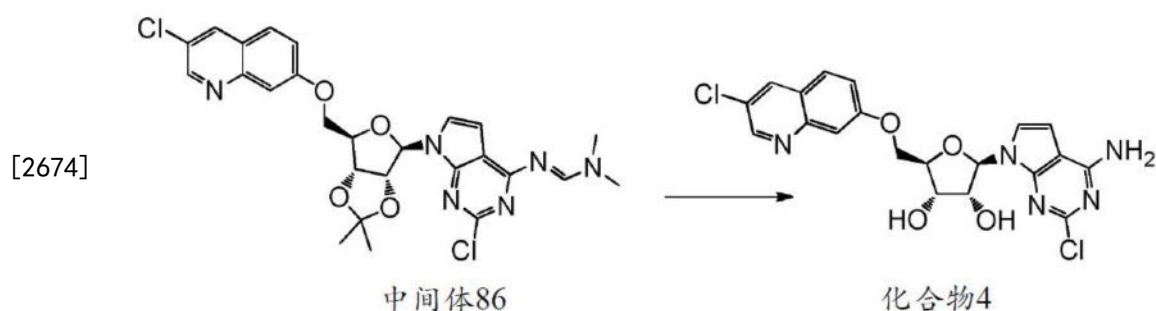
[2669] 制备化合物3



[2671] 向中间体74 (249mg, 0.405mmol) 在DCM (3.5mL) 中的溶液里添加TFA (0.8 mL, 10.5mmol) 并且将该混合物在室温搅拌5天。将该混合物在真空下蒸发。将该残余物溶解在MeOH (6mL) 中并且添加HCl (3M, 在CPME中) (1.5mL, 4.5mmol) 并且将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用在MeOH (7N) 中的NH₃淬灭并且在真空下蒸发。将该残余物吸收于DCM/MeOH (1/1) 中, 过滤出来并且将该滤液在真空下蒸发。将该残余物通过制备型LC (不规则SiOH, 15-40 μ m, 10g, 默克 (Merck), 干法加载(硅藻土®), 流动相梯度洗脱: 从 DCM:MeOH/NH₃水溶液 (9:1) 从97.5:2.5至87.5:12.5) 进行纯化以给出呈白色固体状的化合物3 (156mg, 73%产率)。

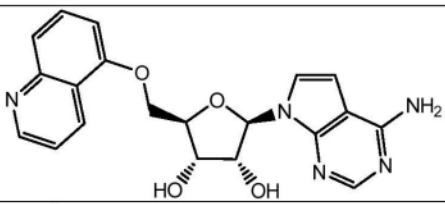
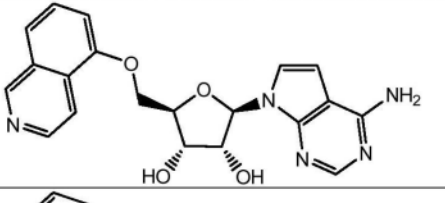
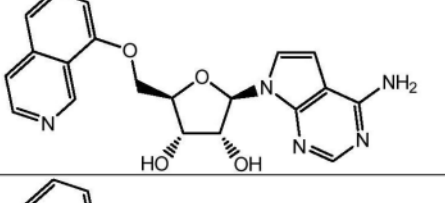
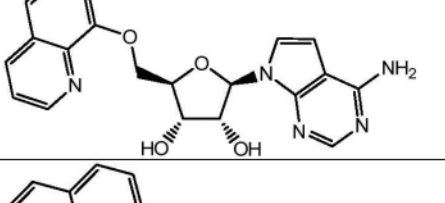
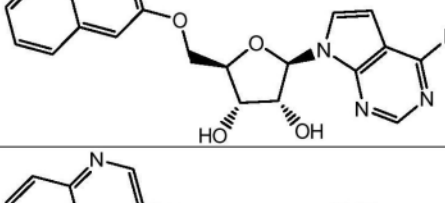
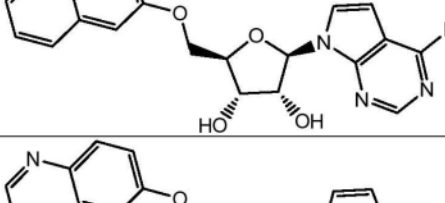
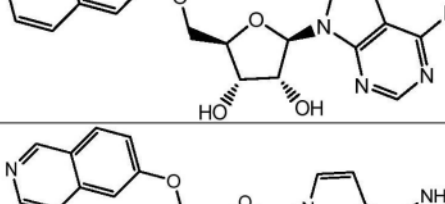
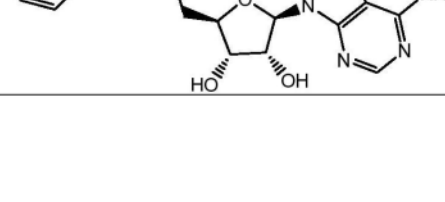
[2672] 实例B5

[2673] 制备化合物4

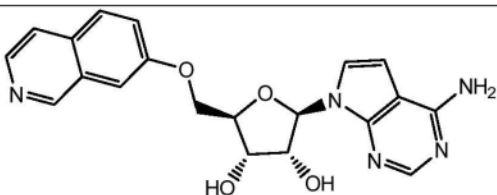
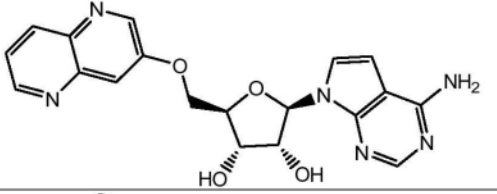
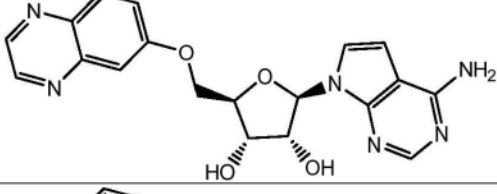
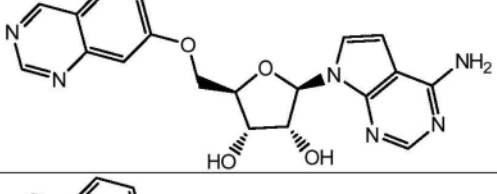
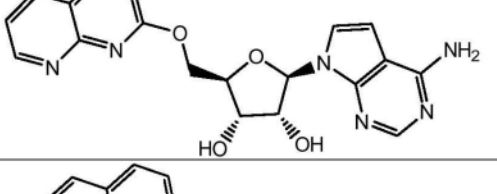
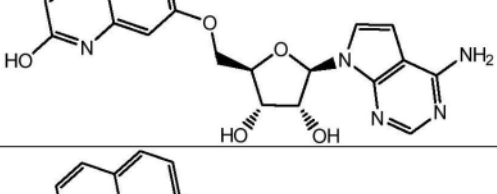
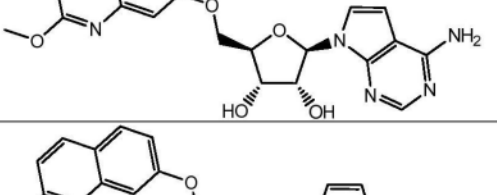
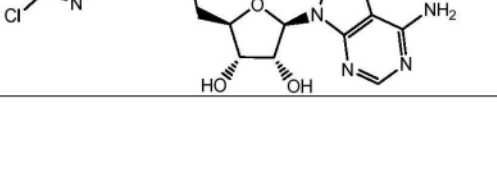


[2675] 在室温向中间体86 (750mg, $\approx$ 0.71mmol) 在MeOH (40mL) 中的溶液里添加在MeOH (20mL) 中的4M HCl。随后将该混合物在50℃搅拌12小时。将该溶剂在真空下浓缩。将该残余物溶解在10ml的MeOH中并且用NaHCO₃将该pH 调节至约8。将该混合物过滤并且将该溶剂通过制备型-HPLC (梯度洗脱: 0.05% NH₃·H₂O, 在MeOH中/0.05% NH₃·H₂O, 在H₂O中) 进行纯化。将这些所希望的级分合并并且将该溶剂蒸发以给出呈白色固体状的化合物4 (207mg, 61%)。下列化合物是通过与实例B1、B2、B4、B5或B20 (在进一步的实验部分) 类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备的 (表21)。获得处于E-构型的化合物55, 57, 57a和61。

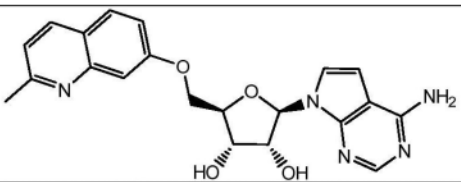
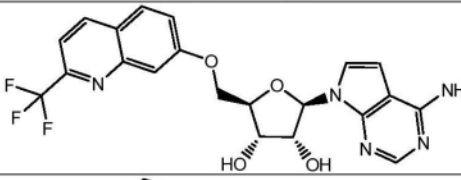
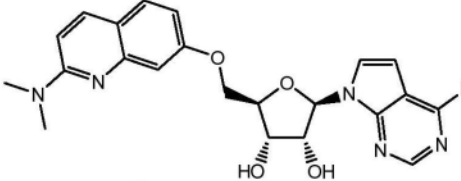
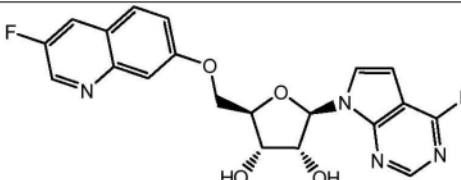
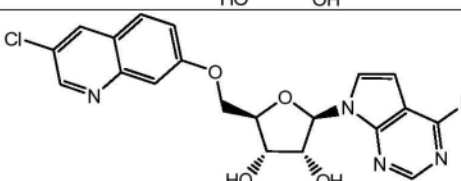
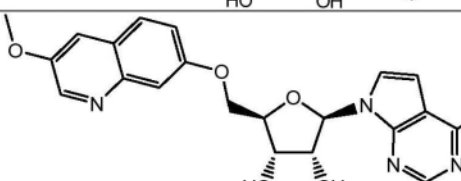
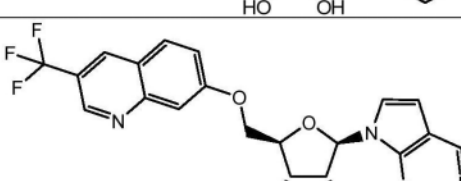
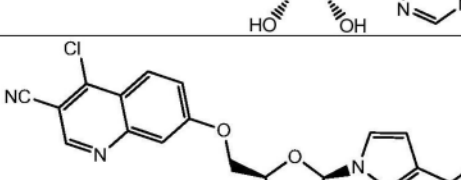
[2676] 表21:

化合物	结构	反应方案	起始材料
5		B1	中间体106
6		B1	中间体107
7		B1	中间体108
8		B1	中间体109
9		B4	中间体110
10		B1	中间体111
11		B1	中间体112
12		B1	中间体113

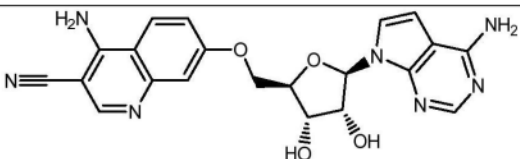
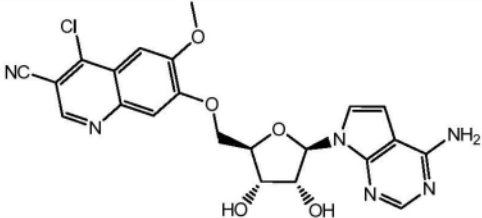
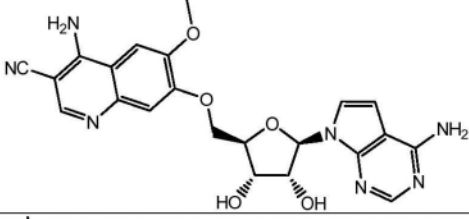
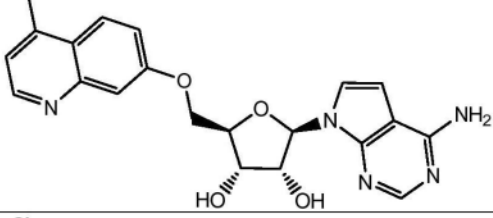
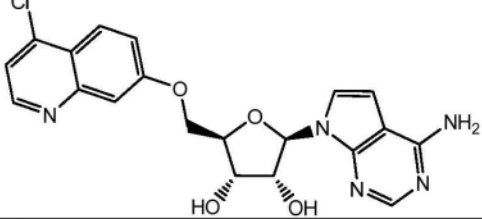
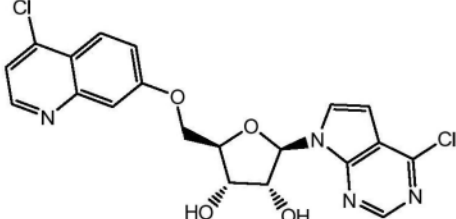
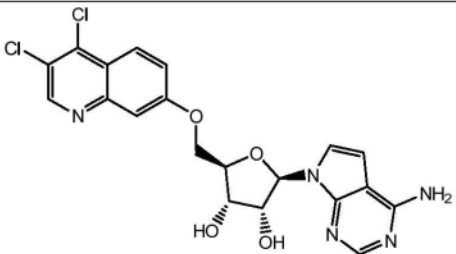
[2677]

化合物	结构	反应方案	起始材料
13		B1	中间体114
14		B1	中间体115
15		B1	中间体116
16		B2	中间体117
17		B1	中间体118
18		B1	中间体154
19		B1	中间体155
20		B1	中间体119

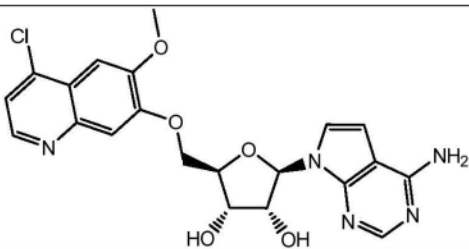
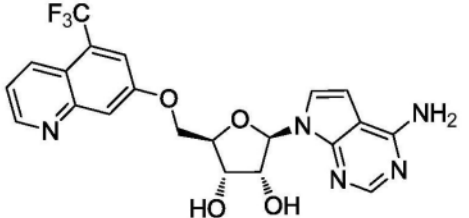
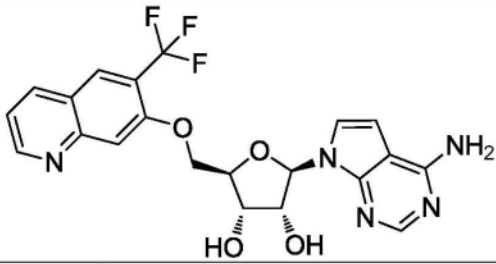
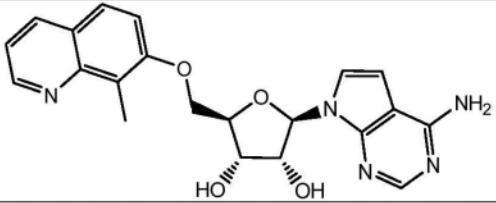
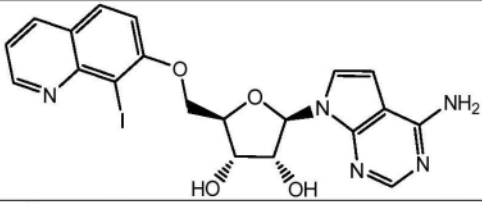
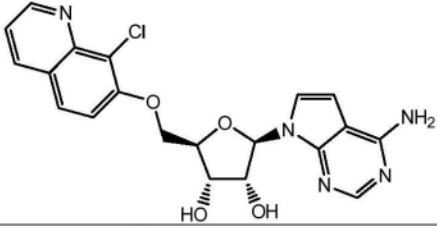
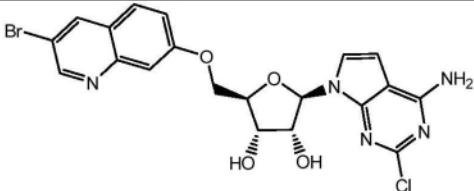
[2678]

化合物	结构	反应方案	起始材料
21		B1	中间体120
22		B2	中间体121
23		B2	中间体 154a
24		B2	中间体80
25		B2	中间体122
26		B1	中间体79
27		B1	中间体123
28		B2	中间体144

[2679]

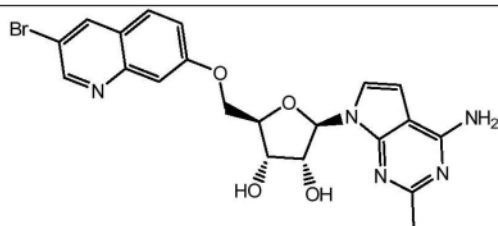
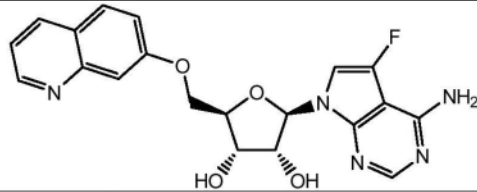
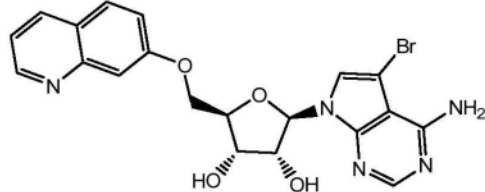
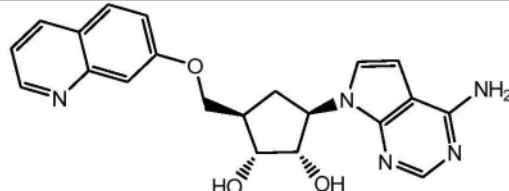
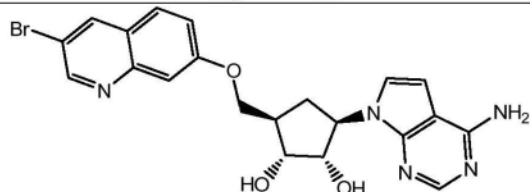
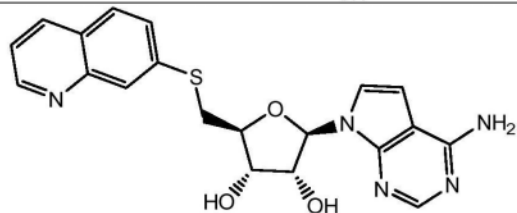
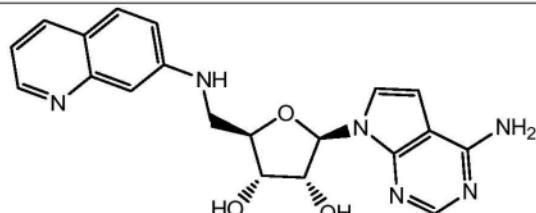
化合物	结构	反应方案	起始材料
29		B2	中间体144a
30		B2	中间体145
31		B2	中间体145a
32		B4	中间体73
33		B2	中间体124
34		B2	中间体54
35		B1	中间体84

[2680]

化合物	结构	反应方案	起始材料
36		B2	中间体125
37		B5	中间体81
38		B5	中间体82
39		B4	中间体75
40		B4	中间体76
41		B5	中间体83
42		B5	中间体87

[2681]

[2682]

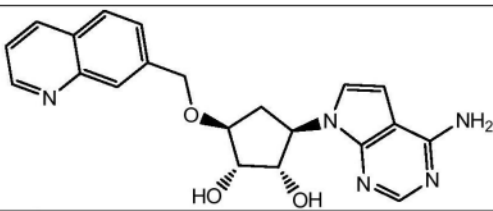
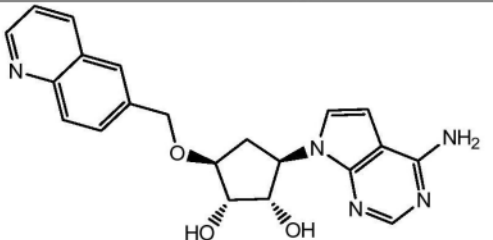
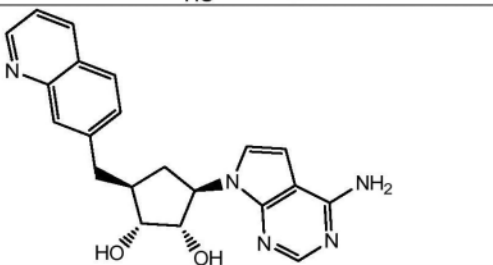
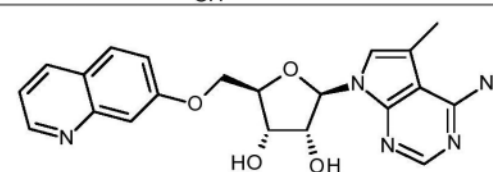
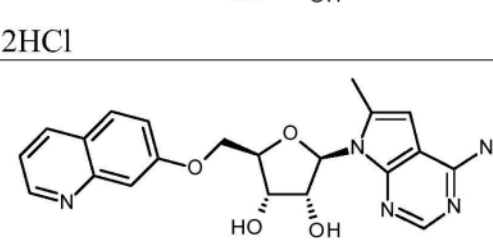
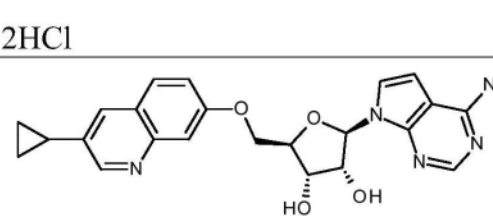
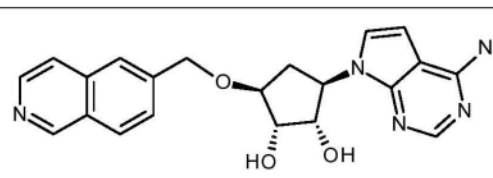
化合物	结构	反应方案	起始材料
43		B5	中间体88
44		B3	中间体126
45		B2	中间体153
46		B1	中间体127
47		B1	中间体128
48	 .HCl	B1	中间体129
49		B1	中间体130

[2683]

化合物	结构	反应方案	起始材料
50		B1	中间体131
51		B1	中间体132
52		B1	中间体133
53		B1	中间体134
54		B1	中间体135
54a	 .2HCl	B1	中间体135
55		B1	中间体137
56		B1	中间体146

化合物	结构	反应方案	起始材料
57		B1	中间体138
57a		B1	中间体136
58		B1	中间体147
59		B1	中间体148
60		B1	中间体149
61		B1	中间体150
62		B1	中间体150
63		B2	中间体139

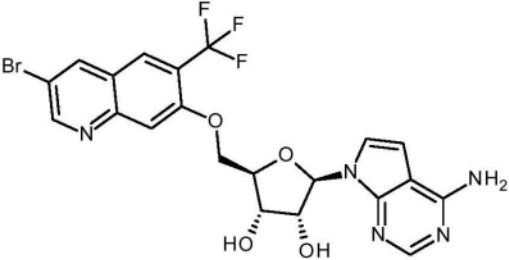
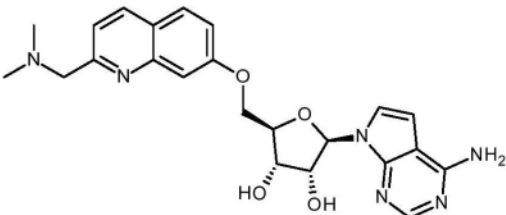
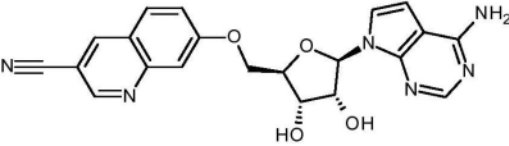
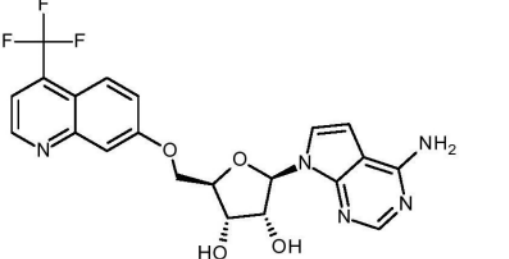
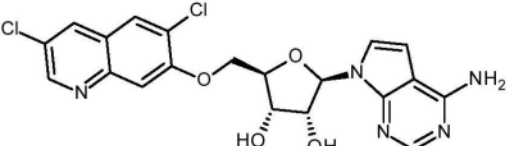
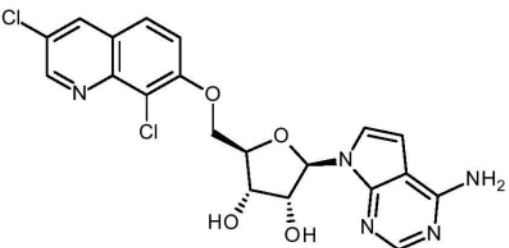
[2684]

化合物	结构	反应方案	起始材料
64		B1	中间体141
65		B1	中间体142
66		B1	中间体143
82	 2HCl	B1	中间体188
83	 2HCl	B1	中间体192
84		B20	中间体193
85		B1	中间体194

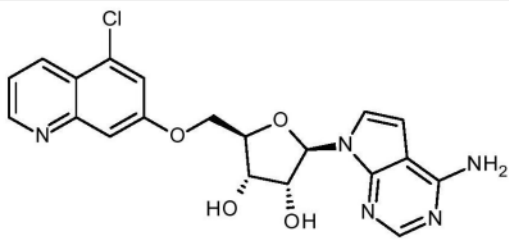
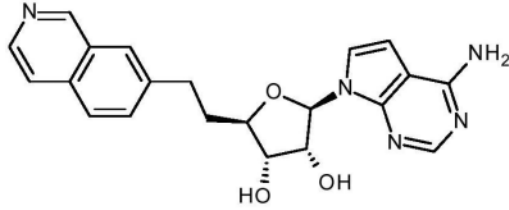
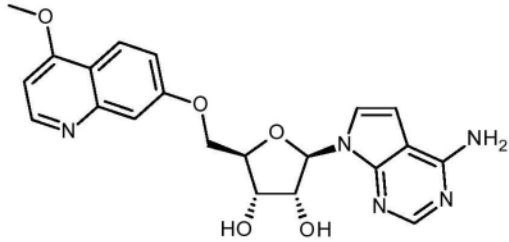
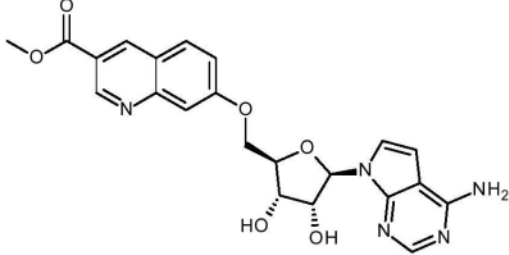
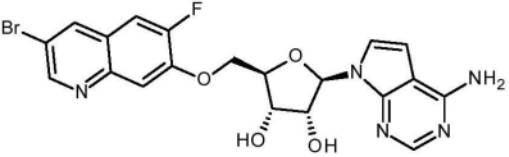
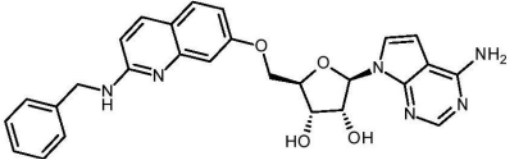
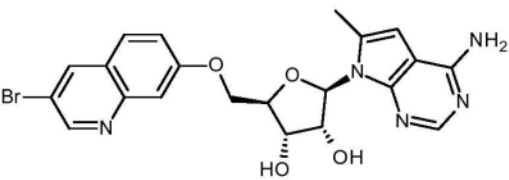
[2685]

[2686]

化合物	结构	反应方案	起始材料
86		B2	中间体96
87		B2	中间体195
88		B2	中间体196
90		B1	中间体198
91		B5	中间体199
92		B3	中间体201
94		B3	中间体206
95		B1	中间体209

化合物	结构	反应方案	起始材料
96		B3	中间体211
97		B3	中间体213
98		B2	中间体214
99		B3	中间体215
100		B3	中间体217
101		B3	中间体219

[2687]

化合物	结构	反应方案	起始材料
102		B3	中间体221
103		B1	中间体226
104		B3	中间体227
105		B3	中间体228
106		B3	中间体230
107		B3	中间体232
108		B20	中间体234

[2688]

化合物	结构	反应方案	起始材料
109		B3	中间体236
110		B1	中间体237
111		B20	中间体239
112		B3	中间体241
113		B1	中间体243
114		B1	中间体245
115		B1	中间体159

[2689]

[2690]

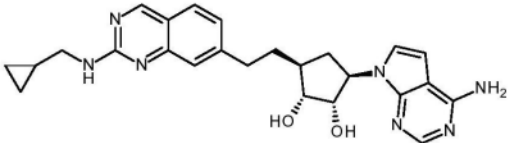
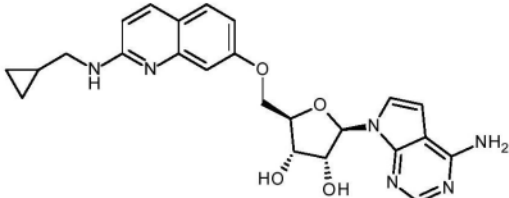
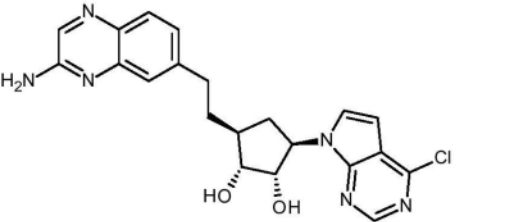
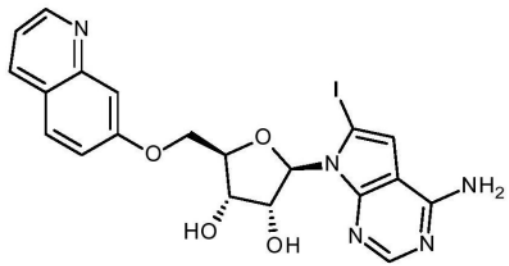
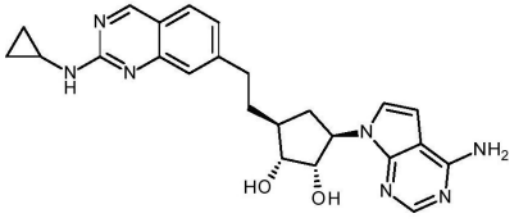
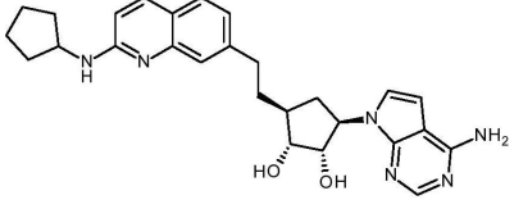
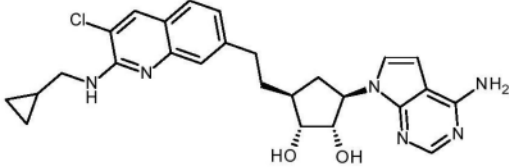
化合物	结构	反应方案	起始材料
120		B3	中间体247
121		B1	中间体248
122		B1	中间体250
123		B1	中间体252
124		B1	中间体255
125		B1	中间体257
126		B1	中间体258

化合物	结构	反应方案	起始材料
127		B1	中间体254
128		B1	中间体259
129		B20	中间体261
130		B2	中间体262
131		B2	中间体264
132		B2	中间体265
133		B1	中间体266

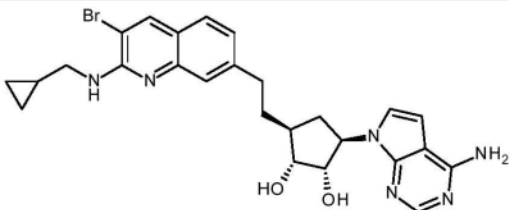
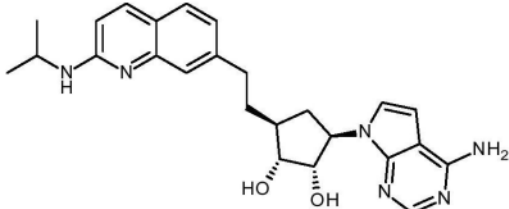
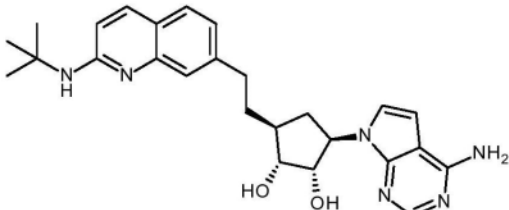
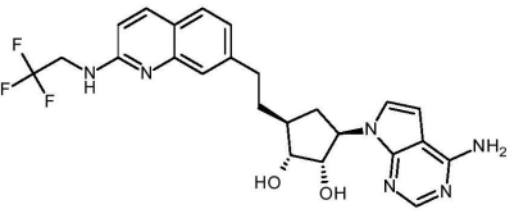
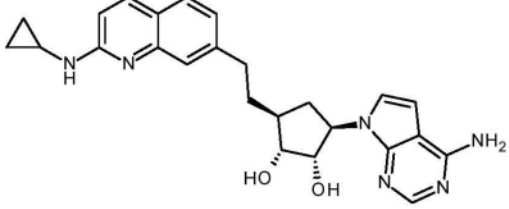
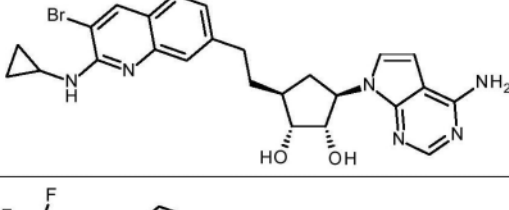
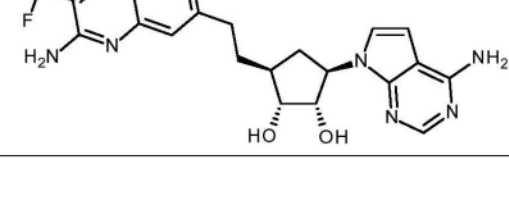
[2691]

化合物	结构	反应方案	起始材料
134		B1	中间体267
135		B1	中间体269
136		B2	中间体270
137		B2	中间体271
138		B2	中间体272
139		B1	中间体273
140		B1	中间体275

[2692]

化合物	结构	反应方案	起始材料
141		B1	中间体278
142		B3	中间体279
143		B1	中间体281
144		B20	中间体286
145		B1	中间体289
146		B1	中间体292
147		B1	中间体295

[2693]

化合物	结构	反应方案	起始材料
148		B1	中间体298
149		B2	中间体301
150		B2	中间体304
151		B1	中间体307
152		B1	中间体310
153		B1	中间体313
154		B1	中间体316

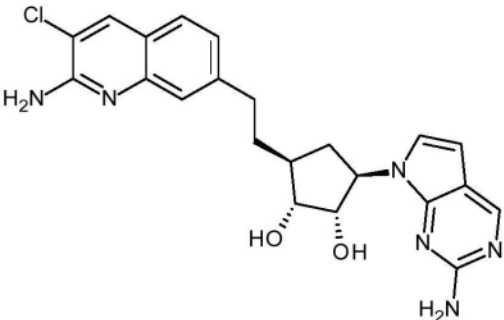
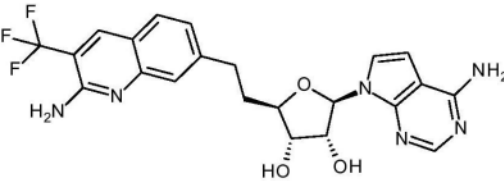
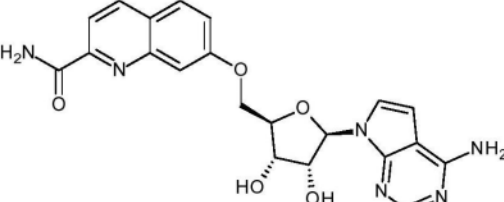
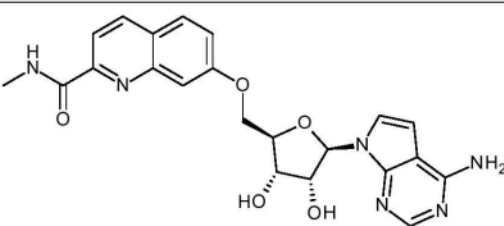
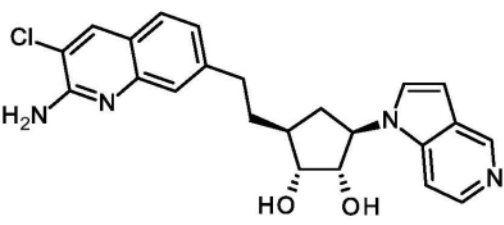
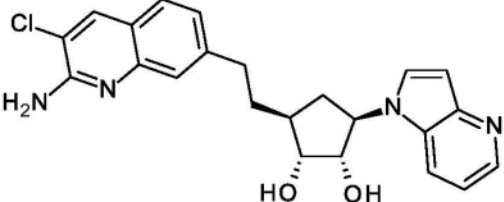
[2694]

化合物	结构	反应方案	起始材料
155		B1	中间体319
156		B1	中间体322
157		B1	中间体325
158		B1	中间体328
159		B1	中间体331
160		B1	中间体334
161		B1	中间体337

[2695]

化合物	结构	反应方案	起始材料
222		B1	中间体504
223		B1	中间体462
224		B1	中间体464
236		B1	中间体484
240		B1	中间体496
241		B1	中间体498
242		B1	中间体500

[2696]

化合物	结构	反应方案	起始材料
243		B1	中间体501
244		B20	中间体514
245		B2	中间体516
246		B1	中间体518
247		B1	中间体520
248		B1	中间体522

[2697]

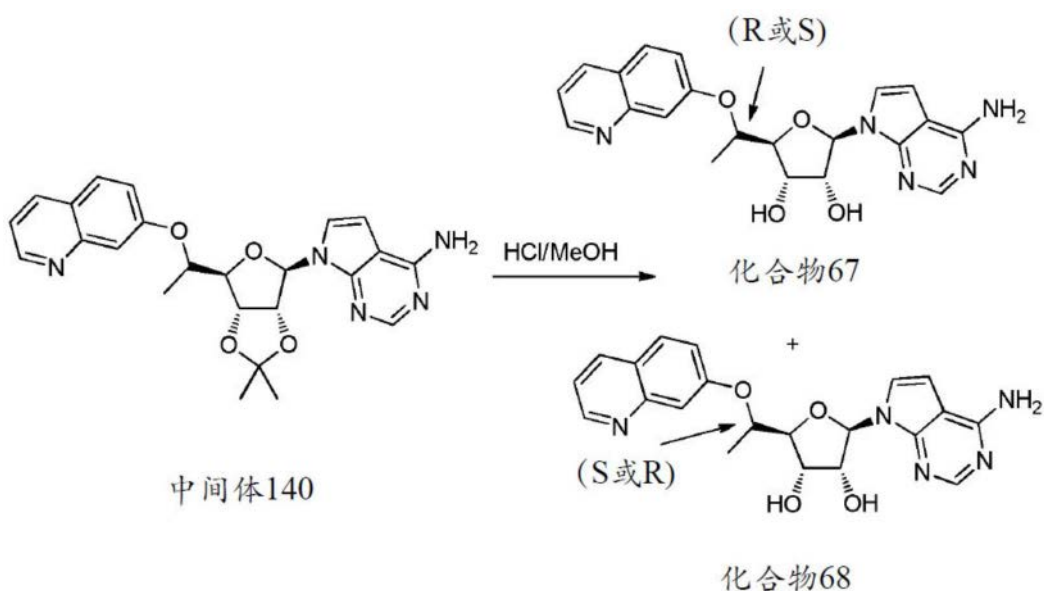
[2698]

化合物	结构	反应方案	起始材料
249		B2	中间体524
251		B2	中间体532

[2699] 实例B6

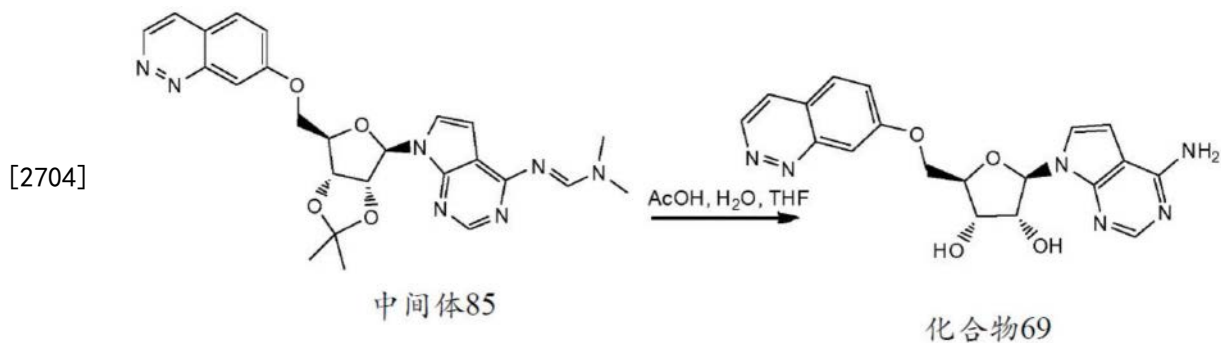
[2700] 制备化合物67和化合物68

[2701]



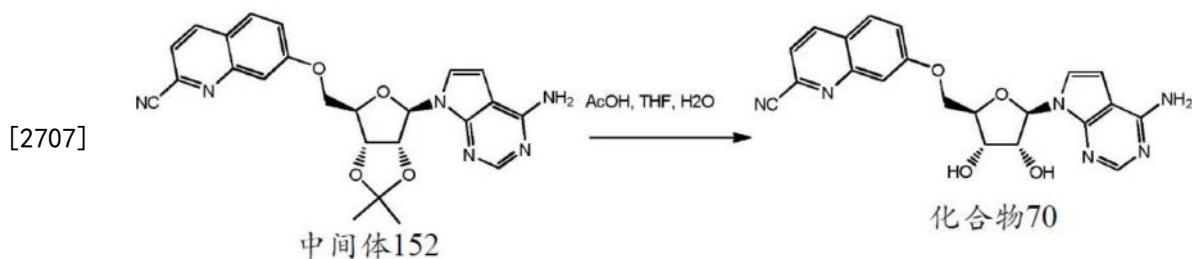
[2702] 将中间体140 (210mg, 粗, $\approx 0.399\text{mmol}$) 溶解在5ml的HCl/MeOH中。将混合物在室温下搅拌7小时。在0℃通过添加 NH_3/MeOH 使该反应淬灭以调节pH至约8。然后将所得固体通过过滤去除并且用 CH_2Cl_2 (10ml) 洗涤并且将该合并的有机滤液在减压下进行浓缩以给出该粗产物。将残余物通过制备型-HPLC (HPLC条件: 柱: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μm ; 用在ACN中的21%水作为流动相梯度洗脱;) 进行纯化以产生呈白色固体状的化合物67 (40mg) 和化合物68 (52mg)。

[2703] 实例B7



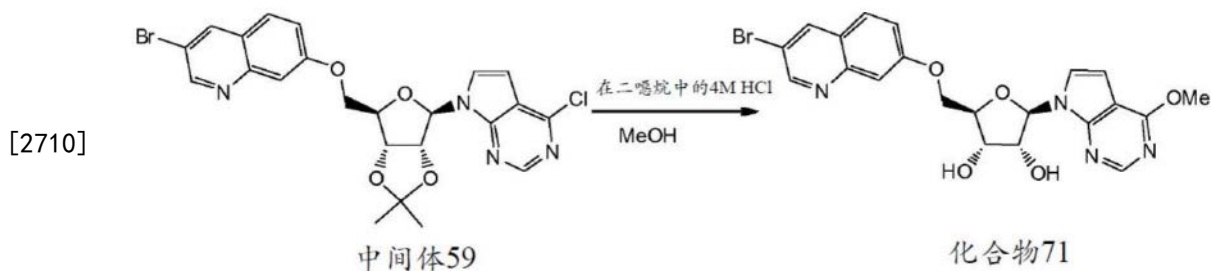
[2705] 将中间体85 (150mg, $\approx 0.233\text{mmol}$) 在5mL的AcOH、水和THF (比例为13:7: 3) 的混合溶剂中的反应混合物在60℃搅拌过夜。然后将该混合物在80℃搅拌1 天。将该溶剂在真空下浓缩。将该残余物溶解在4ml的MeOH中并且用 Na_2CO_3 固体将pH调节至约9。将该溶剂通过制备型-HPLC (HPLC条件: 柱: Gemini 150*25mm*5 μm ; 用水 (0.05% 氢氧化氨v/v) : ACN从97:3至67:33梯度洗脱) 进行纯化以给出呈白色固体状的化合物69 (13mg, 14% 产率)。

[2706] 实例B8



[2708] 将中间体152 (425mg, 0.927mmol) 溶解在AcOH (22mL), THF (5mL) 以及 H_2O (12mL) 的混合溶液里。将该混合物在50℃下搅拌12小时。将该溶剂在真空下进行浓缩。将该粗产物通过制备型-HPLC (梯度洗脱: 0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 在MeOH中/0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 在 H_2O 中) 进行纯化。将该合并的溶剂蒸发以给出所希望的呈固体状的化合物70 (69.3mg, 18% 产率)。

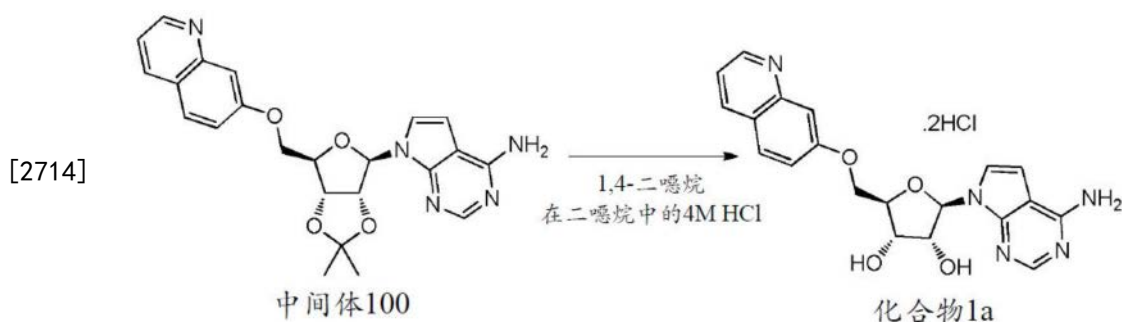
[2709] 实例B9



[2711] 向中间体59 (187mg, $\approx 0.18\text{mmol}$) 在1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液里添加在二噁烷 (0.46mL, 1.8mmol) 中的4MHCl。在室温下将反应混合物搅拌18小时。通过添加1.5mL 7N NH_3 在MeOH中的溶液将该反应淬灭。将溶剂蒸发。将该残余物用甲醇 (适量) 溶解在二氯甲烷中, 并且然后在Armen Spot II极性净化系统上使用二氯甲烷和甲醇作为洗脱液以起始于5个柱体积的100% DCM和结束于25个柱体积的40% MeOH和60% DCM的梯度, 通过 SiO_2 柱 (类型 Grace Reveleris (SRC), 12g, Si40) 进行纯化。将这些包含产物的级分合并并且将该溶剂蒸发生成62mg的粗产物混合物。将该粗产物通过制备型HPLC (固定相: RP Xbridge制备型C18 OBD-10 μm , 30x150mm, 流动相: 0.25% NH_4HCO_3 溶液, 在水中, CH_3CN) 进行纯化产生化合物71 (5.5mg, 6% 产率)。

[2712] 实例B10

[2713] 制备化合物1a

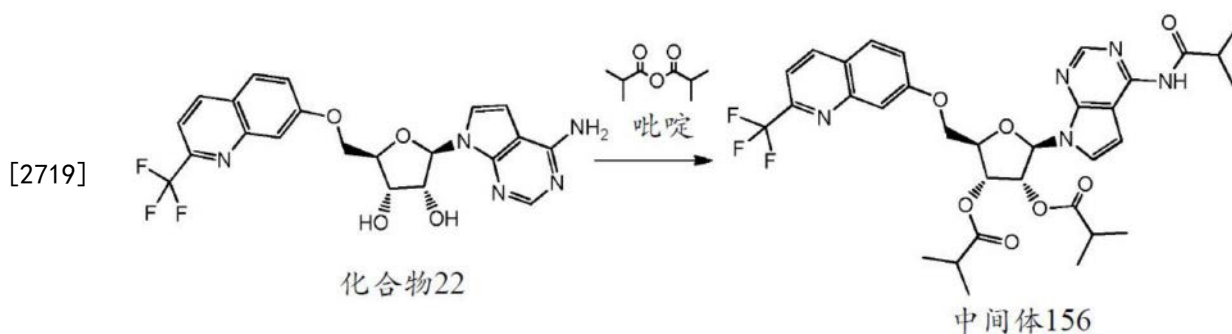


[2715] 向中间体100 (9.26g, ≈ 17.5 mmol) 在1,4-二噁烷 (300mL) 中的溶液里添加在1,4-二噁烷 (43.8mL, 175mmol) 中的4MHCl。将该反应混合物在室温搅拌4小时。将该反应混合物倒入具有DIPE (1L) 的烧杯中。将该悬浮液搅拌20 分钟并且然后将该溶剂滗去。将该剩余的沉淀物用EtOH再结晶。过滤出该沉淀, 用DIPE洗涤并且在真空中在50℃干燥产生呈盐状的化合物1a和2当量的 HCl (8.33g, 定量产量)。

[2716] 实例B11

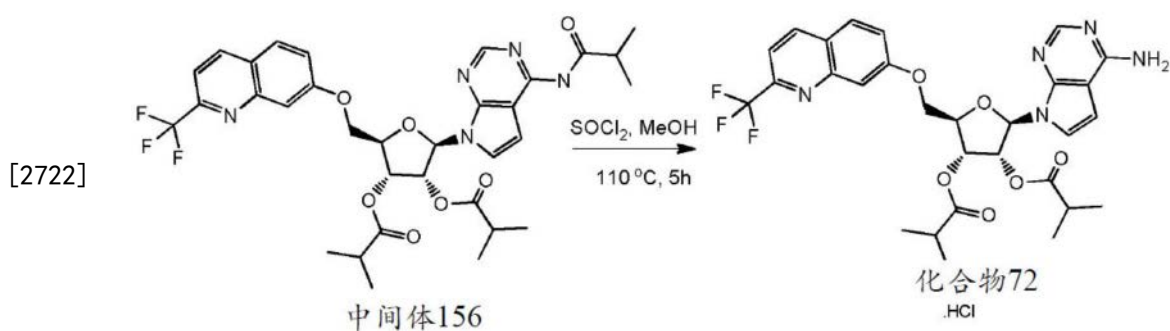
[2717] 制备化合物72 (经由中间体156)

[2718] 步骤a:



[2720] 在室温将异丁酸酐 (2.36mL, 14.2mmol) 添加至化合物22 (688.3mg, 1.418 mmol) 在吡啶 (25mL, 310.361mmol) 中的搅拌溶液中。添加之后将该反应混合物在50℃搅拌18小时。将溶剂蒸发。将该残余物与甲苯进行共-蒸发。将该残余物溶解在DCM中并且在Armen Spot II极性净化系统上使用DCM和 MeOH作为洗脱液以起始于5个柱体积的100%DCM和结束于30个柱体积的 40%MeOH和60%DCM的梯度, 经SiO₂柱 (类型Grace Reveleris (SRC), 40g, Si40) 进行纯化。将这些所希望的级分合并并且将该溶剂蒸发产生0.94g中间体156。

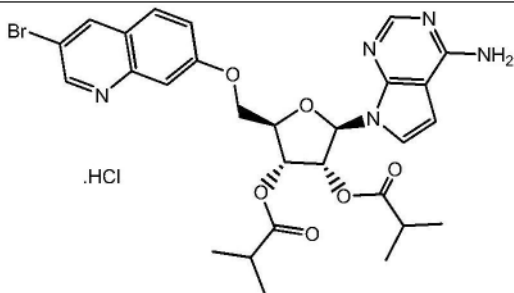
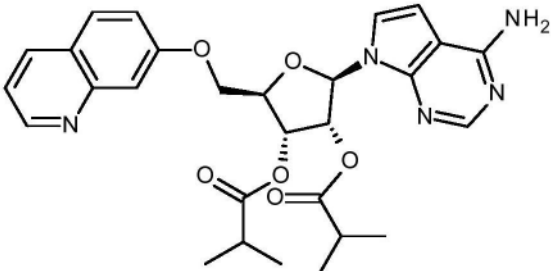
[2721] 步骤b:



[2723] 在110℃使用微波辐射将中间体156 (0.94g, 1.372mmol) 和SOCl₂ (99.493μL, 1.372mmol) 在MeOH (20mL, 0.791g/mL, 493.725mmol) 中的溶液进行搅拌并且微波辐射5小时。将溶剂蒸发。将该残余物溶解在DCM中并且在Armen Spot II极性净化系统上使用DCM和MeOH作为洗脱液以起始于10个柱体积的 100%DCM和结束于30个柱体积的20%MeOH和80%DCM的梯度, 经SiO₂柱 (类型GraceReveleris (SRC), 12g, Si40) 进行纯化。将这些包含产物的级分合并并且将该溶剂蒸发产生化合物72 (.HCl) (0.66g, 74%产率)。

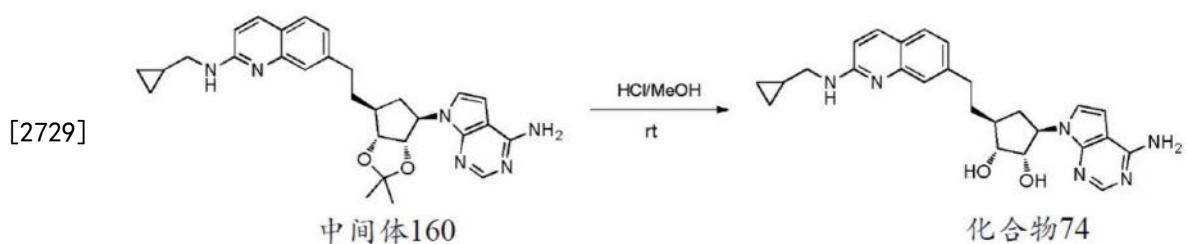
[2724] 下列化合物通过与实例B11类似的反应方案使用适当的起始材料制备的 (表 22)。

[2725] 表22:

化合物	结构	起始材料
73		化合物2
89		化合物1

[2727] 实例B12

[2728] 制备化合物74

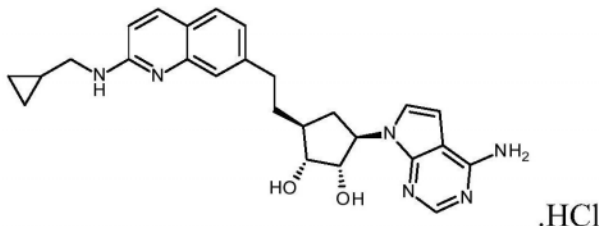


[2730] 向中间体160 (3.45g, 6.9mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液里添加HCl/MeOH (4N, 10mL), 并且将该混合物在室温搅拌1小时。将该混合物冻干以给出通过制备型-HPLC (柱: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80mm10μm, 条件: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v) -ACN, 开始B: 30%, 结束B: 60, 梯度时间 (min): 22, 流速 (ml/min): 120) 进行纯化的粗化合物74级分1。将这些所希望的级分收集并且冻干以给出通过制备型-HPLC (柱Phenomenex Gemini 150*25 mm*10μm, 条件: 梯度水 (0.05% 氢氧化氨v/v) -ACN) 进行进一步纯化的粗化合物74级分2。将这些所希望的级分进行收集并且冻干以给出呈固体状的化合物74 (1383mg, 产率: 43.1%)。

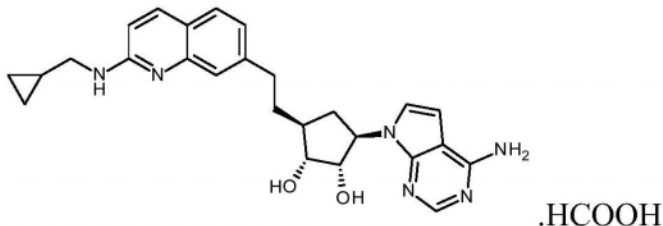
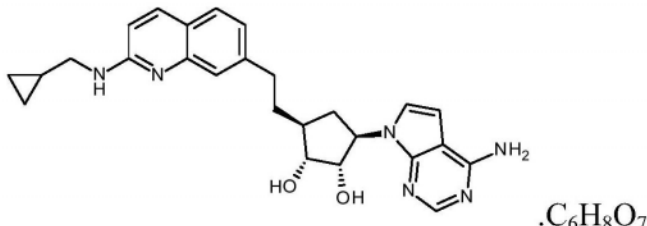
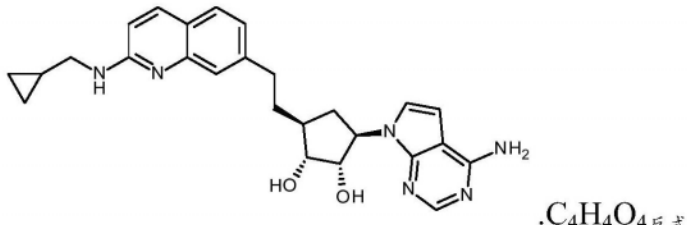
[2731] 化合物74的盐形式是根据现有技术程序制备的, 对于技术人员是已知的 (表 44)。

[2732] 表44:

[2733]

化合物	结构	起始材料
116		化合物74

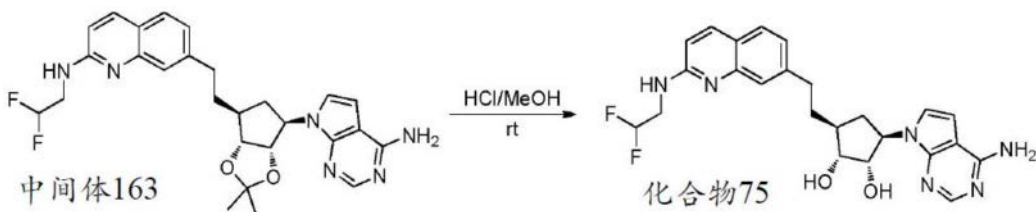
[2734]

化合物	结构	起始材料
117		化合物74
118		化合物74
119		化合物74

[2735] 实例B13

[2736] 制备化合物75

[2737]

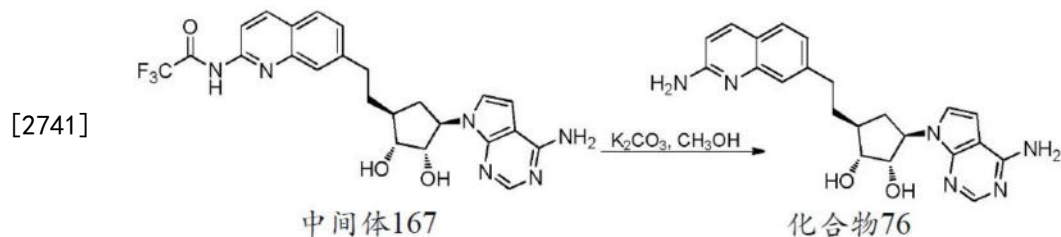


[2738] 将中间体163 (680mg, $\approx 1.04\text{mmol}$) 在MeOH (适量) 中的溶液溶解在HCl/MeOH (4M, 15mL) 中, 并且在室温搅拌2小时。将该混合物用 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 碱化至 $\text{pH} > 7$ 。将该溶液用 H_2O (100mL) 洗涤, 用乙酸乙酯 (150mL x3) 萃取。将这些合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并且在真空中进行浓缩以给出呈棕色固体状的粗产物。将该粗产物通过制备型-HPLC (柱: Waters

Xbridge制备型OBD C18 150x30mm, 5 μ m; 条件: 梯度水 (0.05% 氢氧化氨v/v) - MeOH) 纯化。将这些所希望的级分进行收集并且冻干以给出呈白色固体状的化合物75 (129.8mg, 产率: 26.4%)。

[2739] 实例B14

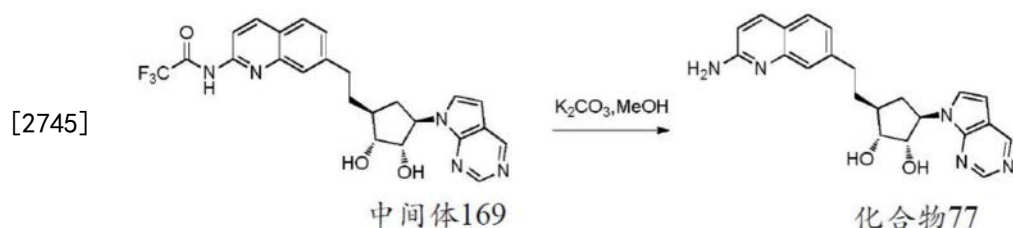
[2740] 制备化合物76



[2742] 将中间体167 (250mg) 和 K_2CO_3 (185.3mg, 1.34mmol) 在MeOH (3ml) 中的混合物在60 $^\circ\text{C}$ 搅拌1h。将该混合物过滤并且在真空下蒸发以得到粗产物。将其通过制备型-HPLC (柱: Waters Xbridge制备型OBD C18 150x30mm, 5 μ m, 条件: 梯度水 (0.05% 氢氧化氨v/v) - MeOH) 进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出呈白色固体状的化合物76 (82.2mg, 45.3% 产率)。

[2743] 实例B15

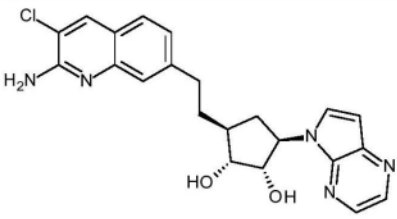
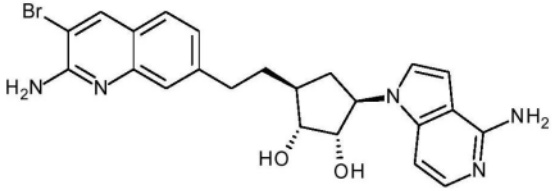
[2744] 制备化合物77



[2746] 将中间体169 (120mg, $\approx 0.185\text{mmol}$) 和 K_2CO_3 (76.40mg, 0.554mmol) 在甲醇 (3ml) 中的混合物在60 $^\circ\text{C}$ 搅拌1h。将该混合物过滤并且在真空下蒸发以得到粗产物。将该粗产物通过制备型-HPLC (柱: Waters Xbridge制备型OBD C18 150x30mm, 5 μ m, 条件: 梯度水 (0.05% 氢氧化氨v/v) - MeOH) 进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出呈白色固体状的化合物77 (21.4mg, 29.4% 产率)。

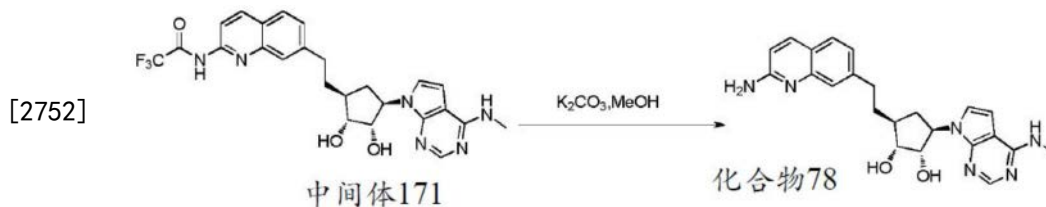
[2747] 下面的化合物是通过与制备化合物77所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备的 (表48)。

[2748] 表48:

化合物	结构	起始材料
250		中间体527
252		中间体535

[2750] 实例B16

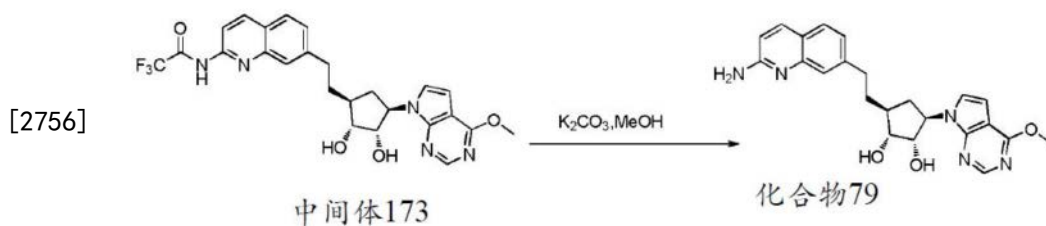
[2751] 制备化合物78



[2753] 将中间体171 (160mg, $\approx 0.273\text{mmol}$) 和 K_2CO_3 (113.073mg, 0.819mmol) 在甲醇 (3ml) 中的混合物在 50°C 搅拌 1h。将该混合物过滤并且在真空下蒸发以得到粗产物。将其通过制备型-HPLC (柱: Waters Xbridge 制备型 OBD C18 150 x30mm, $5\mu\text{m}$, 条件: 梯度水 (0.05% 氢氧化氨 v/v) -MeOH) 进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出呈白色固体状的化合物 78 (87.2mg, 75.3% 产率)。

[2754] 实例B17

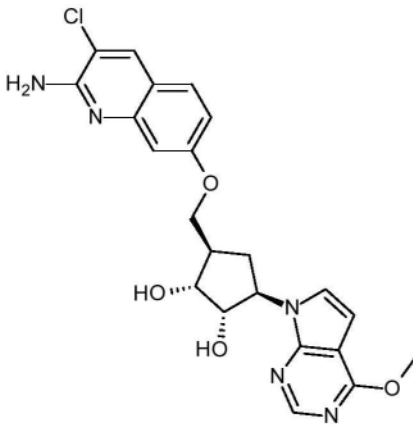
[2755] 制备化合物79



[2757] 将中间体173 (250mg, $\approx 0.241\text{mmol}$) 和 K_2CO_3 (99.6mg, 0.72mmol) 在甲醇 (3ml) 中的混合物在 50°C 搅拌 1h。将该混合物过滤并且在真空下蒸发以得到粗产物。将其通过制备型-HPLC (柱: Waters Xbridge 制备型 OBD C18 150x30 mm, $5\mu\text{m}$, 条件: 梯度水 (0.05% 氢氧化氨 v/v) -MeOH) 进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出呈白色固体状的化合物79 (96.1mg, 94.5% 产率)。

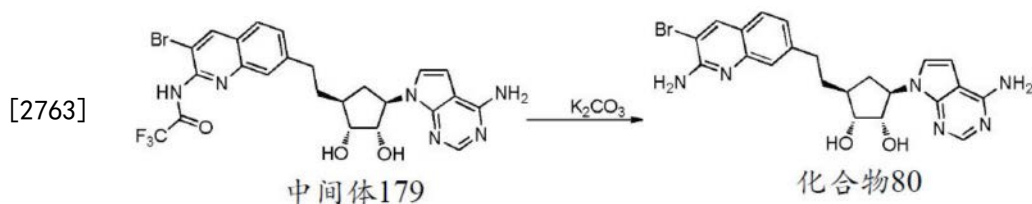
[2758] 下列化合物通过与化合物79类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备的 (表 45)。

[2759] 表45:

化合物	结构	起始材料
228		中间体472

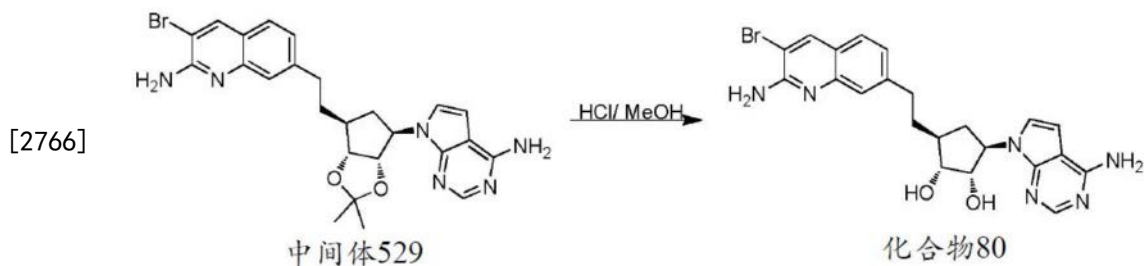
[2761] 实例B18

[2762] 制备化合物80



[2764] 将中间体179 (350mg) 和 K_2CO_3 (102mg, 0.74mmol) 在甲醇 (3mL) 中的混合物在 60℃ 搅拌 1h。将该混合物过滤并且在真空下蒸发以得到粗产物。将该粗产物通过制备型-HPLC (柱: Waters Xbridge 制备型 OBD C18 150x30mm, 5 μ m, 条件: 梯度水 (0.05% 氢氧化氨 v/v) - ACN) 进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且将该溶剂蒸发以给出呈白色固体状的化合物 80 (113.3mg, 94.9% 产率)。

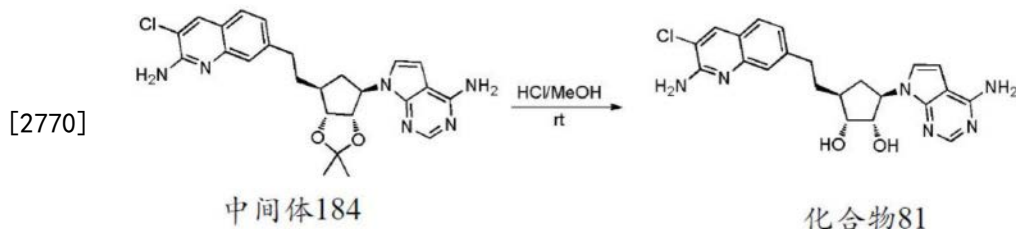
[2765] 化合物80的替代性制备



[2767] 将中间体529 (21g, 40.12mmol) 溶解在 HCl/MeOH (250mL) 中。将混合物在室温下搅拌 2 小时。将该溶剂在真空下进行浓缩。然后添加 H_2O (100mL)。通过逐渐添加 Na_2CO_3 (800mL) 水溶液将 pH 调节至约 9。将该沉淀物过滤以给出粗产物。将该粗产物从 EtOH (250mL) 再结晶以给出呈白色固体状的 11.4g 化合物 80。将再结晶的滤液在真空下进行浓缩。将该残余物添加至 EtOH (50 mL) 中并且回流 3 小时。将该反应冷却并且将沉淀物过滤以给出产物 2.2g 的化合物 80。将第二次再结晶的滤液在真空下进行浓缩以给出另外的 2.2g 的化合物 80。

[2768] 实例B19

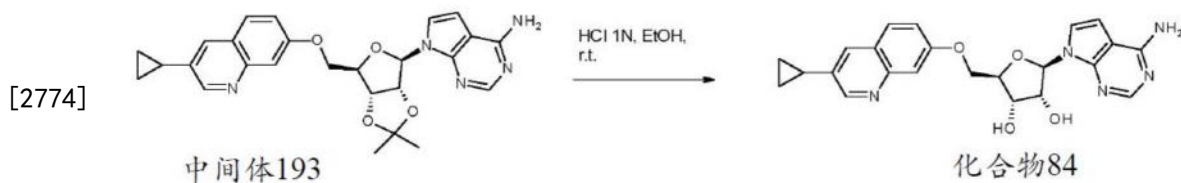
[2769] 制备化合物81



[2771] 将中间体184(800mg, 1.67mmol)和HCl在甲醇(15ml)中的混合物在室温下搅拌2h。将该混合物用 NH_4OH 中和。将该混合物通过EtOAc(20mL x3)萃取。将该有机相蒸发并且将该粗产物通过制备型-HPLC(梯度:水(10mM NH_4HCO_3)-ACN)进行纯化。将该合并的溶剂蒸发以给出呈白色固体状的化合物81(280mg, 38%产率)。

[2772] 实例B20

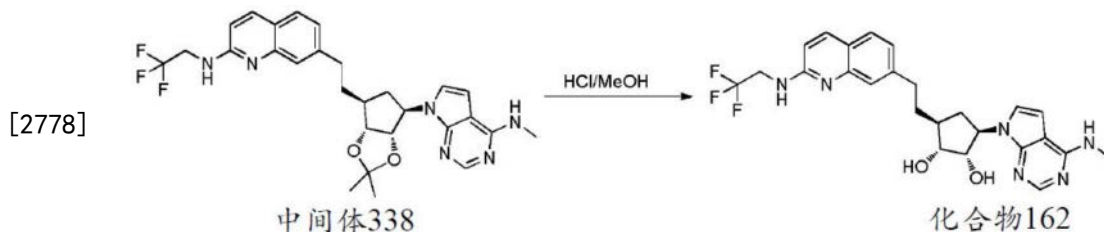
[2773] 制备化合物84



[2775] 将在EtOH(3.5ml)中的中间体193(110mg, 0.23mmol)在室温进行搅拌。逐滴添加HCl 1N(2.3ml, 2.3mmol)。继续搅拌72h。然后将该反应混合物用在水(0.235ml, 3.5mmol)中的 NH_3 28%处理。该产物开始沉淀。将该产物过滤并且用EtOH/ H_2O 比例9至1洗涤并且干燥产生化合物84(90mg, 89%产率)。

[2776] 实例B21

[2777] 制备化合物162

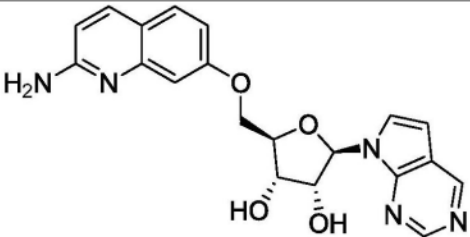
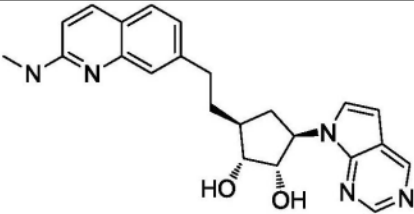
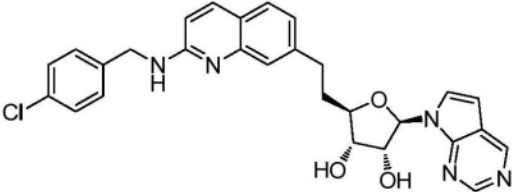


[2779] 将中间体338(520mg, 0.96mmol)在HCl/MeOH(4N, 7mL)和MeOH(2mL)中溶液在室温搅拌1h。将该反应浓缩。将该残余物溶解在 H_2O (3mL)中并且通过 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 水溶液碱化。形成沉淀并且收集。将该固体通过制备型-HPLC:条件A:(水(0.05%氢氧化氨v/v)-B:ACN,开始时B30%结束时B60%)进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且冻干以给出产物(250mg)。将该产物通过制备型-SFC(柱OD(250mm x30mm, 10 μm);条件A:(0.1%氢氧化氨v/v), B:EtOH;开始时35%,结束时B35%;流速(ml/min)60)进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且冻干以给出呈固体状的化合物162(206 mg, 43%产率)。

[2780] 下面的化合物是通过与制备化合物162所使用的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备的(表46)。

[2781] 表46:

[2782]

化合物	结构	起始材料
163		中间体353
164		中间体354
165		中间体355

化合物	结构	起始材料
166		中间体356
167		中间体357
168		中间体358
169		中间体359
170		中间体360
171		中间体361
172		中间体362
173		中间体401
174		中间体402

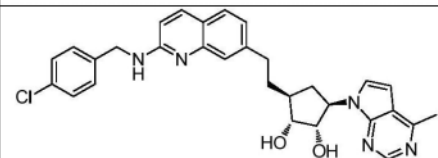
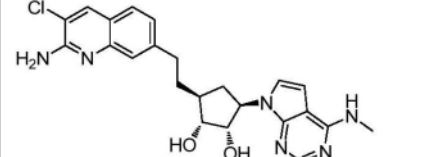
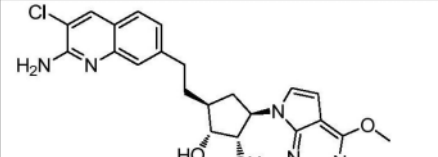
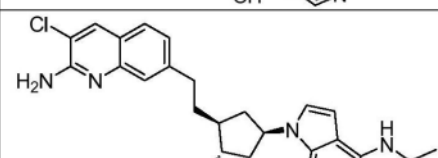
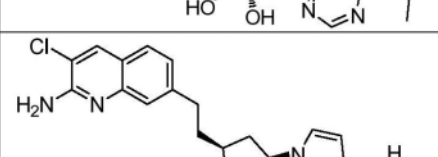
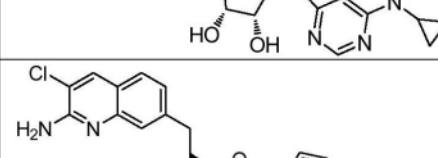
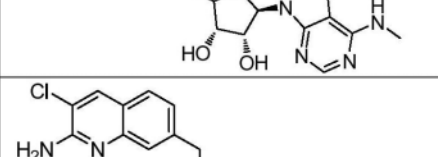
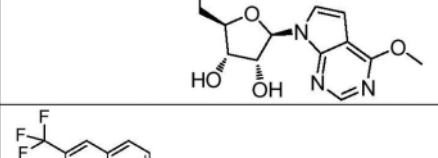
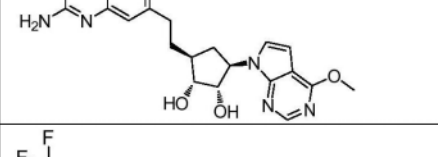
[2783]

化合物	结构	起始材料
175		中间体417
176		中间体377
177		中间体378
178		中间体339
179		中间体340
180		中间体367
181		中间体368
182		中间体369
183		中间体341

[2784]

化合物	结构	起始材料
184		中间体342
185		中间体403
186		中间体343
187		中间体365
188		中间体366
189		中间体404
190		中间体379
191		中间体375
192		中间体380

[2785]

化合物	结构	起始材料
193		中间体381
194		中间体344
195		中间体371
196		中间体345
197		中间体346
198		中间体347
199		中间体372
200		中间体373
201		中间体348

[2786]

化合物	结构	起始材料
202		中间体349
203		中间体350
204		中间体374
205		中间体376
206		中间体351
208		中间体385
209		中间体405
210		中间体375
225		中间体465

[2787]

化合物	结构	起始材料
226		中间体467
227		中间体470
229		中间体474
230		中间体475
231		中间体476
232		中间体479
233		中间体480
234		中间体481

[2788]

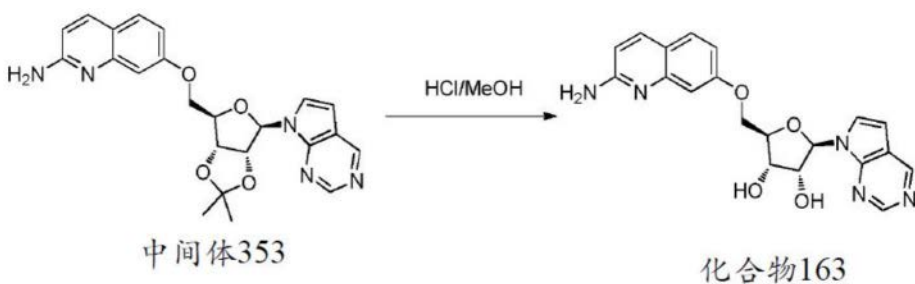
[2789]

化合物	结构	起始材料
235		中间体483
237		中间体486
238		中间体489
239		中间体492

[2790] 实例B22

[2791] 制备化合物163

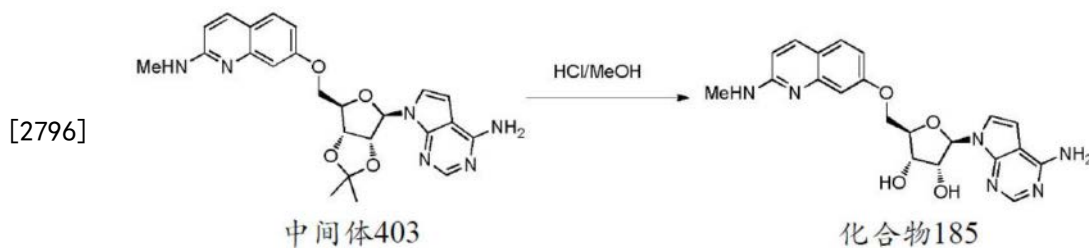
[2792]



[2793] 将中间体353 (260mg, 0.49mmol) 在HCl/MeOH (4N, 1mL) 和MeOH (1mL) 中的混合物在室温搅拌1h。将该反应浓缩。将该残余物通过NH₃·H₂O碱化至 pH>8。将该残余物通过HPLC: 柱: Gemini 150x25mm5μm; 条件: A: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v), B: MeCN; 在开始时: A (89%) 和 B (11%), 在结束时: A (59%) 和 B (41%); 梯度时间 (min) 10; 100% B 保留时间 (min) 2; 流速 (ml/min) 25 进行纯化。将所希望的部分收集并且浓缩。将该残余物冻干以给出呈固体状的化合物163 (93.4mg, 48.6% 产率)。

[2794] 实例B23

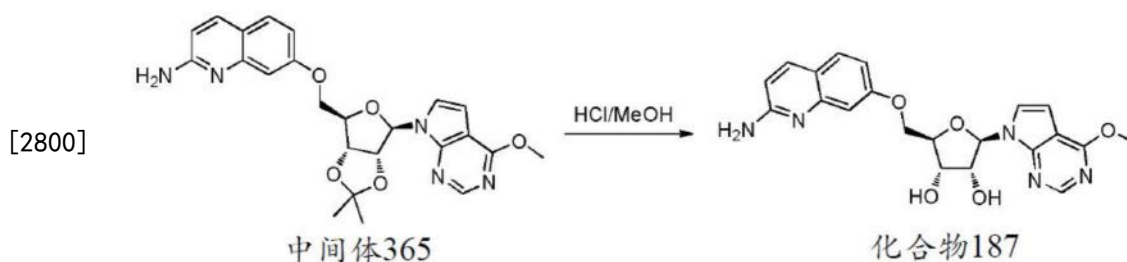
[2795] 制备化合物185



[2797] 将中间体403 (600mg, 1.28mmol) 在HCl/MeOH (4N, 2.7mL) 和MeOH (1 mL) 中的溶液在室温搅拌4h。将该反应浓缩。将该残余物通过NH₃·H₂O碱化至pH>8。形成沉淀并且通过过滤收集。将该沉淀物用水和MTBE洗涤。将该沉淀物冻干以给出呈固体状的化合物185 (345mg, 61%产率)。

[2798] 实例B24

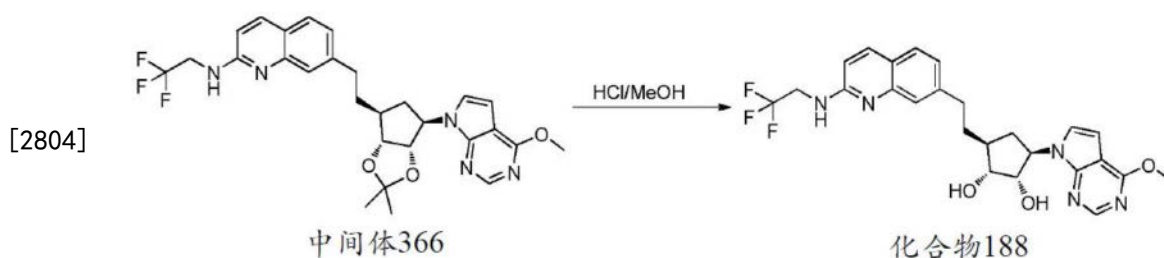
[2799] 制备化合物187



[2801] 将中间体365 (250mg, 0.54mmol) 在HCl/MeOH (4N, 1.52mL) 和MeOH (1 mL) 中的溶液在室温搅拌1h。将该反应浓缩。将该残余物通过NH₃·H₂O碱化至pH>8并且浓缩。将该残余物通过HPLC: 柱: Gemini 150x25mm, 5μm; 条件: A: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v), B: ACN; 在开始时: A (89%) 和B (11%), 在结束时: A (59%) 和B (41%); 梯度时间 (min) 10; 100%B保留时间 (min) 2; 流速 (ml/min) 25进行纯化。将所希望的部分收集并且浓缩。将该残余物冻干以给出呈固体状的化合物187 (29.4mg, 13%产率)。

[2802] 实例B25

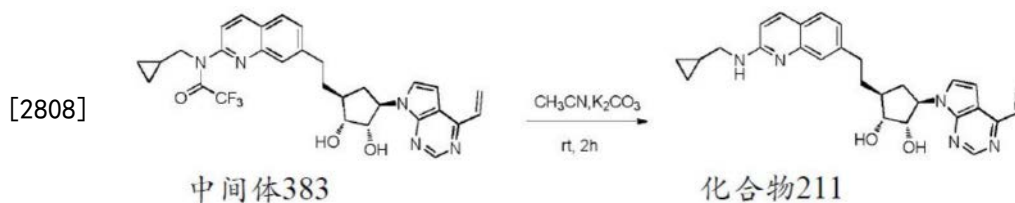
[2803] 制备化合物188



[2805] 将中间体366 (410mg, 0.76mmol) 在HCl/MeOH (4N, 7mL) 和MeOH (2mL) 中溶液在室温搅拌1h。将该反应浓缩。将该残余物溶解在H₂O (3mL) 中并且通过NH₃·H₂O水溶液碱化。形成沉淀并且收集。将该固体通过制备型-HPLC (Phenomenex Gemini 150x25mm, 10μm; 条件: A: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v), B: ACN; 在开始时: A (70%) 和B (30%), 在结束时: A (40%) 和B (60%); 梯度时间 (min) 10; 100%B保留时间 (min) 3; 流速 (ml/min) 25进行纯化。将这些所希望的级分进行收集并且冻干以给出呈固体状的化合物188 (131.3mg, 34.5%)。

[2806] 实例B26

[2807] 制备化合物211



[2809] 将碳酸钾(155mg, 1.1mmol)添加至在CH₃CN(10ml)中的中间体383(0.3 g, 0.376mmol)中。将该混合物在室温搅拌3h。将该混合物在真空下蒸发。将该残余物通过制备型-HPLC(柱:Waters Xbridge制备型OBD C18 150x30 mm, 5μm; 条件:水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN, 开始:B35%, 结束:B65%, 梯度时间(min):10, 100%B保留时间(min):3, 流速(ml/min):25)进行纯化。将合并的溶剂蒸发以给出呈白色固体状的产物。将该产物通过SFC分离(柱:0J(250mm x30mm, 10um), 条件;A:(0.1%氢氧化氨v/v)-B:EtOH, 开始:B50%, 结束:B50%, 流速(ml/min):80)进行纯化。将合并的溶剂蒸发以给出呈白色固体状的化合物211(76mg, 产率:39%)。

[2810] 实例B27

[2811] 制备化合物253

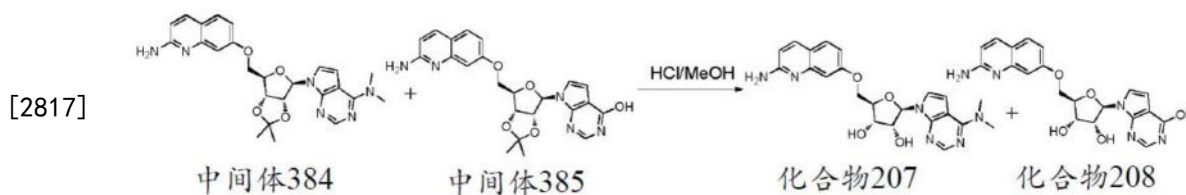
[2812] 化合物253是通过与A78(步骤1)中所描述的中间体382所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备的(表41)。

[2813] 表41:

化合物	结构	起始材料
253		化合物2

[2815] 实例B28

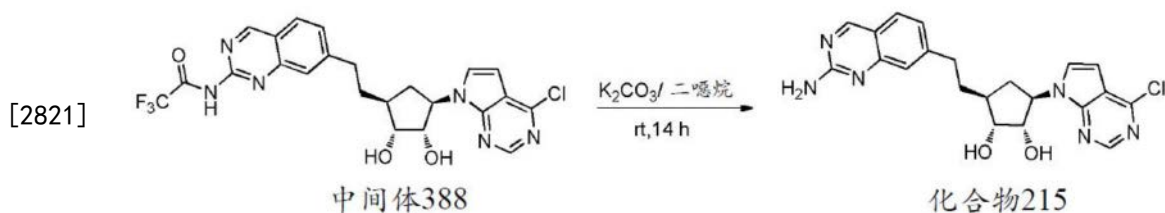
[2816] 化合物207和208的制备



[2818] 将HCl/MeOH(1mL, 4mol/L)添加至中间体384和中间体385(200mg)在 MeOH(1mL)中的混合物中并且在室温搅拌30min。将该反应混合物逐滴添加至NH₃·H₂O(2mL)水溶液里并且在真空下浓缩至干燥以给出该粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相层析经柱: Phenomenex Gemin 150x25mm10 μm; 条件:A:水(0.05%氢氧化氨v/v), B:MeCN; 在开始时:A(85%) 和B(15%), 在结束时:A:(55%) 和B(45%)进行纯化。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂在真空下蒸发。将该残余物冻干以给出呈白色固体状的化合物207(32mg)和化合物208(41mg)。

[2819] 实例B29

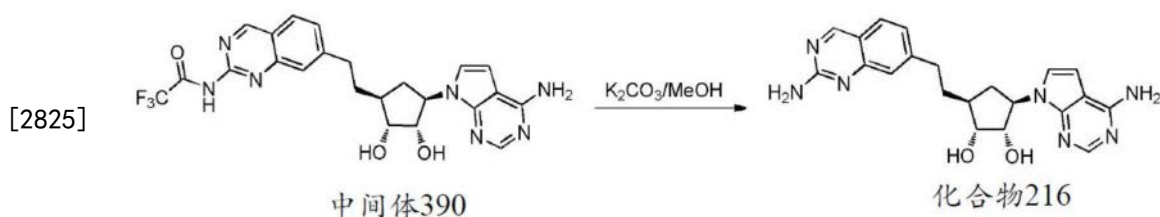
[2820] 制备化合物215



[2822] 将中间体388 (1g, 0.67mmol) 和 K_2CO_3 (1g, 7.25mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 和二噁烷 (10mL) 中的混合物在50℃搅拌2小时。将该混合物过滤并且将该滤液浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型-HPLC (梯度洗脱: 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$, 在 CH_3OH 中/0.05% $NH_3 \cdot H_2O$, 在 H_2O 中; 柱: Kromasil 150x25mm, 10 μm) 进行纯化以得到呈白色固体状的化合物215 (102mg, 34%产率)。

[2823] 实例B30

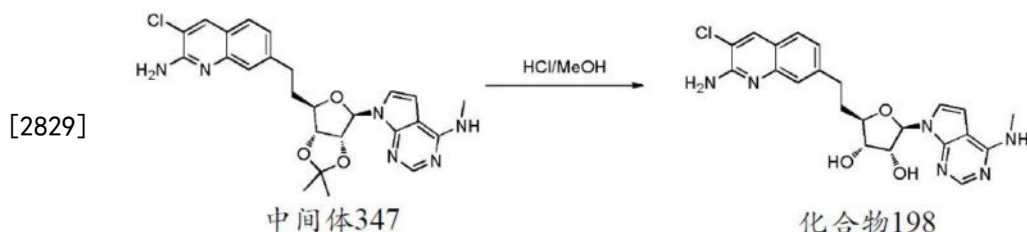
[2824] 制备化合物216



[2826] 将中间体390 (300mg, 0.60mmol) 和 K_2CO_3 (0.25g, 1.80mmol) 在甲醇 (10 mL) 中的混合物在50℃搅拌2小时。将该混合物过滤并且浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型-HPLC (梯度洗脱: 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$, 在 CH_3OH 中/0.05% $NH_3 \cdot H_2O$, 在 H_2O 中; 柱: Kromasil 150x25mm, 10 μm) 进行纯化以得到呈白色固体状的化合物216 (37.9mg, 15.5%产率)。

[2827] 实例B31

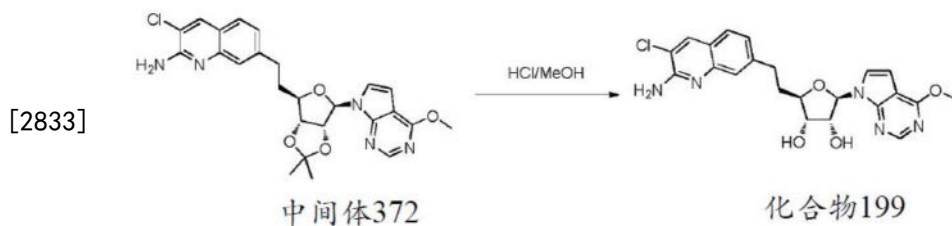
[2828] 制备化合物198



[2830] 将中间体347 (1.2g, 2.42mmol) 在HCl/MeOH (20mL, 4M) 中的混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂在真空下进行浓缩。然后添加 H_2O (50mL) 并且通过逐渐添加固体 $NaHCO_3$ 将该pH调节至9。将该固体过滤并且用 H_2O (100mL x 6) 洗涤, 用甲醇 (100mL x 2) 和二异丙基醚 (100mL x 2) 洗涤。将该滤饼在真空下干燥以给出呈白色固体状的化合物198 (273.7mg, 24%产率)。

[2831] 实例B32

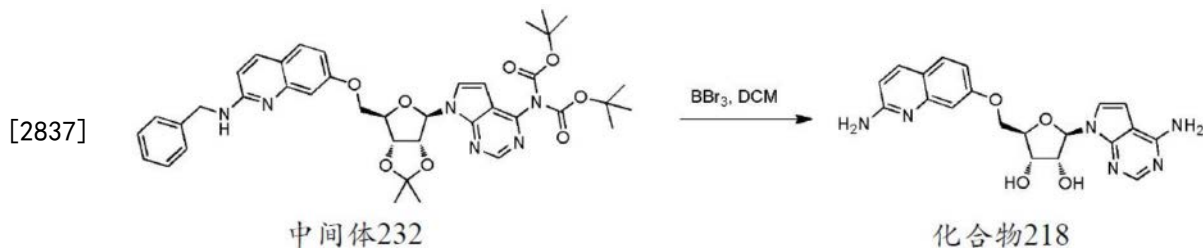
[2832] 制备化合物199



[2834] 将中间体372 (510mg, 0.824mmol) 在HCl/MeOH (10mL, 4M) 中的混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂在真空下进行浓缩。然后添加H₂O (50ml) 并且通过逐渐添加固体NaHCO₃将该pH调节至9。然后添加乙酸乙酯 (50mL)。将该有机层分离并且将该水相用乙酸乙酯 (50mL x2) 萃取。将该合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在真空下进行浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型-HPLC (柱: Waters Xbridge制备型OBD C18 150x30mm, 5μm, 条件: A: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v) -B: ACN, 开始: B13%, 结束: B43%, 梯度时间 (min): 10, 100%B保留时间 (min): 3, 流速 (ml/min): 25) 进行纯化以得到呈白色固体状的化合物199 (84.7mg, 22% 产率)。

[2835] 实例B33

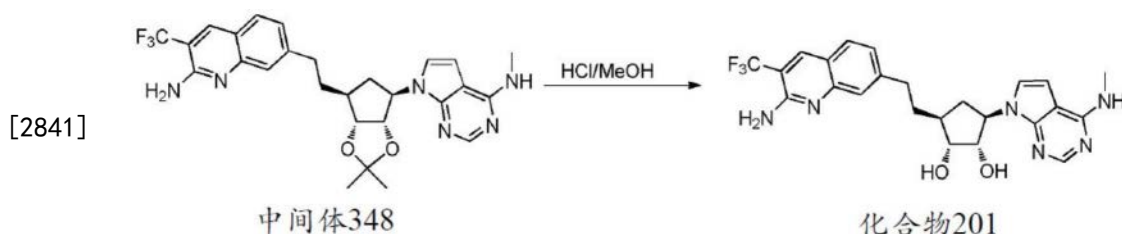
[2836] 制备化合物218



[2838] 在-78℃在N₂下向中间体232 (500mg, 0.677mmol, 1.0当量) 在DCM (15mL) 中的溶液里添加BBr₃ (0.64mL, 6.77mmol, 10.0当量)。将得到的混合物在20℃搅拌过夜。将该固体过滤, 用CH₂Cl₂清洗并收集以给出粗产物。将该残余物用水研磨, 并且通过逐渐添加固体K₂CO₃将pH调节至约8。将所得固体通过用水 (20mL x5) 清洗的漏斗过滤并且进行收集。将该残余物通过制备型-HPLC (HPLC条件: A: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v) -B: ACN; 柱: Gemini 150x25mm, 5μm; 开始B: 9%, 结束B: 39%) 以得到呈白色固体状的产物化合物218 (79 mg, 0.193mmol, 29% 产率)。

[2839] 实例B34

[2840] 制备化合物201

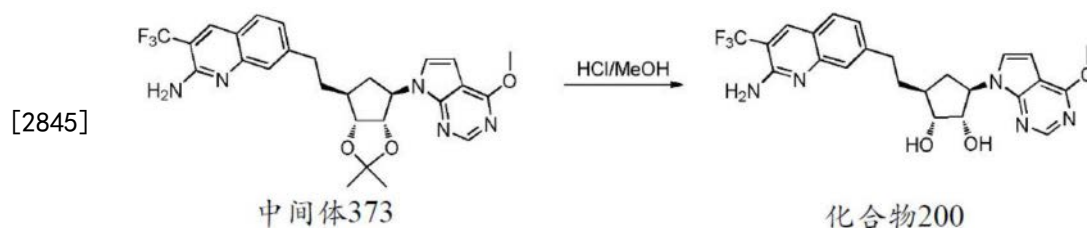


[2842] 将中间体348 (450mg, 0.855mmol) 溶解在MeOH (15mL) 中, 添加HCl/MeOH (4N, 15mL)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。将该溶剂通过蒸发去除。将该残余物用EtOAc (100mL) 和饱和Na₃CO₃ (30mL) 研磨。将该有机层分离并且通过盐水 (30mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。将该残余物通过制备型HPLC (Waters Xbridge制备型OBD C18

150x30mm5 μ m, 条件:A:水(0.05% NH₄OHv/v)-B:ACN, 流速:25ml/min, 梯度从B35%至B65%)进行纯化以得到呈白色固体状的化合物201(148mg, 35%产率)。

[2843] 实例B35

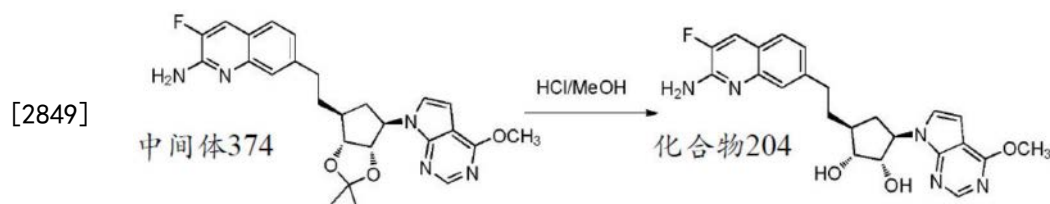
[2844] 制备化合物200



[2846] 将中间体373(340mg, 0.595mmol)溶解在MeOH(50mL)中并且添加4N HCl/MeOH(10mL)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。将该溶剂通过蒸发去除。将该残余物用EtOAc(100mL)和饱和Na₂CO₃(30mL)研磨,将该分离的有机层通过盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将该残余物通过制备型HPLC(Waters Xbridge制备型OBD C18 150x30mm5 μ m, 条件:A:水(0.05% NH₄OHv/v)-B:ACN, 流速:25ml/min, 梯度从B35%至B65%)进行纯化以得到呈白色固体状的化合物200(135mg, 46%产率)。

[2847] 实例B36

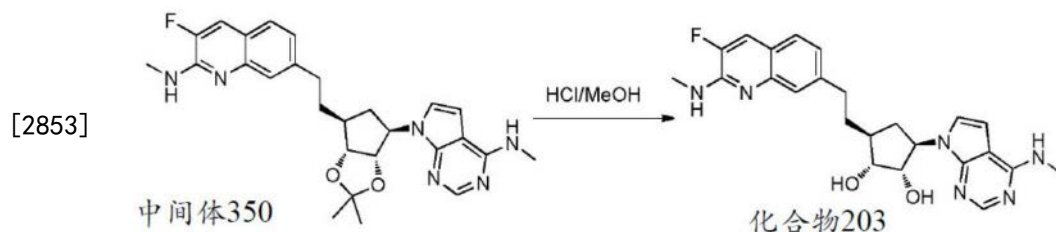
[2848] 制备化合物204



[2850] 将中间体374(350mg, 0.73mmol)在HCl/MeOH(4M, 10mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将该混合物用NH₃·H₂O(20mL)碱化至pH>7。将该溶液用水(60mL)洗涤并且用EtOAc(80mL x3)萃取。将这些合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤在真空下进行浓缩以给出呈棕色固体状的粗产物。将该粗产物通过HPLC(柱:Waters Xbridge制备型OBD C18 150x 30mm5 μ m; 条件:A:(0.05% 氢氧化氨v/v)-B:ACN; 开始B:25%; 结束 B:55%; 梯度时间(min):10; 100%B保留时间(min):3; 流速(ml/min):25)进行纯化以给出呈白色固体状的化合物204(102.9mg, 32%产率)。

[2851] 实例B37

[2852] 制备化合物203

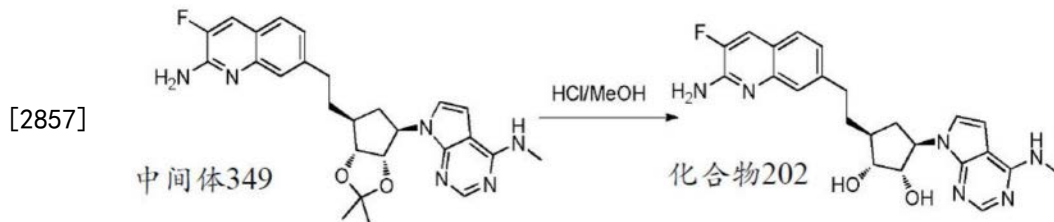


[2854] 将中间体350(300mg, 0.61mmol)在HCl/CH₃OH(4mol/L, 10mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将该混合物用NH₃·H₂O(8mL)碱化至pH>7。将该溶液用水(100mL)处理并且用乙酸乙酯(150mL x3)萃取。将这些合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并且在真空

下进行浓缩以给出呈棕色固体状的粗产物。将该粗产物通过HPLC(柱:Waters Xbridge制备型 OBD C18 150x30mm,5 μ m;条件;A:水(0.05%氢氧化氨v/v)-B:ACN;开始B:25%;结束B:55%;梯度时间(min):10;100%B保留时间(min):3;流速(ml/min):25)进行纯化以给出呈白色固体状的化合物203(129.8mg,47%产率)。

[2855] 实例B38

[2856] 制备化合物202



[2858] 将中间体349(350mg,0.734mmol)在HCl/CH₃OH(4M,10mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将该混合物用NH₃·H₂O(10mL)碱化至pH>7。将该溶液用水(100mL)洗涤并且用乙酸乙酯(150mL x3)萃取。将这些合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并且在真空下进行浓缩以给出呈棕色固体状的粗产物。将该粗产物通过HPLC进行纯化以给出呈白色固体状的化合物202(149mg,46%产率)。

[2859] 实例B39

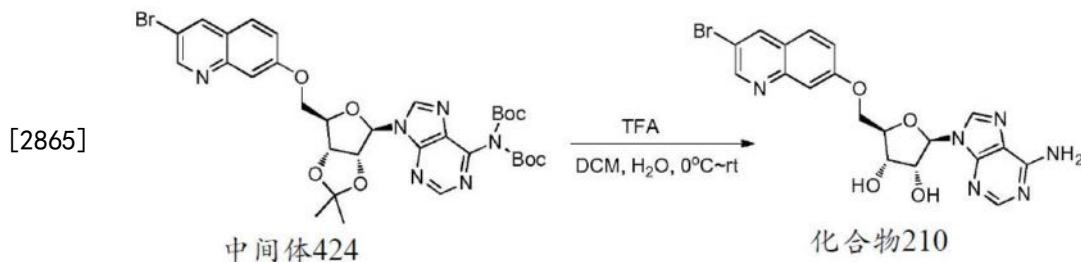
[2860] 制备化合物219



[2862] 在N₂下在0℃,向中间体422(600mg,0.80mmol)在DCM(11mL)中的溶液逐滴添加TFA(12mL,163mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌30分钟,然后添加H₂O(3mL)。将该反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下将溶剂去除。将该残余物溶解在水(30mL)中并且将该pH调节至8并且然后过滤。将该固体收集,在真空下干燥以给出呈白色固体状的化合物219(326mg,86.5%产率)。

[2863] 实例B40

[2864] 制备化合物220

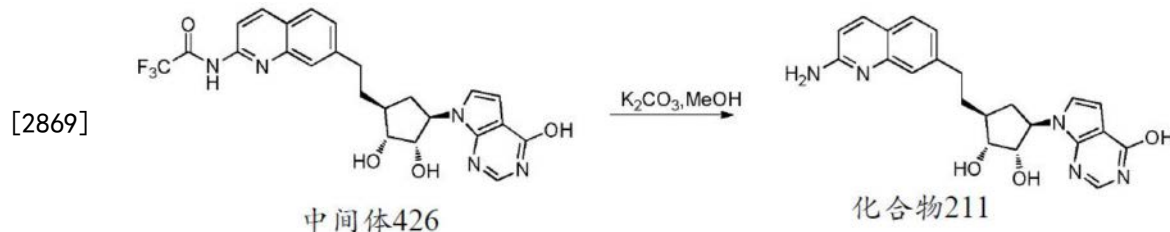


[2866] 在N₂下在0℃,向中间体424(1g,1.20mmol)在DCM(10mL)中的溶液逐滴添加TFA(10mL,135mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌30分钟,然后添加H₂O(3mL)。在室温下将反应

混合物搅拌4小时。在真空下将溶剂去除。将该残余物溶解在MeOH(10ml)中并且调节pH至8, 然后过滤并且将该滤液浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过HPLC柱:DuraShell 150x25mm, 5 μ m; 条件:A:水(0.05%NH₄OHv/v), B:MeOH; 开始:A(60%)和B(40%), 结束:A(30%)和B(70%); 梯度时间(min)10; 100%B保留时间(min)3; 流速(ml/min)25进行纯化以给出呈白色固体状的化合物220(106mg, 19%产率)。

[2867] 实例B42

[2868] 制备化合物221

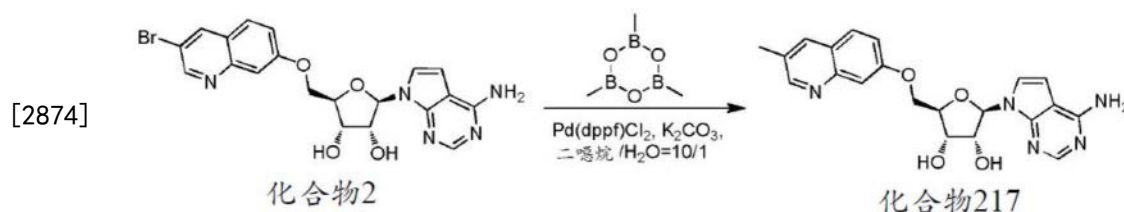


[2870] 将中间体426(150mg, 0.123mmol)和碳酸钾(51mg, 0.369mmol)在甲醇(3ml)中的混合物在60℃搅拌1h。将该混合物过滤并且将该滤液在真空下蒸发以得到呈固体状的粗产物。将残余物通过制备型-HPLC(柱:Waters Xbridge 制备型OBD C18 150x30mm, 5 μ m, 条件; A:水(0.05%氢氧化氨v/v)-B:ACN, 开始时:B13%, 结束时:B43%, 梯度时间(min):10, 100%B保留时间(min):3, 流速(ml/min):25)进行纯化。将合并溶剂蒸发以给出呈白色固体状的化合物221(39mg)。

[2871] C.化合物的转化

[2872] 实例C1

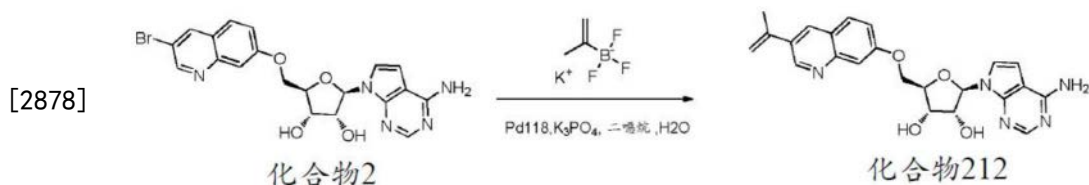
[2873] 制备化合物217



[2875] 向化合物2(1.6g, 2.88mmol, 1.0当量), 2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三环己硼烷(0.72g, 5.76mmol, 2.0当量)和K₂CO₃(0.796g, 5.76mmol, 2.0当量)在二噁烷/H₂O比例10/1(30mL)中的溶液添加Pd(dppf)Cl₂(210mg, 0.288 mmol, 0.1当量)。将所得混合物在90℃在N₂下搅拌16小时。将所得固体过滤。将该滤液浓缩。将该残余物用水(30ml)研磨, 并且添加DCM(30ml)。从该反应中沉淀出固体。将所得固体过滤以给出粗产物。将该残余物柱层析(梯度:石油醚/乙酸乙酯/MeOH比例20/1/0至0/20/1)进行纯化。将这些产物级分收集并且将该溶剂蒸发以给出呈固体状的产物。将该产物通过制备型-HPLC(HPLC条件:A:水(0.05%氢氧化氨v/v)-B:ACN; 柱:Gemini 150x25mm, 5 μ m; 开始B:15%, 结束B:45%)进行纯化以得到呈白色固体状的化合物217(300mg, 0.73mmol, 25%产率)。

[2876] 实例C2

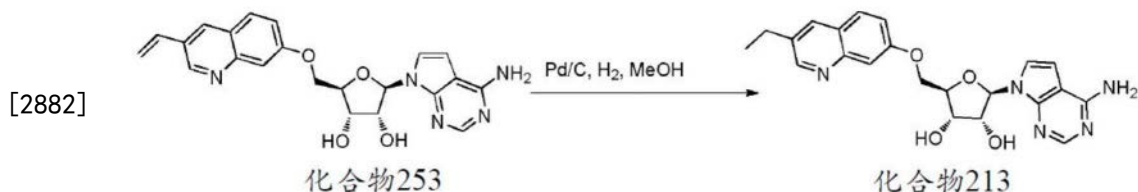
[2877] 制备化合物212



[2879] 在室温向化合物2 (1g, 1.8mmol) 在二噁烷 (40ml) 和H₂O (10ml) 中的溶液里添加异丙基三氟硼酸盐 (319mg, 2.16mmol) 和K₃PO₄ (764mg, 3.6 mmol)。将1,1'-双(二-叔-丁基膦)二茂铁二氯化钯 (58mg, 0.09mmol) 在氮气气氛下添加至上述溶液里。将该反应混合物在80℃在氮气气氛下搅拌过夜。将该混合物用乙酸乙酯萃取, 将这些有机层合并并且浓缩以给出粗产物。将粗产物通过制备型-HPLC (梯度洗脱: 0.05% NH₃·H₂O, 在CH₃CN中/0.05% NH₃·H₂O, 在H₂O中; 柱: DuraShell 150x25mm, 5μm) 进行纯化。将合并的溶剂蒸发以给出所希望的呈白色固体状的产物 (300mg, 产率35%)。将100mg 该产物通过SFC分离 (AD (250mm x30mm, 10μm)) 进行纯化。将合并的溶剂在真空下蒸发以给出所希望的产物、呈白色固体状的化合物212 (71.9mg)。

[2880] 实例C3

[2881] 制备化合物213



[2883] 将Pd/C (20mg) 添加至将化合物253 (200mg, 0.429mmol) 在MeOH (20ml) 中的混合物中。将该混合物在25℃在H₂气氛下氢化24h。将该混合物过滤并且在真空下蒸发以得到粗产物。将该粗产物通过制备型-HPLC (梯度洗脱: 0.05% NH₃·H₂O, 在CH₃CN中/0.05% NH₃·H₂O, 在H₂O中; 柱: Waters Xbridge制备型 OBD C18 150x30mm, 5mm) 进行纯化。将该合并的溶剂蒸发以给出呈白色固体状的化合物213 (132mg, 产率73%)。

[2884] 下列化合物是通过与制备化合物213所使用的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备的 (表47)。

[2885] 表47:

化合物	结构	起始材料
[2886] 214		化合物212

[2887] 分析部分

[2888] NMR

[2889] 对于许多化合物来说, 将¹H NMR光谱在以360MHz操作的Bruker DPX-360上, 在以600MHz操作的Bruker Avance 600上, 在以400MHz操作的Bruker Avance 400上, 或者在以400MHz操作的Varian 400MR上进行记录。使用氯仿-d (氘化的氯仿, CDCl₃), 甲醇-d₄或DMSO-d₆ (氘化的DMSO, 二甲基 -d₆亚砜) 作为溶剂。化学位移 (δ) 被报道为相对于四甲基硅烷

(TMS) (将其用作内标) 的百万分率 (ppm)。

[2890] 化合物217: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.44 (s, 3H) 4.21-4.34 (m, 3 H) 4.34-4.43 (m, 1H) 4.50 (q, J=5.7Hz, 1H) 5.37 (d, J=5.0Hz, 1H) 5.44 (d, J=6.3Hz, 1H) 6.17 (d, J=5.5Hz, 1H) 6.61 (d, J=3.8Hz, 1H) 7.01 (br s, 2H) 7.27 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H) 7.37 (d, J=3.8Hz, 1H) 7.41 (d, J=2.3Hz, 1H) 7.81 (d, J=9.0Hz, 1H) 8.05 (br s, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.70 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[2891] 化合物218: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.14-4.34 (m, 4H) 4.48 (q, J=5.7Hz, 1H) 5.36 (d, J=5.0Hz, 1H) 5.44 (d, J=6.3Hz, 1H) 6.15 (d, J=5.5Hz, 1 H) 6.33 (br s, 2H) 6.58 (d, J=8.8Hz, 1H) 6.61 (d, J=3.8Hz, 1H) 6.83 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H) 6.91 (d, J=2.3Hz, 1H) 7.02 (br s, 2H) 7.35 (d, J=3.8Hz, 1H) 7.53 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.79 (d, J=8.8Hz, 1H) 8.07 (s, 1H)。

[2892] 化合物74: ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.24-0.27 (m, 2H) 0.45-0.48 (m, 2H) 1.08-1.14 (m, 1H) 1.52 (dt, J=12.4, 10.3Hz, 1H) 1.67-1.74 (m, 1H) 1.84-1.92 (m, 1H) 1.96 (ddt, J=13.0, 9.3, 6.4, 6.4Hz, 1H) 2.25 (dt, J=12.7, 7.9 Hz, 1H) 2.65-2.72 (m, 1H) 2.72-2.79 (m, 1H) 3.26 (dd, J=6.5, 5.6Hz, 2H) 3.75 (q, J=4.9Hz, 1H) 4.21 (dt, J=7.6, 6.2Hz, 1H) 4.63 (d, J=4.8Hz, 1H) 4.77 (d, J=6.3Hz, 1H) 4.81 (dt, J=10.5, 8.0Hz, 1H) 6.55 (d, J=3.5Hz, 1H) 6.72 (d, J=8.9 Hz, 1H) 6.91 (br s, 2H) 6.99-7.03 (m, 2H) 7.26 (d, J=3.5Hz, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.50 (d, J=8.1Hz, 1H) 7.76 (d, J=8.8Hz, 1H) 8.04 (s, 1H)。

[2893] 化合物129: ^1H NMR (360MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.53 (dt, J=12.3, 10.2Hz, 1H) 1.69-1.81 (m, 1H) 1.82-1.93 (m, 1H) 1.95-2.05 (m, 1H) 2.25 (dt, J=12.4, 7.9Hz, 1H) 2.78-2.93 (m, 2H) 3.76 (q, J=5.0Hz, 1H) 4.21 (q, J=5.9Hz, 1H) 4.66 (d, J=4.8Hz, 1H) 4.73-4.86 (m, 2H) 6.55 (d, J=3.3Hz, 1H) 6.95 (br s, 2H) 7.27 (d, J=3.7Hz, 1H) 7.59 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.68 (d, J=2.2Hz, 1H) 8.91 (d, J=2.6Hz, 1H)。

[2894] 化合物130: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.22-4.39 (m, 3H) 4.59 (q, J=5.0Hz, 1H) 5.49 (br d, J=4.5Hz, 1H) 5.60 (d, J=6.0Hz, 1H) 6.29 (d, J=5.5Hz, 1H) 6.64 (m, J=9.0Hz, 2H) 6.78 (d, J=3.8Hz, 1H) 6.90 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H) 6.97 (d, J=1.5Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.5Hz, 1H) 7.87 (d, J=9.0Hz, 1H) 7.97 (d, J=4.0Hz, 1H) 8.69 (s, 1H)。

[2895] 化合物176: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 2.32-2.45 (m, 1H) 2.48-2.62 (m, 1H) 2.65-2.83 (m, 2H) 3.01-3.12 (m, 1H) 3.45 (s, 3H) 3.49-3.63 (m, 2H) 3.69 (d, J=4.8Hz, 3H) 4.53-4.61 (m, 1H) 5.05-5.11 (m, 1H) 5.51 (d, J=4.8Hz, 1H) 5.60 (d, J=6.3Hz, 1H) 5.70-5.81 (m, 1H) 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=3.8Hz, 1H) 7.73 (br q, J=5.0Hz, 1H) 7.84 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H) 8.17 (br s, 1 H) 8.32 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.53 (d, J=3.5Hz, 1H) 8.58 (d, J=8.8Hz, 1H) 9.43 (s, 1 H)。

[2896] 化合物80: ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50-1.56 (m, 1H) 1.68-1.75 (m, 1H) 1.85-1.92 (m, 1H) 1.96 (ddt, J=13.0, 9.0, 6.5, 6.5Hz, 1H) 2.25 (dt, J=12.7, 7.9Hz, 1H) 2.69-2.80 (m, 2H) 3.76 (br t, J=4.7Hz, 1H) 4.21 (dd, J=7.6, 6.0Hz, 1H) 4.57 (br s, 1H) 4.72 (br s, 1H) 4.80 (dt, J=10.5, 7.9Hz, 1H) 6.50 (br s, 2H) 6.59 (d, J=3.5Hz, 1H) 7.07 (br s, 2H) 7.12 (dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H) 7.29 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.58 (d, J=8.1Hz,

1H) 8.07 (s, 1H) 8.31 (s, 1H)。

[2897] 化合物185: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 2.96 (br d, $J=3.5\text{Hz}$, 3H) 4.16-4.36 (m, 4H) 4.44-4.55 (m, 1H) 5.38 (br d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H) 5.47 (br d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H) 6.16 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H) 6.63 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H) 6.70 (br d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H) 6.89-6.97 (m, 1H) 7.05-7.23 (m, 3H) 7.37 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 7.63 (br d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H) 7.84-7.95 (m, 1H) 8.09 (s, 1H)。

[2898] 化合物75: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.45-1.59 (m, 1H) 1.65-1.77 (m, 1H) 1.83-2.02 (m, 2H) 2.25 (dt, $J=12.5, 7.9\text{Hz}$, 1H) 2.63-2.83 (m, 2H) 3.72-3.89 (m, 3H) 4.16-4.24 (m, 1H) 4.64 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 4.77 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H) 4.79-4.84 (m, 1H) 6.22 (tt, $J=56.7, 4.1\text{Hz}$, 1H) 6.54 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 6.78 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 6.91 (br s, 2H) 7.09 (dd, $J=8.2, 1.6\text{Hz}$, 1H) 7.26 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 7.36 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H) 7.40 (br s, 1H) 7.57 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 8.03 (s, 1H)。

[2899] 化合物81: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.42-1.60 (m, 1H) 1.62-1.77 (m, 1H) 1.81-2.00 (m, 2H) 2.24 (dt, $J=12.7, 7.8\text{Hz}$, 1H) 2.64-2.83 (m, 2H) 3.70-3.79 (m, 1H) 4.16-4.25 (m, 1H) 4.62 (br d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H) 4.71-4.87 (m, 2H) 6.54 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 6.65 (br s, 2H) 6.90 (br s, 2H) 7.12 (br d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) 7.25 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.58 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.14 (s, 1H)。

[2900] 化合物151: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.45-1.57 (m, 1H) 1.62-1.77 (m, 1H) 1.82-2.01 (m, 2H) 2.25 (dt, $J=12.4, 7.9\text{Hz}$, 1H) 2.65-2.82 (m, 2H) 3.75 (q, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 4.20 (dt, $J=7.6, 6.2\text{Hz}$, 1H) 4.26-4.39 (m, 2H) 4.64 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 4.73-4.87 (m, 2H) 6.54 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 6.82 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 6.91 (br s, 2H) 7.12 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H) 7.26 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.54 (br t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.91 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H) 8.03 (s, 1H)。

[2901] 化合物152: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.39-0.62 (m, 2H) 0.67-0.84 (m, 2H) 1.46-1.62 (m, 1H) 1.64-1.78 (m, 1H) 1.82-2.02 (m, 2H) 2.25 (dt, $J=12.6, 8.0\text{Hz}$, 1H) 2.63-2.83 (m, 3H) 3.70-3.79 (m, 1H) 4.15-4.25 (m, 1H) 4.63 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H) 4.73-4.86 (m, 2H) 6.54 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 6.75 (br d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 6.90 (br s, 2H) 7.05 (dd, $J=8.2, 1.5\text{Hz}$, 1H) 7.13 (br d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H) 7.26 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 7.37 (br s, 1H) 7.54 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 8.03 (s, 1H)。

[2902] 化合物146: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.38-1.63 (m, 5H) 1.65-1.75 (m, 3H) 1.82-2.04 (m, 4H) 2.25 (dt, $J=12.5, 7.9\text{Hz}$, 1H) 2.63-2.80 (m, 2H) 3.71-3.78 (m, 1H) 4.14-4.25 (m, 1H) 4.33 (dq, $J=13.6, 6.7\text{Hz}$, 1H) 4.63 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H) 4.73-4.86 (m, 2H) 6.54 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H) 6.66 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 6.76-6.97 (m, 3H) 7.01 (dd, $J=7.9, 1.3\text{Hz}$, 1H) 7.26 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 7.32 (s, 1H) 7.49 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 8.03 (s, 1H)。

[2903] 化合物76: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.43-1.57 (m, 1H) 1.62-1.76 (m, 1H) 1.79-2.01 (m, 2H) 2.18-2.29 (m, 1H) 2.65-2.79 (m, 2H) 3.70-3.78 (m, 1H) 4.14-4.25 (m, 1H) 4.63 (br d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H) 4.73-4.86 (m, 2H) 6.42 (br s, 2H) 6.54 (br d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 6.69 (br d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 6.92 (br s, 2H) 7.05 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.26 (br d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 7.28 (br s, 1H) 7.54 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.84 (br d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 8.02 (s, 1H)。

[2904] 化合物121: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.56-1.68 (m, 1H) 1.69-1.82 (m, 1H)

1.84-2.05 (m, 2H) 2.24-2.37 (m, 1H) 2.63-2.81 (m, 2H) 2.88 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H) 3.73-3.81 (m, 1H) 4.25-4.35 (m, 1H) 4.73 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H) 4.86 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H) 4.93-5.04 (m, 1H) 6.66 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 6.69 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 6.87-6.94 (m, 1H) 7.03 (br dd, $J=7.9, 1.3\text{Hz}$, 1H) 7.37 (s, 1H) 7.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.77 (br d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 7.95 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H) 8.63 (s, 1H)。

[2905] 化合物113: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.48-1.58 (m, 1H) 1.70-1.80 (m, 1H) 1.82-1.94 (m, 1H) 1.95-2.04 (m, 1H) 2.25 (dt, $J=12.5, 8.1\text{Hz}$, 1H) 2.46 (s, 3H) 2.75-2.90 (m, 2H) 3.71-3.80 (m, 1H) 4.20 (br dd, $J=14.1, 6.2\text{Hz}$, 1H) 4.65 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H) 4.73-4.86 (m, 2H) 6.54 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 6.92 (br s, 2H) 7.26 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) 7.47 (dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H) 7.76-7.85 (m, 2H) 8.02 (s, 1H) 8.07 (br s, 1H) 8.72 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H)。

[2906] OR (旋光度)

[2907] 在具有钠灯的帕金-埃尔默公司 (Perkin-Elmer) 341旋光计上 (使用的光波长是 589nm (钠D线)) 测量旋光度。(‘T’ 意指温度)。

[2908] 表: 对映异构体纯的化合物的旋光度值

[2909]

化合物编号	$\alpha_D(^{\circ})$	波长 (nm)	浓度 (w/v %)	溶剂	T ($^{\circ}\text{C}$)
129	-8.6	589	0.3835	DMF	20
130	-84.95	589	0.3555	DMF	20
151	-11.15	589	0.5380	DMF	20
113	-8	589	0.5125	DMF	20
176	-20.63	589	0.2715	DMF	20
74	-9.7	589	0.3610	DMF	20
75	-11.97	589	0.5345	DMF	20
146	-10.19	589	0.5005	DMF	20
217	-92.69	589	0.5265	DMF	20
185	-88.93	589	0.5195	DMF	20
80	-1.88	589	0.5315	DMF	20
121	-18.82	589	0.3560	DMF	20
76	-3.37	589	0.2670	DMF	20
218	-79.03	589	0.3505	DMF	20
152	-8.19	589	0.5370	DMF	20
81	-2.48	589	0.3625	DMF	20

[2910] LCMS (液相层析/质谱)

[2911] 使用LC泵、二极管阵列 (DAD) 或UV检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相层析 (HPLC) 测量。如果必要的话, 包括另外的检测器 (参见以下的方法表格)。

[2912] 将来自柱的流带至配置有一个大气压离子源的质谱仪 (MS)。设置调谐参数 (例如扫描范围、保留时间等) 以便获得允许鉴别化合物的标称单一同位素分子量 (MW) 的离子在技术人员知识内。使用适当的软件进行数据采集。

[2913] 通过其实验保留时间 (R_t) 和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定, 那么报道的分子离子对应于 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (质子化的分子) 和/或 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (去质子的分子)。在该化合物

不是直接可电离的情况下,指定加合物类型(即 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ 等)。对于具有多种同位素模式的分子(Br、Cl),所报告值是针对最低同位素质量所获得的值。所获得的所有结果均具有实验不确定性,这通常与所使用方法相关。

[2914] 下文中,“SQD”意指单四极检测器,“MSD”质量选择性检测器,“RT”室温,“BEH”桥连乙基硅氧烷/二氧化硅杂化,“DAD”二极管阵列检测器,“HSS”高强度二氧化硅,“Q-Tof”四极飞行时间质谱仪,“CLND”,化学发光氮检测器,“ELSD”蒸发光扫描检测器,

[2915] 表:LCMS方法代码(以mL/min表示流量;以℃表示柱温度(T);以分钟表示运行时间)。

[2916]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量 ----- 柱温度	运行 时间
1	沃特斯: Acquity® UPLC®-D AD和SQD	沃特斯: BEH C18 (1.7 μm, 2.1*50 mm)	A: 10 mM CH ₃ COONH ₄ 于90% H ₂ O + 10% CH ₃ CN 中 B: MeOH	在1.3 min 内从 95% A 至5% A, 保 持0.2 min, 在0.2 min 内至95% A 保 持0.1 min。	0.7 ----- 70	1.8
2	沃特斯: Acquity® UPLC®-D AD和SQD	沃特斯: BEH C18 (1.7 μm, 2.1*50 mm)	A: 10 mM CH ₃ COONH ₄ 于95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 B: CH ₃ CN	在1.3 min 内从 95% A 至5% A, 保 持0.7 min。	0.8 ----- 55	2
3	沃特斯 (Waters) : Acquity® UPLC®-D AD和SQD	沃特斯: HSS T3 (1.8 μm, 2.1*100 mm)	A: 10 mM CH ₃ COONH ₄ 于95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 B: CH ₃ CN	在2.10 min 内从 100% A 至5% A, 在0.90 min 内至 0% A, 在0.5 min 内至5% A	0.7 ----- 55	3.5
4	沃特斯: Acquity® UPLC®-D AD和SQD	沃特斯: HSS T3 (1.8 μm, 2.1*100 mm)	A: 10 mM CH ₃ COONH ₄ 于95% H ₂ O +	在2.10 min 内从 100% A 至5% A, 在0.90 min 内至	0.7 ----- 55	3.5

[2917]

			5% CH ₃ CN 中 B: CH ₃ CN	0% A, 在0.5 min 内至5% A		
5	沃特斯: Acquity UPLC [®] -D AD和 Quattro Micro [™]	沃特斯: BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84.2% A持续0.49 min, 2.18 min内至 10.5% A, 保持1.94 min, 0.73 min内回 到84.2% AB, 保持 0.73 min。	0.343 ----- 40	6.2
6	安捷伦: 1100/1200 -DAD和 MSD	沃特斯: XBridge [™] Shield RP18 (5 μm, 2.1 x 50 mm)	A: NH ₄ OH 0.05%于水中, B: CH ₃ CN	100% A持续1 min, 在4 min内至 40% A, 保持2.5 min, 在2 min内回 到100% A。	0.8 ----- 40	10.5
7	安捷伦: 1200-DAD 和 MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 μm, 2 x 50 mm)	A: CF ₃ COOH 0.1%于水中, B: CF ₃ COOH 0.05%于 CH ₃ CN中	100% A持续 1min, 在4 min内 至40% A, 在2.5 min内至15% A, 在2 min内回到 100% A。	0.8 ----- 50	10
8	沃特斯: Acquity [®] UPLC [®] -D AD和SQD	沃特斯: HSS T3 (1.8 μm, 2.1*100 mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ 于95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 B: CH ₃ CN	在2.10 min内从 100% A至5% A, 在0.90 min内至 0% A, 在0.5 min 内至5% A	0.7 ----- 55	3.5
9	安捷伦: 1100/1200 -DAD和 MSD	安捷伦: TC-C18 (5 μm, 2.1 x 50 mm)	A: CF ₃ COOH 0.1%于水中, B: CF ₃ COOH 0.05%于 CH ₃ CN中	100% A持续 1min, 在4 min内 至40% A, 在2.5 min内至15% A, 在2 min内回到 100% A。	0.8 ----- 50	10.5
10	安捷伦: 1100/1200 -DAD和 MSD	安捷伦: TC-C18 (5 μm, 2.1 x 50 mm)	A: CF ₃ COOH 0.1%于水中, B: CF ₃ COOH 0.05%于	90% A持续 0.8min, 在3.7 min 内至20% A, 保持3 min, 在2 min内回	0.8 ----- 50	10.5

[2918]

			CH ₃ CN中	到90% A。		
11	安捷伦： 1200-DAD 和 MSD6110	Phenomenex： Luna-C18 (5 μm, 2 x 50 mm)	A: CF ₃ COOH 0.1%于水中， B: CF ₃ COOH 0.05%于 CH ₃ CN中	90% A持续0.8 min，在3.7 min内 至20% A，保持3 min，在2 min内回 到90% A。	0.8 ----- 50	10
12	沃特斯： Acquity® UPLC®-D AD和SQD	沃特斯：BEH C18 (1.7 μm, 2.1*50 mm)	A: 10 mM CH ₃ COONH ₄ 于95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN中 B: CH ₃ CN	在1.3 min内从 95% A至5% A，保 持0.2 min，在0.2 min内至95% A保 持0.1 min	0.7 ----- 70	1.8

[2919] 表:Co.No.意指化合物编号;保留时间(R_t) (以分钟计);n.d.表示未确定。

[2920]

化合物 编号	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法	化合物 编号	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
1	0.71	394	1	23	0.88	437	1
1a	0.60	394	2	24	0.80	412	1
2	1.41	472	4	25	1.39	428	4
3	2.00	520	5	26	0.79	424	1
4	0.98	462	1	27	0.97	462	1
5	0.66	394	1	28	0.66	453	2
6	0.70	394	1	29	0.47	434	2
7	0.76	394	1	30	0.69	483	2
8	0.77	394	1	31	0.50	464	2
9	2.31	393	5	32	1.91	408	5
10	0.74	394	1	33	1.36	428	3
11	0.65	394	1	34	0.91	447	2
12	0.62	394	1	35	1.11	462	1
13	0.66	394	1	36	0.69	458	2
14	0.96	395	4	37	0.96	462	1
15	1.02	395	4	38	0.86	462	1
16	0.44	395	2	39	2.00	408	5
17	0.58	395	1	40	1.90	520	5
18	0.55	410	1	41	0.70	428	1
19	0.91	424	1	42	1.01	506	1
20	0.89	428	1	43	0.98	486	1
21	0.83	408	1	44	1.24	412	4
22	1.51	462	4	45	0.97	472	1

[2921]

化合物 编号	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
46	0.84	392	1
47	1.49	470	4
48	0.79	410	1
49	1.61	393	5
50	1.36	427	4
51	1.39	471	3
52	1.43	485	4
53	0.99	485	1
54	1.04	469	1
55	1.29	388	4
56	0.91	390	1
57	1.12	422	1
57a	1.44	424	4
58	1.77	424	6
59	1.45	426	4
60	0.69	394	1
61	0.76	390	1
62	0.81	392	1
63	1.97	388	5
64	0.82	392	1
65	0.76	392	1
66	1.24	376	3
67	0.79	408	1
68	0.82	408	1
69	0.50	395	1
70	0.74	419	1
71	0.95	487	2
72	1.22	602	2
73	1.17	612	2
74	0.80	459	2
75	4.23	469	6
76	3.65	405	6
77	0.90	390	1
78	2.77	419	7
79	3.59	420	7
80	2.99	483	7
81	3.08	439	7
245	3.06	437	9
246	3.41	451	6
85	3.50	392	6
175	3.52	438	6
82	1.24	408	4

化合物 编号	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
83	1.26	408	4
54a	1.43	469	4
91	2.80	428	9
86	1.84	504	4
87	0.89	486	2
88	0.94	500	2
84	1.38	434	4
89	1.02	534	2
90	1.57	375	4
92	1.52	506	8
94	1.43	506	8
217	0.87	408	1
222	3.64	426	9
95	1.21	376	3
96	3.98	540	9
97	3.51	451	6
98	1.16	419	4
99	3.68	462	9
100	1.49	462	8
219	1.43	507	8
213	2.82	422	9
101	1.40	462	8
220	1.34	473	8
102	1.35	428	8
212	4.04	434	6
214	2.99	436	9
103	1.21	392	4
104	2.89	424	6
105	3.65	452	6
218	3.39	409	6
106	1.45	490	8
107	3.25	499	7
108	1.49	486	4
109	3.24	462	7
110	3.72	424	7
185	3.60	423	6
111	1.49	470	4
112	3.19	450	7
113	2.92	404	7
114	2.17	548	8
115	2.90	478	11
116	0.79	459	2

[2922]

化合物 编号	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
117	1.60	459	8
118	1.60	459	8
119	1.60	459	8
120	2.75	438	7
121	1.71	438	8
122	2.97	420	7
123	3.82	406	6
124	2.53	529	11
189	3.16	451	6
166	3.01	444	7
125	3.10	418	7
126	2.98	419	7
127	3.14	550	11
128	3.55	440	7
171	2.55	514	11
164	2.93	404	7
129	1.58	468	4
130	3.13	428	7
131	2.01	552	8
132	3.44	533	7
176	3.01	418	7
190	3.02	458	7
172	3.42	480	7
193	2.35	528	11
133	3.29	426	7
134	2.58	407	7
167	2.87	392	7
135	1.74	531	8
136	3.20	442	7
187	1.36	424	8
137	2.89	421	7
169	3.83	406	6
138	3.82	480	7
191	3.79	476	7
139	3.13	461	7
165	2.55	516	11
140	1.81	482	8
192	3.77	406	6
168	3.20	446	7
186	2.78	423	7
163	3.48	394	6
177	2.54	530	11

化合物 编号	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
141	3.24	460	7
142	3.06	463	7
205	2.48	532	11
208	1.03	410	8
143	3.74	425	7
174	3.71	408	6
170	3.09	448	7
173	4.76	518	6
144	1.34	520	4
215	3.96	425	6
216	4.67	406	6
145	3.85	446	6
146	3.38	473	7
147	2.26	493	11
148	1.96	537	8
149	3.22	447	7
150	3.36	461	7
221	3.14	406	7
151	3.07	487	7
152	3.17	445	7
153	4.75	523	6
154	1.54	473	8
155	1.75	477	8
178	3.06	433	7
179	3.20	459	7
194	3.09	453	7
156	3.28	459	7
211	4.80	470	6
180	3.72	434	7
181	3.89	460	7
188	5.10	502	6
182	4.91	484	6
195	4.61	454	6
196	2.30	481	11
157	3.03	437	7
183	2.32	473	11
209	2.30	473	11
184	3.16	483	7
197	4.45	479	6
210	2.91	474	11
158	3.90	441	6
198	4.03	455	6

[2923]	化合物 编号	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法	化合物 编号	R _t	[M+H] ⁺	LCMS 方法
	200	4.67	488	6	232	3.99	501	6
	161	1.85	515	8	233	2.88	487	7
	202	4.01	437	6	234	0.87	488	1
	203	4.24	451	6	235	2.98	485	7
	162	4.66	501	6	236	3.06	485	7
	206	4.55	461	6	237	3.11	499	7
	201	4.34	487	6	238	1.57	497	8
	159	3.80	423	6	239	1.48	499	8
	204	4.31	438	6	249	3.59	423	7
	199	3.66	456	7	240	3.59	473	7
	160	4.27	461	6	250	3.49	424	7
	223	3.03	441	7	241	3.79	458	7
	224	3.18	461	7	242	3.07	424	7
	225	3.30	475	7	248	3.10	423	7
	226	3.00	435	7	243	3.14	439	7
	227	1.47	455	8	244	1.47	475	8
	228	1.69	456	8	247	3.13	423	7
	229	1.35	439	8	251	3.09	467	7
	230	1.56	440	8	252	1.48	482	4
	231	1.24	425	8	253	3.80	420	6

[2924] 体外测定实验程序(测定1a和1b)

[2925] 试剂。从查尔斯河(阿根廷)(CharlesRiver(Argenta))购得PRMT5-MEP50 酶。该酶复合物产生于同时用两种杆状病毒感染的昆虫细胞(Sf9)中。一种病毒表达在N-端具有Flag标签的全长人PRMT5,第二种病毒表达在N-端具有 His6-TEV切割的全长MEP50。使用以3xFLAG肽洗脱的抗-Flag(M2)珠球对该蛋白质进行亲和纯化,随后用以0.5M咪唑洗脱的His-Select进行亲和纯化。然后将洗脱的蛋白质相对含有20%甘油和3mM二硫苏糖醇(DTT)的tris-缓冲盐水(TBS)(pH 8.0)进行透析。

[2926] 从反应生物公司(Reaction Biology Corporation,目录号HMT-11-146.)购买在大肠杆菌中表达的全长未标记的人类重组组蛋白H2A(残基1-130, Genbank登录号NM_021052,MW=14.1kDa)。用于使反应缓冲或停止反应的试剂是购买的,这些试剂包括Tris碱(西格玛公司(Sigma),目录号T-1503), NaCl(西格玛公司,目录号RGF-3270),MgCl₂(西格玛公司,目录号M0250), DTT(英杰公司(Invitrogen),目录号15508-013)以及甲酸(卡尔-菲修(Riedel deHaen)公司,目录号33015)

[2927] 高通量质谱仪测定PRMT5在蛋白质内的精氨酸残基的胍基上使用共-底物S-腺苷-L-甲硫氨酸(AdoMet,SAM)对末端氮原子的顺序甲基化进行催化,形成单-甲基(MMA),对称-二甲基精氨酸(sDMA)和S-腺苷-L-高半胱氨酸(AdoHcy,SAH)。通过下列使用高通量质谱法(安捷伦Rapidfire300系统偶联至Sciex4000系列QTrap[®]三级四极MS/MS)形成产物SAH来测定酶活性。该反应缓冲液为20mM Tris-HCl,pH 8.5,50mM NaCl,5mM MgCl₂以及1mM DTT。使用1%的甲酸(终浓度)终止该反应活性。

[2928] 抑制作用研究。使用十一点给药系列方法进行IC₅₀研究,每一种化合物在二甲亚砜

中1:2逐级稀释,点12是DMSO对照。将化合物首先点样在板上,随后添加2 μ M SAM和0.6 μ M H2A (组蛋白H2A) 的溶液混合物。添加相同体积的酶溶液以启动该酶促反应。该反应的最终浓度为1 μ M SAM,0.3 μ M H2A和 10nM酶(测定1a)或1.25nM酶(测定1b)。将该反应在30℃进行孵育,使用 10nM的酶时持续60分钟(min),使用1.25nM的酶时持续120分钟(min)。随后,通过添加甲酸将该反应淬灭以得到最终浓度为1%。在这些化合物的存在下将SAH形成的抑制作用计算为相对于未受抑制的反应为抑制剂浓度函数的对照的百分比。数据拟合如下:

[2929] $Y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * h)})$

[2930] 其中 IC_{50} 是在50%抑制时的抑制剂浓度(与X单位相同)并且h是Hill斜率。Y是抑制百分比,X是化合物浓度的对数。底部和顶部是与Y具有同样单位的平台。

[2931] PD测定实验程序(测定2)

[2932] 试剂

[2933] 将A549细胞(ATCC,目录号CCL-185)培养在杜氏改良培养基(DMEM)(西格玛公司,目录号D5796)中,补充有10%的胎牛血清(FCS)(HyClone™,目录号SV30160.03),100mM丙酮酸钠(西格玛公司,目录号S8636),200mM L-谷氨酰胺(西格玛公司,目录号G7513)以及50mg/mL庆大霉素(Gibco,目录号15750-037)。

[2934] 用于缓冲的试剂是可购买的:杜氏磷酸缓冲盐溶液(DPBS),不含Ca/Mg(西格玛公司,目录号D8537),磷酸缓冲盐溶液(PBS)10X(罗氏公司(Roche),目录号11 666 789 001),福尔马林溶液10%(西格玛公司,HT50-1-128-4L),甲醇100%(西格玛公司,目录号32213-2.5L),Triton X-100(安可乐斯公司(Acros),目录号215680010),牛血清白蛋白(BSA)(西格玛公司,目录号A2153),亚历克萨荧光染料(Alexa fluor)488山羊抗兔抗体(生物技术公司(Life Technologies),目录号A11034),HCS细胞罩深红染色剂(CellMask Deep Red Stain)(生物技术公司,目录号H32721),赫斯特染色剂(Hoechst Stain)(生物技术公司,目录号33258),抗-二甲基-精氨酸(sym(SYM10)抗体(密理博公司(Millipore),07-412)。

[2935] 免疫组织化学流程

[2936] 将细胞以400细胞/40 μ L/孔种于384孔黑色透明底微板(帕金-埃尔默公司)中并且在37℃,5%CO₂下孵育过夜。使用从10 μ M至1pM范围的九点给药系列方法对每一种化合物进行 IC_{50} 研究。使用Labcyte POD 810(Labcyte公司)添加这些化合物的各稀释液中的80nL,达到在细胞培养基中0.2%DMSO的终浓度。在37℃和5%CO₂孵育48h后,在室温下将细胞固定在10%的福尔马林溶液15 min以及冰冷甲醇中20min,然后将其在DPBS中洗涤3次。随后,将这些细胞在阻断缓冲液(PBS+1%BSA和0.5%Triton X-100)中阻断1h并且在4℃用1/2000稀释于阻断缓冲液中的SYM10抗体孵育过夜。将这些细胞用洗涤缓冲液(PBS+0.1%Triton X-100)洗涤3次并且在室温下用1/200稀释于阻断缓冲液中的亚历克萨荧光染料488山羊抗-兔抗体进行孵育。随后,将其用洗涤缓冲液洗涤3次并且在室温下用含有以1/5000稀释的赫斯特染色剂和以1/5000稀释的HCS细胞罩深红染色剂的PBS孵育30min。最后一次用PBS洗涤后,将这些板使用10xW镜片的Opera®系统(帕金-埃尔默生物科学公司(Perkin Elmer Life Sciences))成像,该系统使用下列设置(值以nm计):

	激光	过滤器相机	原发性二色视觉 (dichrome)	探测二色视觉
[2937]	488	540/75	405/488/561/635	510
	405	450/50	405/488/561/635	510
	635	690/50	405/488/561/635	510

[2938] 分析:

[2939] 在化合物(作用%)的存在下将核对称性精氨酸二甲基化的抑制作用计算为“中值核SYM10强度”/“中值细胞质SYM10强度”,通过如下方程进行标准化:

$$[2940] \quad \text{标准化} = 100 - \frac{\text{原始-低中值}}{\text{高中值-低中值}} * 100$$

[2941] 在上述方程式中,使用下列变量名称:

[2942]	标准化	标准化特征值
	原始	原始特征值
	低中值	低对照孔的原始值的中值
	高中值	高对照孔的原始值的中值

[2943] 在上述方程式中,下面对照用于标准化:

[2944] 低对照:对称二甲基化精氨酸的最低水平(在10 μ M处用参比化合物处理的细胞)。

[2945] 高对照:对称二甲基化精氨酸的最高水平(DMSO处理的细胞)。

[2946] 使用适当的软件测定IC₅₀和pIC₅₀(-logIC₅₀)值。

[2947] 下表中的pIC₅₀值是平均值(Co.No.意指化合物编号;n.d.表示未确定)。

[2948]

化合物 编号	pIC ₅₀ 测定1a	pIC ₅₀ 测定1b	pIC ₅₀ 测定2
5	5.7	5.3	< 5
1	7.8	7.9	7.1
1a	n.d.	n.d.	n.d.
10	5.5	5.4	约5.15
6	5.5	5.3	< 5
11	5.5	5.1	< 5
12	5.8	5.4	< 5
8	5.2	4.9	< 5
7	5.9	5.6	约4.76
13	6.1	5.7	4.8
14	5.9	5.6	< 4.7
33	6.8	6.1	6.3
22	5.2	4.6	约4.75
2	8.1	7.6	7.4
15	6.0	n.d.	< 5.4
66	5.7	5.3	< 4.7
45	6.6	n.d.	6.2
44	7.2	6.9	6.6
25	7.9	7.4	6.9
9	5.5	n.d.	< 4.7
60	6.6	6.4	5.9
46	7.7	7.2	6.9
48	7.0	n.d.	6.4
68	5.6	< 4	约5.14
67	7.0	n.d.	6.5
17	6.0	5.8	5.1
245	5.7	5.5	< 4.7
49	8.4	8.0	8.0
16	6.6	5.9	5.3
61	6.4	6.0	约5.88
55	8.1	7.5	约7.29
246	5.5	n.d.	< 4.7
71	5.5	5.7	5.0
3	7.4	6.8	6.2
32	7.4	6.9	6.3

化合物 编号	pIC ₅₀ 测定1a	pIC ₅₀ 测定1b	pIC ₅₀ 测定2
21	5.9	5.8	5.3
20	5.7	5.6	5.2
64	6.9	6.1	约5.97
39	5.6	5.6	5.7
40	5.6	5.8	约4.92
27	6.4	6.1	约5.94
19	5.8	5.5	< 4.7
65	5.5	6.0	4.8
85	< 5	5.1	4.9
63	7.6	6.9	6.7
56	8.2	7.8	8.1
28	< 5	5.1	< 4.7
31	5.5	5.4	< 4.7
30	< 5	4.4	< 5
36	5.1	5.6	< 4.7
34	5.1	< 4	< 4.7
29	6.3	5.9	4.8
62	6.2	6.1	5.8
69	6.2	5.5	< 4.7
35	6.4	6.1	6.4
23	6.3	6.5	6.4
24	7.4	6.9	6.1
18	7.1	6.5	约5
175	< 5	5.5	< 5
51	8.0	7.8	约7.81
26	7.2	6.7	约6.6
70	6.2	5.8	5.2
4	7.2	6.7	约6.21
42	7.3	6.9	6.5
41	5.2	5.0	< 5
43	7.1	6.7	6.5
37	6.0	6.2	5.3
82	6.7	6.3	5.9
83	7.4	6.9	6.7

[2949]

化合物 编号	pIC ₅₀ 测定1a	pIC ₅₀ 测定1b	pIC ₅₀ 测定2
54	7.8	7.8	7.5
54a	8.1	7.8	7.4
91	6.9	6.3	6.4
57a	7.5	7.3	7.2
47	7.6	7.2	7.3
86	5.6	6.0	5.3
72	< 5	< 4	< 5
50	8.0	8.1	7.6
38	6.7	6.4	6.1
52	7.2	6.8	6.4
87	6.3	6.0	5.8
88	< 5	5.1	< 5
53	7.4	7.3	7.3
73	< 5	< 4	7.0
84	7.8	7.1	6.7
89	< 5	4.5	7.2
90	7.0	6.2	< 5
57	7.5	n.d.	约6.82
92	7.2	n.d.	6.1
94	6.0	n.d.	约6
217	8.3	7.7	7.4
222	7.5	7.2	约6.76
95	6.5	6.3	< 5
59	7.6	7.1	6.9
96	6.7	6.3	6.7
97	< 5	4.8	< 5
58	7.9	7.7	7.4
98	6.2	5.8	5.0
99	< 5	< 4	< 5
100	6.9	6.7	6.1
219	5.4	< 4	5.1
213	8.1	7.8	7.2
101	6.0	6.1	5.7
220	6.5	6.3	5.6
102	7.0	6.3	< 5
212	7.7	7.3	6.7
214	7.5	7.0	6.4
103	6.4	5.9	5.1
104	5.3	4.8	<5
105	6.8	6.0	5.6
218	8.6	8.3	8.3

化合物 编号	pIC ₅₀ 测定1a	pIC ₅₀ 测定1b	pIC ₅₀ 测定2
106	7.2	6.8	6.4
107	8.9	8.4	8.4
108	7.4	7.0	7.2
109	6.9	6.7	6.0
110	8.7	8.8	9.3
185	8.4	8.1	7.3
111	7.9	7.4	7.2
112	7.3	6.7	6.4
113	8.3	8.0	8.3
114	7.8	7.6	7.9
115	8.0	8.3	约8.26
74	9.1	9.9	9.4
116	n.d.	n.d.	n.d.
117	n.d.	n.d.	n.d.
118	n.d.	n.d.	n.d.
119	n.d.	n.d.	n.d.
120	7.1	6.5	6.5
121	8.4	8.4	7.7
122	7.9	7.3	7.1
123	8.3	7.4	7.5
124	8.7	8.3	9.2
189	6.5	6.0	6.6
166	9.0	8.3	9.0
125	8.4	7.6	7.7
126	9.3	8.6	9.5
127	7.9	7.0	6.9
128	8.1	7.2	6.7
171	9.1	8.2	8.5
164	9.4	8.0	>8.93
129	8.6	7.8	7.9
130	9.2	8.1	7.9
131	8.1	7.2	约7.18
132	9.1	8.6	8.6
76	9.6	n.d.	9.8
176	9.3	8.4	8.5
190	9.3	8.3	约8.73
172	9.3	8.4	> 8.93
193	9.0	8.1	8.5
133	9.2	8.2	8.2
134	9.4	8.5	8.8
167	9.1	8.3	8.5

[2950]

化合物 编号	pIC ₅₀ 测定1a	pIC ₅₀ 测定1b	pIC ₅₀ 测定2
135	9.0	8.2	约8.55
136	8.1	7.3	6.3
187	8.0	7.1	7.6
137	8.8	7.7	8.2
169	8.0	7.2	7.3
138	8.1	7.1	6.9
191	6.7	6.2	5.9
139	8.9	8.0	8.2
165	8.4	7.5	7.7
140	8.2	7.3	6.1
192	9.2	8.0	8.5
168	8.4	7.3	6.9
186	8.7	7.8	7.1
163	9.3	8.3	8.2
177	8.0	7.5	7.2
141	8.1	7.3	7.2
142	8.9	8.1	7.8
205	8.5	7.6	7.3
208	5.6	5.9	< 5
143	8.0	7.3	5.6
174	8.0	7.3	6.9
170	8.2	7.2	7.1
173	8.7	7.8	7.4
77	9.3	n.d.	> 8.93
78	8.9	n.d.	9.5
144	n.d.	n.d.	n.d.
79	9.4	n.d.	> 8.93
215	8.1	7.4	5.9
216	9.0	8.1	8.0
145	7.8	7.1	7.1
146	9.6	8.6	> 8.93
147	6.6	6.6	7.5
80	9.9	9.7	9.6
148	6.4	6.1	6.7
75	9.6	9.3	8.8
149	9.5	8.3	9.0
150	9.0	7.8	7.5
221	7.6	6.8	7.3
81	9.6	n.d.	9.7
151	9.1	7.8	8.3
152	9.3	8.4	> 8.93

化合物 编号	pIC ₅₀ 测定1a	pIC ₅₀ 测定1b	pIC ₅₀ 测定2
153	n.d.	6.7	7.5
154	n.d.	9.5	8.6
155	n.d.	6.8	6.6
178	n.d.	9.1	8.0
179	n.d.	9.2	8.3
194	n.d.	9.2	8.8
156	n.d.	9.5	> 8.93
211	n.d.	8.5	约5.59
180	n.d.	8.9	7.4
181	n.d.	8.9	7.4
188	n.d.	7.4	6.2
182	n.d.	8.2	6.5
195	n.d.	9.3	7.6
196	n.d.	8.7	7.0
157	n.d.	6.2	6.3
183	n.d.	9.3	8.2
209	n.d.	9.5	7.8
184	n.d.	8.7	7.2
197	n.d.	9.2	7.5
210	n.d.	8.6	6.9
158	n.d.	9.9	8.5
198	n.d.	8.4	7.2
200	n.d.	8.2	6.0
161	n.d.	8.8	7.4
202	n.d.	8.8	7.8
203	n.d.	< 5.6	5.2
162	n.d.	8.1	6.8
206	n.d.	8.8	7.6
201	n.d.	8.8	7.4
159	n.d.	9.9	> 8.93
204	n.d.	8.4	7.2
199	n.d.	7.4	6.6
160	n.d.	9.1	7.8
223	n.d.	9.7	8.9
224	n.d.	> 9.7	n.d.
225	n.d.	8.2	n.d.
226	n.d.	8.2	7.0
227	n.d.	8.9	n.d.
228	n.d.	8.3	n.d.
229	n.d.	7.4	n.d.
230	n.d.	6.2	n.d.

[2951]

化合物 编号	pIC ₅₀ 测定1a	pIC ₅₀ 测定1b	pIC ₅₀ 测定2
231	n.d.	9.2	n.d.
232	n.d.	8.4	n.d.
233	n.d.	> 9.7	n.d.
234	n.d.	6.1	n.d.
235	n.d.	9.7	n.d.
236	n.d.	> 9.7	n.d.
237	n.d.	8.8	8.2
238	n.d.	9.1	8.9
239	n.d.	8.0	7.6
249	n.d.	7.7	6.3
240	n.d.	> 9.7	> 8.93

化合物 编号	pIC ₅₀ 测定1a	pIC ₅₀ 测定1b	pIC ₅₀ 测定2
250	n.d.	7.5	6.7
241	n.d.	8.6	> 8.93
242	n.d.	9.0	> 8.93
248	n.d.	7.3	6.8
243	n.d.	9.1	> 8.93
244	n.d.	8.5	n.d.
247	n.d.	9.1	n.d.
251	n.d.	n.d.	n.d.
252	n.d.	n.d.	n.d.
253	7.68	n.d.	n.d.

[2952] 组合物实例

[2953] 如在所有这些实例中使用的“活性成分”(a.i.)涉及具有化学式(I)的化合物,及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物;尤其涉及示例性化合物中的任何一项。

[2954] 用于本发明的配制品的配方的典型实例如下:

[2955] 1.片剂

活性成分 5至50 mg

磷酸二-钙 20 mg

乳糖 30 mg

[2956]

滑石 10 mg

硬脂酸镁 5 mg

马铃薯淀粉 补足到200 mg

[2957] 2.悬浮液

[2958] 制备一种用于经口给予的水性悬浮液,以使得每毫升含有1到5mg活性成分、50mg羧甲基纤维素钠、1mg苯甲酸钠、500mg山梨糖醇以及水(加到1ml)。

[2959] 3.可注射剂

[2960] 通过在0.9%NaCl溶液中或在按体积计10%丙二醇的水溶液中搅拌1.5%(重量/体积)的活性成分来制备一种肠胃外组合物。

[2961] 4.软膏

	活性成分	5至1000 mg
	硬脂醇	3 g
[2962]	羊毛脂	5 g
	白凡士林	15 g
	水	补足到100 g

[2963] 在此实例中,可以将活性成分替代为相同量的根据本发明的任何化合物,特别是相同量的任何示例性化合物。