(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119403803 A
(43)申请公布日 2025.02.07

(21)申请号 202380048876.0
(22)申请日 2023.05.16
(30)优先权数据
63/343,005 2022.05.17 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/022390 2023.05.16
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/224998 EN 2023.11.23
(71)申请人 858治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 詹姆斯·M·维尔
杰弗里·A·斯塔福德
唐纳德·S·卡拉纽斯基
希亚马·赫拉特
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 王玉桂 武晶晶
(51)Int.Cl.
C07D 471/14(2006.01)
C07D 187/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书6页 说明书101页

(54)发明名称

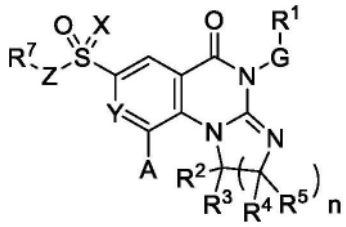
PARG抑制剂

(57)摘要

本文提供了PARG抑制剂、包含抑制性化合物的药物组合物以及使用PARG抑制性化合物治疗疾病的方法。

CN 119403803 A

1.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(I)的结构:



(I)

其中,

A选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的C1-C6烷氧基、-N(R^9)$_2$、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C2-C6烯基、任选取代的C2-C6炔基、任选取代的C3-C7碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的(碳环基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基;

n为1、2或3;

X为O或NR^6;

Y为N、C-H或C-F;

Z为-N(H)-或-CH(R^8)-;

G为键、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基;

R^{1}选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基和任选取代的杂芳烷基;

R^{2}和R^{3}独立地选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的(环烷基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基;任选地,R^{2}和R^{3}组合以形成任选取代的碳环或杂环;

R^{4}和R^{5}独立地选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的(环烷基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基;任选地,R^{4}和R^{5}组合以形成任选取代的碳环或杂环,或者R^{3}和R^{4}组合以形成任选取代的碳环或杂环;

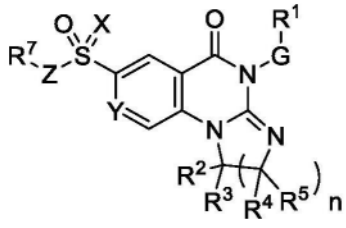
R^{6}选自氢、OH或任选取代的C1-C5烷基;

R^{7}为任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的1,1'-双(环丙)-1-基;

R^{8}为氢、卤代或任选取代的烷基;并且

每个R^{9}独立地为氢或任选取代的C1-C6烷基。

2.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Ia)的结构:



(Ia)

其中,

n为1、2或3;

X为O或NR^6；

Y为N、C-H或C-F；

Z为-N(H)-或-CH(R^8)-；

G为键、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

R^1选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基和任选取代的杂芳烷基；

R^2和R^3独立地选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的(环烷基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基；任选地，R^2和R^3组合以形成任选取代的碳环或杂环；

R^4和R^5独立地选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的(环烷基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基；任选地，R^4和R^5组合以形成任选取代的碳环或杂环，或者R^3和R^4组合以形成任选取代的碳环或杂环；

R^6选自氢、OH或任选取代的C1-C5烷基；

R^7为任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的1,1'-双(环丙)-1-基；并且

R^8为氢、卤代或任选取代的烷基。

3.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中n为1。

4.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中n为2或3。

5.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中X为O。

6.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中X为NR^6。

7.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y为N。

8.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y为C-H。

9.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y为C-F。

10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1为任选取代的烷基。

11.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1为任选取代的C1-C4烷基。

12.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1为任选取代的C1-C4烷基并且被至少一个选自-CN、-OR^8、卤代、氧代、-$N(R^8)_2$或-$CON(R^8)_2$的取代基取代；其中每个R^8独立地为氢或任选取代的C1-C4烷基。

13.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1为任选取代的杂芳烷基。

14.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1

为任选取代的杂芳烷基并且所述杂芳基选自5元或6元杂芳基。

15.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为任选取代的杂芳烷基并且所述杂芳基选自5元含氮杂芳基。

16.如权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的5元含氮杂芳基选自任选取代的噻唑、任选取代的噁唑、任选取代的咪唑、任选取代的吡唑、任选取代的异噁唑、任选取代的吡咯、任选取代的噁二唑、任选取代的三唑、任选取代的噻二唑或任选取代的异噻唑。

17.如权利要求14-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为任选取代的杂芳烷基并且所述亚烷基为任选取代的C1-C4亚烷基。

18.如权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的C1-C4亚烷基为-CH_2-。

19.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为任选取代的芳烷基。

20.如权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的芳烷基包含任选取代的苯基。

21.如权利要求19或20所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的芳烷基包含任选取代的C1-C4亚烷基。

22.如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的C1-C4亚烷基为-CH_2-。

23.如权利要求14所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述杂芳基为6元含氮杂芳基。

24.如权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述6元含氮杂芳基为任选取代的吡啶或吡嗪。

25.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为任选取代的C4-C7环烷基烷基。

26.如权利要求25所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的环烷基烷基为任选取代的环丙基甲基。

27.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为任选取代的杂环基烷基。

28.如权利要求27所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的杂环基烷基为任选取代的氧杂环丁烷基甲基或任选取代的吡唑啉酮基甲基。

29.如权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^4为氢。

30.如权利要求1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^5为氢。

31.如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为氢。

32.如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2不为氢。

33.如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为任选取代的C1-C5烷基。

34.如权利要求33所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的C1-C5烷基为任选取代的C1-C2烷基。

35.如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2和R^3均为任选取代的C1-C5烷基。

36.如权利要求35所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2和R^3组合以形成任选取代的碳环或杂环。

37.如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为任选取代的C1-C5炔基。

38.如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为任选取代的杂环基。

39.如权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为氢。

40.如权利要求1-28或39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^4不为氢。

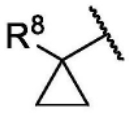
41.如权利要求1-28或39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^4为任选取代的C1-C5烷基。

42.如权利要求1-28或39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^4和R^5均为任选取代的C1-C5烷基。

43.如权利要求1-28或39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^4和R^5组合以形成任选取代的碳环或杂环。

44.如权利要求1-43所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^7为任选取代的C3-C5环烷基。

45.如权利要求44所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的环烷基为:



其中R^8选自氢、-CH_3、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CN、环丙基、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$和-$C(CH_3)_3$。

46.如权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的5元含氮杂芳基为任选取代的吡唑。

47.如权利要求16或46所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的5元含氮杂芳基被至少一个任选取代的C1-C5烷基取代。

48.如权利要求47所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的C1-C5烷基为任选取代的C1烷基。

49.如前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中G为键。

50.如权利要求1-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中G

为任选取代的亚环烷基。

51.如权利要求1-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中G为任选取代的亚杂环烷基。

52.如权利要求1-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为-N(H)-。

53.如权利要求1、3-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中A为氢。

54.如权利要求1、3-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中A为卤代或-CN。

55.如权利要求1、3-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中A为任选取代的C1-C6烷氧基或$-N(R^9)_2$。

56.如权利要求1、3-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中A选自任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C3-C7碳环基和任选取代的碳环基烷基。

57.如权利要求1、3-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中A为任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基。

58.如权利要求1、3-52中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中A选自任选取代的杂芳基或任选取代的芳基。

59.如权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述任选取代的C1-C4亚烷基为$-CD_2-$。

60.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其如表1中所述。

61.一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其如表2A-2I中任一项所述。

62.一种药物组合物,其包含如权利要求1-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的赋形剂。

63.一种制备药物组合物的方法,其包括将如权利要求1-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与药学上可接受的载体混合。

64.如权利要求1-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用于使用在治疗人体或动物体的方法中。

65.如权利要求1-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用于使用在治疗癌症或肿瘤性疾病的方法中。

66.如权利要求1-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗癌症或肿瘤性疾病的药物中的用途。

67.一种治疗有需要的患者中的癌症的方法,其包括向所述患者施用如权利要求1-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

68.一种治疗有需要的患者中的癌症的方法,其包括向所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和药学上可接受的赋形剂。

69.一种抑制PARG酶的方法,其包括将所述酶与如权利要求1-61中任一项所述的化合物接触,其中所述PARG酶在体外环境中接触。

70.一种抑制PARG酶的方法,其包括将所述酶与如权利要求1-61中任一项所述的化合

物接触,其中所述PARG酶在体内环境中接触。

PARG抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年5月17日提交的美国专利申请号63/343,005的权益,其在此通过引用以其全文并入。

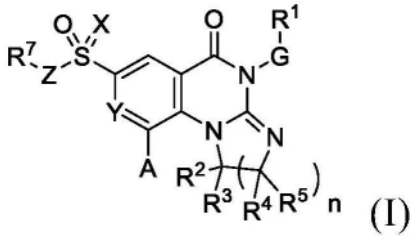
背景技术

[0003] 聚(ADP-核糖)糖基水解酶(PARG)是一种参与DNA复制和修复的酶,并且PARG耗竭或抑制的细胞显示出对DNA损伤剂的敏感性增加。预期PARG抑制剂在以单剂以及与治疗剂和放疗组合均在作为癌症治疗方面具有实用性。

发明内容

[0004] 本文提供了PARG抑制剂、包含所述抑制性化合物的药物组合物以及使用所述抑制性化合物用于治疗疾病的方法。

[0005] 一个实施方案提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(I)的结构:

[0006] 

(I)

[0007] 其中,

[0008] A选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的C1-C6烷氧基、-N(R^9)$_2$、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C2-C6烯基、任选取代的C2-C6炔基、任选取代的C3-C7碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的(碳环基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基;

[0009] n为1、2或3;

[0010] X为O或NR^6;

[0011] Y为N、C-H或C-F;

[0012] Z为-N(H)-或-CH(R^8)-;

[0013] G为键、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基;

[0014] R^1选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基和任选取代的杂芳烷基;

[0015] R^2和R^3独立地选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的(环烷基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基;任选地,R^2和R^3组合以形成任选取代的碳环或杂环;

[0016] R^4和R^5独立地选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代

的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的(环烷基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基;任选地,R^4和R^5组合以形成任选取代的碳环或杂环,或者R^3和R^4组合以形成任选取代的碳环或杂环;

[0017] R^6选自氢、OH或任选取代的C1-C5烷基;

[0018] R^7为任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的1,1'-双(环丙)-1-基;

[0019] R^8为氢、卤代或任选取代的烷基;并且

[0020] 每个R^9独立地为氢或任选取代的C1-C6烷基。

[0021] 一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0022] 一个实施方案提供了一种治疗有需要的患者中的疾病或病症的方法,其包括向患者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。另一个实施方案提供了其中疾病或病症是癌症的方法。

[0023] 援引并入

[0024] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,用于本文确定的特定目的。

具体实施方式

[0025] 如本文和所附权利要求中所使用的,除非上下文另外明确指出,否则单数形式"一个(a)"、"一种(an)"和"该(the)"包括复数指示物。因此,例如,提及"一种药剂"包括多种这样的药剂,提及"该细胞"包括提及一个或多个细胞(或提及多个细胞)及其本领域技术人员已知的等价物,等等。当范围在本文中用于物理性质(诸如分子量)或化学性质(诸如化学式)时,旨在包括范围和其中的具体实施方案的所有组合和子组合。当提及数字或数值范围时,术语"约"意指所提及的数字或数值范围是在实验可变性内(或在统计实验误差内)的近似值,并且因此在一些情况下,数字或数值范围将在所陈述的数字或数值范围的1%与15%之间变化。术语"包含"(和相关术语诸如"包括"或"具有"或"含有")不旨在排除在其他某些实施方案(例如,本文所述的任何物质组合物、组合物、方法或过程等的实施方案)中,"由所述特征组成"或"基本上由所述特征组成"。

[0026] 定义

[0027] 如在说明书和所附权利要求中所使用的,除非有相反的说明,否则以下术语具有以下指示的含义。

[0028] "氨基"是指-NH_2基团。

[0029] "氰基"是指-CN基团。

[0030] "硝基"是指-NO_2基团。

[0031] "氧杂"是指-O-基团。

[0032] "氧代"是指=O基团。

[0033] "硫代"是指=S基团。

[0034] "亚氨基"是指=N-H基团。

[0035] "肟基"是指=N-OH基团。

[0036] "肼基"是指=N-NH_2基团。

[0037] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,不包含不饱和度,具有一至十五个碳原子(例如,C_1-C_{15}烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一至十三个碳原子(例如,C_1-C_{13}烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一至八个碳原子(例如,C_1-C_8烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至五个碳原子(例如,C_1-C_5烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至四个碳原子(例如,C_1-C_4烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至三个碳原子(例如,C_1-C_3烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至二个碳原子(例如,C_1-C_2烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个碳原子(例如,C_1烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五至十五个碳原子(例如,C_5-C_{15}烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五至八个碳原子(例如,C_5-C_8烷基)。在其他实施方案中,烷基包含二至五个碳原子(例如,C_2-C_5烷基)。在其他实施方案中,烷基包含三至五个碳原子(例如,C_3-C_5烷基)。在其他实施方案中,烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基通过单键与分子的其余部分连接。除非在说明书中另有具体说明,否则烷基任选地被一个或多个以下取代基取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。在某些实施方案中,任选取代的烷基为卤代烷基。在其他实施方案中,任选取代的烷基为氟代烷基。在其他实施方案中,任选取代的烷基为$-CF_3$基团。

[0038] “烷氧基”是指通过氧原子键合的式-O-烷基的基团,其中烷基是如上定义的烷基链。

[0039] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,其含有至少一个碳-碳双键且具有二至十二个碳原子。在某些实施方案中,烯基包含二至八个碳原子。在其他实施方案中,烯基包含二至四个碳原子。烯基通过单键与分子的其余部分连接,例如乙烯基(ethenyl)(即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另有具体说明,否则烯基基团任选地被一个或多个以下取代基取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、

杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0040] “炔基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,其含有至少一个碳-碳三键且具有二至十二个碳原子。在某些实施方案中,炔基包含二至八个碳原子。在其他实施方案中,炔基包含二至六个碳原子。在其他实施方案中,炔基包含二至四个碳原子。炔基通过单键与分子的其余部分连接,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另有具体说明,否则炔基基团任选地被一个或多个以下取代基取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0041] “亚烷基”或“亚烷基链”是指仅由碳和氢组成的将分子的其余部分连接到基团的直链或支链二价烃链,不包含不饱和度,并且具有一至十二个碳原子,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链通过单键与分子的其余部分连接并通过单键与基团连接。亚烷基链与分子的其余部分和与基团的连接点是通过亚烷基链中的一个碳或通过链中的任何两个碳。在某些实施方案中,亚烷基包含一至八个碳原子(例如,C_1-C_8亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至五个碳原子(例如,C_1-C_5亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至四个碳原子(例如,C_1-C_4亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至三个碳原子(例如,C_1-C_3亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至两个碳原子(例如,C_1-C_2亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一个碳原子(例如,C_1亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含五至八个碳原子(例如,C_5-C_8亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含二至五个碳原子(例如,C_2-C_5亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含三至五个碳原子(例如,C_3-C_5亚烷基)。除非在说明书中另有具体说明,否则亚烷基链任选地被一个或多个以下取代基取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0042] “亚烯基”或“亚烯基链”是指仅由碳和氢组成的将分子的其余部分连接到基团的

直链或支链二价烃链,其含有至少一个碳-碳双键,并且具有一至十二个碳原子。亚烯基链通过单键与分子的其余部分连接并通过单键与基团连接。在某些实施方案中,亚烯基包含二至八个碳原子(例如,C_2-C_8亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含二至五个碳原子(例如,C_2-C_5亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含二至四个碳原子(例如,C_2-C_4亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含二至三个碳原子(例如,C_2-C_3亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含两个碳原子(例如,C_2亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含五至八个碳原子(例如,C_5-C_8亚烯基)。在其他实施方案中,亚烯基包含三至五个碳原子(例如,C_3-C_5亚烯基)。除非在说明书中另有具体说明,否则亚烯基链任选地被一个或多个以下取代基取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0043] “亚炔基”或“亚炔基链”是指仅由碳和氢组成的将分子的其余部分连接到基团的直链或支链二价烃链,其含有至少一个碳-碳三键,并且具有一至十二个碳原子。亚炔基链通过单键与分子的其余部分连接并通过单键与基团连接。在某些实施方案中,亚炔基包含二至八个碳原子(例如,C_2-C_8亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含二至五个碳原子(例如,C_2-C_5亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含二至四个碳原子(例如,C_2-C_4亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含二至三个碳原子(例如,C_2-C_3亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含两个碳原子(例如,C_2亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含五至八个碳原子(例如,C_5-C_8亚炔基)。在其他实施方案中,亚炔基包含三至五个碳原子(例如,C_3-C_5亚炔基)。除非在说明书中另有具体说明,否则亚炔基链任选地被一个或多个以下取代基取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0044] “芳基”是指通过从环碳原子除去氢原子而衍生自芳族单环或多环烃环体系的基团。芳族单环或多环烃环体系仅含有氢和五至十八个碳原子的碳,其中环体系中的至少一

个环是完全不饱和的,即,根据休克尔理论(Hückel theory),其含有环状、离域的(4n+2)π-电子体系。衍生出芳基基团的环体系包括但不限于诸如苯、茚满、茚、萘满和萘的基团。除非在说明书中另有具体说明,否则术语"芳基"或前缀"芳-"(诸如在"芳烷基"中)意在包括任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的芳基基团:任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、卤代、氰基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个R^b独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另有说明,否则R^a、R^b或R^c取代基中的每一个是未取代的。

[0045] "芳烷基"是指式-R^c-芳基的基团,其中R^c是如上定义的亚烷基链,例如亚甲基、亚乙基等。芳烷基基团的亚烷基链部分如上文关于亚烷基链所述任选地被取代。芳烷基基团的芳基部分如上文关于芳基基团所述任选地被取代。

[0046] "芳烯基"是指式-R^d-芳基的基团,其中R^d是如上定义的亚烯基链。芳烯基基团的芳基部分如上文关于芳基基团所述任选地被取代。芳烯基基团的亚烯基链部分如上文关于亚烯基基团所定义任选地被取代。

[0047] "芳炔基"是指式-R^e-芳基的基团,其中R^e是如上定义的亚炔基链。芳炔基基团的芳基部分如上文关于芳基基团所述任选地被取代。芳炔基基团的亚炔基链部分如上文关于亚炔基链所定义任选地被取代。

[0048] "芳烷氧基"是指通过氧原子键合的式-O-R^c-芳基的基团,其中R^c是如上定义的亚烷基链,例如亚甲基、亚乙基等。芳烷基基团的亚烷基链部分如上文关于亚烷基链所述任选地被取代。芳烷基基团的芳基部分如上文关于芳基基团所述任选地被取代。

[0049] "碳环基"是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烃基团,其包括稠环或桥接环体系,具有三至十五个碳原子。在某些实施方案中,碳环基包含三至十个碳原子。在其他实施方案中,碳环基包含五至七个碳原子。碳环基通过单键与分子的其余部分连接。碳环基是饱和的(即,仅含有单个C-C键)或不饱和的(即,含有一个或多个双键或三键)。完全饱和的碳环基基团也称为"环烷基"。单环环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环已基、环庚基和环辛基。不饱和碳环基也称为"环烯基"。单环环烯基的实例包括例如环戊烯基、环已烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环碳环基基团包括例如金刚烷基、降冰片基(即双环[2.2.1]庚烷基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除非在说明书中另有具体说明,否则术语"碳环基"意在包括任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的碳环基基团:任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、卤代、氧代、硫代、氰基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N$

$(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个R^b独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另有说明,否则R^a、R^b或R^c取代基中的每一个是未取代的。

[0050] “碳环基烷基”是指式$-R^c-$碳环基的基团,其中R^c是如上文所定义的亚烷基链。亚烷基链和碳环基基团如上文所定义任选地被取代。

[0051] “碳环基炔基”是指式$-R^c-$碳环基的基团,其中R^c是如上文所定义的亚炔基链。亚炔基链和碳环基基团如上文所定义任选地被取代。

[0052] “碳环基烷氧基”是指通过氧原子键合的式$-O-R^c-$碳环基的基团,其中R^c是如上文所定义的亚烷基链。亚烷基链和碳环基基团如上文所定义任选地被取代。

[0053] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘取代基。

[0054] “氟代烷基”是指被一个或多个如上定义的氟基团取代的如上定义的烷基基团,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。在一些实施方案中,氟代烷基基团的烷基部分如上文关于烷基基团所定义任选地被取代。

[0055] “杂环基”是指包含二至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的3元至18元非芳香族环基团。除非说明书中另有具体说明,否则杂环基基团是单环、双环、三环或四环环体系,其任选地包括螺环、稠环或桥接环体系。杂环基基团中的杂原子任选地被氧化。一个或多个氮原子如果存在则任选地被季铵化。杂环基基团是部分或完全饱和的。杂环基通过一个或多个环的任何原子与分子的其余部分连接。此类杂环基基团的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。在一些实施方案中,杂环基团包括2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基。除非说明书中另有具体说明,否则术语“杂环基”意在包括如上定义的杂环基基团,其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、卤代、氟代烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取

代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个R^b独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另有说明,否则R^a、R^b或R^c取代基中的每一个是未取代的。

[0056] "N-杂环基"或"N-连接的杂环基"是指含有至少一个氮的如上文所定义的杂环基基团,并且其中杂环基基团与分子其余部分的连接点是通过杂环基基团中的氮原子。N-杂环基基团如上文关于杂环基基团所述任选地被取代。这种N-杂环基基团的实例包括但不限于1-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯烷基、吡唑烷基和咪唑烷基。

[0057] "C-杂环基"或"C-连接的杂环基"是指含有至少一个杂原子的如上所定义的杂环基,并且其中杂环基基团与分子其余部分的连接点是通过杂环基基团中的碳原子。C-杂环基基团如上文关于杂环基基团所述任选地被取代。这种C-杂环基基团的实例包括但不限于2-吗啉基、2-或3-或4-哌啶基、2-哌嗪基、2-或3-吡咯烷基等。

[0058] "杂环基烷基"是指式-R^c-杂环基的基团,其中R^c是如上所定义的亚烷基链。如果杂环基是含氮杂环基,则杂环基任选地在氮原子处连接至烷基基团。杂环基烷基基团的亚烷基链如上文关于亚烷基链所定义任选地被取代。杂环基烷基基团的杂环基部分如上文关于杂环基基团所定义任选地被取代。

[0059] "杂环基烷氧基"是指通过氧原子键合的式-O-R^c-杂环基的基团,其中R^c是如上所定义的亚烷基链。如果杂环基是含氮杂环基,则杂环基任选地在氮原子处连接至烷基基团。杂环基烷氧基基团的亚烷基链如上文关于亚烷基链所定义任选地被取代。杂环基烷氧基基团的杂环基部分如上文关于杂环基基团所定义任选地被取代。

[0060] "杂芳基"是指衍生自包含二至十七个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子的3元至18元芳族环基团的基团。如本文所用,杂芳基基团是单环、双环、三环或四环环体系,其中环体系中的至少一个环是完全不饱和的,即,根据休克尔理论(Hückel theory),其含有环状、离域的(4n+2)π-电子体系。杂芳基包括稠环或桥接环体系。杂芳基基团中的一个或多个杂原子任选地被氧化。一个或多个氮原子如果存在则任选地被季铵化。杂芳基通过一个或多个环的任何原子与分子的其余部分连接。杂芳基的实例包括但不限于氮杂䓬基(azepinyl)、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚䓬基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、环戊二烯并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚三烯并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛四烯并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛四烯并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛四烯并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑

基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、5,8-桥亚甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧代氮杂䓬基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、酚噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H环庚三烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩基。在一些实施方案中,杂芳基包括5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基和6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基。除非说明书中另有具体说明,否则术语“杂芳基”意在包括如上定义的杂芳基基团,其任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:任选取代的烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、卤代、任选取代的氟代烷基、任选取代的卤代烯基、任选取代的卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个R^b独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另有说明,否则R^a、R^b或R^c取代基中的每一个是未取代的。

[0061] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮的如上定义的杂芳基基团,其中杂芳基基团与分子其余部分的连接点是通过杂芳基基团中的氮原子。N-杂芳基基团如上文关于杂芳基基团所述任选地被取代。

[0062] “C-杂芳基”是指如上所定义的杂芳基基团,其中杂芳基基团与分子其余部分的连接点是通过杂芳基基团中的碳原子。C-杂芳基基团如上文关于杂芳基基团所述任选地被取代。

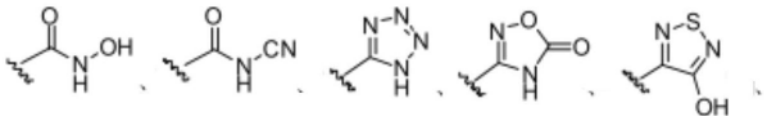
[0063] “杂芳基烷基”是指式$-R^c-$杂芳基的基团,其中R^c是如上定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基,则杂芳基任选地在氮原子处连接至烷基基团。杂芳基烷基基团的亚烷基链如上文关于亚烷基链所定义任选地被取代。杂芳基烷基基团的杂芳基部分如上文关于杂芳基基团所定义任选地被取代。

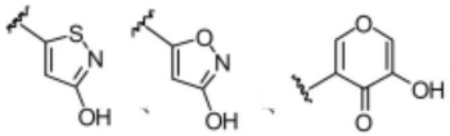
[0064] “杂芳基烷氧基”是指通过氧原子键合的式$-O-R^c-$杂芳基的基团,其中R^c是如上所定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基,则杂芳基任选地在氮原子处连接至烷基基团。杂芳基烷氧基基团的亚烷基链如上文关于亚烷基链所定义任选地被取代。杂芳基烷氧基基

团的杂芳基部分如上文关于杂芳基基团所定义任选地被取代。

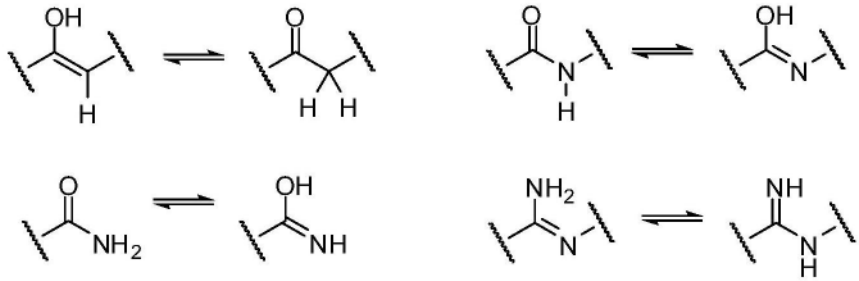
[0065] 在一些实施方案中,本文公开的化合物含有一个或多个不对称中心,因此产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式,其根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-。除非另有说明,本公开旨在考虑本文公开的化合物的所有立体异构形式。当本文所述的化合物含有烯烃双键时,并且除非另外指明,否则本公开旨在包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)两者。同样,所有可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯形式以及所有互变异构形式也旨在包括在内。术语"几何异构体"是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如,顺式或反式)。术语"位置异构体"是指围绕中心环的结构异构体,诸如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

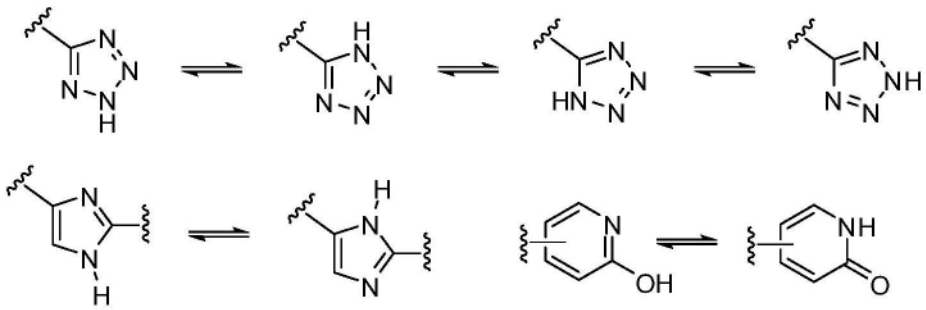
[0066] 如本文所用,"羧酸生物电子等排体"是指表现出与羧酸部分类似的物理、生物和/或化学性质的官能团或部分。羧酸生物电子等排体的实例包括但不限于:

[0067] 

[0068]  等。

[0069] "互变异构体"是指其中质子可以从分子的一个原子移动到同一分子的另一个原子的分子。在某些实施方案中,本文所示的化合物作为互变异构体存在。在可以互变异构化的情况下,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于若干因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些实例包括:



[0070] 

[0071] 在一些实施方案中,本文公开的化合物以不同的富集同位素形式使用,例如富集^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C和/或^{14}C的含量。在一个具体实施方案中,化合物在至少一个位置被氘化。此类氘化形式可通过美国专利号5,846,514和6,334,997中所述的程序制备。如美国专利号5,846,514和6,334,997中所述,氘化可改善代谢稳定性和/或功效,从而增加药物作用的持续

时间。

[0072] 除非另有说明,否则本文所述的结构旨在包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,除了氢被氘或氚替代或碳被^{13}C-或^{14}C-富集的碳替代之外具有本发明结构的化合物在本公开的范围内。

[0073] 本公开的化合物任选地在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用同位素标记,诸如例如,氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。用^{2}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{12}N、^{13}N、^{15}N、^{16}N、^{16}O、^{17}O、^{14}F、^{15}F、^{16}F、^{17}F、^{18}F、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{125}I的同位素取代均设想到。在一些实施方案中,^{18}F的同位素取代是设想到的。本发明化合物的所有同位素变体,无论是否是放射性的,都涵盖在本发明的范围内。

[0074] 在某些实施方案中,本文公开的化合物的一些或全部^{1}H原子被^{2}H原子替代。含氘化合物的合成方法是本领域已知的,并且仅作为非限制性实例包括以下合成方法。

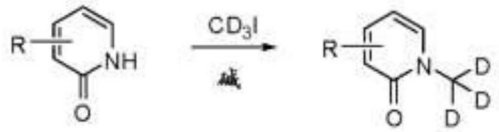
[0075] 氘取代的化合物使用各种方法合成,诸如描述于:Dean,Dennis C.;编者。Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development.[Curr.,Pharm.Des.,2000;6(10)]2000,第110页;George W.;Varma,Rajender S.The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;以及Evans,E.Anthony.Synthesis of radiolabeled compounds,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0076] 氘化原料容易获得,并且经历本文所述的合成方法以提供含氘化合物的合成。大量含氘试剂和结构单元可商购自化学供应商,诸如Aldrich Chemical Co.。

[0077] 适用于亲核取代反应的氘转移试剂诸如碘甲烷-d_3(CD_3I)是容易获得的,并且可以用于在亲核取代反应条件下将氘取代的碳原子转移至反应底物。CD_3I的使用仅以举例的方式在以下反应方案中说明。



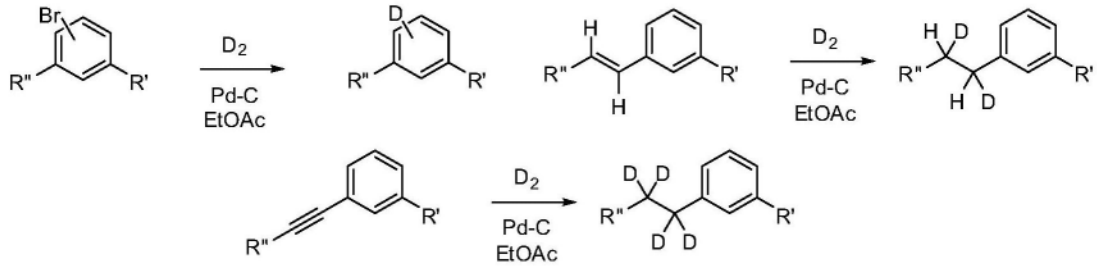
[0078]



[0079] 氘转移试剂诸如氘化铝锂($LiAlD_4$)用于在还原条件下将氘转移至反应底物。$LiAlD_4$的使用仅以举例的方式在以下反应方案中说明。

[0080] 

[0081] 使用氘气和钯催化剂来还原不饱和碳-碳键并进行芳基碳-卤素键的还原取代,如仅以举例的方式在以下反应方案中说明。

[0082] 

[0083] 在一个实施方案中,本文公开的化合物含有一个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有两个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有三个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有四个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有五个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有六个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物含有多于六个氘原子。在另一个实施方案中,本文公开的化合物完全被氘原子取代并且不包含不可交换的^{1}H氢原子。在一个实施方案中,氘掺入水平通过其中使用氘化合成结构单元作为原料的合成方法确定。

[0084] "药学上可接受的盐"包括酸加成盐和碱加成盐两者。本文所述的任何一种PARG抑制性化合物的药学上可接受的盐旨在涵盖任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述的化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0085] "药学上可接受的酸加成盐"是指保留游离碱的生物有效性和性质的那些盐,其不是生物学上或以其他方式不期望的,并且其与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等形成。还包括与有机酸形成的盐,所述有机酸诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂肪族磺酸和芳族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还考虑了氨基酸的盐,诸如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见例如Berge S.M.等人,"Pharmaceutical Salts,"Journal of Pharmaceutical Science,66:1-19(1997))。在一些实施方案中,根据本领域技术人员熟悉的方法和技术,通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备碱性化合物的酸加成盐。

[0086] "药学上可接受的碱加成盐"是指保留游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其不是生物学上或以其他方面不期望的。这些盐通过向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐与金属或胺诸如碱金属和碱土金属或有机胺形成。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴胺、胆碱、甜

菜碱、乙二胺、乙二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺(glucosamine)、甲基葡糖胺(methylglucamine)、可可碱、嘌呤类、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人,同上。

[0087] “药学上可接受的溶剂化物”是指一种呈溶剂加成形式的物质组合物。在一些实施方案中,溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在用药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等制备的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物或者当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物在本文所述的过程中方便地制备或形成。本文提供的化合物以非溶剂化形式或溶剂化形式存在。

[0088] 术语“对象”或“患者”包括哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人、非人灵长类诸如黑猩猩和其他猿类和猴类;农畜诸如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜诸如兔、狗和猫;实验动物包括啮齿动物诸如大鼠、小鼠和豚鼠等。在一个方面,哺乳动物是人。

[0089] 如本文所用,“治疗(treatment或treating)”或“减轻”或“缓解”可互换使用。这些术语是指获得有益或期望结果(包括但不限于治疗益处和/或预防益处)的方法。“治疗益处”是指根除或缓解所治疗的潜在病症。此外,通过根除或缓解与潜在病症相关的一种或多种生理症状实现治疗益处,使得在患者中观察到改善,尽管患者仍然患有潜在病症。在一些实施方案中,为了预防益处,将组合物施用于处于发展特定疾病的风险中的患者,或施用于报告疾病的一种或多种生理症状的患者,即使尚未作出该疾病的诊断。

[0090] 聚(ADP-核糖)糖基水解酶

[0091] DNA单链断裂(SSB)是细胞中发生的最常见的损伤类型,并且聚(ADP-核糖)糖基水解酶(PARG)与聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)以及许多其他蛋白质一起参与SSB修复和另一种称为碱基切除修复的修复机制。PARG以及PARP都参与DNA复制和修复,并且PARG耗竭或抑制的细胞显示出对DNA损伤剂的敏感性增加。PARG可以通过水解聚(ADP-核糖)(PAR)中存在的核糖键来逆转PARP酶的作用。PARG为参与降解PAR的主要水解酶,具有内糖基水解酶和外糖基水解酶活性,并且是负责从修饰蛋白中快速去除ADP-核糖部分以将NAD^+再循环回细胞系统的水解酶之一。

[0092] PARG抑制可以在PARP抑制剂抗性细胞中提供治疗优势。此外,已报道,在乳腺癌细胞中,PARG的耗竭导致与PARP耗竭显著不同的基因表达模式。尽管目前的模型显示PARG耗竭导致对DNA修复的PARP依赖性影响,但最近的研究显示与PARP机制的机制分化。与PARP耗竭相反,PARG的遗传毒性刺激耗竭之后导致NAD水平下降。这导致可能由于能量衰竭的肺癌细胞死亡。

[0093] PARG以单一基因存在,其同种型驻留在细胞核、线粒体和细胞溶质中。唯一已知的具有糖基水解酶活性的其他蛋白质是定位于线粒体的ARH3。尽管主要以其在DNA修复中的直接作用而已知,但PARG在剪接、转录和表观遗传途径中影响PAR信号传导。PARG可以在防止细胞质PAR的积累中发挥作用,并且也可以在parthanatos(PAR介导类型的细胞死亡)中发挥作用。在某些情况下,受干扰的复制中间体的积累可以导致合成致死。PARG抑制剂可以在以单剂以及与治疗剂和放疗组合作为癌症治疗方面具有用途。

[0094] 当DNA修复的其他机制是非功能性的时,癌症细胞可以利用特定的DNA修复通路而茁壮成长。携带蛋白质(参与双链断裂修复)突变的肿瘤通常对SSB修复的PARP抑制剂更敏

感。已经有一些证据表明,PARG耗竭抑制SSB修复并降低BRCA2缺陷细胞的存活率。然而,其他肿瘤突变可以引起双链DNA修复机制的缺陷(所谓的“BRCA-ness”),从而使肿瘤细胞对PARG抑制敏感。

[0095] PARG耗竭已在许多小鼠和人类模型系统中进行了研究。PARG无效或耗竭的小鼠细胞显示出对实验和临床DNA损伤剂的敏感性增加。然而,由于PARG的缺乏不会对所有药剂(例如,吉西他滨、喜树碱)都敏感,这表明PARG功能对某些DNA损伤修复通路以及化疗和放疗具有特异性。在人类中,PARG耗竭使肺、宫颈和胰腺癌细胞对γ辐射或实验性DNA损伤剂(例如,过氧化氢、甲基磺酸甲酯)敏感。

[0096] 在人类中,PARG基因在单染色体中,位于位点10q11.23-21,但可以经历选择性剪接,从而产生不同的PARG同种型,诸如$PARG_{111}$、$PARG_{102}$、$PARG_{99}$、$PARG_{60}$、$PARG_{55}$。不同的PARG同种型可以定位在不同的亚细胞位置。例如,$PARG_{111}$是最大的异构体,可以定位在细胞核中并转移到细胞质中。$PARG_{111}$具有四个结构域,即PARG催化结构域、宏域、内在无序调控区域和铰链结构域。$PARG_{102}$和$PARG_{99}$(其缺少部分N端结构域)可以定位在细胞质中,并具有可以转移到细胞核的核周分布。$PARG_{102}$和$PARG_{99}$具有更大程度的全细胞活性。$PARG_{60}$和$PARG_{55}$可以定位在线粒体中并缺乏催化活性。

[0097] PARG可以与PARP一起用于DNA修复。PARP酶家族至少具有17个成员,其中PARP1-3定位于细胞核并参与许多细胞过程。细胞核PARP酶是DNA修复的一部分,也是转录、染色质修饰和细胞死亡通路的一部分。PARP1-3含有DNA结合结构域以促进与DNA相互作用,并被DNA损伤激活。PARP1-3发挥作用的方式之一是通过在其他蛋白质和自身上添加大量的翻译后修饰,PARG可以逆转这种修饰。通过抑制PARG,它可以改变去PAR化(dePARylation)的动力学,这导致蛋白质被不适当地修饰。

[0098] PARG酶功能

[0099] PARG和PARP可以一起合作以促进下游细胞过程。PARG的外糖基水解酶活性包括与PARG链内两个最末端的ADP-核糖残基结合,产生游离的PAR和单ADP-核糖部分。单ADP-核糖是由ADP-核糖焦磷酸水解酶代谢为AMP和核糖5’磷酸。然后将AMP用于细胞信号传导通路,而核糖可以用于其他生物分子,诸如但不限于DNA和RNA。PARG内糖基水解酶活性可以通过超PARP活性发生,这导致产生游离的PAR链。游离的PAR链可能与细胞凋亡有关并作用于信号细胞死亡。

[0100] PARG还具有维持PAR稳定水平的功能以保护细胞免受由线粒体向细胞核释放凋亡诱导因子(AIF)引发的parthanatos的影响。在细胞核染色质环境中,AIF可以导致大规模的DNA断裂和染色质凝聚,从而导致细胞死亡。PARG耗竭可以防止从线粒体中释放AIF,以防止氧化应激诱导的parthanatos。PARG还可以通过逆转端粒特异性蛋白TRF1的ADP-核糖基化来负向调控对端粒DNA的获取,从而在端粒维护中发挥有用的作用。这导致PARG有助于调节端粒修复和复制。

[0101] PARP抑制剂已被研究用于具有DNA损伤响应机制缺陷的癌症,因为PARP酶可以完成许多DNA修复的功能,诸如但不限于DNA单链断裂(Pilger等人,Genes Dev.2021)。PARP的免疫响应与DNA修复有关,其中DNA损伤可以激活抗肿瘤免疫。(Pilger等人,Genes Dev.2021)。研究显示,PARP抑制剂可以通过DNA损伤和修复机制影响细胞的先天性和适应性免疫应答,突出了PARP抑制剂在DNA损伤应答中用于免疫检查点抑制剂的治疗用途或用

作生物标志物的意义。

[0102] PARP酶可以催化PAR亚基添加到受体蛋白和自身上。PARP抑制剂已被研究用于癌症治疗,并在治疗卵巢癌、乳腺癌和前列腺癌方面取得成功。PARP抑制剂已被发现用于治疗同源重组DNA修复通路中的缺陷,特别是对于BRCA1和BRCA2突变的肿瘤(Ding等人,Cell Reports 2018;Reisländer等人,Nature Comm.2019)。因此BRCA突变细胞可能依赖于PARP介导的DNA修复和存活,并因此对PARP抑制敏感。

[0103] PARP抑制剂也已显示出对具有BRCA突变的对象的临床疗效。PARP抑制剂可以引发局部和全身的抗肿瘤免疫,可以通过干扰素基因刺激因子(STING)依赖性途径参与先天性免疫应答(Ding等人,Cell Reports 2018;Reisländer等人,Nature Comm.2019)。研究发现,STING依赖性I型干扰素(IFN)信号可以介导PARP抑制在BRCA1缺陷型肿瘤中的治疗效果。此外,发现用PARP抑制剂治疗可以刺激体外和体内IFN信号传导基因的上调,并可以加速BRCA1或BRCA2缺陷型肿瘤中先天性免疫应答的上调(Reisländer等人,Nature Comm.2019)。

[0104] PARP抑制剂对BRCA功能丧失表现出合成致死性,其可以开发用于卵巢癌的疗法治疗,用于种系或体细胞BRCA1和BRCA2突变的患者的单一疗法治疗,或可以用作具有铂敏感复发性疾病对象进行铂化疗后的维护治疗(Ding等人,Cell Reports 2018)。进一步的研究表明,添加PD-1阻断可以通过克服在单独用PARP抑制剂治疗细胞时发生的在肿瘤细胞上的PD-L1表达增加来延长PARP抑制剂的活性(Ding等人,Cell Reports 2018)。

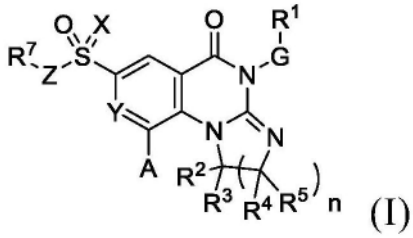
[0105] 现有技术PARG抑制剂

[0106] PARG抑制剂的研究尚未达到PARP抑制剂的程度。已经描述了PARP抑制剂的临床耐药性,并因此需要发现靶向DNA损伤修复通路的替代抑制剂。先前描述的PARG抑制剂包括如WO 2016/092326、WO 2016/097749、WO 2021/055744、WO 2018/237296、WO 2020/023802和WO 2020/205646中所述的双环芳基和杂芳基化合物。仍然存在需求,找到对DNA断裂修复周期具有强大的独立功效,并且还与PARP抑制剂产生协同作用的替代PARG抑制剂。

[0107] PARG抑制性化合物

[0108] 在一个方面,本文提供了一种PARG抑制性化合物。

[0109] 一个实施方案提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(I)的结构:

[0110] 

(I)

[0111] 其中,

[0112] A选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的C1-C6烷氧基、-N(R^9)$_2$、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C2-C6烯基、任选取代的C2-C6炔基、任选取代的C3-C7碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的(碳环基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基;

[0113] n为1、2或3；

[0114] X为O或NR^6；

[0115] Y为N、C-H或C-F；

[0116] Z为-N(H)-或-CH(R^8)-；

[0117] G为键、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

[0118] R^1选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基和任选取代的杂芳烷基；

[0119] R^2和R^3独立地选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的(环烷基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基；任选地，R^2和R^3组合以形成任选取代的碳环或杂环；

[0120] R^4和R^5独立地选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的(环烷基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基；任选地，R^4和R^5组合以形成任选取代的碳环或杂环，或者R^3和R^4组合以形成任选取代的碳环或杂环；

[0121] R^6选自氢、OH或任选取代的C1-C5烷基；

[0122] R^7为任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的1,1'-双(环丙)-1-基；

[0123] R^8为氢、卤代或任选取代的烷基；并且

[0124] 每个R^9独立地为氢或任选取代的C1-C6烷基。

[0125] 另一个实施方案提供了所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A为氢。

[0126] 另一个实施方案提供了所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A为卤代、-OH或-CN。

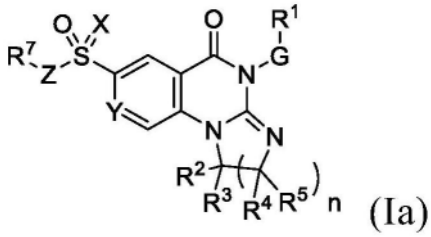
[0127] 另一个实施方案提供了所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A为任选取代的C1-C6烷氧基或$-N(R^9)_2$。

[0128] 另一个实施方案提供了所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A选自任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C3-C7碳环基和任选取代的碳环基烷基。

[0129] 另一个实施方案提供了所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A为任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基。

[0130] 另一个实施方案提供了所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中A选自任选取代的杂芳基或任选取代的芳基。

[0131] 一个实施方案提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其具有式(Ia)的结构：

[0132] 
(Ia)

[0133] 其中，

[0134] n为1、2或3；

[0135] X为O或NR^6；

[0136] Y为N、C-H或C-F；

[0137] Z为-N(H)-或-CH(R^8)-；

[0138] G为键、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

[0139] R^1选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基和任选取代的杂芳烷基；

[0140] R^2和R^3独立地选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的(环烷基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基；任选地，R^2和R^3组合以形成任选取代的碳环或杂环；

[0141] R^4和R^5独立地选自氢、卤代、-OH、-CN、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的(环烷基)炔基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基；任选地，R^4和R^5组合以形成任选取代的碳环或杂环，或者R^3和R^4组合以形成任选取代的碳环或杂环；

[0142] R^6选自氢、OH或任选取代的C1-C5烷基；

[0143] R^7为任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的1,1'-双(环丙)-1-基；并且

[0144] R^8为氢、卤代或任选取代的烷基。

[0145] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中n为1。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中n为2或3。

[0146] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中X为O。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中X为NR^6。

[0147] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y为N。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y为C-H。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中Y为C-F。

[0148] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1为任选取代的烷基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1为任选取代的C1-C4烷基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1为任选取代的C1-C4烷基并被至少一个选自-CN、-OR^8、卤代、氧代、-N(R^8)$_2$或-CON(R^8)$_2$的取代基取代；其中每个R^8独立地为氢或任选取代的C1-C4烷基。

[0149] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1为任选取代的杂芳烷基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1为任选取代的杂芳烷基并且杂芳基选自5元或6元杂芳基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂

化物,其中R^1为任选取代的杂芳烷基并且杂芳基选自5元含氮杂芳基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的5元含氮杂芳基选自任选取代的噻唑、任选取代的噁唑、任选取代的咪唑、任选取代的吡唑、任选取代的异噁唑、任选取代的吡咯、任选取代的噁二唑、任选取代的三唑、任选取代的噻二唑或任选取代的异噻唑。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的5元含氮杂芳基为任选取代的吡唑。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的5元含氮杂芳基被至少一个任选取代的C1-C5烷基取代。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的C1-C5烷基为任选取代的C1烷基。

[0150] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为任选取代的杂芳烷基并且亚烷基为任选取代的C1-C4亚烷基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的C1-C4亚烷基为$-CH_2-$。

[0151] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为任选取代的芳烷基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的芳烷基包含任选取代的苯基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的芳烷基包含任选取代的C1-C4亚烷基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的C1-C4亚烷基为$-CH_2-$。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中杂芳基为6元含氮杂芳基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中6元含氮杂芳基为任选取代的吡啶或吡嗪。

[0152] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为任选取代的C4-C7环烷基烷基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的环烷基烷基为任选取代的环丙基甲基。

[0153] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为任选取代的杂环基烷基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的杂环基烷基为任选取代的氧杂环丁烷基甲基或任选取代的吡唑啉酮基甲基。

[0154] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^4为氢。

[0155] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^5为氢。

[0156] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为氢。

[0157] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2不为氢。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受

的盐或溶剂化物,其中R^2为任选取代的C1-C5烷基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的C1-C5烷基为任选取代的C1-C2烷基。

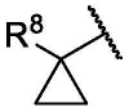
[0158] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2和R^3均为任选取代的C1-C5烷基。

[0159] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2和R^3组合以形成任选取代的碳环或杂环。

[0160] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为任选取代的C1-C5炔基。

[0161] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为任选取代的杂环基。

[0162] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^7为任选取代的C3-C5环烷基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中任选取代的环烷基为:

[0163] 

[0164] 其中R^8选自氢、-CH_3、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CN、环丙基、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$和-$C(CH_3)_3$。

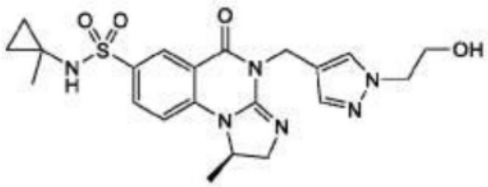
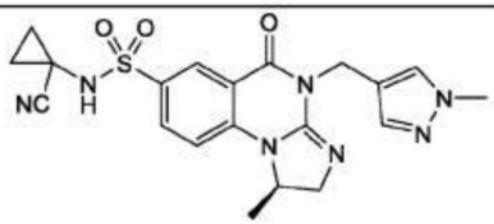
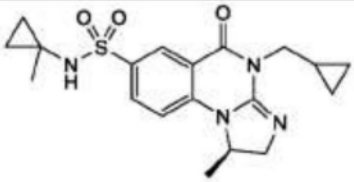
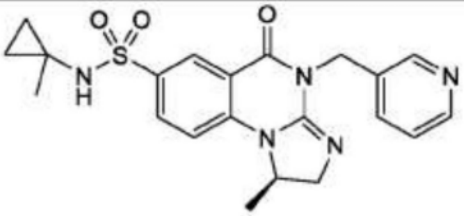
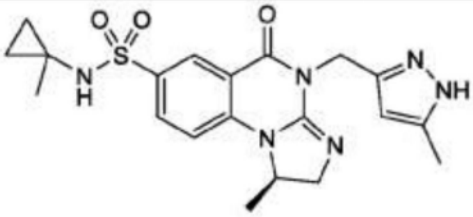
[0165] 另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中G为键。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中G为任选取代的亚环烷基。另一个实施方案提供了所述的式(I)或(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中G为任选取代的亚杂环烷基。

[0166] 另一个实施方案提供了所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为-N(H)-。

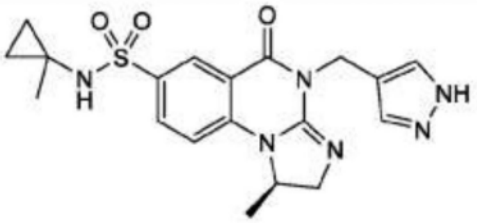
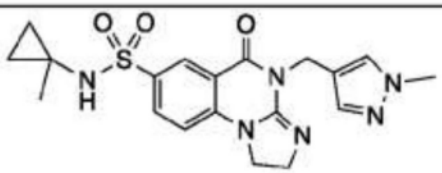
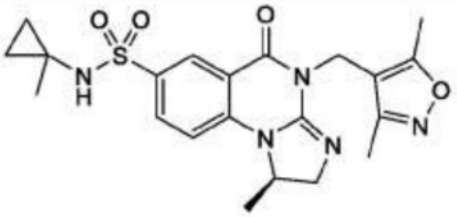
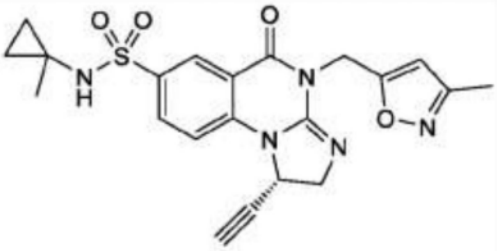
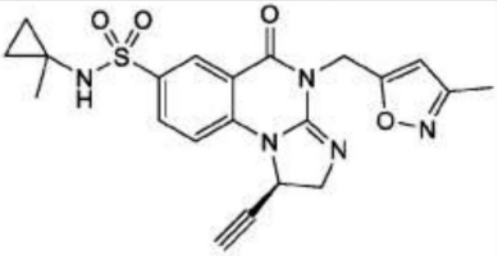
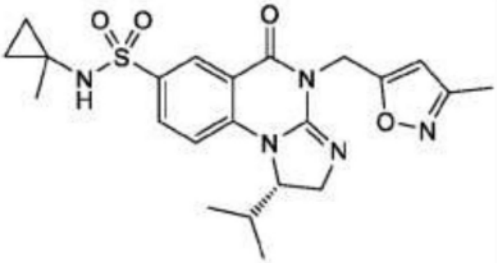
[0167] 一个实施方案提供了一种PARG抑制性化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有表1中所示的结构。

[0168] 表1

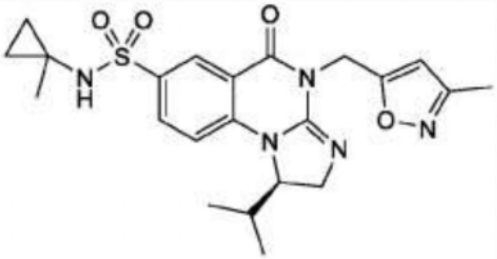
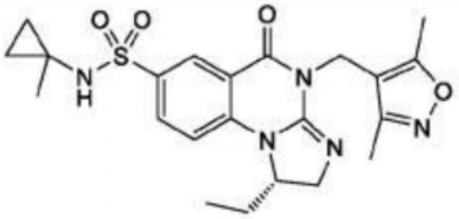
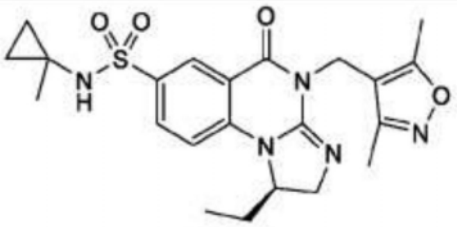
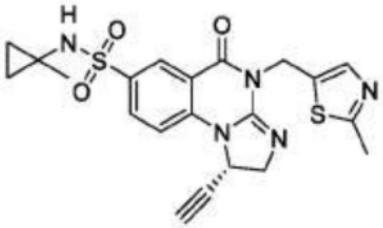
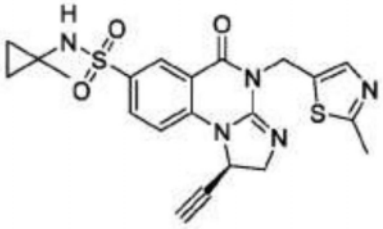
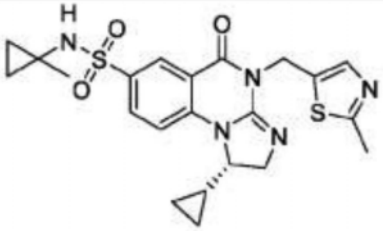
[0169]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
1		(R)-4-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
2		(R)-N-(1-氰基环丙基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
3		(R)-4-(环丙基甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
4		(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-4-(吡啶-3-基甲基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
5		(R)-1-甲基-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

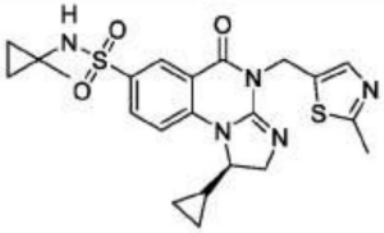
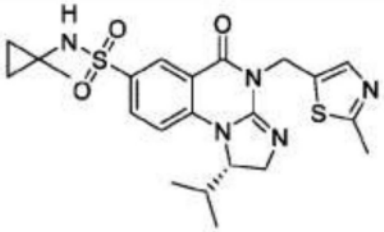
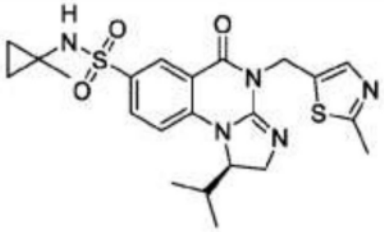
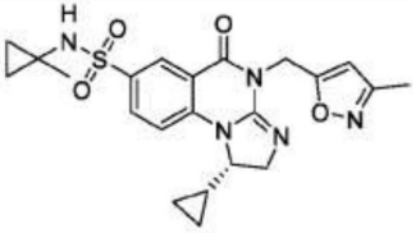
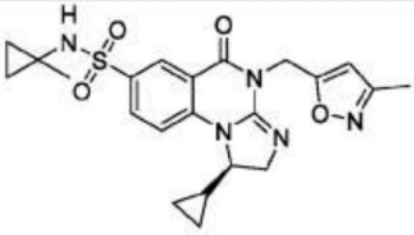
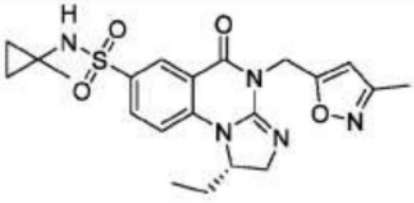
[0170]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
6		(R)-4-((1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
7		4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
8		(R)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
9		(S)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
10		(R)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
11		(S)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

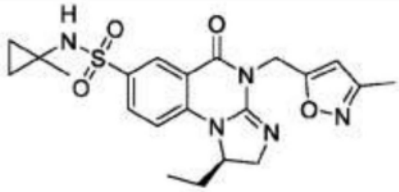
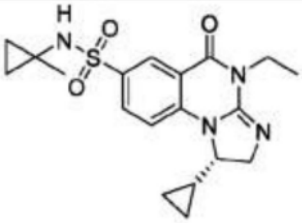
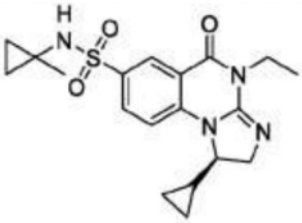
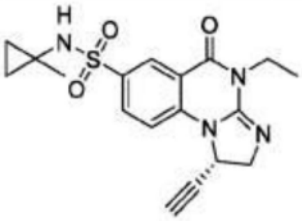
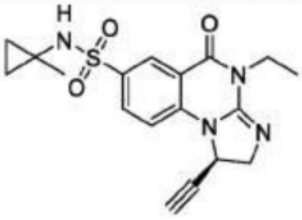
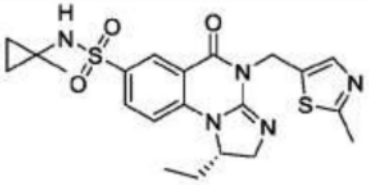
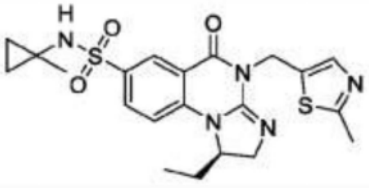
[0171]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
12		(R)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
13		(S)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
14		(R)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
15		(S)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
16		(R)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
17		(S)-1-环丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

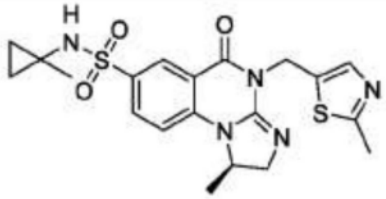
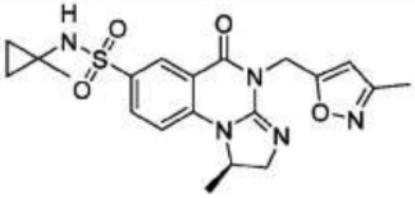
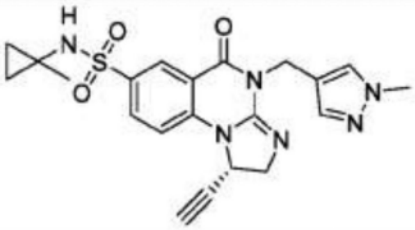
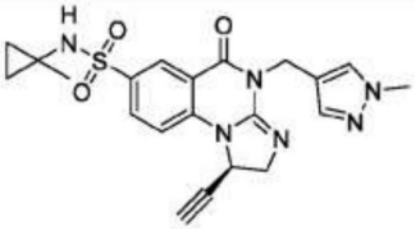
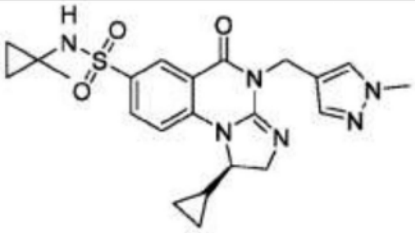
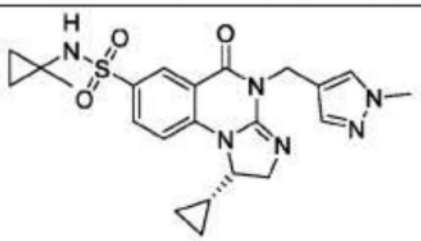
[0172]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
18		(R)-1-环丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
19		(S)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
20		(R)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
21		(S)-1-环丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
22		(R)-1-环丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
23		(S)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

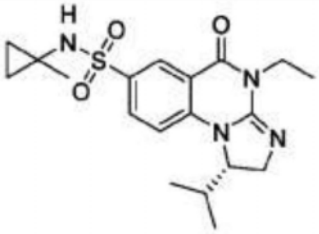
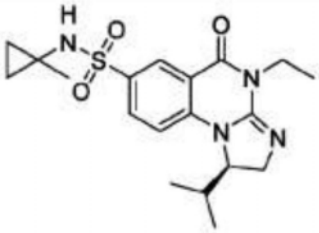
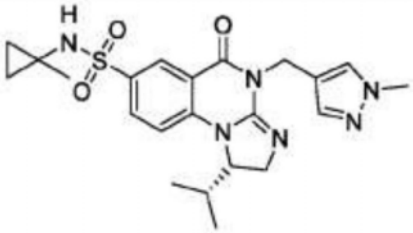
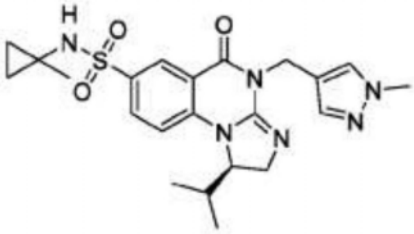
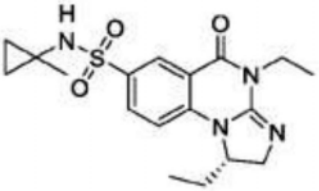
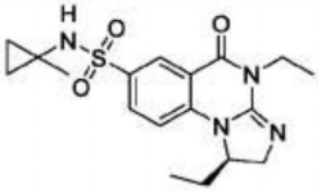
[0173]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
24		(R)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
25		(S)-1-环丙基-4-乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
26		(R)-1-环丙基-4-乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
27		(S)-4-乙基-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
28		(R)-4-乙基-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
29		(S)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
30		(R)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

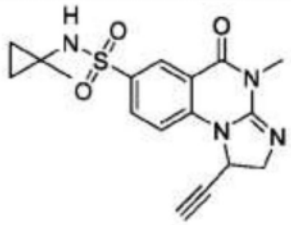
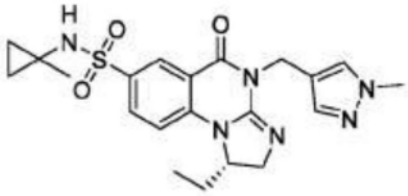
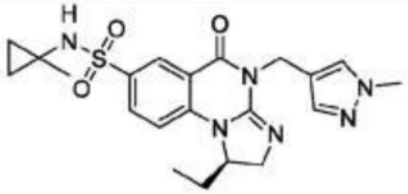
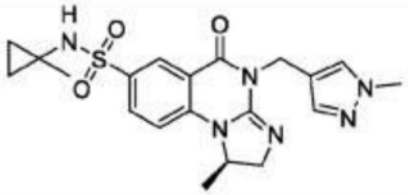
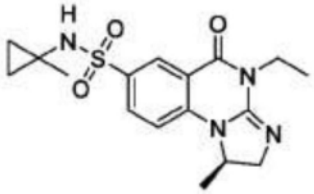
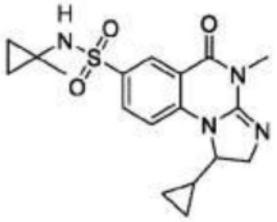
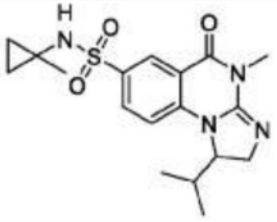
[0174]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
31		(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
32		(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
33		(S)-1-乙炔基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
34		(R)-1-乙炔基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
35		(R)-1-环丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
36		(S)-1-环丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

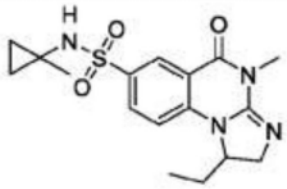
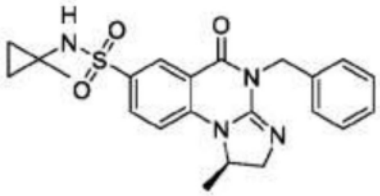
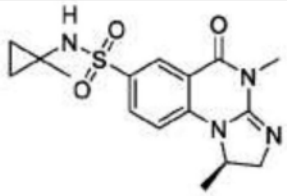
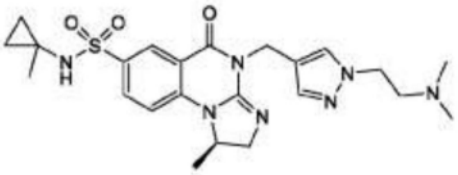
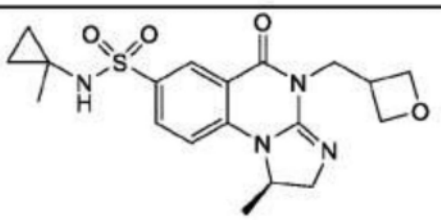
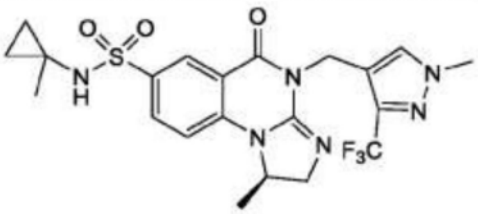
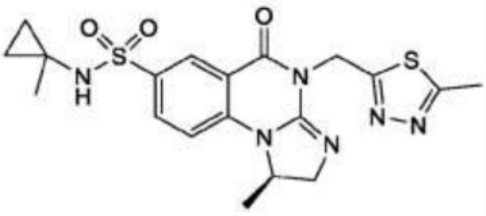
[0175]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
37		(S)-4-乙基-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
38		(R)-4-乙基-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
39		(S)-1-异丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
40		(R)-1-异丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
41		(S)-1,4-二乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
42		(R)-1,4-二乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

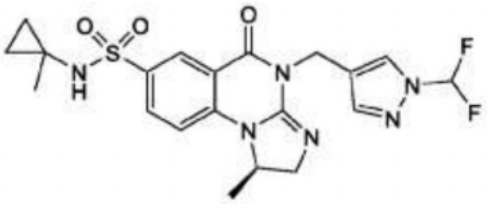
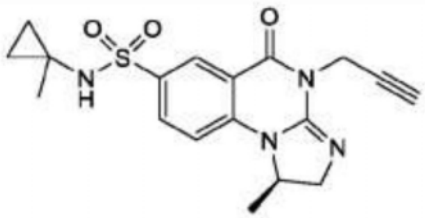
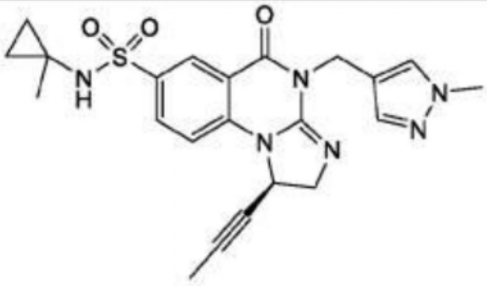
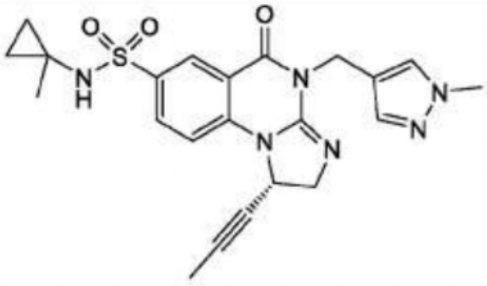
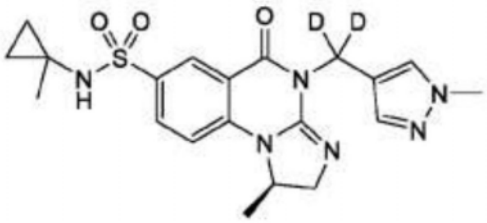
[0176]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
43		1-乙炔基-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
44		(S)-1-乙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
45		(R)-1-乙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
46		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
47		(R)-4-乙基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
48		1-环丙基-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
49		1-异丙基-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

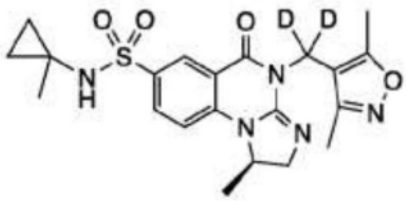
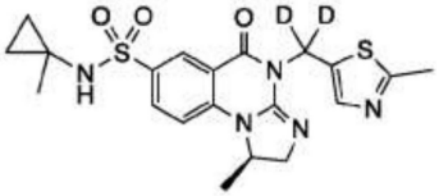
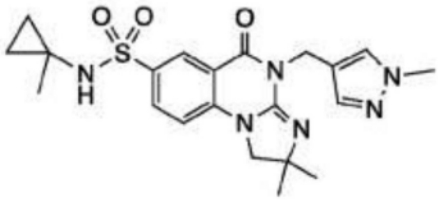
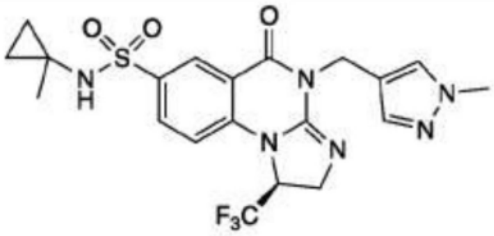
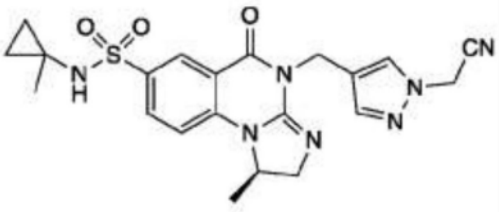
[0177]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
50		1-乙基-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
51		(R)-4-苄基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
52		(R)-1,4-二甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
53		(R)-4-((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
54		(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
55		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
56		(R)-1-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

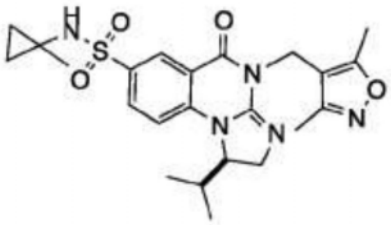
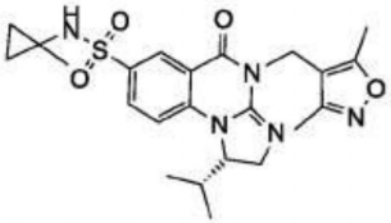
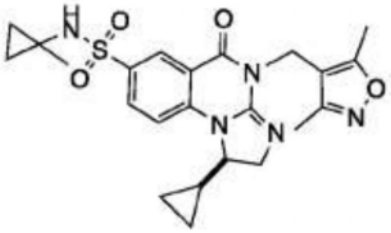
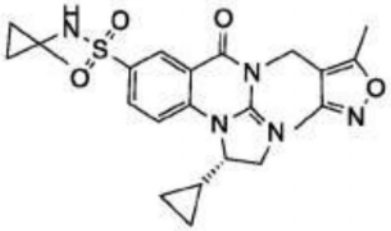
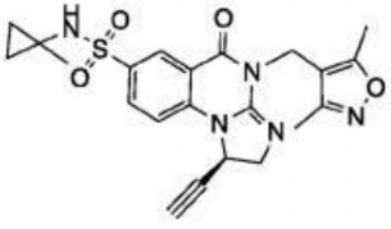
[0178]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
57		(R)-4-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
58		(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-4-(丙-2-炔-1-基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
59		(R)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1-(丙-1-炔-1-基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
60		(S)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1-(丙-1-炔-1-基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
61		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

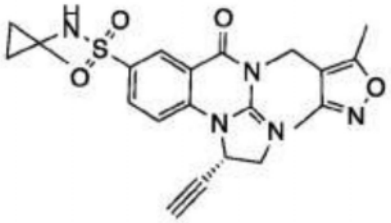
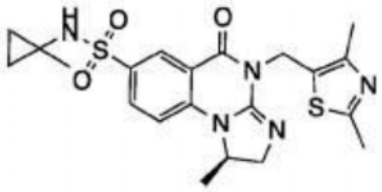
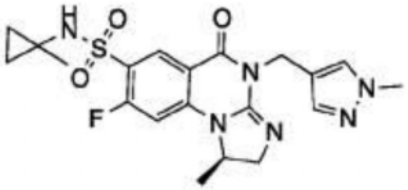
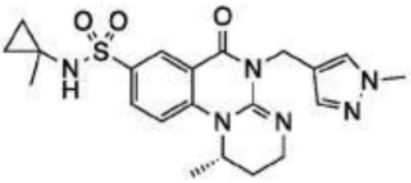
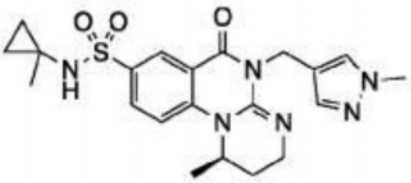
[0179]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
62		(R)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基-d2)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
63		(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基-d2)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
64		2,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
65		(S)-1-三氟甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
66		(R)-1-甲基-4-((1-氰基甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

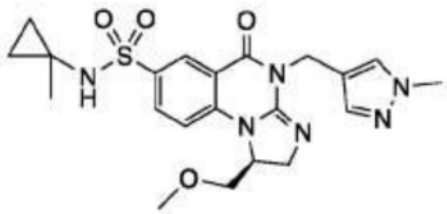
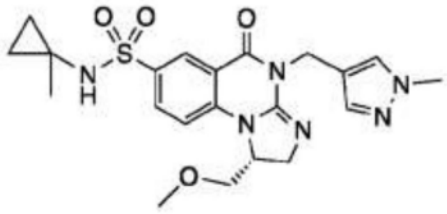
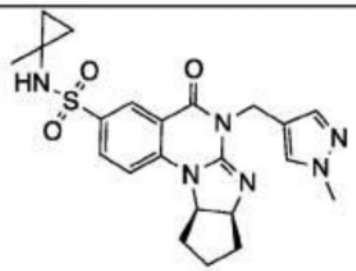
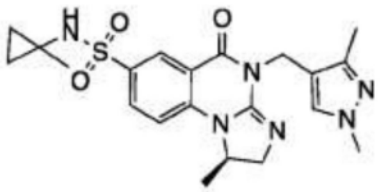
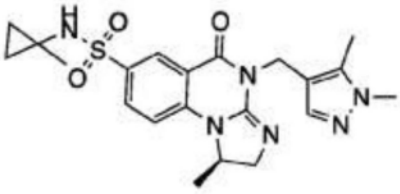
[0180]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
67		(R)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
68		(S)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
69		(R)-1-环丙基-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
70		(S)-1-环丙基-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
71		(R)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

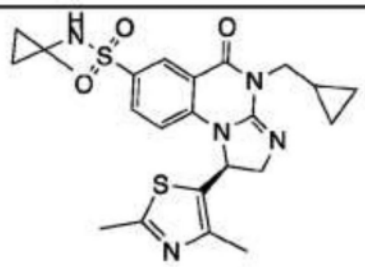
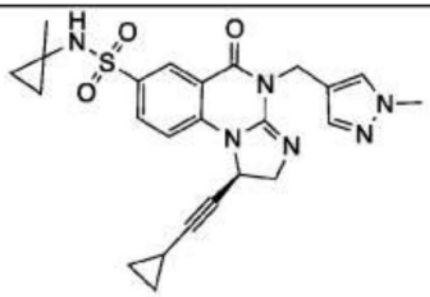
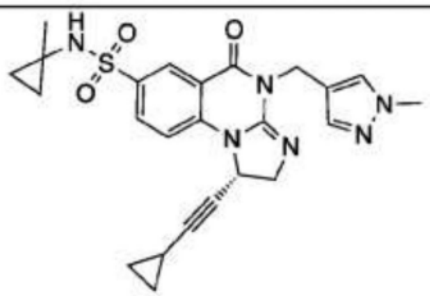
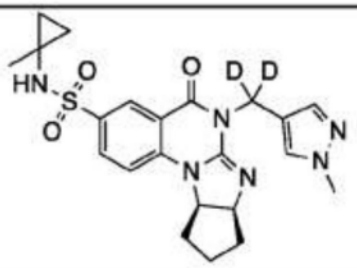
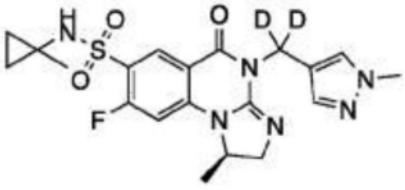
[0181]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
72		(S)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
73		(R)-4-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
74		(R)-8-氟-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
75		(S)-1-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-嘧啶并[1,2-a]喹唑啉-8-磺酰胺
76		(R)-1-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-嘧啶并[1,2-a]喹唑啉-8-磺酰胺

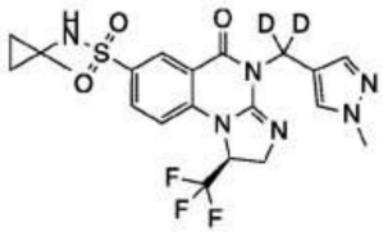
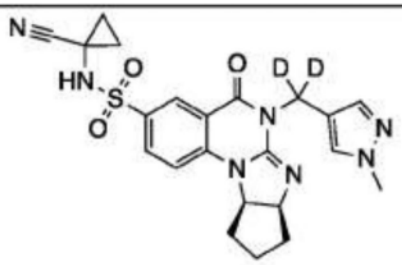
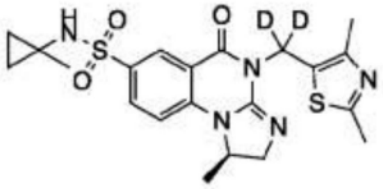
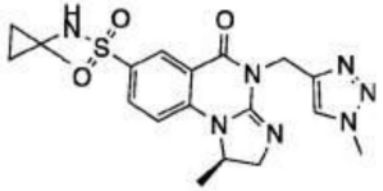
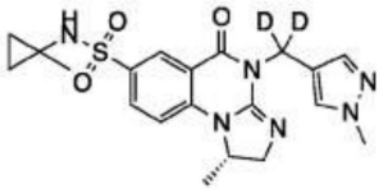
[0182]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
77		(S)-1-(甲氧基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
78		(R)-1-(甲氧基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
79		(7aS,10aR)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-6,7a,8,9,10,10a-六氢-5H-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺酰胺
80		(R)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
81		(R)-4-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

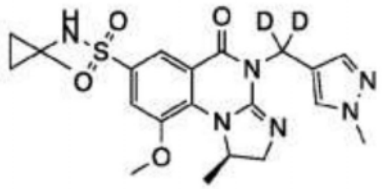
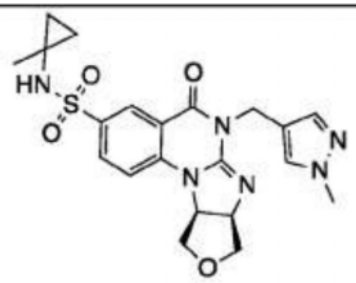
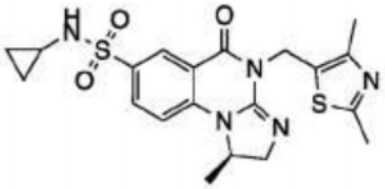
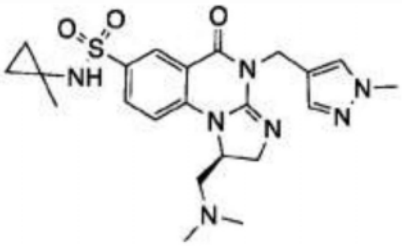
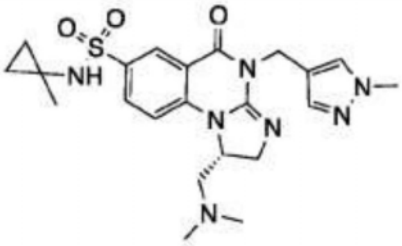
[0183]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
82		(S)-4-(环丙基甲基)-1-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
83		(R)-1-(环丙基乙炔基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
84		(S)-1-(环丙基乙炔基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
85		(7aS,10aR)-6-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-6,7a,8,9,10,10a-六氢-5H-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺酰胺
86		(R)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-8-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

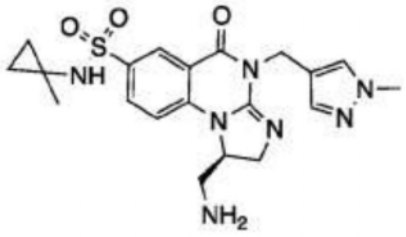
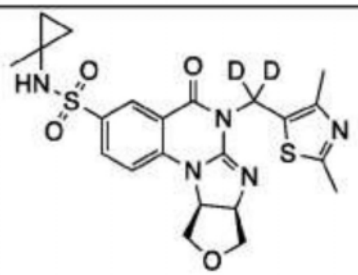
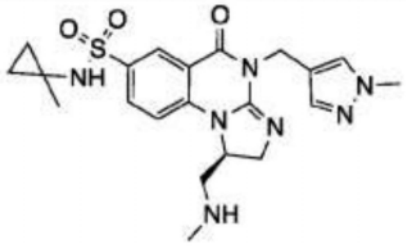
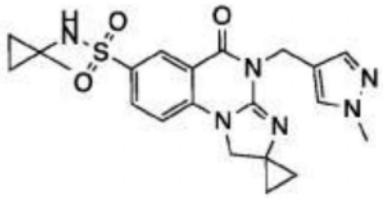
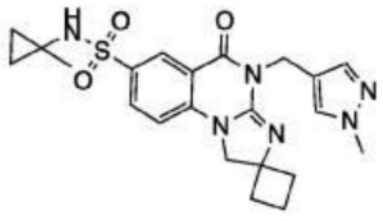
[0184]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
87		(S)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1-(三氟甲基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
88		(7aS,10aR)-N-(1-氰基环丙基)-6-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-氧代-6,7a,8,9,10,10a-六氢-5H-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺酰胺
89		(R)-4-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
90		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
91		(S)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

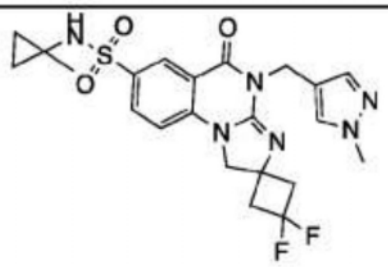
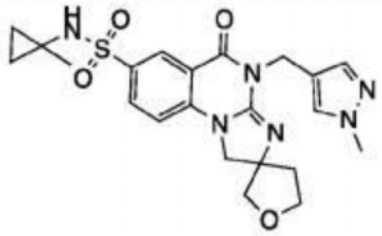
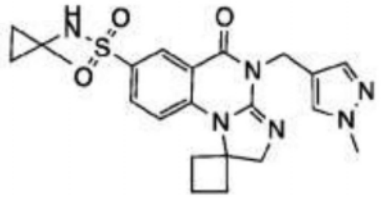
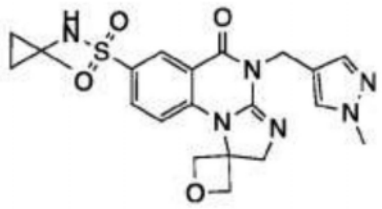
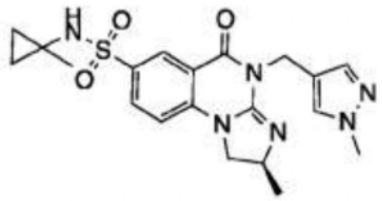
[0185]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
92		(R)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-9-甲氧基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
93		(7aR,10aS)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-5,6,7a,8,10,10a-六氢呋喃并[3',4':4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺酰胺
94		(R)-N-环丙基-4-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
95		(R)-1-((二甲基氨基)甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
96		(S)-1-((二甲基氨基)甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

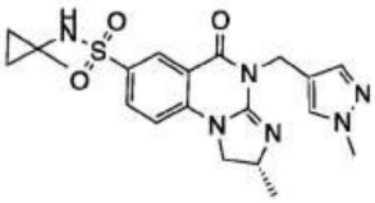
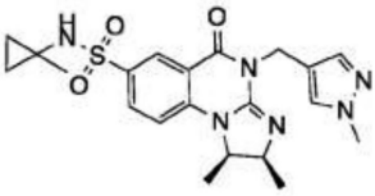
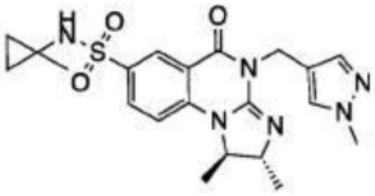
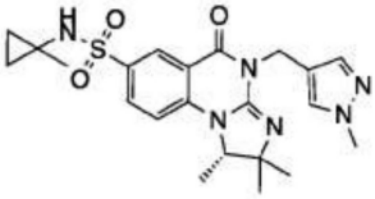
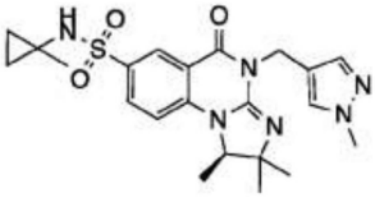
[0186]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
97		(R)-1-(氨基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
98		(7aR,10aS)-6-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-5,6,7a,8,10,10a-六氢呋喃并[3',4':4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺酰胺
99		(R)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-((甲基氨基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
100		4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5'-氧代-4',5'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺酰胺
101		4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5'-氧代-4',5'-二氢-1'H-螺[环丁烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺酰胺

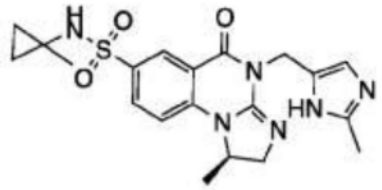
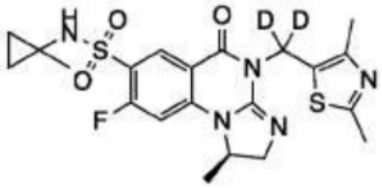
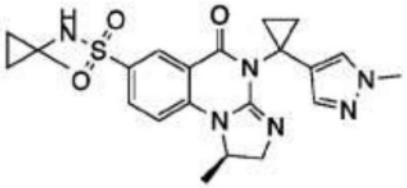
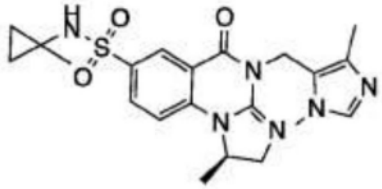
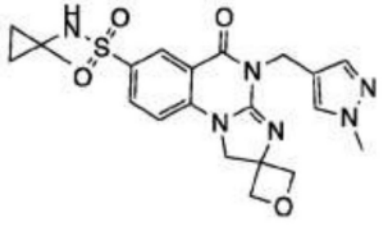
[0187]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
102		3,3-二氟-4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5'-氧代-4',5'-二氢-1'H-螺[环丁烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺酰胺
103		4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5'-氧代-4,4',5,5'-四氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺酰胺
104		4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5'-氧代-4',5'-二氢-2'H-螺[环丁烷-1,1'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺酰胺
105		4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-4,5-二氢-2H-螺[咪唑并[1,2-a]喹唑啉-1,3'-氧杂环丁烷]-7-磺酰胺
106		(S)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

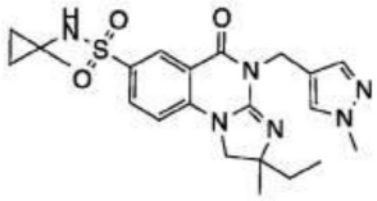
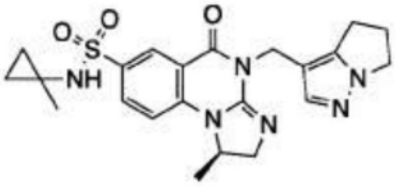
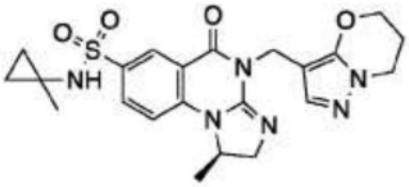
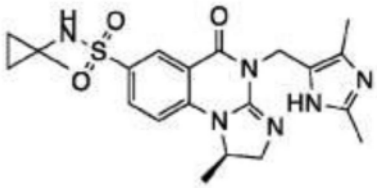
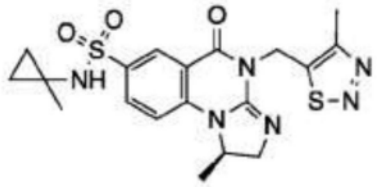
[0188]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
107		(R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
108		(1R,2S)-1,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
109		(1R,2R)-1,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
110		(S)-1,2,2-三甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
111		(R)-1,2,2-三甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

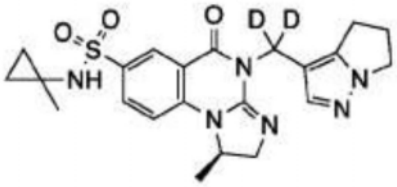
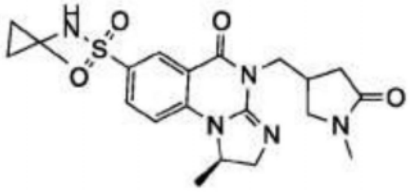
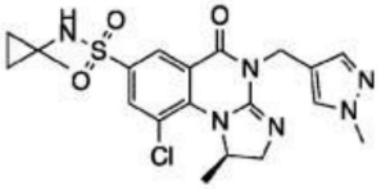
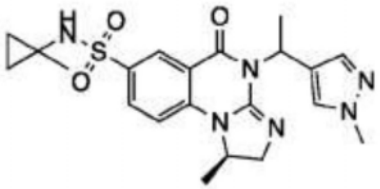
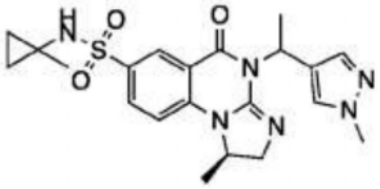
[0189]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
112		(R)-1-甲基-4-((2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
113		(R)-4-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-8-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
114		(R)-1-甲基-4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)环丙基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
115		(R)-4-((1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
116		4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-螺[咪唑并[1,2-a]喹唑啉-2,3'-氧杂环丁烷]-7-磺酰胺

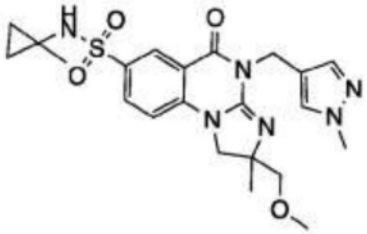
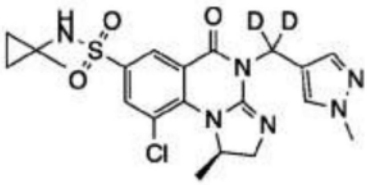
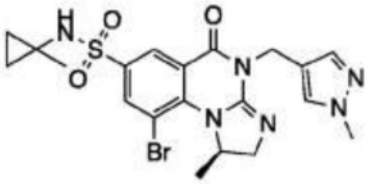
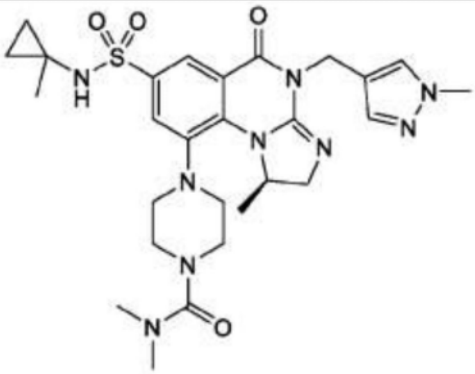
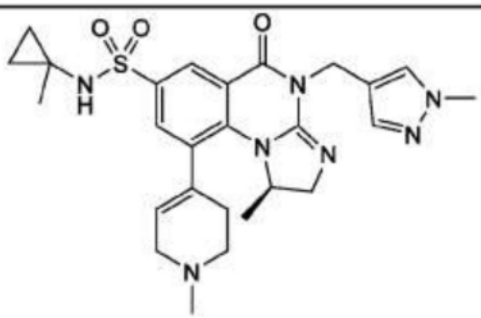
[0190]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
117		2-乙基-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
118		(R)-4-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
119		(R)-4-((6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
120		(R)-4-((2,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
121		(R)-1-甲基-4-((4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

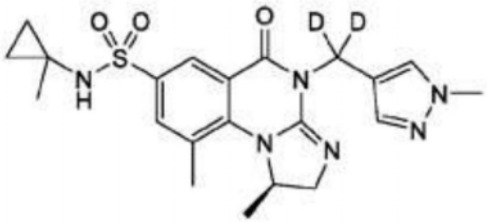
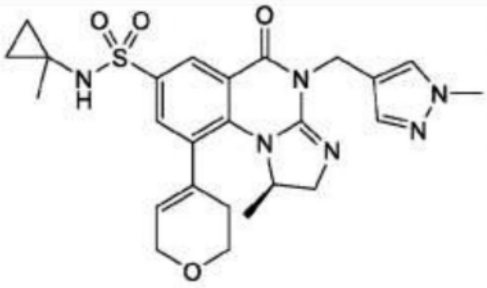
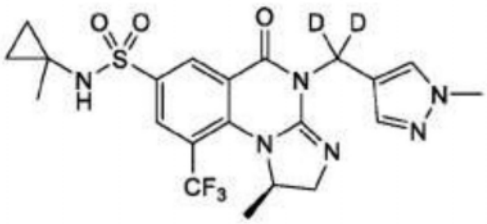
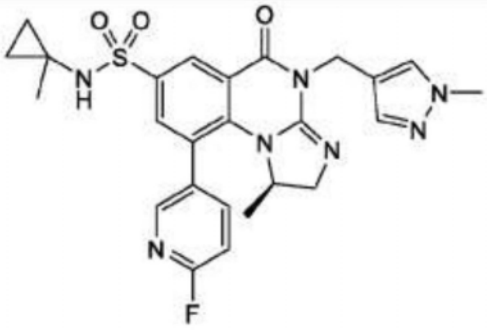
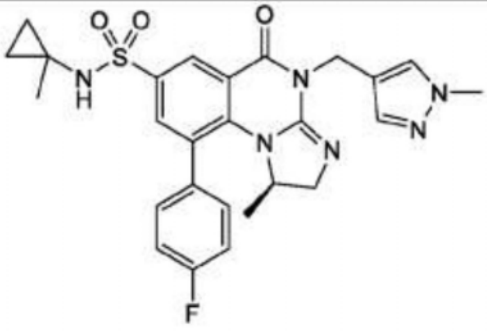
[0191]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
122		(R)-4-(二氘代(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
123		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺 未指定绝对立体化学 (异构体B)
124		(R)-9-氯-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
125		(R)-1-甲基-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺 未指定绝对立体化学 (异构体A)
126		(R)-1-甲基-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺 未指定绝对立体化学 (异构体B)

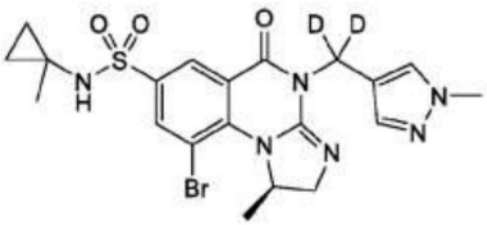
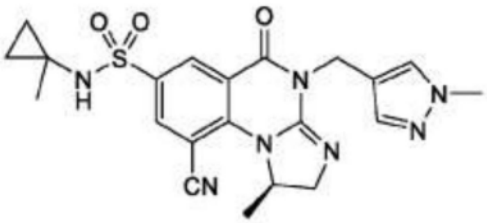
[0192]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
127		2-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
128		(R)-9-氯-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
129		(R)-9-溴-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
130		(R)-N,N-二甲基-4-(1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-7-(N-(1-甲基环丙基)氨磺酰)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-9-基)哌嗪-1-甲酰胺
131		(R)-1-甲基-9-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

[0193]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
132		(R)-1,9-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
133		(R)-9-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
134		(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-9-(三氟甲基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
135		(R)-9-(6-氟吡啶-3-基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
136		(R)-9-(4-氟苯基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

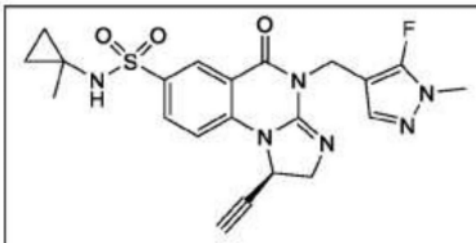
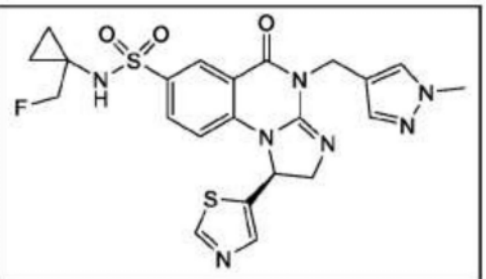
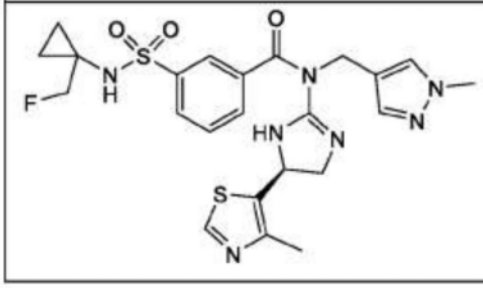
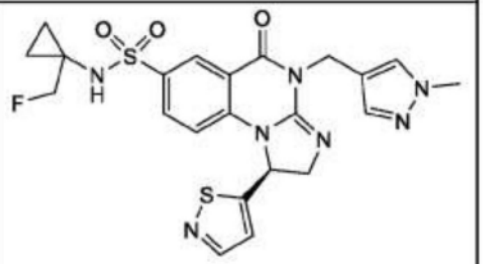
[0194]

合成化学实例	化合物结构	化合物名称
137		(R)-9-溴-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺
138		(R)-9-氰基-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

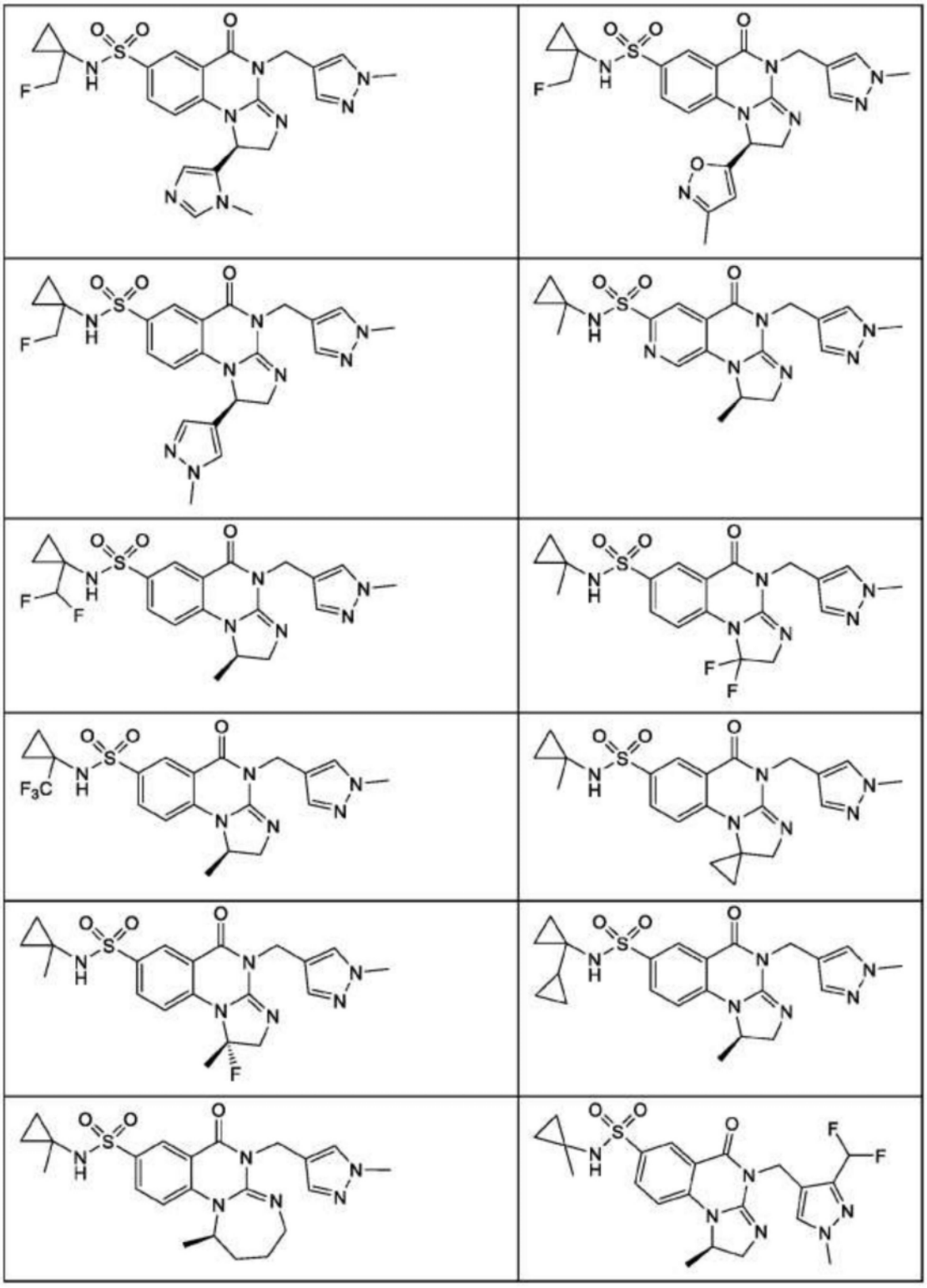
[0195] 另一个实施方案提供了一种PARG抑制性化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有表2A-2I所示的结构。

[0196] 表2A

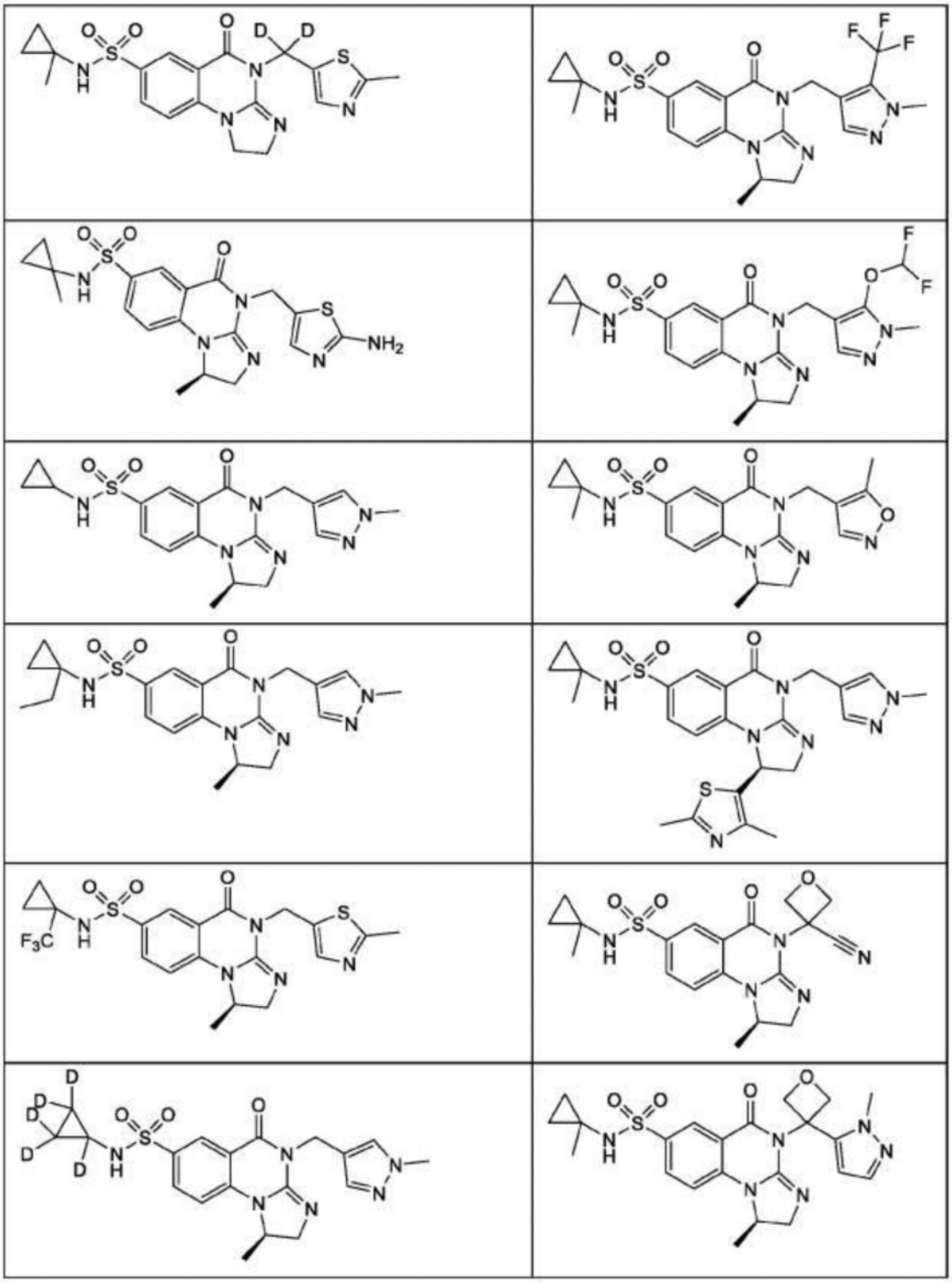
[0197]

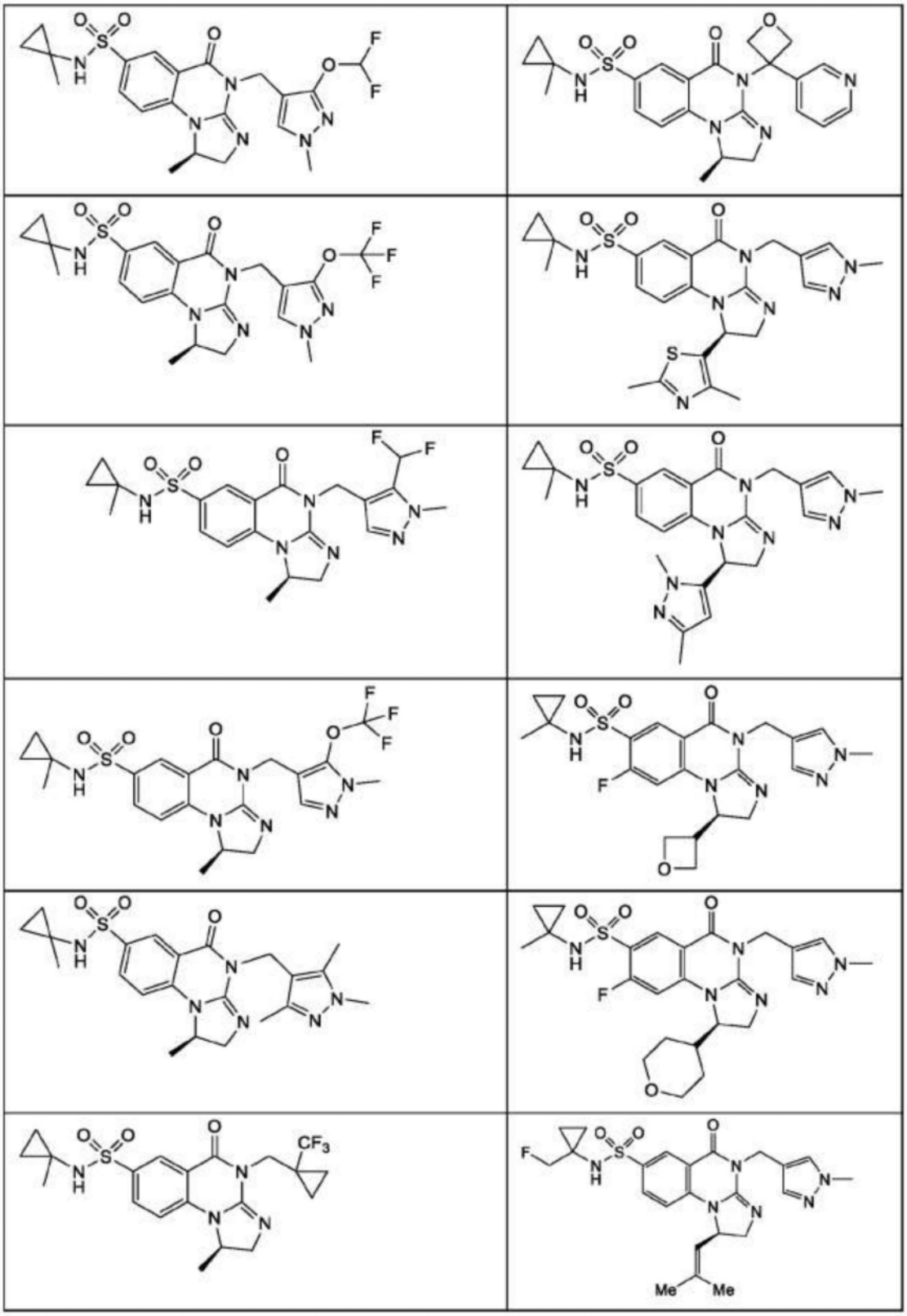
[0198]



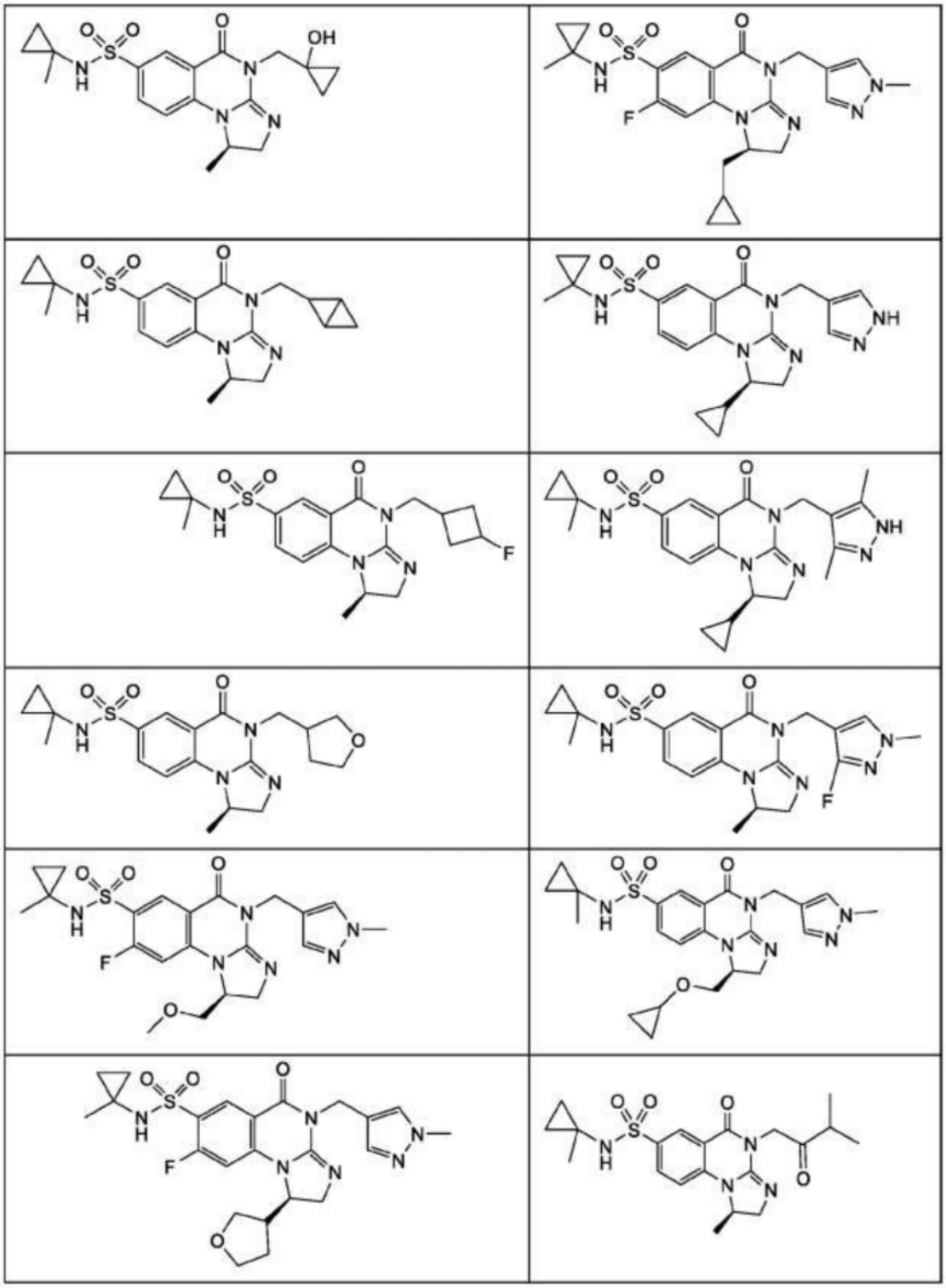
[0199]



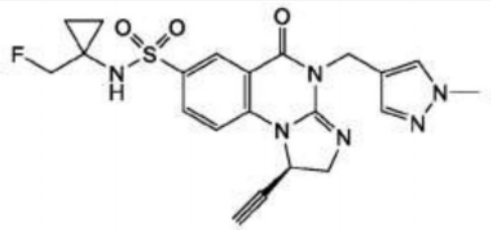
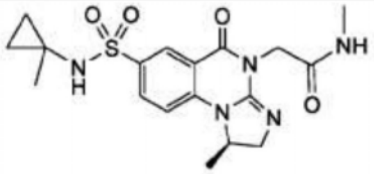
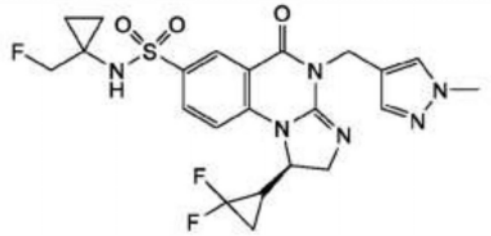
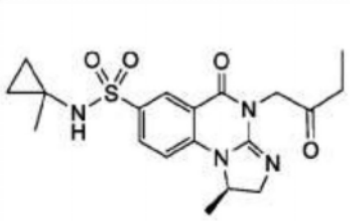
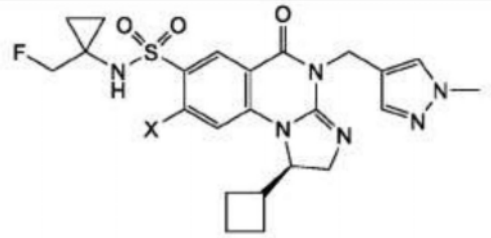
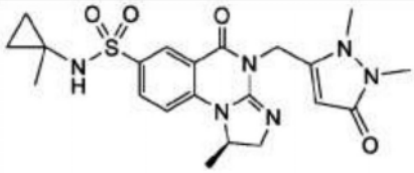
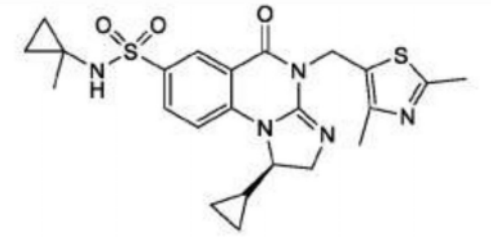
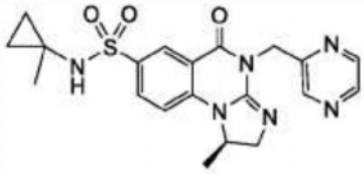
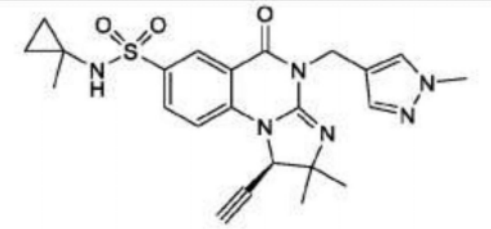
[0200]



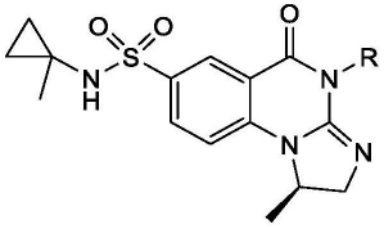
[0201]



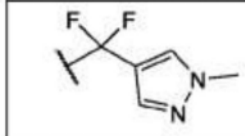
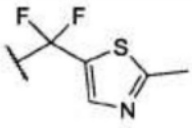
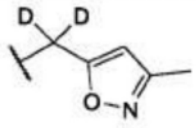
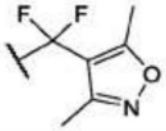
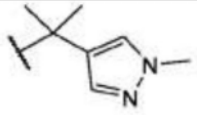
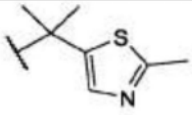
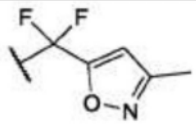
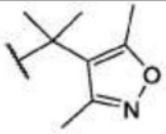
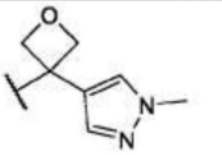
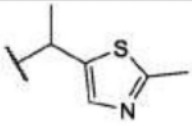
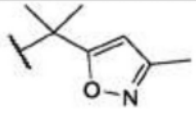
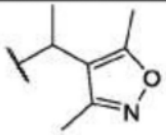
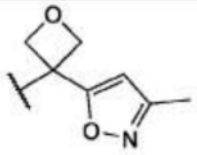
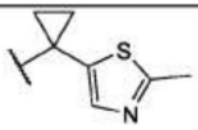
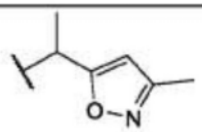
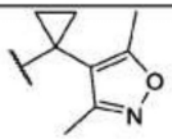
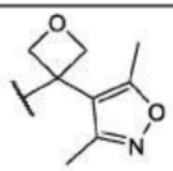
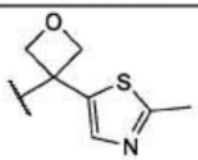
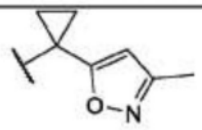
[0202]

	
	
	
	
	---

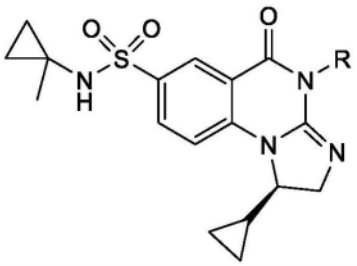
[0203] 表2B

[0204] 

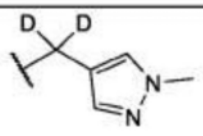
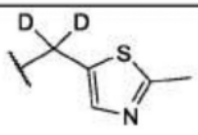
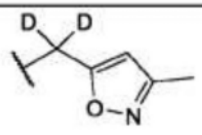
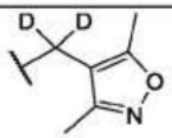
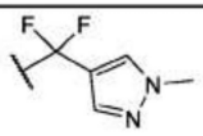
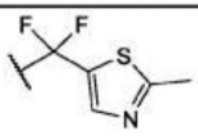
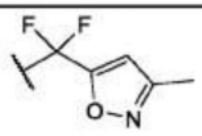
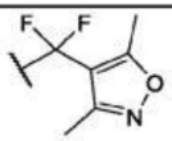
[0205]

R			
			
			
			
			
			---

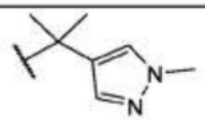
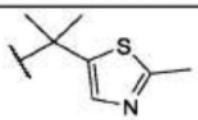
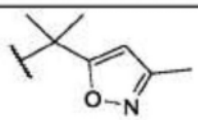
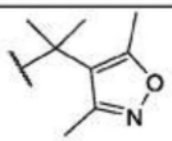
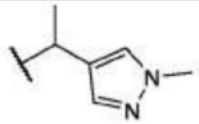
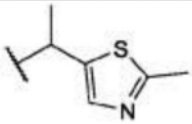
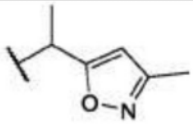
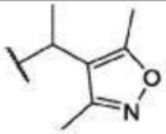
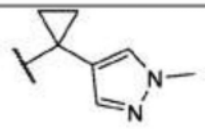
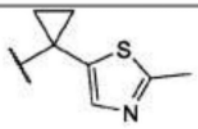
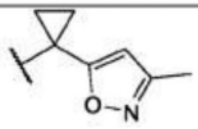
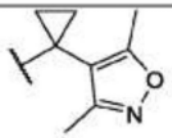
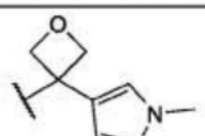
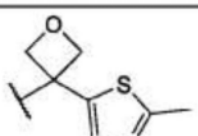
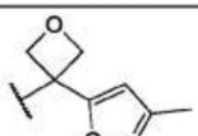
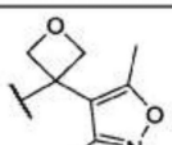
[0206] 表2C



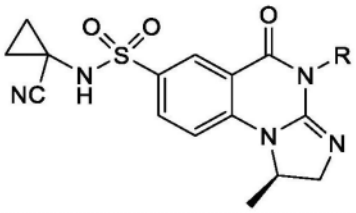
[0207]

R			
			
			

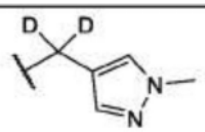
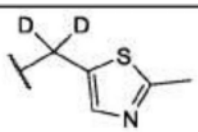
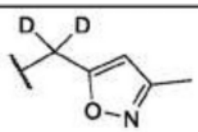
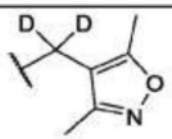
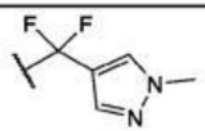
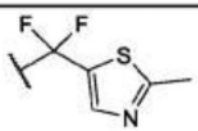
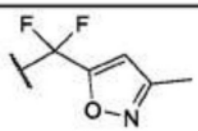
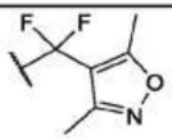
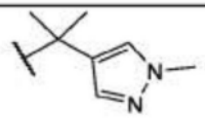
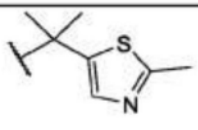
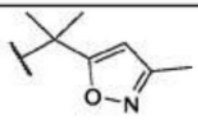
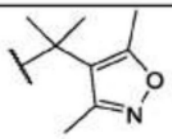
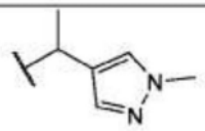
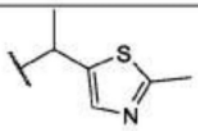
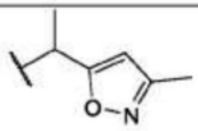
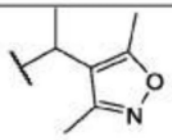
[0208]

R			
			
			
			
			

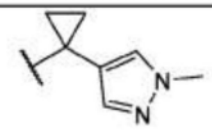
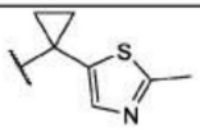
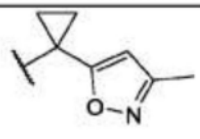
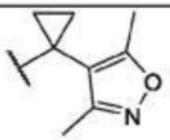
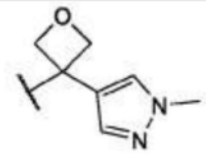
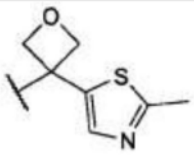
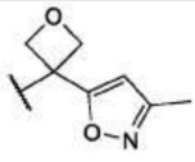
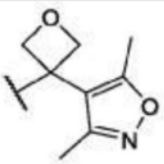
[0209] 表2D



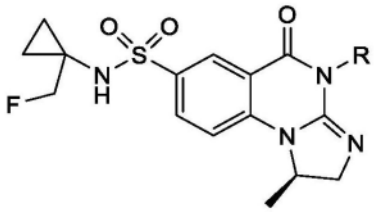
[0210]

R			
			
			
			
			

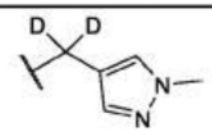
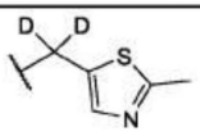
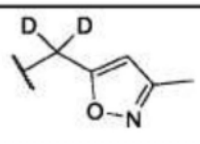
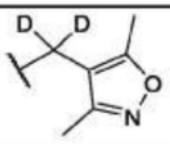
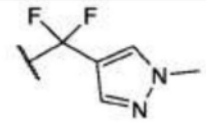
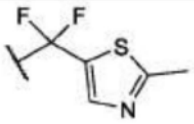
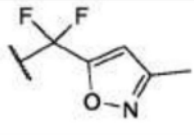
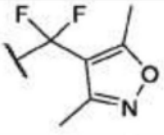
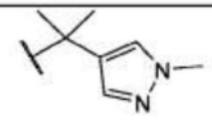
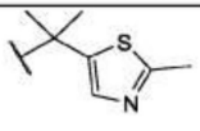
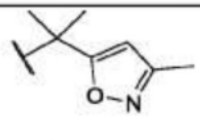
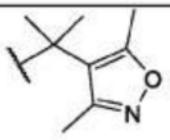
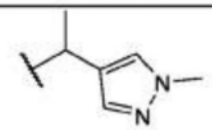
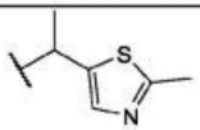
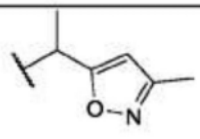
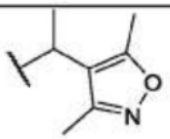
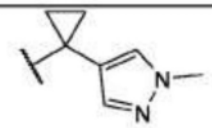
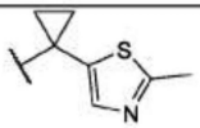
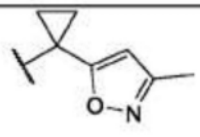
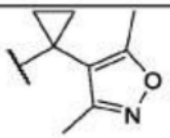
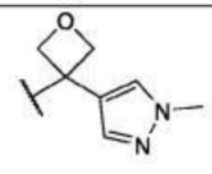
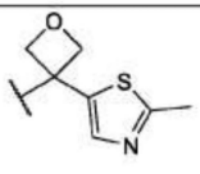
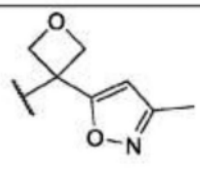
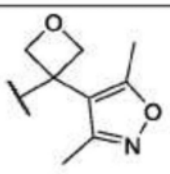
[0211]

R			
			
			

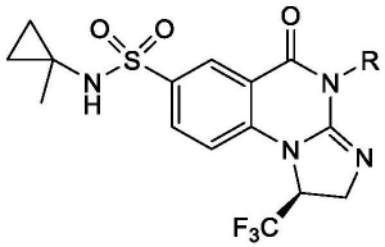
[0212] 表2E



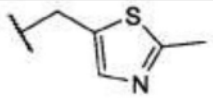
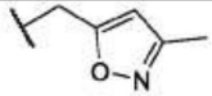
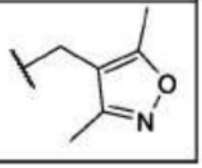
[0213]

R			
			
			
			
			
			
			

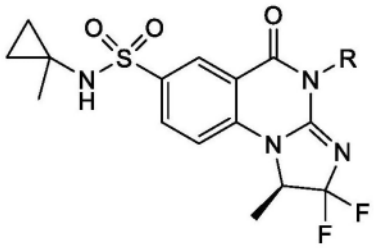
[0214] 表2F



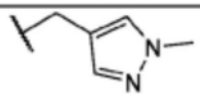
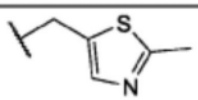
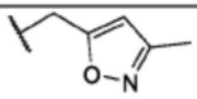
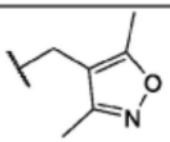
[0215]

R		
		

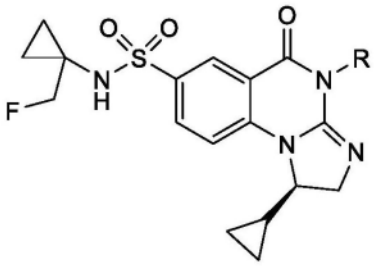
[0216] 表2G



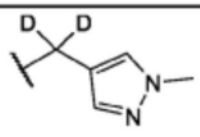
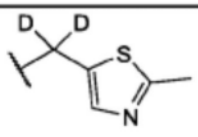
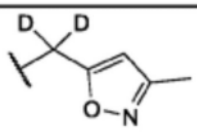
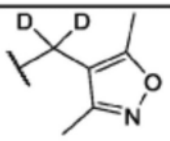
[0217]

R			
			

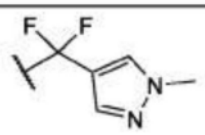
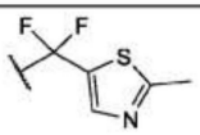
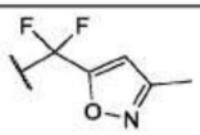
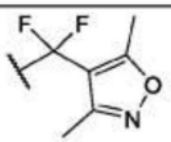
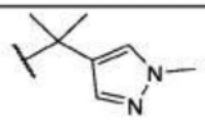
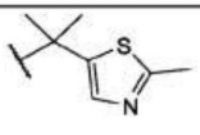
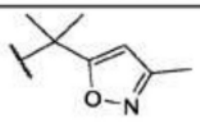
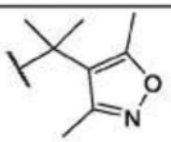
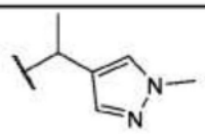
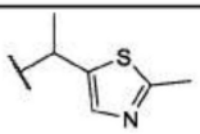
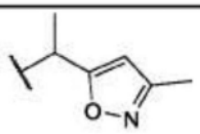
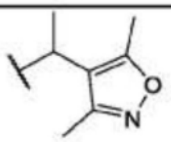
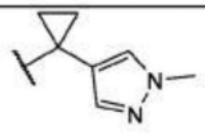
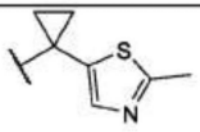
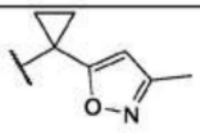
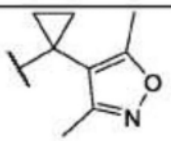
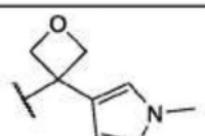
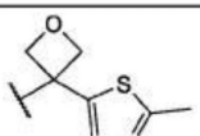
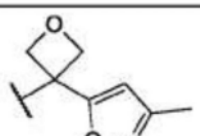
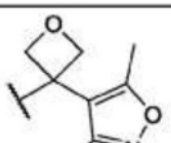
[0218] 表2H



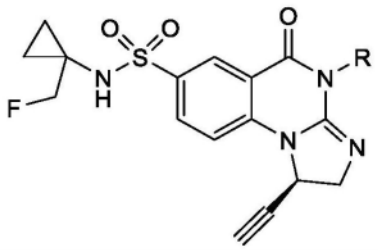
[0219]

R			
			

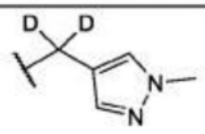
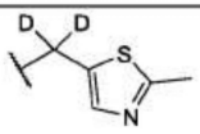
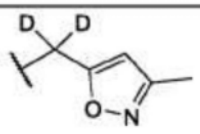
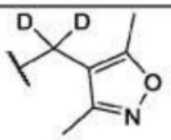
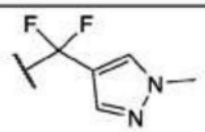
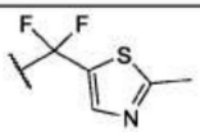
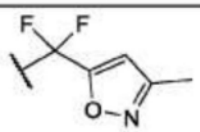
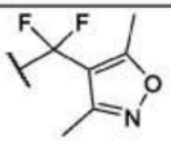
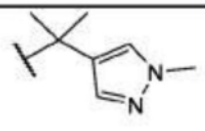
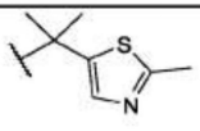
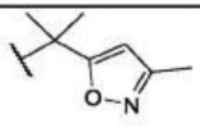
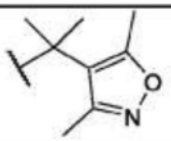
[0220]

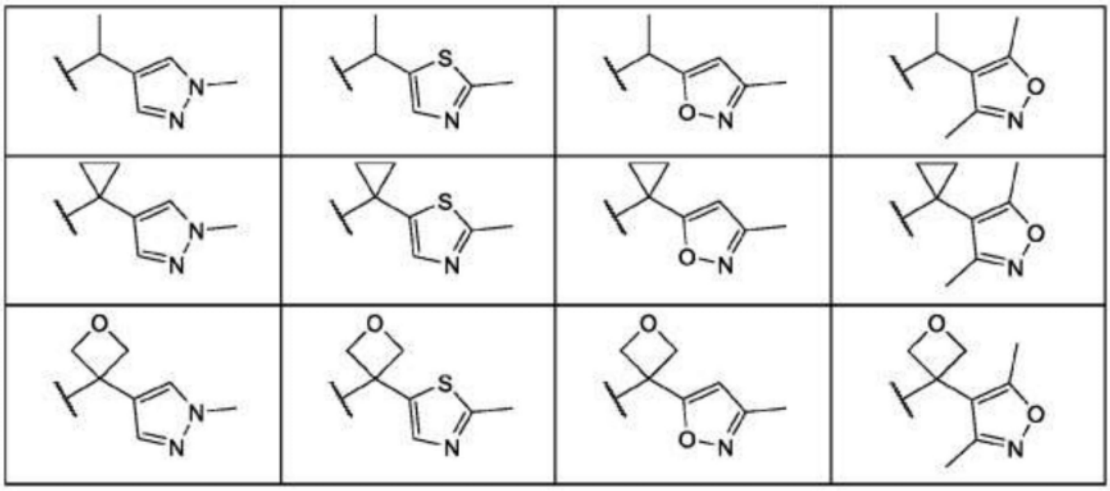
			
			
			
			
			

[0221] 表2I



[0222]

R			
			
			
			

[0223] 

[0224] 化合物的制备

[0225] 本文所述的合成化学反应中使用的化合物根据本领域技术人员已知的有机合成技术,由可商购的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始制备。“可商购的化学品”获自标准商业来源,包括Acros Organics(Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical(Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park,UK)、Avocado Research(Lancashire,U.K.)、BDH Inc.(Toronto,Canada)、Bionet(Cornwall,U.K.)、Chemservice Inc.(West Chester,PA)、Crescent Chemical Co.(Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company(Rochester,NY)、Fisher Scientific Co.(Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals(Leicestershire,UK)、Frontier Scientific(Logan,UT)、ICN Biomedicals,Inc.(Costa Mesa,CA)、Key Organics(Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis(Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd.(Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co.(Orem,UT)、Pfaltz&Bauer,Inc.(Waterbury,CN)、Polyorganix(Houston,TX)、Pierce Chemical Co.(Rockford,IL)、Riedel de Haen AG(Hanover,Germany)、Spectrum Quality Product,Inc.(New Brunswick,NJ)、TCI America(Portland,OR)、Trans World Chemicals,Inc.(Rockville,MD)和Wako Chemicals USA,Inc.(Richmond,VA)。

[0226] 详述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供对描述所述制备的文章的参考的合适参考书和论文包括例如,"Synthetic Organic Chemistry",John Wiley&Sons,Inc.,New York;S.R.Sandler等人,"Organic Functional Group Preparations,"第2版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,"Modern Synthetic Reactions",第2版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,"Heterocyclic Chemistry",第2版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,"Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure",第4版,Wiley-Interscience,New York,1992。详述可用于制备本文所述的化合物的反应物的合成或提供对描述所述制备的文章的参考的其他合适的参考书和论文包括例如,Fuhrhop,J.和Penzlin G."Organic Synthesis:Concepts,Methods,Starting Materials",第二次修订和扩大版(1994)John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5;Hoffman,R.V."Organic Chemistry,An Intermediate Text"(1996)Oxford University Press,ISBN 0-19-509618-5;Larock,R.C."

Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations"第2版(1999)Wiley-VCH,ISBN:0-471-19031-4;March,J."Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure"第4版(1992)John Wiley& Sons,ISBN:0-471-60180-2;Otera,J.(编者)"Modern Carbonyl Chemistry"(2000)Wiley-VCH,ISBN:3-527-29871-1;Patai,S."Patai's 1992Guide to the Chemistry of Functional Groups"(1992)Interscience ISBN:0-471-93022-9;Solomons,T.W.G." Organic Chemistry"第7版(2000)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-19095-0;Stowell, J.C.,"Intermediate Organic Chemistry"第2版(1993)Wiley-Interscience,ISBN:0-471-57456-2;"Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann's Encyclopedia"(1999)John Wiley&Sons,ISBN:3-527-29645-X,共8卷;"Organic Reactions"(1942-2000)John Wiley&Sons,共超过55卷;以及" Chemistry of Functional Groups"John Wiley&Sons,共73卷。

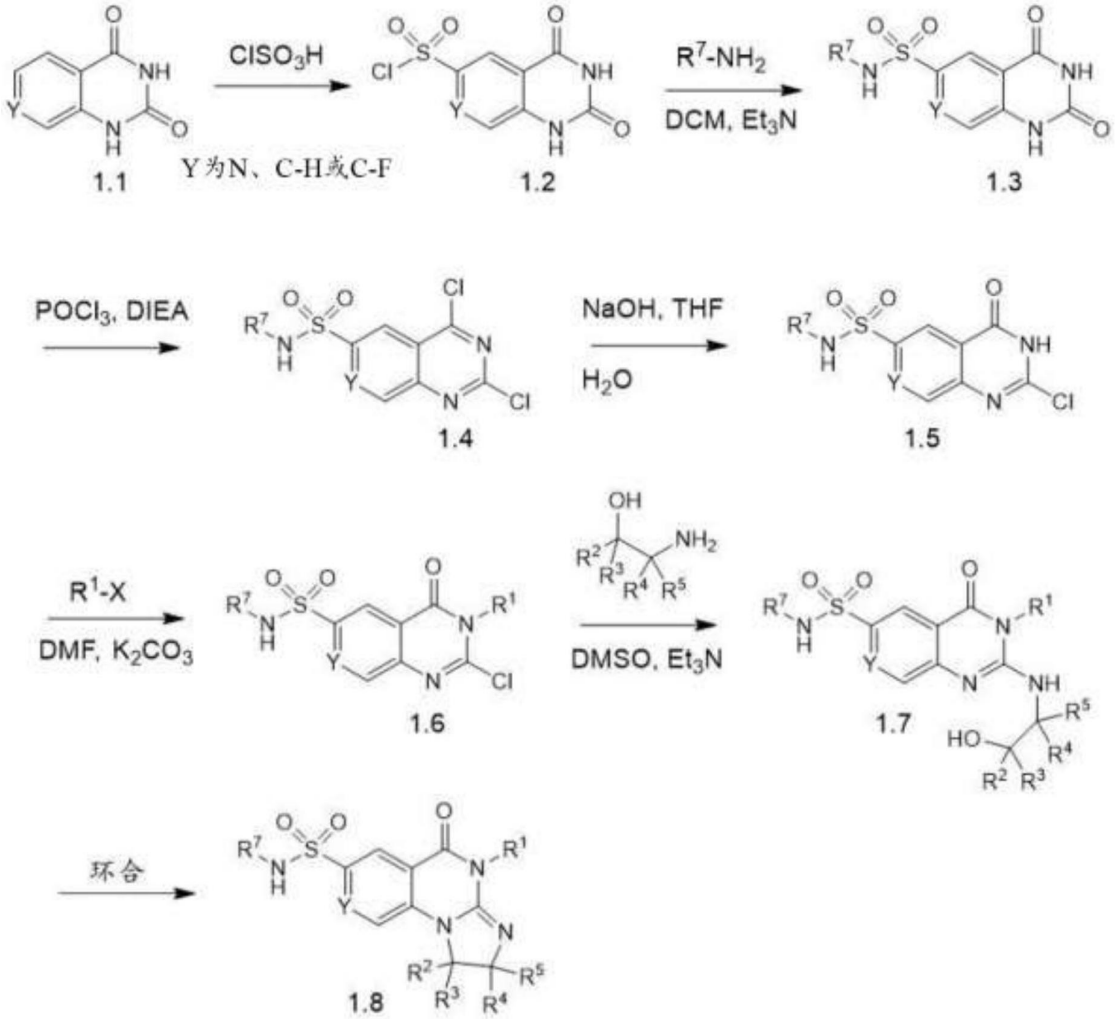
[0227] 具体的和类似的反应物任选地通过由美国化学学会(American Chemical Society)的化学文摘服务处(Chemical Abstract Service)制作的已知化学品的索引来鉴定,其可在大多数公共和大学图书馆以及通过在线数据库(联系华盛顿特区美国化学学会(American Chemical Society)以获得更多细节)获得。目录中已知但不可商购的化学品任选地由定制化学合成机构制备,其中许多标准化学品供应机构(例如,上文列出的那些)提供定制合成服务。用于本文所述化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是P.H.Stahl& C.G.Wermuth"Handbook of Pharmaceutical Salts",Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich,2002。

[0228] 一般合成方案

[0229] 本文公开的PARG抑制性化合物可以通过多种合成路径制备,该合成路径包括但不限于下面方案I或II中所述的路径。

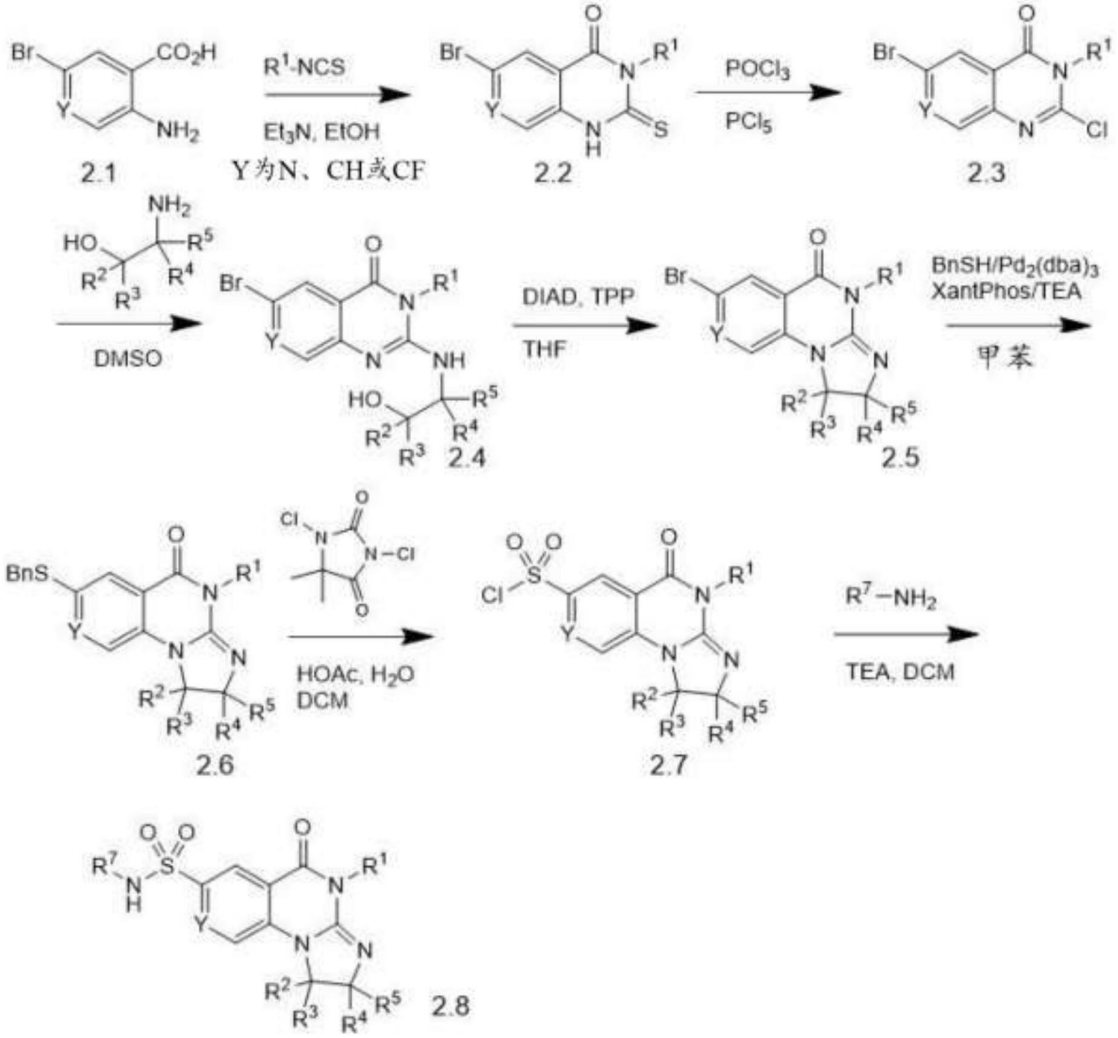
[0230] 方案I

[0231]



[0232] 2,4-喹唑啉二酮衍生物1.1与氯磺酸的反应得到氯磺酰衍生物1.2。化合物1.2与取代胺的反应提供磺酰胺1.3。化合物1.3的氯化得到二氯喹唑啉衍生物1.4,其在用水性碱处理后在4位发生选择性水解。在碱性条件下,2-氯喹唑啉酮1.5通过用合适的亲电子试剂处理在酰胺氮上被取代以得到化合物1.6。5元咪唑环的成环始于通过与合适的氨基醇反应取代氯基团以得到2-氨基喹唑啉酮衍生物1.7。闭合咪唑环以获得目标化合物1.8是在光延(Mitsunobu)条件(例如DEAD、PPh_3)下完成的,或者,通过活化作为合适的离去基团的醇,诸如转化为甲磺酸酯或用$SOCl_2$氯化,然后用碱处理以实现环合。本领域技术人员将认识到,使用1,2-氨基醇将得到5元咪唑化合物1.8,而使用1,3-氨基醇将得到类似的6元化合物。同样,使用1,4-氨基醇将得到类似的7元化合物。在需要目标化合物的单一立体异构体的情况下,可以采用手性色谱法和超临界流体色谱法。或者,适当时可以采用非外消旋、手性起始材料,诸如氨基醇。

[0233] 方案II



[0234]

[0235] 邻氨基苯甲酸衍生物2.1可以与异硫氰酸烷基酯缩合以得到2-硫代-2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮衍生物2.2。氯化提供化合物2.3,其被氨基醇取代以得到喹唑啉酮衍生物2.4。闭合咪唑环以获得化合物2.5是在光延条件(例如DIAD、PPh_3)下完成的,或者,通过活化作为合适的离去基团的醇,通过试剂诸如转化为甲磺酰氯($MeSO_2Cl$)或亚硫酰氯($SOCl_2$)来实现,然后用碱处理以实现环合。本领域技术人员将认识到,使用1,2-氨基醇将得到5元咪唑化合物2.5,而使用1,3-氨基醇将得到类似的6元化合物。同样,使用1,4-氨基醇将得到类似的7元化合物。钯催化的咪唑化合物2.5的硫醇化得到硫化物2.6,其经过氧化氯化得到磺酰氯2.7。磺酰氯与适当的胺的反应得到目标化合物2.8。

[0236] 有机合成领域的技术人员将认识到,由于R^1-R^5和R^7基团中取代基的性质,可能需要改变方案I或II。此类修改可以包括,例如,使用保护基团来改变取代基的反应性,或改变反应的时间和温度。此外,可以对式1.8或2.8的化合物进行进一步修改以得到所需的PARG抑制性化合物。在需要目标化合物的单一立体异构体的情况下,可以采用手性色谱法和超临界流体色谱法。或者,适当时可以采用非外消旋、手性起始材料,诸如氨基醇。

[0237] 使用适当的起始材料,可以使用上述方案I或II中所述的方法合成本文式(I)或(Ia)或表1或表2A-2I中所述的PARG抑制性化合物。

[0238] 药物组合物

[0239] 在某些实施方案中,本文所述的PARG抑制性化合物作为纯化学品施用。在其他实

施方案中,本文所述的PARG抑制性化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理学上合适的(或可接受的)赋形剂或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该药学上合适的或可接受的载体基于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中所述的所选择的施用途径和标准药学实践而选择。

[0240] 本文提供了包含至少一种本文所述的PARG抑制性化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。如果载体与组合物的其他成分相容并且对组合物的接受者(即对象或患者)无害,则一种或多种载体(或一种或多种赋形剂)是可接受的或合适的。

[0241] 一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0242] 一个实施方案提供了一种制备药物组合物的方法,其包括将式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与药学上可接受的载体混合。

[0243] 在某些实施方案中,如式(I)或(Ia)所述的PARG抑制性化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物基本上是纯的,因为其含有小于约5%、或小于约2%、或小于约1%、或小于约0.5%、或小于约0.1%的其他有机小分子,诸如在合成方法的一个或多个步骤中产生的未反应的中间体或合成副产物。

[0244] 一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和表1或表2A-2I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0245] 一个实施方案提供了一种制备药物组合物的方法,其包括将表1或表2A-2I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与药学上可接受的载体混合。

[0246] 在某些实施方案中,如表1或表2A-2I所述的PARG抑制性化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物基本上是纯的,因为其含有小于约5%、或小于约2%、或小于约1%、或小于约0.5%、或小于约0.1%的其他有机小分子,诸如在合成方法的一个或多个步骤中产生的未反应的中间体或合成副产物。

[0247] 合适的口服剂型包括例如片剂、丸剂、小药囊或者硬或软明胶、甲基纤维素或其他容易溶解在消化道中的合适材料的胶囊。在一些实施方案中,使用合适的无毒固体载体,其包括例如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。(参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))。

[0248] 在一些实施方案中,将如式(I)或(Ia)或表1或表2A-2I所述的PARG抑制性化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物被配制用于通过注射施用。在一些情况下,注射制剂是水性制剂。在一些情况下,注射制剂是非水性制剂。在一些情况下,注射剂制是油基制剂,诸如芝麻油等。

[0249] 包含至少一种如本文所述的PARG抑制性化合物的组合物的剂量取决于对象或患者(例如,人)的病状而不同。在一些实施方案中,这些因素包括一般健康状况、年龄和其他因素。

[0250] 药物组合物以适于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。合适的剂量和合适的施用持续时间和频率将由诸如患者的状况、患者疾病的类型和严重性、活性成分的具体形式和

施用方法等因素决定。通常,合适的剂量和治疗方案提供了足以提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结果,诸如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无病生存期和/或总生存期,或减轻症状严重性)的量的一种或多种组合物。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验来确定。最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0251] 口服剂量范围通常在从约1.0mg至约1000mg,每天一至四次或更多次。

[0252] 治疗方法

[0253] 一个实施方案提供了一种式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用于治疗人体或动物体的方法中。

[0254] 一个实施方案提供了一种式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用于治疗癌症或肿瘤性疾病的方法中。

[0255] 一个实施方案提供了一种包含式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用于治疗癌症或肿瘤性疾病的方法中。

[0256] 一个实施方案提供了一种式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗癌症或肿瘤性疾病的药物中的用途。

[0257] 在一些实施方案中,提供了一种治疗有需要的患者中的癌症的方法,包括向该患者施用式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,提供了一种治疗有需要的患者中的癌症的方法,包括向该患者施用药物组合物,该药物组合物包含式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和药学上可接受的赋形剂。

[0258] 一个实施方案提供了表1或表2A-2I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用于治疗人体或动物体的方法中。

[0259] 一个实施方案提供了表1或表2A-2I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用于治疗癌症或肿瘤性疾病的方法中。

[0260] 一个实施方案提供了包含表1或表2A-2I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用于治疗癌症或肿瘤性疾病的方法中。

[0261] 一个实施方案提供了表1或表2A-2I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗癌症或肿瘤性疾病的药物中的用途。

[0262] 在一些实施方案中,提供了一种治疗有需要的患者中的癌症的方法,包括向该患者施用表1或表2A-2I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,提供了一种治疗有需要的患者中的癌症的方法,包括向该患者施用药物组合物,该药物组合物包含表1或表2A-2I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和药学上可接受的赋形剂。

[0263] 本文提供了其中口服施用药物组合物的方法。本文提供了其中通过注射施用药物组合物的方法。

[0264] 一个实施方案提供了一种抑制PARG酶的方法,包括使PARG酶与式(I)或(Ia)或表1或表2A-2I的化合物接触。另一个实施方案提供了所述抑制PARG酶的方法,其中PARG酶在体内环境中接触。另一个实施方案提供了所述抑制PARG酶的方法,其中PARG酶在体外环境中接触。

[0265] 根据本公开,其他实施方案和用途对于本领域技术人员来说是显而易见的。提供以下实施例仅作为各种实施方案的说明,并且不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0266] 实施例

[0267] I.化学合成

[0268] 在一些实施方案中,本文公开的PARG抑制性化合物根据以下实施例合成。如下文和本发明的整个描述中所用,除非另外指明,否则以下缩写应理解为具有以下含义:

[0269]	ACN	乙腈
[0270]	℃	摄氏度
[0271]	δ_H	以百万分率计的四甲基硅烷低磁场的化学位移
[0272]	DCM	二氯甲烷(CH_2Cl_2)
[0273]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0274]	DIEA	二异丙基乙胺
[0275]	DMF	二甲基甲酰胺
[0276]	DMSO	二甲亚砜
[0277]	EA	乙酸乙酯
[0278]	EtOAc	乙酸乙酯
[0279]	ESI	电喷雾电离
[0280]	Et	乙基
[0281]	g	克
[0282]	h	小时
[0283]	HPLC	高效液相色谱法
[0284]	Hz	赫兹
[0285]	J	耦合常数(NMR谱测定法中)
[0286]	LCMS	液相色谱质谱法
[0287]	μ	微
[0288]	m	多重峰(谱);米;毫
[0289]	M	摩尔
[0290]	M^+	母体分子的离子
[0291]	Me	甲基
[0292]	MsCl	甲磺酰氯
[0293]	MHz	兆赫
[0294]	min	分钟
[0295]	mol	摩尔;分子的(以mol wt计)
[0296]	mL	毫升
[0297]	MS	质谱法
[0298]	nm	纳米
[0299]	NMR	核磁共振
[0300]	pH	氢的电势;水溶液的酸度或碱度的量度
[0301]	PE	石油醚
[0302]	RT	室温
[0303]	s	单峰(谱)

[0304] t 三重峰(谱)

[0305] SFC 超临界流体色谱法

[0306] T 温度

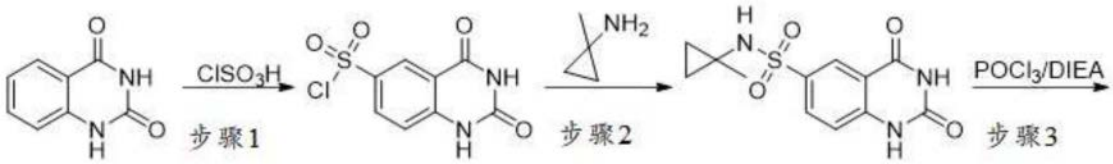
[0307] TFA 三氟乙酸

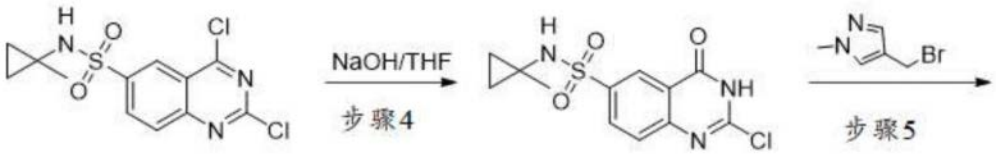
[0308] THF 四氢呋喃

[0309] TPP 三苯基膦

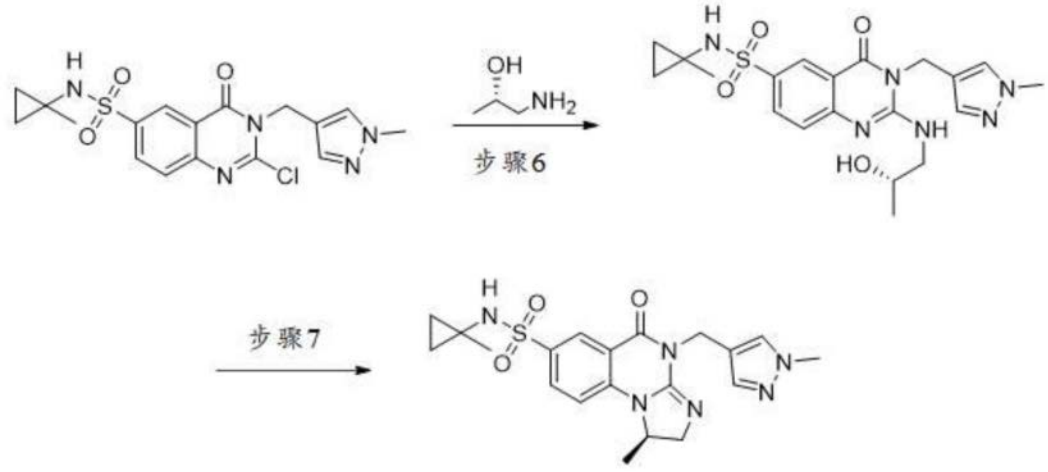
[0310] 代表性合成路径1

[0311] 实施例46:(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺





[0312]



[0313] 步骤1

[0314] 将1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮(15.0g,92.5mmol)在氯磺酸(50mL)中的溶液在60℃下搅拌4h。允许将混合物冷却至室温并然后倾倒至水/冰中。将沉淀的固体通过过滤收集并用水(2x 100mL)洗涤。将所得固体在真空下干燥以得到呈白色固体的2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-6-磺酰氯(16.0g,66%)。LCMS(ESI)m/z:259(M-H)。

[0315] 步骤2

[0316] 在室温下,向1-甲基环丙-1-胺盐酸盐(7.92g,73.6mmol)在DCM(100mL)中的溶液中添加TEA(37.2g,368mmol),然后分批添加2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-6-磺酰氯(16.0g,61.3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将所得混合物过滤。将沉淀的固体通过

过滤收集并用水(3x 50mL)洗涤。将所得固体在真空下干燥以得到呈浅黄色固体的N-(1-甲基环丙基)-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-6-磺酰胺(17.5g,82%)。LCMS(ESI)m/z:294(M-H)。

[0317] 步骤3

[0318] 在0℃下,向N-(1-甲基环丙基)-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-6-磺酰胺(17g,57.5mmol)在$POCl_3$(50.0mL)中的搅拌混合物中逐滴添加DIEA(18.6g,1434mmol)。将所得混合物在105℃下搅拌6h。将所得混合物减压浓缩。将反应在0℃下用冷水(200mL)稀释。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(3x 200mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到呈浅黄色固体的2,4-二氯-N-(1-甲基环丙基)喹唑啉-6-磺酰胺(8.00g,42%)。LCMS(ESI)m/z:332$[M+H]^+$。

[0319] 步骤4

[0320] 向2,4-二氯-N-(1-甲基环丙基)喹唑啉-6-磺酰胺(8g,24.0mmol)在THF(60mL)和水(60mL)中的溶液中添加NaOH(4.58g,114mmol)。将溶液在室温下搅拌1h。将混合物用HCl(水溶液)酸化至3。将沉淀的固体通过过滤收集并用水(3x 50mL)洗涤。将滤液减压浓缩以得到呈浅黄色固体的2-氯-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3H-喹唑啉-6-磺酰胺(6.5g,86%)。LCMS(ESI)m/z:314$[M+H]^+$。

[0321] 步骤5

[0322] 将2-氯-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3H-喹唑啉-6-磺酰胺(1.00g,2.81)在DMF(10mL)和DME(10mL)中的溶液用K_2CO_3(0.78g,5.62mmol)处理,然后添加LiBr(0.49g,5.62mmol)和4-(溴甲基)-1-甲基吡唑氢溴酸盐(0.72g,2.81mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5h。将反应在室温下用水(50mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(9:1)洗脱以得到呈白色固体的2-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-[(1-甲基吡唑-3-基)甲基]-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(430mg,37%)。LCMS(ESI)m/z:408$[M+H]^+$。

[0323] 步骤6

[0324] 在室温下,向2-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-[(1-甲基吡唑-3-基)甲基]-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(400mg,0.98mmol)在DMSO(4mL)中的溶液中添加(S)-1-氨基丙-2-醇(105mg,1.40mmol)和Et_3N(298mg,2.94mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌2h。将反应在室温下通过水(20mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(9:1)洗脱以得到呈灰白色固体的(S)-2-((2-羟丙基)氨基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-磺酰胺(300mg,66%)。LCMS(ESI)m/z:447$[M+H]^+$。

[0325] 步骤7

[0326] 向(S)-2-((2-羟丙基)氨基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-磺酰胺(100mg,0.22mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加Et_3N(67.7mg,0.67mmol),然后添加CH_3SO_2Cl(51.9mg,0.45mmol)。将所得混合物在室温下搅

拌3h。将反应在室温下用水(10mL)淬灭。将所得混合物用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC[柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:7min内18% B至45% B,45% B;波长:220nm]纯化以得到(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(35mg,36%)。LCMS(ESI)m/z:429.10$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):8.42(s,1H),8.00(dd,J_1=8.8,2.0Hz,1H),7.67(s,1H),7.54(s,1H),7.20(d,J=8.8Hz,1H),5.03-4.96(m,2H),4.78-4.73(m,1H),4.19-4.11(m,1H),3.83(s,3H),3.65-3.62(m,1H),1.40(d,J=6.0Hz,3H),1.16(s,3H),0.72-0.69(m,2H),0.45-0.39(m,2H)。

[0327] 表3中的以下化合物是使用与实施例46的代表性合成路径1中所述的那些类似的程序,使用适当的起始材料制备的。

[0328] 表3

[0329]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
3	(R)-4-(环丙基甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	389.05
4	(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-4-(吡啶-3-基甲基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	426.00
5	(R)-1-甲基-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	429.05
6	(R)-4-((1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	415.05
7	4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	415.05
8	(R)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	444.05
9	(S)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	440.00
10	(R)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	439.95
11	(S)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	458.05

[0330]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
12	(R)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	458.05
13	(S)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	458.05
14	(R)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	458.00
15	(S)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	455.95
16	(R)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	456.00
17	(S)-1-环丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	472.00
18	(R)-1-环丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	472.00
19	(S)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	474.05
20	(R)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	474.00
21	(S)-1-环丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	456.05
22	(R)-1-环丙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	456.05
23	(S)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	444.00
24	(R)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	444.05
25	(S)-1-环丙基-4-乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	389.00
26	(R)-1-环丙基-4-乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	389.05

[0331]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
27	(S)-4-乙基-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	373.05
28	(R)-4-乙基-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	373.05
29	(S)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	460.05
30	(R)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	460.05
31	(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	446.00
32	(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	430.10
33	(S)-1-乙炔基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	439.05
34	(R)-1-乙炔基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	439.05
35	(R)-1-环丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	455.10
36	(S)-1-环丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	455.10
37	(S)-4-乙基-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	391.05
38	(R)-4-乙基-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	391.10
39	(S)-1-异丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	457.15
40	(R)-1-异丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	457.10
41	(S)-1,4-二乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	377.10
42	(R)-1,4-二乙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	377.10

[0332]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
43	1-乙炔基-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	359.00
47	(R)-4-乙基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	363.10
48	1-环丙基-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	375.10
54	(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	405.05
55	(R)-1-甲基-4-((1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	497.00
56	(R)-1-甲基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	447.05
58	(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-4-(丙-2-炔-1-基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	373.05
59	(R)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1-(丙-1-炔-1-基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	453.00
60	(S)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1-(丙-1-炔-1-基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	453.05
64	2,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	443.05
65	(S)-1-三氟甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	482.95
66	(R)-1-甲基-4-((1-氘基甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	454.05
67	(R)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	472.00
68	(S)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-异丙基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	472.05

[0333]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
69	(R)-1-环丙基-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	470.00
70	(S)-1-环丙基-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	469.95
71	(R)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	454.00
72	(S)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-1-乙炔基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	454.00
73	(R)-4-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	460.05
74	(R)-8-氟-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	447.00
75	(S)-1-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-嘧啶并[1,2-a]喹唑啉-8-磺酰胺	443.00
76	(R)-1-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-嘧啶并[1,2-a]喹唑啉-8-磺酰胺	443.00
77	(S)-1-(甲氧基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	459.05
78	(R)-1-(甲氧基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	459.00
79	(7aS,10aR)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-6,7a,8,9,10,10a-六氢-5H-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺酰胺	455.10
80	(R)-4-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	443.20
81	(R)-4-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	443.05

[0334]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
82	(S)-4-(环丙基甲基)-1-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	486.05
83	(R)-1-(环丙基乙炔基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	479.25
84	(S)-1-(环丙基乙炔基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	479.25
90	(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	430.30
93	(7aR,10aS)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-5,6,7a,8,10,10a-六氢呋喃并[3',4':4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺酰胺	456.95
94	(R)-N-环丙基-4-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	446.05
95	(R)-1-((二甲基氨基)甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	472.10
96	(S)-1-((二甲基氨基)甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	472.05
97	(R)-1-(氨基甲基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	444.00
99	(R)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-((甲基氨基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	458.15
100	4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5'-氧代-4',5'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺酰胺	441.25
101	4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5'-氧代-4',5'-二氢-1'H-螺[环丁烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺酰胺	455.15
102	3,3-二氟-4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5'-氧代-4',5'-二氢-1'H-螺[环丁烷-1,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺酰胺	491.30

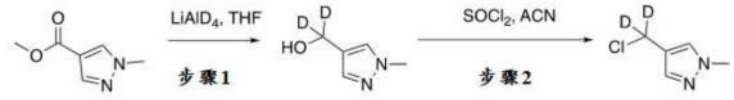
[0335]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
103	4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5'-氧代-4,4',5,5'-四氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺酰胺	471.25
104	4'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5'-氧代-4',5'-二氢-2'H-螺[环丁烷-1,1'-咪唑并[1,2-a]喹唑啉]-7'-磺酰胺	455.25
105	4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-4,5-二氢-2H-螺[咪唑并[1,2-a]喹唑啉-1,3'-氧杂环丁烷]-7-磺酰胺	457.10
106	(S)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	429.25
107	(R)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	429.30
108	(1R,2S)-1,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	443.30
109	(1R,2R)-1,2-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	443.30
110	(S)-1,2,2-三甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	457.30
111	(R)-1,2,2-三甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	457.20
112	(R)-1-甲基-4-((2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	429.20
115	(R)-4-((1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	443.15
116	4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-螺[咪唑并[1,2-a]喹唑啉-2,3'-氧杂环丁烷]-7-磺酰胺	457.15
117	2-乙基-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	457.05

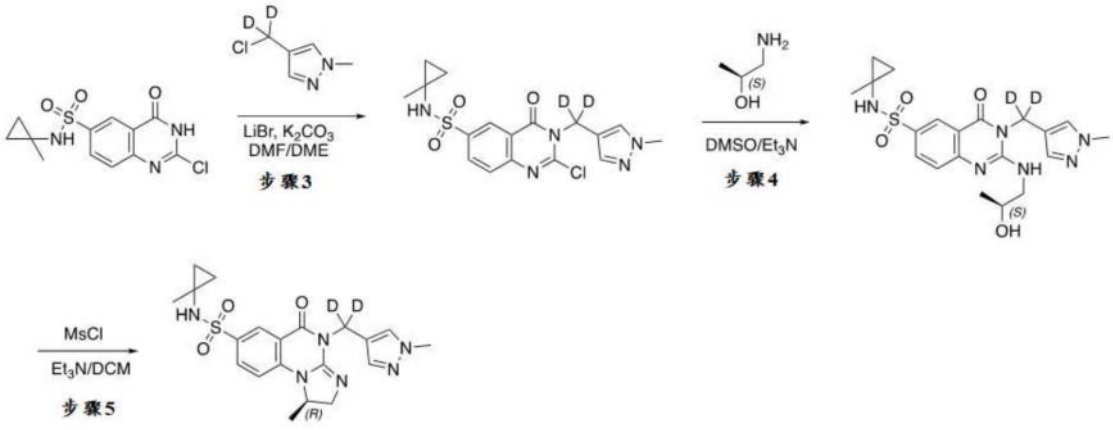
[0336]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
118	(R)-4-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	455.20
119	(R)-4-((6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	471.15
120	(R)-4-((2,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	443.20
121	(R)-1-甲基-4-((4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	447.10
124	(R)-9-氟-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	463.05
127	2-(甲氧基甲基)-2-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	473.15
129	(R)-9-溴-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	507.05, 509.05

[0337] 实施例61:(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺



[0338]



[0339] 步骤1

[0340] 在0℃下,在氮气气氛下,向1-甲基吡唑-4-甲酸甲酯(1.0g,7.1mmol)在THF(20mL)

中的搅拌溶液中分批添加$LiAlD_4$(0.6g,14.3mmol)。在0℃下,在氮气气氛下,将所得混合物搅拌1h。将反应在室温下用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(1g)淬灭。将所得混合物过滤,将滤饼用MeCN(3x 10mL)洗涤。将所得混合物减压浓缩以得到(1-甲基吡唑-4-基)($2H_2$)甲醇(757mg,93%)。LCMS(ESI)m/z:115.0$[M+H]^+$。

[0341] 步骤2

[0342] 在室温下,向(1-甲基吡唑-4-基)($2H_2$)甲醇(600mg,5.3mmol)在MeCN(10mL)中的搅拌溶液中分批添加亚硫酰氯(2501.3mg,21mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌20h。将所得混合物减压浓缩以得到4-[氯($2H_2$)甲基]-3,5-二甲基-1,2-噁唑(360mg,52%)。LCMS(ESI)m/z:133.0$[M+H]^+$。

[0343] 步骤3

[0344] 在室温下,向2-氯-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3H-喹唑啉-6-磺酰胺(150mg,0.48mmol)和4-[氯($2H_2$)甲基]-1-甲基吡唑(126.8mg,0.96mmol)在DME(4mL)和DMF(1mL)中的搅拌溶液中分批添加K_2CO_3(132mg,0.96mmol)和LiBr(83mg,0.96mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌2h。将反应在室温下用水(40mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EA/PE(50%-70%)洗脱以得到2-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)($2H_2$)甲基]-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(138mg,70%)。LCMS(ESI)m/z:410.0$[M+H]^+$。

[0345] 步骤4

[0346] 在室温下,向2-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)($2H_2$)甲基]-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(138mg,0.34mmol)在DMSO(6mL)中的搅拌溶液中分批添加(S)-1-氨基-2-丙醇(30.3mg,0.41mmol)和TEA(102.2mg,1mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌2h。将反应在室温下用水(40mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用MeOH/CH_2Cl_2(10%-20%)洗脱以得到2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-N-(1-甲基环丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)($2H_2$)甲基]-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(122mg,81%)。LCMS(ESI)m/z:449.0$[M+H]^+$。

[0347] 步骤5

[0348] 在室温下,向2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-N-(1-甲基环丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(120mg,0.27mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中分批添加MsCl(92mg,0.81mmol)和TEA(81.2mg,0.81mmol)。将所得混合物在35℃下搅拌2h。将反应在室温下用水(20mL)淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将粗产物通过具有以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:8min内30% B至55%B,55% B;波长:220nm)的制备型HPLC纯化以得到(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(30mg,26%)。LCMS(ESI)m/z:431.00$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.42(d,J=2.4Hz,1H),7.99(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.68(s,1H),7.55(s,1H),7.20(d,J=8.8Hz,1H),4.77-4.71(m,1H),4.18-4.13(m,1H),3.82(s,

3H),3.65-3.61(m,1H),1.40(d,J=6.4Hz,3H),1.16(s,3H),0.74-0.67(m,2H),0.46-0.39(m,2H)。

[0349] 表4中的以下化合物是使用于实施例61所述的那些类似的程序,使用适当的起始材料制备的。

[0350] 表4

[0351]

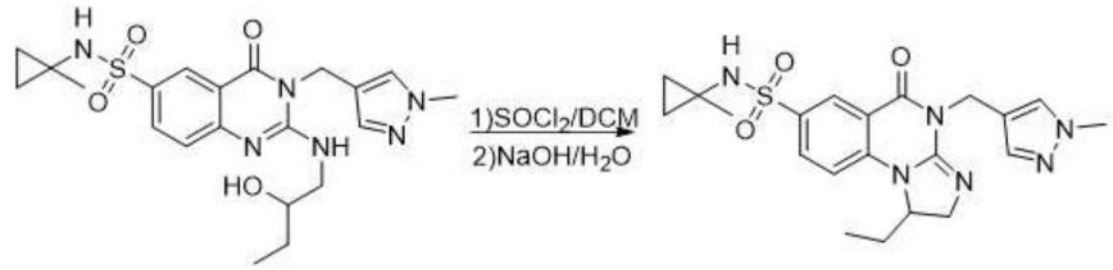
实施例编号	名称	$[M+H]^+$
62	(R)-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基-d2)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	446.00
63	(R)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-((2-甲基噻唑-5-基)甲基-d2)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	448.05
85	(7aS,10aR)-6-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-6,7a,8,9,10,10a-六氢-5H-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺酰胺	457.00
86	(R)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-8-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	449.00

[0352]

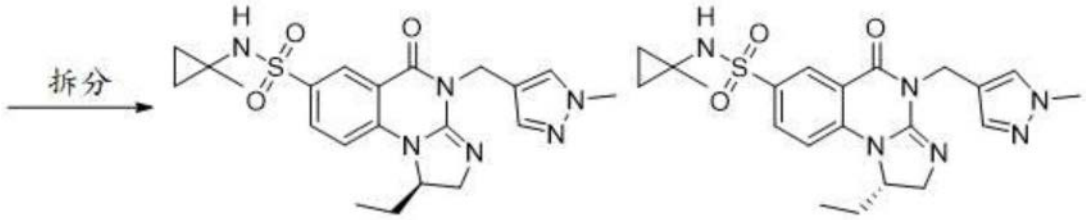
87	(S)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1-(三氟甲基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	484.95
89	(R)-4-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	462.00
91	(S)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	431.00
98	(7aR,10aS)-6-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-5,6,7a,8,10,10a-六氢呋喃并[3',4':4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺酰胺	490.05
113	(R)-4-(二氘代(2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-8-氟-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	480.20
122	(R)-4-(二氘代(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	457.30
128	(R)-9-氯-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	465.20

[0353] 代表性合成路径2

[0354] 实施例45:(R)-1-乙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺



[0355]



[0356] 向2-{[2-羟基丁基]氨基}-N-(1-甲基环丙基)-3-[(1-甲基吡唑-3-基)甲基]-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(130mg,0.28mmol)在DCM(2mL)中的混合物中添加$SOCl_2$(167mg,1.40mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。在0℃下,经10min向上述混合物中逐滴添加在水(1mL)中的NaOH(226mg,5.63mmol)。将所得混合物在室温下搅拌额外2h。将水层用DCM(3x15mL)萃取。将所得混合物减压浓缩。将粗产物通过具有以下条件(柱:Sunfire prep C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:11min内7% B至21% B,21% B;波长:254/220nm)的制备型HPLC纯化以得到22mg的外消旋(1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺。

[0357] 将外消旋物通过手性HPLC[柱:Lux 5um纤维素-4,2.12*25cm,5μm;流动相A:Hex(10mM NH_3-MeOH),流动相B:EtOH:ACN=5:1;流速:20mL/min;梯度:28min内30% B;波长:220/286nm;RT1(min):18.325;RT2(min):23.1]分离以得到(1R)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(6.2mg,32%)和(1S)-1-乙基-N-(1-甲基环丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(10.7mg,56%)。LCMS(ESI)m/z:443.25$[M+H]^+$。

[0358] 表5中的以下化合物是使用与实施例45的代表性合成路径2中所述的那些类似的程序,使用适当的起始材料制备的。

[0359] 表5

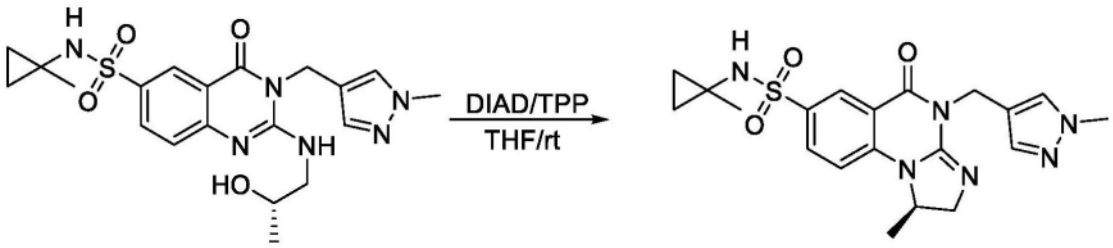
[0360]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
49	1-异丙基-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	377.10
50	1-乙基-4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	363.05

[0361] 代表性合成路径3

[0362] 实施例46:(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

[0363]



[0364] 本文还提供了实施例46的替代路径,该路径举例说明了替代的环闭方法。向(S)-2-((2-羟丙基)氨基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-磺酰胺(85mg,0.19mmol)在THF(2mL)中的溶液中添加三苯基膦(96mg,0.36mmol)。将溶液冷却至0℃并逐滴添加DIAD(73mg,0.36mmol)。将反应在室温下搅拌16h。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,用MeOH/DCM(0-15%)洗脱以得到粗产物,将其通过HPLC进一步纯化。

[0365] 表6中的以下化合物是使用与实施例46的代表性合成路径3中所述的那些类似的程序,使用适当的起始材料制备的。

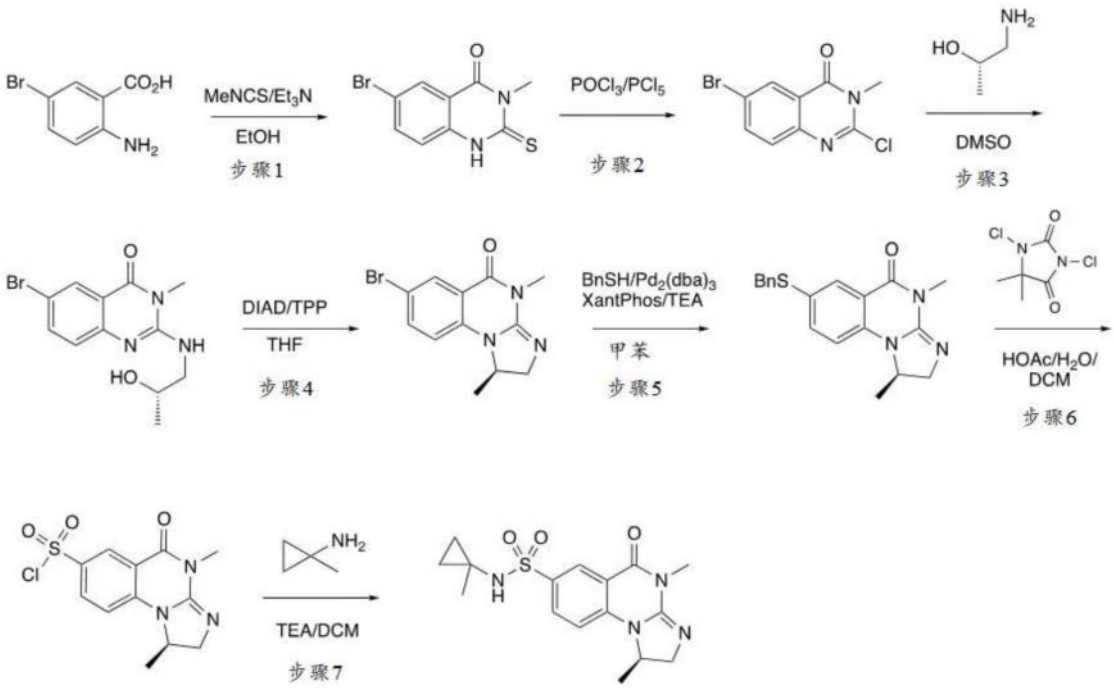
[0366] 表6

[0367]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
134	(R)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-9-(三氟甲基)-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	499.05

[0368] 代表性合成路径4

[0369] 实施例52:(R)-1,4-二甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

[0370] 

[0371] 步骤1

[0372] 向5-溴邻氨基苯甲酸(10g,46.3mmol)和异硫氰酸甲酯(4.1g,55.5mmol)在乙醇(200mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(4.7g,46.3mmol)。将反应在80℃下搅拌2h。将反应倾倒至水(500mL)中。将水层用EtOAc(2x 200mL)萃取并将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(6:1)洗脱以得到呈白色固体的6-溴-3-甲基-2-亚硫烷基(sulfanylidene)-1H-喹唑啉-4-酮(5.6g,45%)。

[0373] 步骤2:

[0374] 在室温下,向6-溴-3-甲基-2-亚硫烷基-1H-喹唑啉-4-酮(5.6g,20.7mmol)在$POCl_3$(50mL)中的混合物中添加PCl_5(6.4g,31.1mmol)。将反应加热至回流并搅拌2h。将反应减压浓缩。将固体用己烷(50mL)漂洗并在真空下干燥以得到呈棕色固体的6-溴-2-氯-3-甲基喹唑啉-4-酮(2.6g,46%)。

[0375] 步骤3:

[0376] 向6-溴-2-氯-3-甲基喹唑啉-4-酮(2.6g,9.36mmol)和(2S)-1-氨基丙-2-醇(0.84g,11.2mmol)在DMSO(50mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(2.8g,28.1mmol)。将溶液在100℃下搅拌2h。将反应通过水(100mL)淬灭。将水层用EtOAc(2x100 mL)萃取,将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(5:1)洗脱以得到呈棕色固体的6-溴-2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-3-甲基喹唑啉-4-酮(2.2g,74%)。

[0377] 步骤4

[0378] 在0℃下,向6-溴-2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-3-甲基喹唑啉-4-酮(2.2g,7.07mmol)和PPh_3(2.8g,10.6mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DIAD(2.1g,10.6mmol)。将溶液在0℃下搅拌2h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1:1)洗脱以得到呈黄色固体的(1R)-7-溴-1,4-二甲基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(1.0g,48%)。

[0379] 步骤5

[0380] 向(1R)-7-溴-1,4-二甲基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(1g,3.4mmol)和苄硫醇(0.51g,4.08mmol)在甲苯(20mL)中的搅拌混合物中添加TEA(1g,10.2mmol)、XantPhos(0.39g,0.68mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.31g,0.34mmol)。在90℃下,在氮气气氛下,将所得混合物搅拌3h。将反应在室温下用水(120mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x120mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/EA(3:2)洗脱以得到呈黄色固体的(1R)-7-(苄基硫烷基)-1,4-二甲基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(700mg,61%)。LCMS(ESI)m/z:338.0$[M+H]^+$。

[0381] 步骤6

[0382] 向(1R)-7-(苄基硫烷基)-1,4-二甲基-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(700mg,2.07mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加1,3-二氯-5,5-二甲基-2-甲叉基咪唑烷-4-酮(809mg,4.15mmol)、乙酸(0.15mL)和H_2O(0.1mL)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应在室温下用水(30mL)淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2(3x 30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1:2)洗脱以得到呈棕色固体的(1R)-1,4-二甲基-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰氯(210mg,32%)。LCMS(ESI)m/z:314.0[M+H]+。

[0383] 步骤7

[0384] 在室温下,向1-甲基环丙-1-胺盐酸盐(86.4mg,0.80mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(203mg,2.0mmol)。将混合物搅拌15min并然后添加(1R)-1,4-二甲基-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰氯(210mg,0.67mmol)。将溶液在室温下搅拌3h。将反应在室温下用水(30mL)淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2(3x 40mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过具有以下条件(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:10min内25% B至60% B,波长:220nm)的制备型HPLC纯化以得到(1R)-1,4-二甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(26.0mg,11%)。LCMS(ESI)m/z:349.00$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),8.01(d,J=8.8Hz,1H),7.05(d,J=8.8Hz,1H),4.37-4.29(m,1H),4.26(t,J=9.2Hz,1H),3.70-3.64(m,1H),3.41(s,3H),1.38(d,J=6.4Hz,3H),1.15(d,J=0.8Hz,3H),0.73-0.67(m,2H),0.44-0.38(m,2H)。

[0385] 表7中的以下化合物是使用与实施例52的代表性合成路径4中所述的那些类似的程序,使用适当的起始材料制备的。

[0386] 表7

[0387]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
51	(R)-4-苄基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	425.15

[0388] 表8中的以下化合物是使用与实施例52的代表性合成路径4(步骤5-7)中所述的那些类似的程序,使用适当的起始材料制备的。

[0389] 表8

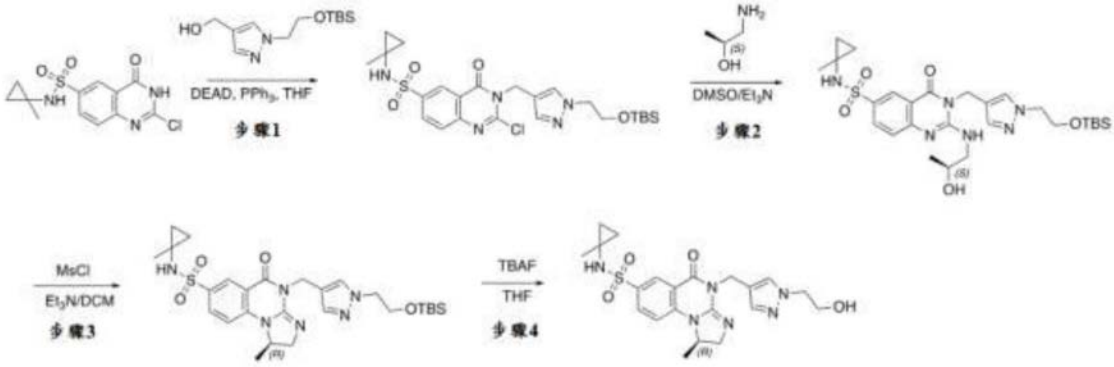
[0390]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
92	(R)-4-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-9-甲氧基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	461.30

[0391] 代表性合成路径5

[0392] 实施例1:(R)-4-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

[0393]



[0394] 步骤1

[0395] 在室温下,向2-氯-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3H-喹唑啉-6-磺酰胺(170mg,0.54mmol)和(1-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲醇(166mg,0.65mmol)在THF(10mL)中的搅拌混合物中分批添加PPh_3(213mg,0.81mmol)和DEAD(164mg,0.81mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过具有以下条件(柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1% FA)中的MeCN,10min内60%至80%梯度;检测器,UV 254nm)的反式快速色谱法纯化以得到3-[(1-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲基]-2-氯-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(100mg,33%)。LCMS(ESI)m/z:552$[M+H]^+$。

[0396] 步骤2

[0397] 在室温下,向3-[(1-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲基]-2-氯-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(100mg,0.18mmol)和(2S)-1-氨基丙-2-醇(16.3mg,0.22mmol)在DMSO(10mL)中的搅拌混合物中分批添加TEA(54.9mg,0.54mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌2h。将混合物通过具有以下条件(柱,C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10min内50%至70%梯度;检测器,UV 254nm)的反式快速色谱法纯化以得到3-[(1-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲基]-2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(50mg,47%)。LCMS(ESI)m/z:591$[M+H]^+$。

[0398] 步骤3

[0399] 在室温下,向3-[(1-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲基]-2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(50mg,0.08mmol)和MsCl(24mg,0.21mmol)在DCM(5mL)中的搅拌混合物中分批添加TEA(21.4mg,0.21mmol)。将所得混合物在35℃下搅拌2h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过具有以下条件(柱,

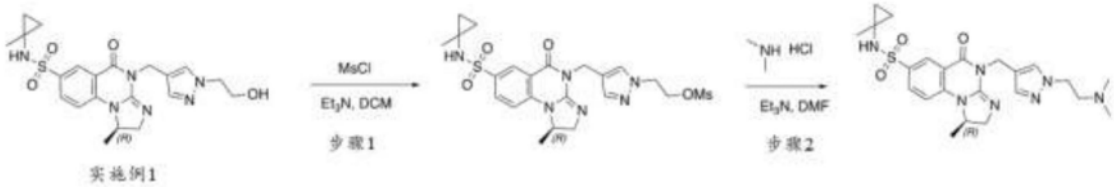
C18硅胶;流动相,在水(10mmol/L NH_4HCO_3)中的MeCN,10min内40%至60%梯度;检测器,UV 254nm)的反式快速色谱法纯化以得到(1R)-4-[(1-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲基]-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(30mg,65%)。LCMS(ESI)m/z:573[M+H]$^+$。

[0400] 步骤4

[0401] 在室温下,向(1R)-4-[(1-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}吡唑-4-基)甲基]-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(30mg,0.05mmol)在THF(5mL)中的搅拌混合物中分批添加TBAF(13.7mg,0.05mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将粗产物通过具有以下条件(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5Î¼m;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:7min内20% B至35% B,35% B;波长:220nm;RT1(min):6.45)的制备型HPLC纯化以得到(1R)-4-{[1-(2-羟乙基)吡唑-4-基]甲基}-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(12.3mg,54%)。LCMS(ESI)m/z:459.10[M+H]$^+$。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ:8.25(d,J=2.1Hz,1H),8.07(s,1H),7.93(dd,J_1=8.4,2.1Hz,1H),7.71(s,1H),7.45(s,1H),7.28(d,J=9.0Hz,1H),4.99-4.85(m,3H),4.75(s,1H),4.11-4.01(m,3H),3.68-3.67(m,2H),3.57-3.55(m,1H),1.32(d,J=6.3Hz,3H),1.06(s,3H),0.61-0.59(m,2H),0.37-0.34(m,2H)。

[0402] 代表性合成路径6

[0403] 实施例53:(R)-4-((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

[0404] 

[0405] 步骤1

[0406] 在室温下,向(1R)-4-{[1-(2-羟乙基)吡唑-4-基]甲基}-N-异丙基-1-甲基-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(40mg,0.09mmol)和MsCl(25.7mg,0.22mmol)在DCM(5mL)中的搅拌混合物中分批添加TEA(27.2mg,0.27mmol)。将所得混合物在35℃下搅拌16h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在CH_2Cl_2中的MeOH(10%-15%)洗脱以得到甲磺酸2-(4-{[(1R)-1-甲基-7-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-4-基]甲基}吡唑-1-基)乙酯(10mg,21%)。LCMS(ESI)m/z:537[M+H]$^+$。

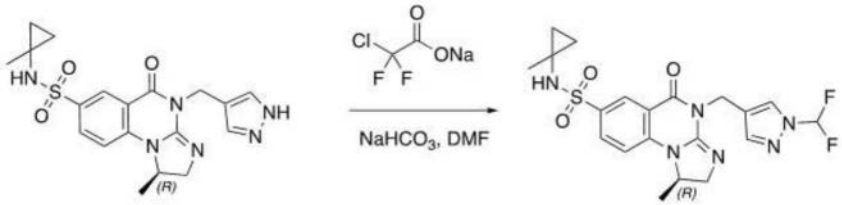
[0407] 步骤2

[0408] 在室温下,向甲磺酸2-(4-{[(1R)-1-甲基-7-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-4-基]甲基}吡唑-1-基)乙酯(10mg,0.02mmol)和二甲胺盐酸盐(1.8mg,0.023mmol)在DMF(2mL)中的搅拌混合物中分批添加K_2CO_3(7.7mg,0.057mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌16h。过滤后,将滤液减压浓缩。将粗产物通过具有以下条件(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:

ACN;流速:60mL/min;梯度:7min内25% B至55% B,55% B;波长:220nm;RT1(min):6.23)的制备型HPLC纯化以得到(1R)-4-({1-[2-(二甲基氨基)乙基]吡唑-4-基}甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(3.9mg,40%)。LCMS(ESI)m/z:486.30[M+H]$^+$.^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.24(d,J=2.4Hz,1H),8.03(s,1H),7.90(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.72(s,1H),7.41(s,1H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),4.97-4.85(m,2H),4.75-4.66(m,1H),4.14-4.01(m,3H),3.51(dd,J=13.6,3.6Hz,1H),2.58(t,J=6.4Hz,2H),2.12(s,6H),1.31(d,J=6.4Hz,3H),1.07(s,3H),0.62-0.57(m,2H),0.40-0.35(m,2H)。

[0409] 代表性合成路径7

[0410] 实施例57:(R)-4-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

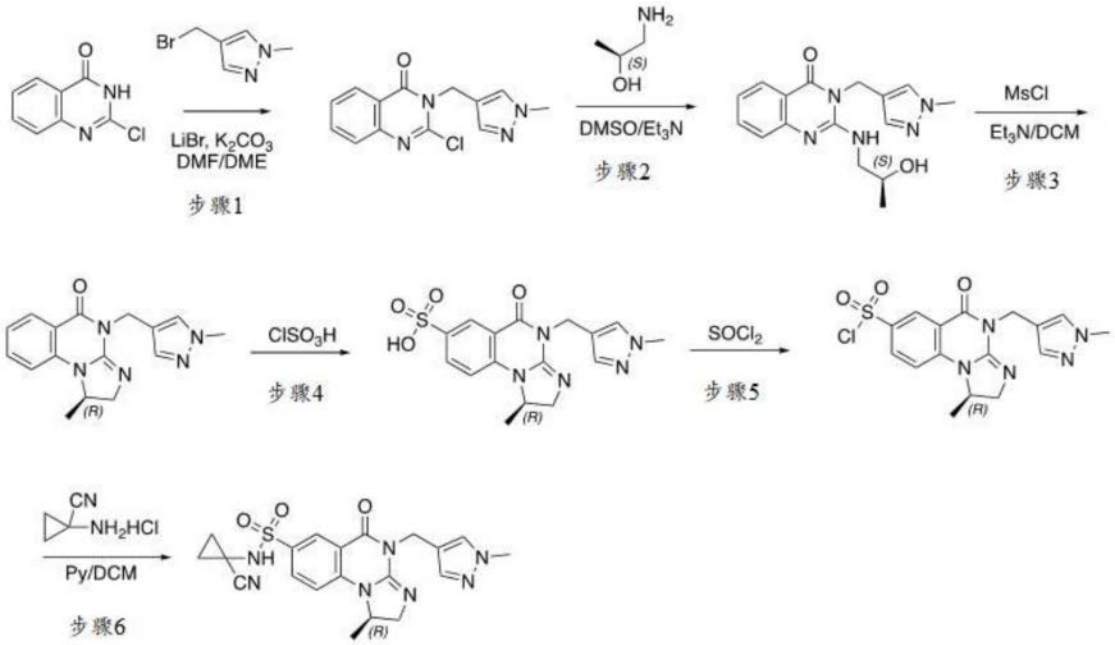
[0411] 

实施例6

[0412] 在室温下,在氮气气氛下,将实施例6(20mg,0.05mmol)在DMF(5mL)中的溶液用$NaHCO_3$(8mg,0.1mmol)处理5min,然后在室温下逐滴添加二氟甲基钠氯甲酸酯(8mg,0.05mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16h。将反应在室温下通过添加水(5mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将粗产物通过具有以下条件(柱:YMC-Actus Triart C18,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:7min内25% B至45% B,45% B;波长:254/220nm;RT1(min):5.92)的反相快速纯化以得到(1R)-4-{[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]甲基}-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(2.3mg,10%)。LCMS(ESI)m/z:465.00[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28-8.19(m,2H),8.05(s,1H),7.91(dd,J=9.2,6.9Hz,1H),7.77(d,J=21.3Hz,2H),7.25(d,J=8.7Hz,1H),4.99(q,J=14.5Hz,2H),4.73(ddp,J=8.9,6.1,3.1,2.6Hz,1H),4.06(dd,J=13.7,9.3Hz,1H),3.52(dd,J=13.7,3.6Hz,1H),1.33(d,J=6.2Hz,3H),1.08(s,3H),0.61(q,J=4.0Hz,2H),0.39(dd,J=5.0,2.2Hz,2H)。

[0413] 代表性合成路径8

[0414] 实施例2:(R)-N-(1-氰基环丙基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺



[0415] 步骤1

[0416] 在室温下,向2-氯-3H-喹唑啉-4-酮(1g,5.53mmol)和4-(溴甲基)-1-甲基吡唑(0.97g,5.54mmol)在DMF(1mL)和DME(4mL)中的搅拌溶液中分批添加K_2CO_3(1.53g,11.1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将所得混合物用水(100mL)稀释。将水层用EtOAc(2x200mL)萃取,将合并的有机相减压浓缩。将粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:275$[M+H]^+$。

[0417] 步骤2

[0418] 在室温下,向2-氯-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]喹唑啉-4-酮(1g,3.64mmol)和(2S)-1-氨基丙-2-醇(0.27g,3.64mmol)在DMSO中的搅拌溶液中分批添加Et_3N(1.1g,10.9mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌1h。将所得混合物用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:314$[M+H]^+$。

[0419] 步骤3

[0420] 在室温下,向2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]喹唑啉-4-酮(500mg,1.59mmol)和MsCl(457mg,3.99mmol)在DCM中的搅拌溶液中分批添加TEA(484mg,4.78mmol)。将所得混合物在35℃下搅拌5h。将所得混合物用水(20mL)稀释,在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱以得到(1R)-1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(200mg,42%)。LCMS(ESI)m/z:296$[M+H]^+$。

[0421] 步骤4

[0422] 将(1R)-1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(200mg,0.67mmol)和氯磺酸(2mL)的混合物在60℃下搅拌1h。将反应在室温下用水/冰淬灭。将所得混合物减压浓缩。将粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0423] 步骤5

[0424] 将(1R)-1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹

唑啉-7-磺酸(100mg,0.26mmol)和DMF(0.1mL)在$SOCl_2$(3mL)中的溶液在60℃下搅拌1h。将所得混合物减压浓缩。将粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:394[M+H]$^+$。

[0425] 步骤6

[0426] 在室温下,向(1R)-1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰氯(50mg,0.13mmol)和1-氨基环丙烷-1-甲腈(12.5mg,0.15mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中分批添加吡啶(30mg,0.38mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将所得混合物用水(10mL)稀释,并用DCM(2x 10mL)萃取。将合并的有机层用乙酸(2x10 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将粗产物(10mg)过制备型HPLC(柱:Sunfire prep C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:7min内11% B至19% B,19% B;波长:254/220nm;RT1(min):4.82)纯化以得到(1R)-N-(1-氰基环丙基)-1-甲基-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(1.7mg,3%)。LCMS(ESI)m/z:440.05[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ 8.38(d,J=2.2Hz,1H),7.96(dd,J=8.8,2.2Hz,1H),7.58(s,1H),7.46(s,1H),7.18(d,J=8.8Hz,1H),4.98-4.85(m,2H),4.08(dd,J=13.3,9.4Hz,1H),3.95(q,J=7.2Hz,1H),3.73(s,3H),3.57-3.54(m,1H),1.35-1.27(m,5H),1.18(t,J=7.2Hz,2H)。

[0427] 表9中的以下化合物是使用与实施例2的代表性合成路径8中所述的那些类似的程序,使用适当的起始材料制备的。

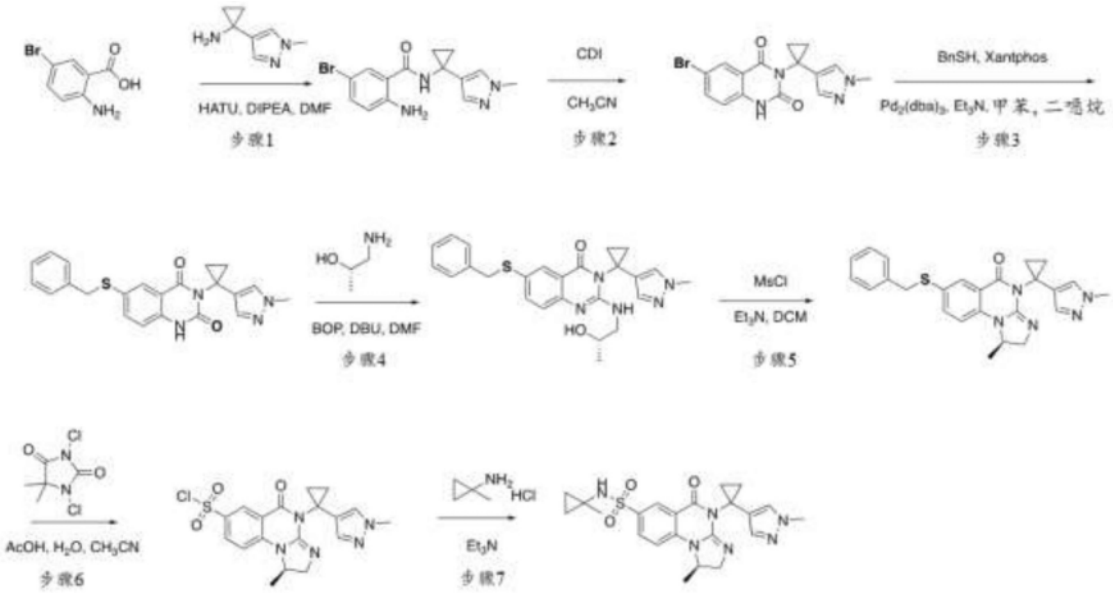
[0428] 表9

[0429]

实施例编号	名称	[M+H]$^+$
88	(7aS,10aR)-N-(1-氰基环丙基)-6-(二氘代(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-氧代-6,7a,8,9,10,10a-六氢-5H-环戊二烯并[4,5]咪唑并[1,2-a]喹唑啉-3-磺酰胺	468.10

[0430] 代表性合成路径9

[0431] 实施例114:(R)-1-甲基-4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)环丙基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

[0432] 

[0433] 步骤1

[0434] 向2-氨基-5-溴苯甲酸(1.5g,7.17mmol)在DMF(40mL)中的溶液中添加HATU(3g,7.89mmol)、DIPEA(1.7mL,10mmol)和1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)环丙-1-胺(984mg,7.17mmol)并在室温下反应1.10h。添加水并过滤形成的沉淀(ppt)。将滤液用EtOAc萃取。将有机层浓缩并通过硅胶色谱法(0-18% MeOH/DCM)纯化以获得产物(2.3g,96%)。

[0435] 步骤2

[0436] 向2-氨基-5-溴-N-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)环丙基]苯甲酰胺(1g,2.98mmol)在CH_3CN(13.6mL)中的混合物中添加CDI(869mg,5.36mmol)和DMAP(36.4mg,0.3mmol)。将反应在室温下搅拌20min并然后在55℃下搅拌5.45h。将溶剂在真空中蒸发,添加水并过滤形成的白色沉淀(ppt)。将沉淀用1M HCl洗涤并然后用水洗涤,干燥以获得产物(681.2mg,63%)。

[0437] 步骤3

[0438] 向6-溴-3-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)环丙基]-1,2,3,4-四氢喹唑啉-2,4-二酮(601mg,1.66mmol)在甲苯(9.6mL)中的溶液中添加Et_3N(0.7mL,5mmol)、BnSH(0.2mL,2mmol)、二噁烷(0.4mL)并且将反应用N_2脱气并回填。接下来添加Xantphos(193mg,0.33mmol)、$Pd_2(dba)_3$(152mg,0.16mmol),用N_2脱气并回填,并在90℃下加热1.45h。将粗反应混合物通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/己烷并然后100%MeOH/DCM)纯化以获得产物(599mg,89%)。LCMS(ESI)m/z:405$[M+H]^+$。

[0439] 步骤4

[0440] 向微波小瓶中添加6-(苄基硫烷基)-3-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)环丙基]-1,2,3,4-四氢喹唑啉-2,4-二酮(300mg,0.74mmol)、DMF(0.3mL)、BOP(590mg,1.34mmol)、DBU(0.2mL,1.48mmol)并将反应混合物在室温下搅拌2h。添加额外的BOP(165mg)、DBU(65ul)并在室温下反应1h。进一步添加BOP(211.4mg)、DBU(0.1mL)并将反应再搅拌1.20h。向该反应混合物中添加(2S)-1-氨基丙烷-2-醇(0.5mL,6.5mmol)并在室温下反应10min,并然后在微波中在80℃下加热1h。向反应混合物中添加水并用EtOAc萃取。将粗品通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/己烷,然后0-100% MeOH/DCM)纯化以获得产物(239.1mg,70%)。LCMS(ESI)

m/z:462[M+H]$^+$。

[0441] 步骤5

[0442] 向2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-3-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(239mg,0.52mmol)在DCM(10.7mL)中的混合物中添加Et_3N(0.2mL,1.5mmol)和MsCl(0.1mL,1.29mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1.10h并然后在35℃下加热2.20h。添加水并用DCM和EtOAc萃取。将粗品通过硅胶色谱法(0-37% MeOH/DCM)纯化以获得产物(95.1mg,41%)。LCMS(ESI)m/z:444[M+H]$^+$。

[0443] 步骤6

[0444] 在0℃下,向(1R)-7-(苄基硫烷基)-1-甲基-4-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)环丙基]-1H,2H,4H,5H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-5-酮(45mg,0.1mmol)在CH_3CN(0.4mL)中的溶液中添加1滴H_2O、1滴AcOH、1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(22mg,0.1mmol)并在0℃下反应2.30h。将反应混合物直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:420[M+H]$^+$。

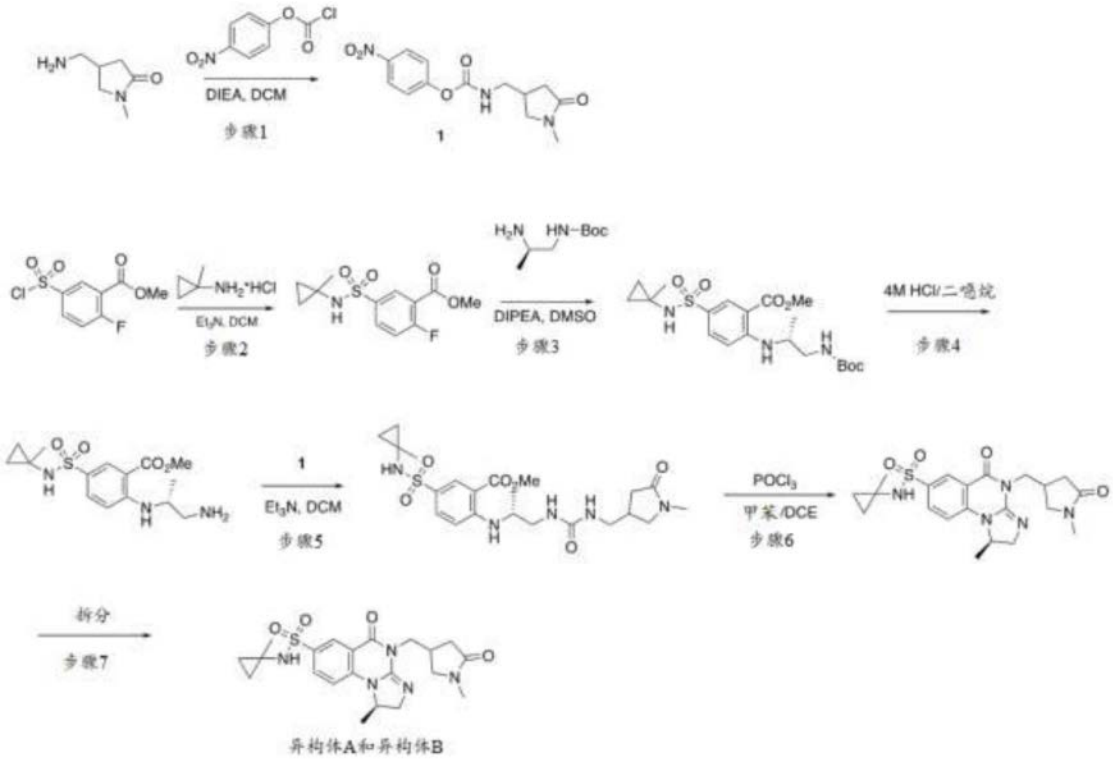
[0445] 步骤7

[0446] 将来自前述步骤的粗反应混合物冷却至0℃,添加1-甲基环丙-1-胺盐酸盐(30mg,0.28mmol)和Et_3N(0.2mL,1.43mmol)。将反应在0℃下搅拌1h。将溶剂在真空中蒸发并将粗反应混合物通过制备型HPLC纯化以获得产物(5.1mg,13%)。LCMS(ESI)m/z:455.00[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.43(s,1H),8.03-8.00(m,1H),7.64(d,J=8.0Hz,1H),7.50(d,J=8.0Hz,1H),7.28 -7.24(m,1H),4.76-4.74(m,1H),4.20-4.16(m,1H),3.81(s,3H),3.69-3.63(m,1H),1.51-1.45(m,5H),1.41-1.38(m,2H),1.16(s,3H),0.71-0.69(m,2H),0.45-0.42(m,2H)。

[0447] 代表性合成路径10

[0448] 实施例123:(R)-1-甲基-4-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

[0449]



[0450] 步骤1

[0451] 将4-(氨基甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(100mg,0.78mmol)在DCM(10mL)中的溶液用氯甲酸4-硝基苯酯(173mg,0.86mmol)处理2min,然后在-60℃下分批添加DIEA(111mg,0.86mmol)。将所得混合物在-20℃下搅拌30min。将反应在室温下通过添加水(30mL)淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩以获得N-[(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基]氨基甲酸-4-硝基苯酯(212mg,93%)。LCMS(ESI)m/z:294.0[M+H]$^+$。

[0452] 步骤2

[0453] 在室温下,向5-(氯磺酰)-2-氟苯甲酸甲酯(2.5g,9.90mmol)和1-甲基环丙-1-胺盐酸盐(1.17g,10.9mmol)在DCM(50mL)中的搅拌混合物中逐滴添加Et_3N(3.00g,29.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(5:1)洗脱以得到2-氟-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]苯甲酸甲酯(2.6g,92%)。LCMS(ESI)m/z:288.0[M+H]$^+$。

[0454] 步骤3

[0455] 在室温下,向2-氟-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]苯甲酸甲酯(2.63g,9.14mmol)和N-[(2R)-2-氨基丙基]氨基甲酸叔丁酯(1.75g,10mmol)在DMSO(50mL)中的搅拌混合物中逐滴添加DIEA(3.54g,27.4mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。将反应在室温下通过添加水(200mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1x300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩以获得2-{[(2R)-1-[(叔丁氧羰基)氨基]丙-2-基]氨基}-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]苯甲酸甲酯(3.5g,87%)。LCMS(ESI)m/z:442.0[M+H]$^+$。

[0456] 步骤4

[0457] 将2-{[(2R)-1-[(叔丁氧羰基)氨基]丙烷-2-基]氨基}-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]苯甲酸甲酯(500mg,1.13mmol)和在1,4-二噁烷中的HCl(1032mg,11.32mmol)在THF(10mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(4:1)洗脱以得到2-{[(2R)-1-氨基丙-2-基]氨基}-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]苯甲酸甲酯(322mg,83%)。LCMS(ESI)m/z:342.0[M+H]$^+$。

[0458] 步骤5

[0459] 在室温下,向2-{[(2R)-1-氨基丙-2-基]氨基}-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]苯甲酸甲酯(212mg,0.62mmol)和N-[(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基]氨基甲酸-4-硝基苯酯(218.5mg,0.74mmol)在DCM(10mL)中的搅拌混合物中逐滴添加Et_3N(138.2mg,1.37mmol)。将所得混合物在40℃下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(12:1)洗脱以得到2-{[(2R)-1-({[(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基]氨基甲酰基}氨基)丙烷-2-基]氨基}-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]苯甲酸甲酯(275mg,89%)。LCMS(ESI)m/z:496.0[M+H]$^+$。

[0460] 步骤6

[0461] 将2-{[(2R)-1-({[(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基]氨基甲酰基}氨基)丙烷-2-基]氨基}-5-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]苯甲酸甲酯(200mg,0.40mmol)和$POCl_3$(309.4mg,2.02mmol)在甲苯(8mL)和DCE(2mL)中的混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物通过具有

以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5m;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min mL/min;梯度:10min内9% B至27% B;波长:254nm/220nm nm;RT1(min):12.4)的制备型HPLC纯化以得到(1R)-1-甲基-4-[(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基]-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(60mg,33%)。LCMS(ESI)m/z:446.0$[M+H]^+$。

[0462] 步骤7

[0463] 将外消旋物(60mg)通过具有以下条件(柱:CHIRALPAK IA,2*25cm,5μm;流动相A:MtBE(10mM NH_3-MeOH),流动相B:MeOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:等度30;波长:220/286nm;RT1(min):6;RT2(min):10;样品溶剂:MeOH--HPLC;注射体积:0.5mL)的制备型CHIRAL-HPLC纯化以得到异构体A(7.6mg,13%)和异构体B(15.5mg,26%)。LCMS(ESI)m/z:446.25$[M+H]^+$。

[0464] 异构体A:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.40(m,1H),7.22(m,1H),4.76(m,1H),4.72-4.80(m,1H),4.18-4.02(m,3H),3.64-3.51(m,2H),3.33(d,J=14.2,7.0Hz,1H),2.94-3.04(m,3H),2.84(s,1H),2.52(dd,J=16.9,8.8Hz,1H),2.32(dd,J=17.0,6.4Hz,1H),1.43(dd,J=6.2,0.8Hz,3H),1.21-1.10(m,3H),0.68-0.74(m,2H),0.41-0.46(m,2H)。

[0465] 异构体B:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.24(d,J=2.2Hz,1H),8.03(s,1H),7.92(dd,J=8.7,2.3Hz,1H),7.25(d,J=8.8Hz,1H),4.66-4.76(m,1H),4.06-3.95(m,3H),3.47(dd,J=13.7,3.5Hz,1H),3.40(dd,J=9.8,7.8Hz,1H),3.22-3.14(m,1H),2.93-2.83(m,1H),2.69(s,3H),2.34(dd,J=16.7,8.8Hz,1H),2.17-2.05(m,1H),1.32(d,J=6.1Hz,3H),1.09(s,3H),0.58-0.64(m,2H),0.44-0.35(m,2H)。

[0466] 表10中的以下化合物是使用与实施例123的代表性合成路径10中所述的那些类似的程序,使用适当的起始材料制备的。

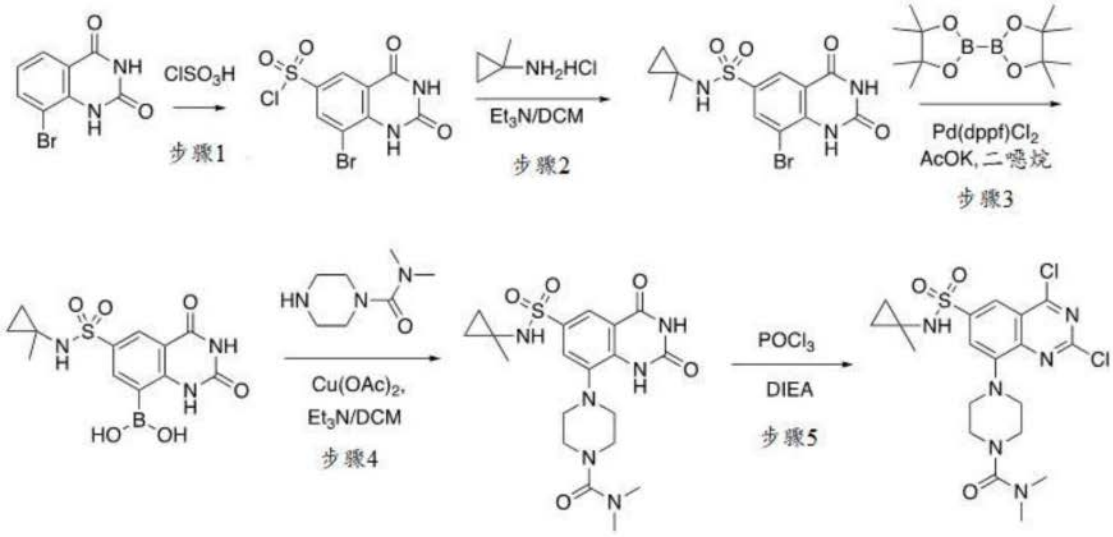
[0467] 表10

[0468]

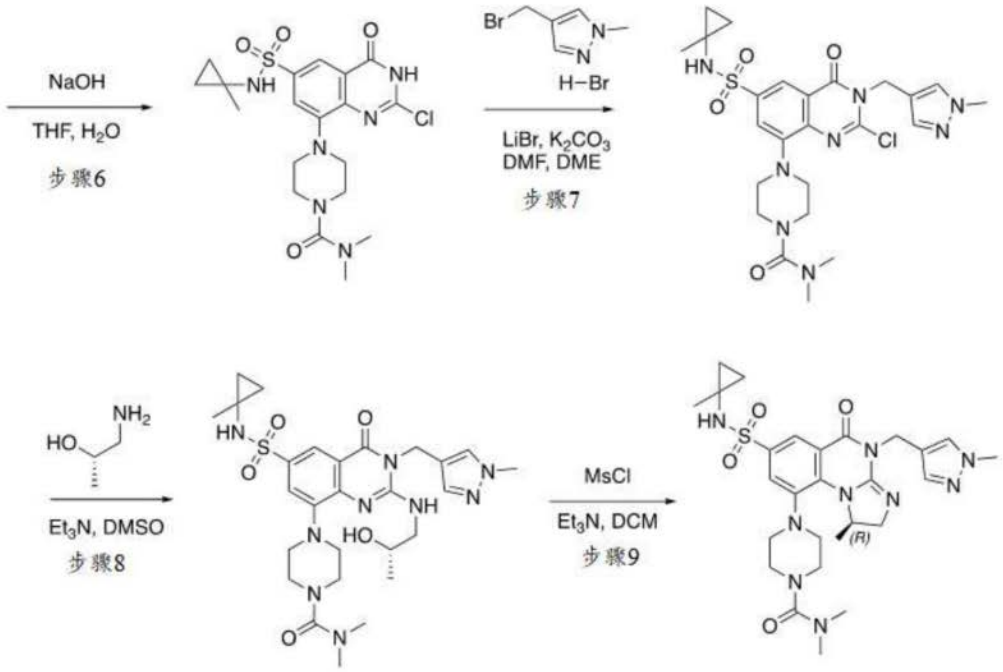
实施例编号	名称	$[M+H]^+$
125	(R)-1-甲基-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺 (异构体A)	443.25
126	(R)-1-甲基-4-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺 (异构体B)	443.25

[0469] 代表性合成路径11

[0470] 实施例130:(R)-N,N-二甲基-4-(1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-7-(N-(1-甲基环丙基)氨磺酰)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-9-基)哌嗪-1-甲酰胺



[0471]



[0472] 步骤1

[0473] 将8-溴-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮(20g,82.9mmol)在氯磺酸(200mL)中的溶液在80℃下搅拌过夜。将反应在0℃下通过添加冰(1000g)淬灭。将沉淀的固体通过过滤收集并用水(3x100 mL)洗涤。将所得固体在真空下干燥以获得呈白色固体的8-溴-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-6-磺酰氯(30g)。将粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:339,341[M+H]$^+$。

[0474] 步骤2

[0475] 将8-溴-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-6-磺酰氯(30g,88.3mmol)、1-甲基环丙-1-胺盐酸盐(11.4g,106mmol)和TEA(26.8g,265mmol)在DCM(500mL)中的溶液在室温下搅拌2h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/EA(1:1)洗脱以得到8-溴-N-(1-甲基环丙基)-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-6-磺酰胺(25g,76%)。LCMS(ESI)m/z:374,376[M+H]$^+$。

[0476] 步骤3

[0477] 在90℃下,在氮气气氛下,将8-溴-N-(1-甲基环丙基)-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-6-磺酰胺(25g,66.8mmol)、双(频哪醇合)二硼(33.9g,133.6mmol)、AcOK(19.7g,200.4mmol)和Pd(dppf)Cl_2(4.89g,6.68mmol)在1,4-二噁烷(300mL)中的溶液在90℃下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/PE(1:1)洗脱以得到6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-8-基硼酸(17g,75%)。LCMS(ESI)m/z:340$[M+H]^+$。

[0478] 步骤4

[0479] 将6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-8-基硼酸(8g,23.6mmol)、N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(3.71g,23.6mmol)、乙酸铜(II)(4.28g,23.6mmol)和DIEA(9.15g,70.8mmol)在DCM(200mL)中的溶液在室温下搅拌2h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(9:1)洗脱以得到呈白色固体的N,N-二甲基-4-{6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-8-基}哌嗪-1-甲酰胺,将其通过具有以下条件(柱:XBridge Prep OBD C18柱30*150mm,5m;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min mL/min;梯度:10min内26% B至40%B;波长:254nm/220nm;RT1(min):12.97)的制备型HPLC进一步纯化以得到N,N-二甲基-4-{6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-8-基}哌嗪-1-甲酰胺(300mg,3%)。LCMS(ESI)m/z:451$[M+H]^+$。

[0480] 步骤5

[0481] 将N,N-二甲基-4-{6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-8-基}哌嗪-1-甲酰胺(300mg,0.67mmol)和DIEA(172.1mg,1.33mmol)在$POCl_3$(20mL)中的混合物在105℃下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。将反应在0℃下通过添加水/冰(150mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。这产生4-{2,4-二氯-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(260mg)。将粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0482] 步骤6

[0483] 将4-{2,4-二氯-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(260mg,0.53mmol)和NaOH(42.7mg,1.1mmol)在THF(10mL)和H_2O(10mL)中的混合物在0℃下搅拌30min。将混合物用浓HCl酸化至pH 2。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩以获得4-{2-氯-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-4-氧代-3H-喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(110mg,44%)。

[0484] 步骤7

[0485] 将4-{2-氯-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-4-氧代-3H-喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(110mg,0.23mmol)、4-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑氢溴酸盐(60mg,0.23mmol)、K_2CO_3(64.8mg,0.47mmol)和LiBr(40.7mg,0.47mmol)在DME(10mL)和DMF(2.5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应在室温下通过添加水(100mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(4x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,

将滤液减压浓缩以获得4-{2-氯-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-4-氧代喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(80mg,61%)。LCMS(ESI)m/z:564[M+H]$^+$。

[0486] 步骤8

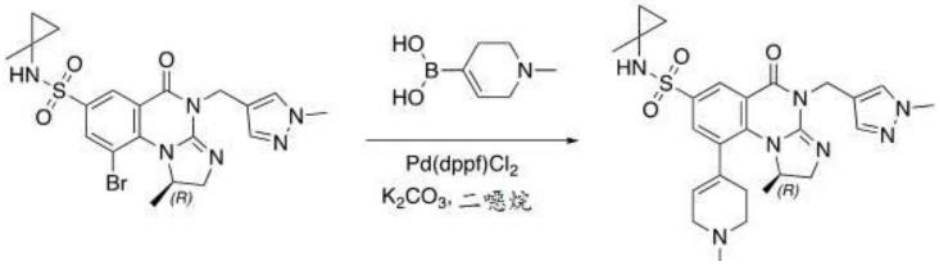
[0487] 将4-{2-氯-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-4-氧代喹唑啉-8-基}-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(80mg,0.14mmol)、(2S)-1-氨基丙-2-醇(12.8mg,0.17mmol)和TEA(43.1mg,0.43mmol)在DMSO(5mL)中的混合物在50℃下搅拌30min。将反应在室温下通过添加水(100mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩以获得4-(2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-4-氧代喹唑啉-8-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(50mg,59%)。LCMS(ESI)m/z:602[M+H]$^+$。

[0488] 步骤9

[0489] 将4-(2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-6-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-4-氧代喹唑啉-8-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(50mg,0.08mmol)、MsCl(28.5mg,0.25mmol)和TEA(42mg,0.41mmol)在DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应在室温下通过添加水(5mL)淬灭。将所得混合物减压浓缩。将粗产物通过具有以下条件(柱:Xselect CSH F-苯基OBD柱30*250mm,5μm;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min mL/min;梯度:10min内2% B至19% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):12.57)的制备型HPLC纯化以得到N,N-二甲基-4-[(1R)-1-甲基-7-[(1-甲基环丙基)氨磺酰]-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-9-基]哌嗪-1-甲酰胺(10.1mg,21%)。LCMS(ESI)m/z:584.30[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.01(s,1H),7.79(d,J=2.2Hz,1H),7.68(s,1H),7.41(s,1H),5.29-5.20(m,1H),5.00-4.90(m,2H),3.93(dd,J=13.6,8.4Hz,1H),3.77(s,3H),3.69(d,J=12.4Hz,1H),3.47(dd,J=17.1,12.9Hz,2H),3.16(q,J=10.8Hz,2H),3.06-2.93(m,3H),2.79(s,6H),2.35-2.26(m,1H),1.08-1.02(m,6H),0.61(q,J=10.8Hz,2H),0.38(s,2H)。

[0490] 代表性合成路径12

[0491] 实施例131:(R)-1-甲基-9-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

[0492] 

[0493] 在室温下,向(1R)-9-溴-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(50mg,0.099mmol)和1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基硼酸(20.8mg,0.15mmol)在1,4-二噁烷(4mL)和H_2O(0.4mL)中的搅拌混合物中分批添加K_2CO_3(40.9mg,0.3mmol)和Pd(dppf)Cl_2(7.21mg,0.010mmol)。在80℃下,在氮

气气氛下,将所得混合物搅拌2h。将残余物通过制备型TLC(10% MeOH/CH_2Cl_2)纯化并通过具有以下条件(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱30*150mm,5m;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min mL/min;梯度:10min内15% B至35% B;波长:254nm/200nm;RT1(min):10.78)的制备型HPLC进一步纯化以得到(1R)-1-甲基-9-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N-(1-甲基环丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(2mg,4%)。LCMS(ESI)m/z:524.35$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J=2.3Hz,1H),8.03(s,1H),7.69(d,J=2.2Hz,1H),7.59(d,J=2.3Hz,1H),7.41(d,J=2.3Hz,1H),6.00(s,1H),4.95(q,J=14.2Hz,2H),4.58(d,J=7.9Hz,1H),3.88(dd,J=13.4,8.1Hz,1H),3.77(d,J=2.2Hz,3H),3.48(d,J=13.6Hz,1H),3.17(d,J=17.5Hz,1H),2.90(d,J=17.4Hz,1H),2.66(d,J=11.6Hz,2H),2.41(d,J=18.0Hz,1H),2.29(s,3H),2.05(s,1H),1.07-0.96(m,6H),0.59(d,J=5.8Hz,2H),0.38(d,J=2.1Hz,2H)。

[0494] 表11中的以下化合物是使用与实施例131的代表性合成路径12中所述的那些类似的程序,使用适当的起始材料制备的。

[0495] 表11

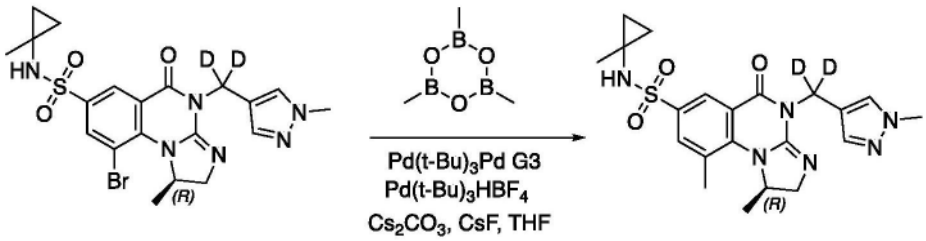
[0496]

实施例编号	名称	$[M+H]^+$
133	(R)-9-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	511.05
135	(R)-9-(6-氟吡啶-3-基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	524.15
136	(R)-9-(4-氟苯基)-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺	523.05

[0497] 代表性合成路径13

[0498] 实施例132:(R)-1,9-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

[0499]

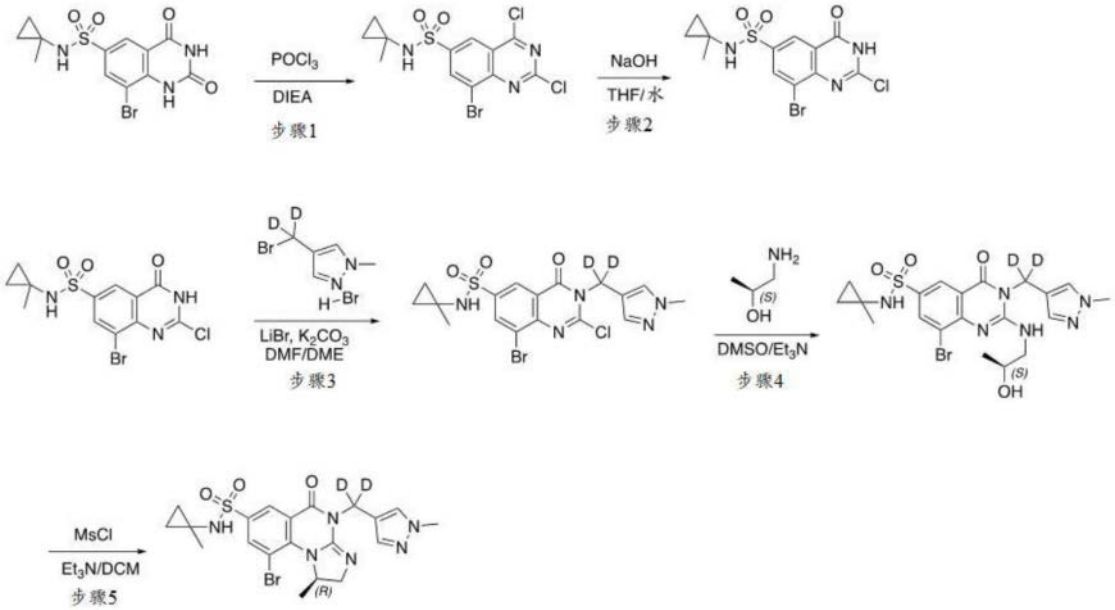


[0500] 将(1R)-9-溴-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(50mg,0.098mmol)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(14.8mg,0.12mmol)、$P(t\text{-}Bu)_3Pd$ G 3(5.61mg,0.01mmol)、$P(t\text{-}Bu)_3.HBF_4$(3.1mg,0.010mmol)、Cs_2CO_3(64mg,0.2mmol)和CsF(29.8mg,0.2mmol)在THF(2mL)中的溶液在80℃下搅拌过夜。将所得混合物用水(50mL)稀释,然后用EtOAc(200mL)萃取。将合

并的有机层用水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将粗产物通过具有以下条件(柱:Sunfire prep C18柱,30*150mm,5m;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min mL/min;梯度:10min内等度11% B至31% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):12.48)的制备型HPLC纯化以得到(1R)-1,9-二甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(1.4mg,3%)。LCMS(ESI)m/z:445.05$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.38(d,J=2.3Hz,1H),7.84(d,J=2.3Hz,1H),7.70(s,1H),7.56(s,1H),5.18(m,1H),4.01(dd,J=13.2,8.2Hz,1H),3.83(s,3H),3.59(d,J=13.3Hz,1H),2.61(s,3H),1.19(d,J=6.3Hz,3H),1.15(s,3H),0.75-0.67(m,2H),0.46-0.39(m,2H)。

[0501] 代表性合成路径14

[0502] 实施例137:(R)-9-溴-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基-d2)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

[0503] 

[0504] 步骤1

[0505] 将8-溴-N-(1-甲基环丙基)-2,4-二氧代-1,3-二氢喹唑啉-6-磺酰胺(5g,13.4mmol)和DIEA(3.45g,26.7mmol)在$POCl_3$(100mL)中的混合物在105℃下搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩。将反应在室温下通过添加水/冰(150mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。这产生8-溴-2,4-二氯-N-(1-甲基环丙基)喹唑啉-6-磺酰胺(5g),将其未经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0506] 步骤2

[0507] 在0℃下,向8-溴-2,4-二氯-N-(1-甲基环丙基)喹唑啉-6-磺酰胺(2g,4.86mmol)在THF(20mL)和H_2O(20mL)中的搅拌混合物中逐滴添加NaOH(0.39g,9.7mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。将混合物用浓HCl酸化至pH 6。将反应在0℃下通过添加水(200mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(45%-55%)洗脱以得到8-溴-2-氯-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3H-喹唑啉-6-磺酰胺(500mg)。

LCMS(ESI)m/z:392,394[M+H]$^+$。

[0508] 步骤3

[0509] 将8-溴-2-氯-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3H-喹唑啉-6-磺酰胺(300mg,0.76mmol)、4-[溴(2H2)甲基]-1-甲基吡唑(270.5mg,1.53mmol)、LiBr(132.7mg,1.53mmol)和K_2CO_3(316.8mg,2.29mmol)在DME(10mL)和DMF(2.5mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物用水(100mL)稀释,然后用EtOAc(300mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩以获得8-溴-2-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(300mg)。LCMS(ESI)m/z:488,490[M+H]$^+$。

[0510] 步骤4

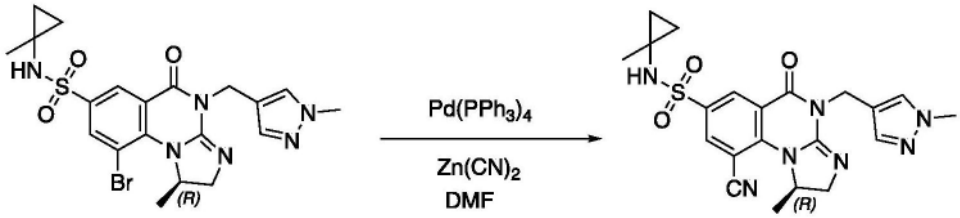
[0511] 将8-溴-2-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(300mg,0.61mmol)、(2S)-1-氨基丙-2-醇(55.3mg,0.74mmol)和Et_3N(186.3mg,1.84mmol)在DMSO(20mL)中的溶液在50℃下搅拌30min。将所得混合物用水(100mL)稀释,然后用EtOAc(300mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩以得到8-溴-2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-N-(1-甲基环丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(250mg)。LCMS(ESI)m/z:527,529[M+H]$^+$。

[0512] 步骤5

[0513] 将8-溴-2-{[(2S)-2-羟丙基]氨基}-N-(1-甲基环丙基)-3-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-4-氧代喹唑啉-6-磺酰胺(300mg,0.57mmol)、MsCl(130.3mg,1.14mmol)和Et_3N(172.7mg,1.71mmol)在DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物用水(100mL)稀释,然后用EtOAc(300mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱以得到(1R)-9-溴-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)(2H2)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(150mg,52%)。LCMS(ESI)m/z:509.05,511.00[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.29(d,J=2.0Hz,1H),8.18(s,1H),8.11(d,J=2.0Hz,1H),7.68(s,1H),7.41(s,1H),5.73-5.64(m,1H),3.97-3.91(m,1H),3.75(s,3H),3.54-3.51(m,1H),1.21(d,J=6.4Hz,3H),1.09(s,3H),0.64-0.59(m,2H),0.44-0.39(m,2H)。

[0514] 代表性合成路径15

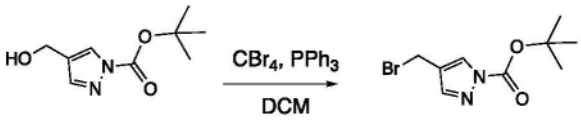
[0515] 实施例138:(R)-9-氰基-1-甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(1-甲基环丙基)-5-氧代-1,2,4,5-四氢咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺

[0516] 

[0517] 在室温下,向(1R)-9-溴-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(50mg,0.1mmol)和$Zn(CN)_2$(13.9mg,0.12mmol)在DMF(2mL)中的搅拌混合物中分批添加$Pd(PPh_3)_4$(11.4mg,0.01mmol)。在100℃

下,在氮气气氛下,将所得混合物搅拌12h。将反应在室温下用水淬灭。将所得混合物用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将粗产物通过具有以下条件(柱:XBridge Prep苯基OBD柱19*250mm,5m;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min mL/min;梯度:10min内23% B至40%B;波长:254nm/220nm nm;RT1(min):10.54)的制备型HPLC纯化以得到(1R)-9-氰基-1-甲基-N-(1-甲基环丙基)-4-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-5-氧代-1H,2H-咪唑并[1,2-a]喹唑啉-7-磺酰胺(0.7mg,1.5%)。LCMS(ESI)m/z:454.10$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.41(d,J=2.4Hz 1H),8.22(s,J=2.4Hz 1H),7.68(s,1H),7.41(m,1H),5.35-5.25(m,1H),5.02-4.84(m,2H),4.09-4.02(m,1H),3.76(s,3H),3.63-3.55(m,1H),1.42-1.30(m,3H),1.11(s,3H),0.66-0.57(m,2H),0.47-0.38(m,2H)。

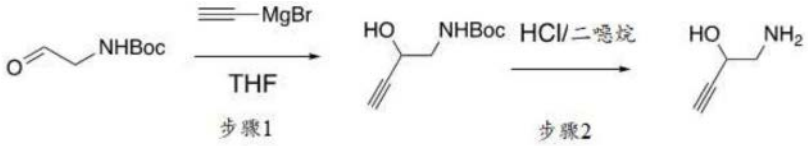
[0518] 中间体的合成中间体1-4-(溴甲基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[0519] 

[0520] 在室温下,向4-(羟基甲基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(2.00g,10.1mmol)和CBr_4(6.7g,20.2mmol)在DCM(100mL)中的搅拌混合物中分批添加PPh_3(5.3g,20.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将所得混合物减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在PE中的EtOAc(40%-45%)洗脱以得到呈浅黄色液体的4-(溴甲基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(0.80g)。

[0521] 将中间体1用于实施例6的合成。

[0522] 中间体2-1-氨基丁-3-炔-2-醇盐酸盐

[0523] 

[0524] 步骤1

[0525] 在-78℃下,在N_2气氛下,向(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(5g,31.4mmol)在THF(50mL)中的溶液中逐滴添加溴(乙炔基)镁(0.5M在THF中,157mL,78.5mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌20min。在室温下,在氮气气氛下,将所得混合物搅拌1h。将反应用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭,并然后将混合物用EtOAc(500mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩以获得呈浅黄色油状物的N-(2-羟基丁-3-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯(4.5g,77%)。LCMS(ESI)m/z:186$[M+H]^+$。

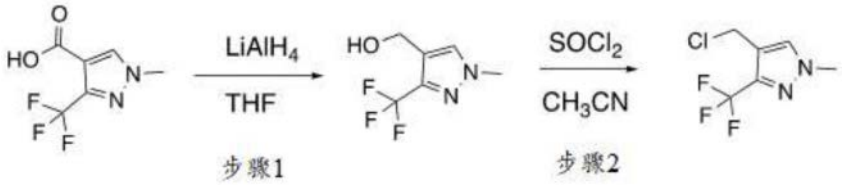
[0526] 步骤2

[0527] 将N-(2-羟基丁-3-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯(4.5g,24.3mmol)、HCl在1,4-二噁烷(40ml)中的混合物在室温下搅拌2h。将所得混合物减压浓缩以获得呈浅黄色固体的1-氨基丁-3-炔-2-醇盐酸盐(3g)。LCMS(ESI)m/z:86$[M+H]^+$。

[0528] 将中间体2用于实施例9、10、15、16、27、28、33、34、43、71、72的合成。

[0529] 实施例59、60使用适当的类似于中间体2的起始材料来合成。

[0530] 中间体3-4-(氯甲基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑

[0531] 

[0532] 步骤1

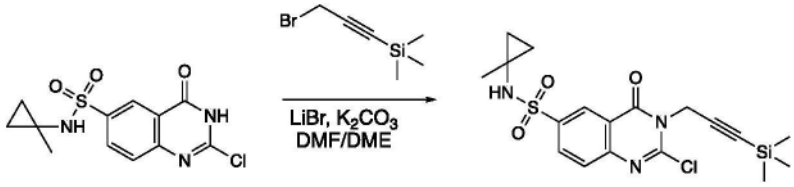
[0533] 在室温下,向1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸(2g,10.3mmol)在THF(20mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(0.78g,20.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应在室温下用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬灭。将所得混合物过滤,将滤饼用THF(3x 10mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在CH_2Cl_2中的MeOH(0%-10%)洗脱以得到呈黄色液体的[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲醇(300mg)。LCMS(ESI)m/z:181$[M+H]^+$。

[0534] 步骤2

[0535] 在室温下,向[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲醇(300mg,1.67mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中分批添加亚硫酰氯(396mg,3.33mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4h。将所得混合物减压浓缩以得到4-(氯甲基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(200mg),将其未经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:199$[M+H]^+$。

[0536] 将中间体3用于实施例55的合成。

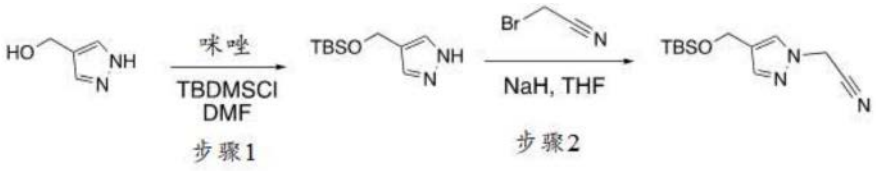
[0537] 中间体4-2-氯-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3-(3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基)-3,4-二氢喹唑啉-6-磺酰胺

[0538] 

[0539] 在室温下,向2-氯-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-磺酰胺(0.3g,0.96mmol)和K_2CO_3(264mg,1.91mmol)在DMF(8mL)中的搅拌混合物中逐滴添加LiBr(166mg,1.91mmol)和(3-溴丙-1-炔-1-基)三甲基硅烷(219mg,1.15mmol)。将混合物在50℃下搅拌2h。将所得混合物用PE(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(5:1)洗脱以得到呈白色固体的2-氯-N-(1-甲基环丙基)-4-氧代-3-(3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基)-3,4-二氢喹唑啉-6-磺酰胺(0.12g,29%)。LCMS(ESI)m/z:424$[M+H]^+$。

[0540] 使用中间体4和实施例46的代表性合成路径1的步骤6-7合成实施例58。

[0541] 中间体5-2-(4-(氯甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈



[0542]



[0543] 步骤1

[0544] 在0℃下,在氮气气氛下,向1H-吡唑-4-基甲醇(1.2g,12.2mmol)和TBDMSCl(2.8g,18.3mmol)在DMF(20mL)中的搅拌混合物中分批添加咪唑(1.7g,24.5mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应在室温下通过添加水(50mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(5:1)洗脱,减压浓缩以得到呈无色油状物的4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑(1.2g,46%)。

[0545] 步骤2

[0546] 在0℃下,在氮气气氛下,将4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑(1.2g,5.6mmol)在THF(10mL)中的溶液用NaH(0.16g,6.8mmol)处理30min,然后在室温下逐滴添加2-溴乙腈(1g,8.5mmol)。在室温下,在氮气气氛下,将混合物搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(5:1)洗脱,减压浓缩以得到呈无色油状物的2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(850mg,60%)。

[0547] 步骤3

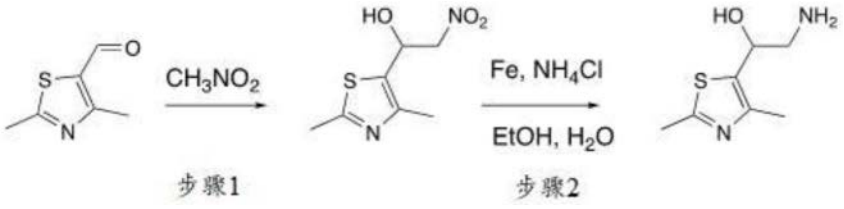
[0548] 在室温下,在氮气气氛下,将2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(310mg,1.23mmol)和甲酸(1.5mL)在水(10mL)中的混合物搅拌2h。将所得混合物减压浓缩。将残余物溶解于EtOAc(5mL)中。将所得混合物减压浓缩以获得呈白色固体的2-(4-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(210mg,17%)。将粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0549] 步骤4

[0550] 在室温下,在氮气气氛下,将2-(4-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(90mg,0.66mmol)和亚硫酰氯(156mg,1.31mmol)在MeCN(2mL)中的混合物搅拌过夜。将所得混合物减压浓缩以获得呈白色固体的2-(4-(氯甲基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(40mg,39%)。将粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0551] 将中间体5用于实施例66的合成。

[0552] 中间体6-2-氨基-1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)乙醇

[0553] 

[0554] 步骤1

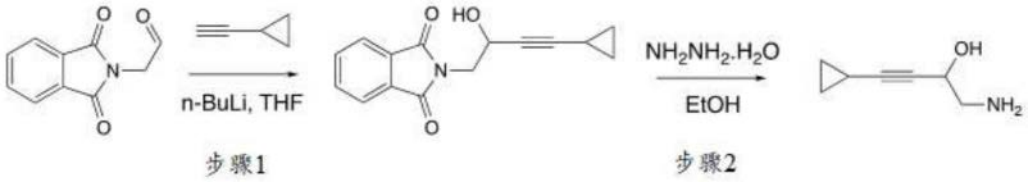
[0555] 在室温下,将2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醛(1g,7.1mmol)在硝基甲烷(20mL)中的混合物搅拌12h。将反应在室温下通过添加水/冰(50mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过具有以下条件(柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1%FA)中的MeCN,10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm)的反相快速色谱法纯化。以获得呈橙色固体的1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)-2-硝基乙醇(1.0g,70%)。LCMS(ESI)m/z:203.0$[M+H]^+$。

[0556] 步骤2

[0557] 将1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)-2-硝基乙醇(250mg,1.2mmol)、NH_4Cl(331mg,6.2mmol)和Fe(69mg,1.2mmol)在CH_3CH_2OH(5.0mL)、H_2O(0.5mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。将反应在室温下通过添加水/冰(20mL)淬灭。将所得混合物过滤,将滤饼用MeCN(3x50mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过具有以下条件(柱,C18硅胶;流动相,在水(0.1% FA)中的MeCN,10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm)的反相快速色谱法纯化以获得呈白色固体的2-氨基-1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)乙醇(150mg,70%)。LCMS(ESI)m/z:173.0$[M+H]^+$。

[0558] 将中间体6用于实施例82的合成。

[0559] 中间体7-1-氨基-4-环丙基丁-3-炔-2-醇

[0560] 

[0561] 步骤1

[0562] 在-78℃下,向乙炔基环丙烷(1g,15mmol)在无水THF(20mL)中的搅拌溶液中添加n-BuLi(1.1g,16.6mmol),持续30min。在-78℃下,经15min向上述混合物中逐滴添加邻苯二甲酰亚氨基乙醛(3.15g,16.6mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌2h。反应完成后,将所得混合物通过添加饱和NH_4Cl溶液(20mL)淬灭。将水层用乙酸乙酯(300mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法(使用10至30%乙酸乙酯在PE中的梯度)进一步纯化以得到所需的化合物2-(4-环丙基-2-羟基丁-3-炔-1-基)异吲哚-1,3-二酮(0.8g)。LCMS(ESI)m/z:256$[M+H]^+$。

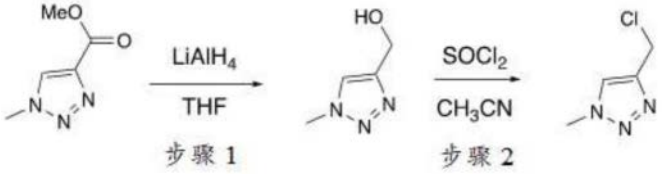
[0563] 步骤2

[0564] 在室温下,向2-(4-环丙基-2-羟基丁-3-炔-1-基)异吲哚-1,3-二酮(800mg,3.1mmol)在无水EtOH(25mL)中的搅拌溶液中添加水合肼(307mg,6.3mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2h。反应完成后,将反应混合物通过添加水(10mL)淬灭。将水层用乙酸乙酯(200mL)萃取,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过柱色谱法(使用

10至30％ MeOH在DCM中的梯度)进一步纯化以得到所需化合物1-氨基-4-环丙基丁-3-炔-2-醇(200mg)。LCMS(ESI)m/z:126[M+H]$^+$。

[0565] 将中间体7用于实施例83和84的合成。

[0566] 中间体8-4-(氯甲基)-1-甲基-1,2,3-三唑

[0567] 

[0568] 步骤1

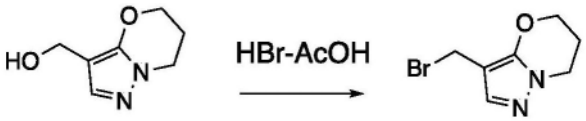
[0569] 将1-甲基-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯(400mg,2.8mmol)和$LiAlH_4$(215mg,5.7mmol)在THF(4mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应在室温下用饱和硫代硫酸钠淬灭。将所得混合物过滤,将滤饼用THF(2x20mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:114[M+H]$^+$。

[0570] 步骤2

[0571] 将(1-甲基-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(30mg,0.26mmol)在$SOCl_2$(2mL)中的溶液在70℃下搅拌1h。将所得混合物减压浓缩并未经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(ESI)m/z:132[M+H]$^+$。

[0572] 将中间体8用于实施例90的合成。

[0573] 中间体9-3-(溴甲基)-5H,6H,7H-吡唑并[3,2-b][1,3]噁嗪

[0574] 

[0575] 在90℃下,在氮气气氛下,将5H,6H,7H-吡唑并[3,2-b][1,3]噁嗪-3-基甲醇(800mg,5.2mmol)在HBr中的溶液在AcOH(10mL)中搅拌过夜。添加Et_2O形成沉淀,将其干燥以获得呈棕色固体的所需产物(700mg)。

[0576] 将粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0577] 将中间体9用于实施例119的合成。以类似的方式使用适当的起始材料合成实施例118、120、121和122。

[0578] II.生物学评价

[0579] 实施例1:细胞核PAR累积测定

[0580] 使用针对细胞核PAR累积的免疫荧光高内涵成像测定确定抑制细胞PARG的化合物IC_{50}值。在化合物处理的前一天,将HeLa细胞以15,000个细胞/孔铺在96孔板上,并然后用不同浓度的测试化合物处理,并在37℃+5％ CO_2下温育1小时。在测试化合物处理后,添加甲基磺酸甲酯(MMS)至终浓度为50μg/mL,并将细胞再温育一小时。处理后,将细胞用冰冷的95％甲醇固定,并将板密封并在-20℃下放置15分钟。然后将细胞用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤一次,并在室温下用0.1％ Triton-X 100渗透20分钟。将细胞再次用PBS洗涤一次,并在4℃下与在5％胎牛血清+0.1％吐温20+PBS中1:1,000稀释的抗聚ADP核糖(PAR)单克隆抗体(Millipore Part#AM80 clone 10H)温育过夜。继而将细胞用PBS洗涤三次,然后在室温下与在5％ FBS+0.1％吐温20+PBS中1:500稀释的荧光缀合的山羊抗小鼠抗体(Invitrogen

A32723)温育1小时。将细胞再次用PBS洗涤三次,并将细胞核通过用1μg/mL DAPI(4′,6-二脒基-2-苯基吲哚)温育来标记。使用高内涵荧光显微术评价细胞核PAR累积。在20倍放大倍数下获得针对每个孔的四个视野,得到每孔至少1,000个分析的细胞。使用高内涵软件(CellReporterXpress),使用DAPI通道检测和分割细胞核,并在细胞核区域内定量PAR-Alexa 488通道的荧光强度。定量每个细胞核的平均强度和PAR阳性细胞的百分比。通过具有用媒介物DMSO处理的对照细胞设置的阈值以上的更大的抗PAR标记来鉴定PAR阳性细胞的百分比。通过将数据归一化为分别代表酶活性的0%和100%抑制的0.1% DMSO和参考化合物对照值来计算测试化合物对PARG的抑制百分比。使用四参数逻辑曲线拟合软件生成浓度响应曲线和IC_{50}值。

[0581] 表12中给出了示例性化合物的代表性数据。

[0582] 表12

[0583]

实施例	PAR累积 IC_{50}(μM)	实施例	PAR累积 IC_{50}(μM)	实施例	PAR累积 IC_{50}(μM)
1	B	21	B	41	D
2	B	22	A	42	B
3	B	23	C	43	B
4	B	24	A	44	B
5	B	25	D	45	A
6	B	26	B	46	A
7	A	27	C	47	B
8	A	28	B	48	B
9	B	29	C	49	C
10	A	30	A	50	B
11	D	31	A	51	C
12	B	32	A	52	B

实施例	PAR 累积 IC_{50} (μM)	实施例	PAR 累积 IC_{50} (μM)	实施例	PAR 累积 IC_{50} (μM)
13	C	33	B	53	B
14	A	34	A	54	D
15	B	35	A	55	A
16	A	36	B	56	A
17	B	37	D	57	A
18	A	38	B	58	A
19	D	39	C	59	A
20	A	40	A	60	B

[0584]

实施例	PAR 累积 IC_{50} (μM)	实施例	PAR 累积 IC_{50} (μM)	实施例	PAR 累积 IC_{50} (μM)
61	A	87	A	113	A
62	A	88	A	114	C
63	A	89	A	115	B
64	A	90	B	116	B
65	A	91	B	117	A
66	A	92	B	118	A
67	A	93	A	119	A
68	C	94	A	120	C
69	A	95	A	121	A
70	B	96	C	122	A
71	A	97	B	123	C
72	A	98	A	124	A
73	A	99	B	125	C
74	A	100	A	126	C
75	A	101	A	127	B
76	A	102	A	128	A
77	A	103	A	129	A
78	B	104	A	130	A
79	A	105	B	131	A
80	A	106	A	132	A
81	A	107	B	133	A

[0585]

实施例	PAR 累积 IC_{50} (μM)	实施例	PAR 累积 IC_{50} (μM)	实施例	PAR 累积 IC_{50} (μM)
82	B	108	A	134	A
83	A	109	A	135	A
84	C	110	B	136	A
85	A	111	A	137	A
86	A	112	C	138	B

[0586] 注:PAR累积测定IC_{50}数据指定在以下范围内:

[0587] A:≤0.1μM

[0588] B:>0.1μM至≤1.0μM

[0589] C:>1.0μM至≤10μM

[0590] D:>10μM

[0591] III.药物剂型制备

[0592] 实施例1:口服胶囊

[0593] 活性成分是表1的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。通过将1-1000mg活性成分与淀粉或其他合适的粉末共混物混合来制备口服施用的胶囊。将混合物掺入适于口服施用的口服剂量单位诸如硬明胶胶囊中。

[0594] 实施例2:注射用溶液

[0595] 活性成分是表1的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且以50mg-eq/mL的浓度在芝麻油中配制为溶液。

[0596] 本文描述的实施例和实施方案仅用于说明的目的,并且向本领域技术人员建议的各种修改或改变将包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围内。