



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107074818 B

(45)授权公告日 2020.04.17

(21)申请号 201580057462.X

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2015.10.22

C07D 403/04(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 417/14(2006.01)

申请公布号 CN 107074818 A

C07D 401/14(2006.01)

(43)申请公布日 2017.08.18

C07D 403/14(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 407/14(2006.01)

14190072.0 2014.10.23 EP

C07D 413/14(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4155(2006.01)

2017.04.21

A61K 31/427(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/454(2006.01)

PCT/EP2015/074433 2015.10.22

A61K 31/506(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 35/00(2006.01)

W02016/062791 EN 2016.04.28

A61P 35/02(2006.01)

(73)专利权人 詹森药业有限公司

A61P 29/00(2006.01)

地址 比利时.比尔斯.特恩豪特斯路30号

A61P 3/04(2006.01)

(72)发明人 G.海恩德 P.蒂斯塞里

A61P 3/10(2006.01)

J.J.库拉戈维斯 C.马勒奥德

A61P 37/00(2006.01)

S.E.曼恩 J.G.蒙塔纳

(56)对比文件

S.C.普里塞 F.J.G.劳斯塞

WO 2009158011 A1,2009.12.30,

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

CN 103476768 A,2013.12.25,

司 72001

审查员 孙静

代理人 彭昶 黄希贵

权利要求书3页 说明书69页

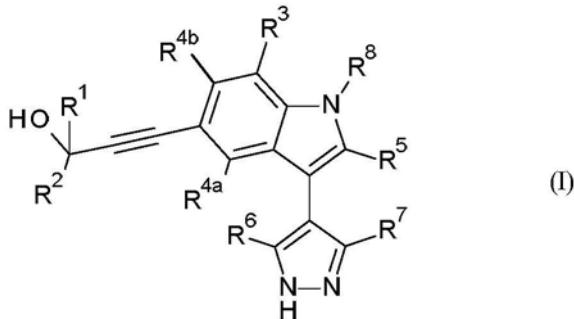
(54)发明名称

作为NIK抑制剂的吡唑衍生物

(57)摘要

本发明涉及用于在哺乳动物中进行治疗和/或预防的药物试剂，并且具体来说涉及NF- $\kappa$ B诱导性激酶(NIK-也称为MAP3K14)的抑制剂，这些抑制剂可用于治疗如下疾病，如：癌症、发炎性疾病、代谢障碍以及自身免疫病症。本发明还针对包含此类化合物的药物组合物；针对制备此类化合物和组合物的方法；并且针对此类化合物或药物组合物用于预防或治疗疾病的用途，这些疾病是如癌症、发炎性疾病、包括肥胖和糖尿病的代谢障碍以及自身免疫病症。

## 1. 一种具有化学式(I)的化合物:



或其互变异构体形式,其中

R<sup>1</sup>选自C<sub>1-4</sub>烷基的组;

R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;和Het<sup>1</sup>;

Het<sup>1</sup>是选自下组的杂芳基:噻唑基、噁二唑基和异噁唑基,这些基团各自可以任选地被一个或两个C<sub>1-4</sub>烷基取代基取代;

或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基;

R<sup>3</sup>选自下组:氢;卤素;氟基;以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sup>4a</sup>是氢;

R<sup>4b</sup>选自下组:氢和卤素;

R<sup>5</sup>是氢;

R<sup>6</sup>是氢;

R<sup>7</sup>选自下组:氢;卤素;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;以及-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;

其中

R<sup>7a</sup>和R<sup>7b</sup>各自独立地选自氢;

R<sup>8</sup>选自下组:氢;Het<sup>4</sup>;任选地被一个或多个Het<sup>5</sup>取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

以及被一个或多个-OR<sup>8f</sup>取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基;

R<sup>8f</sup>选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基的组;

Het<sup>4</sup>是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基:哌啶基和氮杂环丁烷基,这些基团各自任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基;

Het<sup>5</sup>是选自下组的杂环基:四氢呋喃基和氧杂环丁烷基,

或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物。

## 2. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R<sup>1</sup>选自C<sub>1-4</sub>烷基的组;

R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基和Het<sup>1</sup>;

Het<sup>1</sup>是噻唑基;

R<sup>3</sup>是氢;

R<sup>4a</sup>是氢;

R<sup>4b</sup>选自下组:氢和卤素;

R<sup>5</sup>是氢;

R<sup>6</sup>是氢;

R<sup>7</sup>选自氢和卤素的组;

R<sup>8</sup>选自下组:氢;Het<sup>4</sup>;C<sub>1-6</sub>烷基;以及任选地被一个或多个-OR<sup>8f</sup>取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基;  
R<sup>8f</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基;

Het<sup>4</sup>是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基:哌啶基和氮杂环丁烷基,这些基团各自在氮原子上被一个C<sub>1-4</sub>烷基取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R<sup>1</sup>选自下组:氢;C<sub>1-4</sub>烷基;和被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sup>2</sup>选自下组:氢;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;和Het<sup>1</sup>。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基或Het<sup>2</sup>基团。

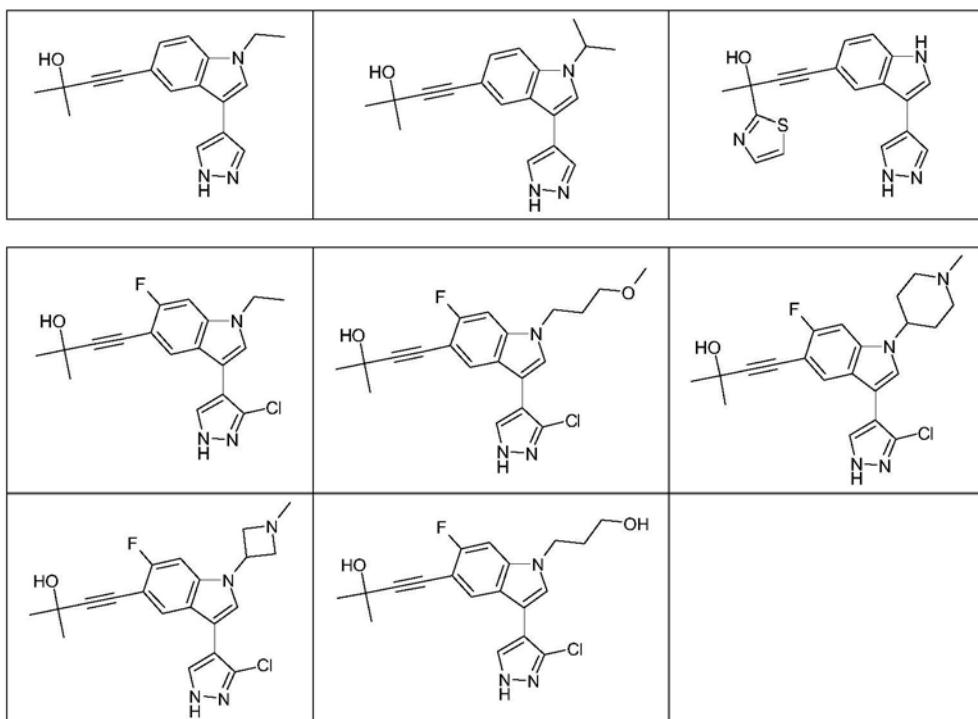
5. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>8</sup>选自下组:氢;Het<sup>4</sup>;R<sup>9</sup>;任选地被一个Het<sup>5</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;以及被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基:氟、-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>和-OR<sup>8f</sup>,

其中R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>和R<sup>8f</sup>各自独立地选自下组:氢和C<sub>1-6</sub>烷基。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是氢;R<sup>4a</sup>是氢;R<sup>5</sup>是氢;R<sup>6</sup>是氢。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R<sup>7</sup>选自下组:卤素;C<sub>1-4</sub>烷基;和-NH<sub>2</sub>。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中该化合物选自



其互变异构体形式、

及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物。

9. 一种药物组合物,包含如权利要求1到8中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

10. 如权利要求1到8中任一项所述的化合物在制备预防或治疗癌症的药物中的用途。

11. 如权利要求9所述的药物组合物,用于在癌症的预防或治疗中使用。

12. 有效量的如权利要求1到8中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防温血动物

中的细胞增殖性疾病的药物中的用途。

## 作为NIK抑制剂的吡唑衍生物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及用于在哺乳动物中进行治疗和/或预防的药物试剂，并且具体来说涉及NF- $\kappa$ B诱导性激酶（NIK-也称为MAP3K14）的抑制剂，这些抑制剂可用于治疗如下疾病，如：癌症、发炎性病症、包括肥胖和糖尿病的代谢障碍以及自身免疫病症。本发明还针对包含此类化合物的药物组合物；针对制备此类化合物和组合物的方法；并且针对此类化合物或药物组合物用于预防或治疗疾病的用途，这些疾病是如癌症、发炎性病症、包括肥胖和糖尿病的代谢障碍以及自身免疫病症。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明涉及用于在哺乳动物中进行治疗和/或预防的药物试剂，并且具体来说涉及可用于治疗疾病（如癌症和发炎性病症）的NF- $\kappa$ B诱导性激酶（NIK-也称为MAP3K14）的抑制剂。核因子- $\kappa$ B（NF- $\kappa$ B）是一种调节参与免疫应答、细胞增殖、细胞凋亡以及癌发生的不同基因的表达的转录因子。NF- $\kappa$ B依赖性转录活化是一种通过连续事件（包括磷酸化和蛋白降解）进行的紧密控制的信号传导路径。NIK是一种调节NF- $\kappa$ B路径活化的丝氨酸/苏氨酸激酶。存在两种NF- $\kappa$ B信号传导路径，即标准的和非标准的。NIK在两种路径中都具有一定作用，但已经显示对于非标准信号传导路径是必不可少的，在该路径中，它使IKK $\alpha$ 磷酸化，导致p100部分蛋白水解；释放p52，然后p52与RelB杂二聚，易位到核，并且介导基因表达。非标准路径仅由少数配体（如CD40配体、B-细胞活化因子（BAFF）、淋巴毒素 $\beta$ 受体配体以及TNF相关的弱细胞凋亡诱导剂（TWEAK））活化，并且NIK已经显示为由这些配体活化路径所需。由于其关键作用，因此NIK表达受到紧密调节。在正常非刺激条件下，NIK蛋白质水平非常低，这是由于其与一系列TNF受体相关因子（TRAF）的相互作用，这些因子是泛素连接酶并且引起NIK降解。相信当配体刺激非标准路径时，被活化的受体现在为TRAF而竞争，使TRAF-NIK复合物解离并且从而增加NIK水平。（杜和里奇蒙，细胞因子与生长因子评论，2010,21,213-226 (Thu and Richmond, Cytokine Growth F.R. 2010,21,213-226)）

[0004] 研究已经显示，阻断癌细胞中的NF- $\kappa$ B信号传导路径可以导致细胞停止增殖、死亡以及变得对其他抗癌疗法的作用更敏感。NIK的一种作用已经在血液恶性病和实体肿瘤的发病机制中得以显示。

[0005] NF- $\kappa$ B路径在多发性骨髓瘤中由于一系列导致标准和非标准路径参与的多样基因异常而失调（阿努西塔（Annuziata）等人，癌细胞（Cancer Cell） 2007,12,115-130；济慈（Keats）等人，同上2007,12,131-144；杰姆琴科（Demchenko）等人，血液（Blood） 2010,115, 3541-3552）。骨髓瘤患者样品时常具有增加的NIK活性水平。这可能是由于染色体扩增、易位（易位产生已经丧失TRAF结合域的NIK蛋白质）、突变（在NIK的TRAF结合域中）或TRAF丧失功能的突变。研究者已经显示，骨髓瘤细胞系可以依赖于NIK而增殖；在这些细胞系中，如果NIK活性通过shRNA或者化合物抑制而降低，那么这将导致NF- $\kappa$ B信号传导和诱导细胞死亡的失败（阿努西塔2007（Annuziata 2007））。

[0006] 以一种类似方式，TRAF突变和NIK水平增加还已经在来自霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma, HL）患者的样品中可见。同样，来源于HL患者的细胞系的增殖易受通过shRNA和化

合物达成的NIK功能抑制影响(拉农可罗(Ranuncolo)等人,血液(Blood),第一版论文,2012,DOI 10.1182/血液-2012-01-405951)。

[0007] NIK水平还在成人T细胞白血病(ATL)细胞中有所提高并且用shRNA 靶向NIK减少体内ATL生长(斋腾(Saitoh)等人,血液(Blood) 2008,111, 5118-5129)。

[0008] 已经证实,由粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤中通过重复发生的易位t(11;18)(q21;q21)产生的API2-MALT1融合癌蛋白诱导NF- $\kappa$ B诱导性激酶(NIK)在精氨酸325处蛋白水解裂解。NIK裂解产生C末端NIK片段,该片段保持激酶活性并且对蛋白酶体降解具有抗性(由于丧失TRAF结合区)。这种截短的NIK的存在产生了组成性非标准的NF- $\kappa$ B信号传导、增强的B细胞粘附以及细胞凋亡抗性。因此,NIK抑制剂可以代表用于难治性t(11;18)阳性MALT淋巴瘤的新型治疗方法(罗斯贝克(Rosebeck)等人,科学(Science) 2011,331,468-472)。

[0009] 由于B-细胞活化因子(BAFF)通过与固有的B-淋巴细胞刺激剂(BLyS)配体相互作用而组成性活化,NIK在弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)细胞中异常积累。人类DLBCL细胞系和患者肿瘤样品中的NIK积累表明,组成性NIK激酶活化很可能是参与异常淋巴瘤肿瘤细胞增殖的关键信号传导机制。生长测定显示,使用shRNA来抑制GCB-和ABC-样DLBCL细胞中的NIK激酶蛋白表达可减少体外淋巴瘤细胞生长,暗示NIK诱导的NF- $\kappa$ B路径活化在DLBCL增殖中具有显著作用(范(Pham)等人,血液(Blood) 2011,117,200-210)。

[0010] 如所提及,NIK在肿瘤细胞增殖中的作用并不限于血液细胞,有报道称NIK蛋白水平在一些胰脏癌细胞系中是稳定的,并且如血液细胞中所见,这些胰脏癌细胞系的增殖易受NIK siRNA治疗所影响(仁科(Nishina)等人,生物化学与生物物理学研究通讯(Biochem.Biophys.Res.Com.) ,2009,388,96-101)。NF- $\kappa$ B的组成性活化优先参与基底样亚型乳癌细胞系的增殖,包括提高特定细胞系中的NIK蛋白质水平(山本(Yamamoto)等人,癌症科学(Cancer Sci),2010,101,2391-2397)。在黑色素瘤肿瘤中,NIK表达的组织微阵列分析揭露,当与良性组织相比时,NIK表达存在统计上显著的提高。此外,使用shRNA技术敲低NIK,所得缺乏NIK的黑色素瘤细胞系在小鼠异种移植模型中展现出减少的增殖、增加的细胞凋亡、延迟的细胞周期进程以及减少的肿瘤生长(杜等人,癌基因,2011,1-13(Thu et al.Oncogene 2011,1-13))。大量证据表明,NF- $\kappa$ B通常在非小细胞肺癌组织标本和细胞系中被组成性活化。通过RNAi使NIK缺乏诱导细胞凋亡并且影响固着非依赖性NSCLC细胞生长的效率。

[0011] 另外,研究已经显示,NF- $\kappa$ B控制许多参与发炎的基因的表达,并且发现NF- $\kappa$ B信号传导在许多发炎性疾病(如类风湿性关节炎、发炎性肠病、败血症和其他发炎性疾病)中是慢性活性的。因此,能够抑制NIK并且从而减少NF- $\kappa$ B信号传导路径的药物试剂可能对于治疗观察到NF- $\kappa$ B信号传导过度活化的疾病和病症具有治疗效益。

[0012] 失调的NF- $\kappa$ B活性与结肠发炎和癌症相关,并且已经显示,缺乏Nlrp12的小鼠非常易受结肠炎和结肠炎相关的结肠癌影响。在此情形下,研究显示,NLRP12通过其与NIK和TRAF3的相互作用和对NIK和TRAF3的调节而充当NF- $\kappa$ B路径的负调节剂,并且充当与发炎和发炎相关肿瘤发生相关的关键路径的检验点(艾伦(Allen)等人,免疫学(Immunity) 2012,36,742-754)。

[0013] 肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 响应于疾病(如类风湿性关节炎和发炎性肠病)中的发炎性

刺激而分泌。在结肠上皮细胞和小鼠胚胎成纤维细胞中的一系列实验中, TNF- $\alpha$ 介导细胞凋亡和发炎, 通过非标准NF- $\kappa$ B活化路径刺激发炎级联, 导致核RelB和p52增加。TNF- $\alpha$ 诱导TRAF的泛素化, 它与NIK相互作用, 引起磷酸化NIK的水平增加(巴特查里亚(Battacharyya)等人, 生物化学杂志(J Biol.Chem.) 2011, 285, 39511-39522)。

[0014] 炎性应答是慢性阻塞性肺病(COPD)的一种关键组分, 因此, 已经显示, NIK在使革兰氏阴性(Gram-negative)细菌不可分型流感嗜血杆菌(Hemophilus influenza)感染之后的疾病恶化中起关键作用(秀人(Shuto)等人, 美国科学院院报(PNAS), 2001, 98, 8774-8779)。同样地, 香烟烟雾(CS)含有多种反应性氧/氮物质、反应性醛以及醌, 它们被视为是慢性发炎性肺病(如COPD和肺癌)的发病机制的最重要原因中的一些。增加的NIK 和p-IKK $\alpha$ 水平已经在患有COPD的吸烟者和患者的周边肺中观察到。另外, 已经显示, 内生NIK响应于CS或TNF $\alpha$ 而募集到促炎性基因的启动子位点以诱导组蛋白的翻译后修饰, 从而修饰基因表达谱(钟(Chung)等人, 公共科学图书馆期刊(PLoS ONE) 2011, 6 (8) : e23488. doi:10.1371/journal.pone.0023488)。shRNA筛选用于氧化应激诱导的细胞死亡的体外模型(作为COPD的模型)中来询问人类可药化基因组siRNA库以便鉴别调节细胞对应激的响应的基因。NIK是在这种筛选中被鉴定为用以调节慢性肺病中的上皮细胞凋亡的潜在新型治疗靶标的基因之一(威世德(Wixted)等人, 体外毒理学(Toxicol.In Vitro) 2010, 24, 310-318)。

[0015] 糖尿病个体可能受一系列与发炎相关的另外的表现困扰。一种此类并发症是心血管疾病, 并且已经显示, 在糖尿病性主动脉组织中p-NIK、p-IKK- $\alpha/\beta$ 以及p-I $\kappa$ B- $\alpha$ 的水平提高(比塔尔(Bitar)等人, 生命科学(Life Sci), 2010, 86, 844-853)。以一种类似方式, NIK已经显示经由涉及TRAF3的机制调节肾近端管状上皮细胞的促炎性应答。这表明NF- $\kappa$ B非标准路径活化在调节肾管状上皮中糖尿病诱导的发炎中的作用(赵(Zhao)等人, 实验糖尿病研究(Exp.Diabetes Res) 2011, 1-9)。同一组已经显示, NIK在非标准NF- $\kappa$ B路径活化中起一种关键作用, 体外诱导骨骼肌胰岛素抗性, 表明NIK可能是一种用于治疗与肥胖和2型糖尿病中的发炎相关的胰岛素抗性的重要治疗靶标(乔杜里(Choudhary)等人, 内分泌学(Endocrinology) 2011, 152, 3622- 3627)。

[0016] NF- $\kappa$ B是类风湿性关节炎(RA)中自身免疫和骨破坏的重要组分。缺乏功能性NIK的小鼠不具有周边淋巴结、具有缺陷性B和T细胞以及NF- $\kappa$ B配体刺激的破骨细胞生成的受体活化剂受损。阿雅(Aya)等人(临床研究杂志(J.Clin.Invest.) 2005, 115, 1848-1854)使用Nik-/-小鼠研究NIK在发炎性关节炎的鼠模型中的作用。血清转移关节炎模型通过预先形成的抗体引发, 并且在接受者中仅需要完整的嗜中性粒细胞和补体系统。虽然Nik-/-小鼠具有等效于Nik+/+对照的发炎, 但它们显示显著较少关节周破骨细胞生成和较少骨侵蚀。相比之下, Nik-/-小鼠完全可抵抗抗原诱导的关节炎(AIA), 该关节炎需要完整抗原呈递和淋巴细胞功能但不需要淋巴结。另外, 将Nik+/+脾细胞或T细胞转移到Rag2-/-小鼠中赋予AIA易感性, 而转移Nik-/-细胞则不。Nik-/-小鼠还抗在表达KRN T细胞受体和H-2g7的小鼠中产生的关节炎的遗传自发形式。同一组使用OC谱系表达缺乏TRAF3结合域(NT3)的NIK的转基因小鼠来展示NIK的组成性活化在基础条件下和响应于发炎性刺激的情况下都驱使破骨细胞生成和骨骼再吸收增加(杨等人, PLoS One, 2010, 5, 1-9, e15383 (Yang et al.PLoS One 2010, 5, 1-9, e15383))。因此, 这个组推断, NIK在发炎性关节炎的免疫和骨破坏性组分中是重要的, 并且代表了一种用于这些疾病的可能治疗靶标。

[0017] 还已经假设,操纵T细胞中NIK的水平可能具有治疗价值。降低T细胞中的NIK活性可以显著改善自身免疫和同种异体应答(如GVHD(移植植物抗宿主疾病)和移植排斥)而不会像标准NF- $\kappa$ B活化的抑制剂那样严重地损害免疫系统。

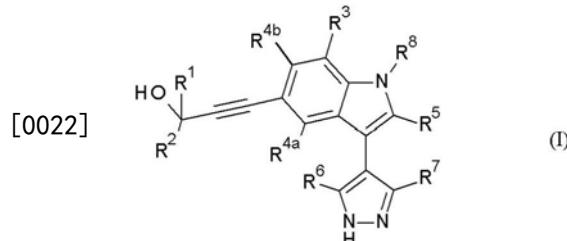
[0018] WO 2010/042337描述了具有NIK抑制活性的新颖6-氨基吲哚氨基嘧啶衍生物。

[0019] WO 2009/158011描述了作为激酶抑制剂的炔醇。

[0020] WO 2012/123522描述了6,5-杂环炔丙醇化合物及其用途。

## 发明内容

[0021] 本发明涉及新颖的具有化学式(I)的化合物:



[0023] 和其互变异构体和立体异构形式,其中

[0024] R<sup>1</sup>选自下组:氢;C<sub>1-4</sub>烷基;以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0025] R<sup>2</sup>选自下组:氢;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基; C<sub>3-6</sub>环烷基;以及Het<sup>1</sup>;

[0026] Het<sup>1</sup>是选自下组的杂芳基:噻吩基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、吡唑基、咪唑基、噁二唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基和嘧啶基,这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:卤素和C<sub>1-4</sub>烷基;

[0027] 或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基或Het<sup>2</sup>基团;其中

[0028] Het<sup>2</sup>是选自下组的杂环基:哌啶基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基和氧杂环丁烷基,这些基团各自可以任选地被一个C<sub>1-4</sub>烷基取代;或Het<sup>2</sup>是任选地被一个C<sub>1-4</sub>烷基取代的2-氧化-3-吡咯烷基;

[0029] R<sup>3</sup>选自下组:氢;卤素;氰基、C<sub>1-4</sub>烷基;以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0030] R<sup>4a</sup>选自下组:氢和卤素;

[0031] R<sup>4b</sup>选自下组:氢和卤素;

[0032] R<sup>5</sup>选自下组:氢;氰基;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;被一个选自下组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基:-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,-OC<sub>1-4</sub>烷基和 Het<sup>3</sup>;其中

[0033] R<sup>5a</sup>和R<sup>5b</sup>各自独立地选自下组:氢和C<sub>1-4</sub>烷基;

[0034] Het<sup>3</sup>是选自下组的杂环基:哌啶基、吗啉基、哌嗪基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基和氧杂环丁烷基,这些基团各自可以任选地被一个或两个选自以下各项的取代基取代:氟、C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0035] R<sup>6</sup>选自氢和卤素的组;

[0036] R<sup>7</sup>选自下组:氢;卤素;氰基;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;以及-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;其中

- [0037]  $R^{7a}$ 和 $R^{7b}$ 各自独立地选自氢和C<sub>1-4</sub>烷基；
- [0038]  $R^8$ 选自下组：氢；-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基；Het<sup>4</sup>；R<sup>9</sup>；任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基：(i) Ar<sup>1</sup>和(ii) Het<sup>5</sup>；以及
- [0039] 被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基
- [0040] (iii) 氟、
- [0041] (iv) -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、
- [0042] (v) -NR<sup>8c</sup>C(=O)R<sup>8d</sup>、
- [0043] (vi) -NR<sup>8c</sup>C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、
- [0044] (vii) -NR<sup>8c</sup>C(=O)OR<sup>8e</sup>、
- [0045] (viii) -NR<sup>8c</sup>S(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、
- [0046] (ix) -NR<sup>8c</sup>S(=O)R<sup>8d</sup>、
- [0047] (x) -OR<sup>8f</sup>、
- [0048] (xi) -OC(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、
- [0049] (xii) -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、
- [0050] (xiii) -S(O)R<sup>8d</sup>、和
- [0051] (xiv) -S(O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>；
- [0052] R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>和R<sup>8f</sup>各自独立地选自下组：氢；C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基；以及被一个选自以下各项的取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基：-NR<sup>8x</sup>R<sup>8y</sup>、-OH和-OC<sub>1-4</sub>烷基；
- [0053] R<sup>8d</sup>选自下组：C<sub>1-6</sub>烷基，其可以任选地被一个选自以下各项的取代基取代：-NR<sup>8x</sup>R<sup>8y</sup>、-OH和-OC<sub>1-4</sub>烷基；以及C<sub>3-6</sub>环烷基；
- [0054] R<sup>8e</sup>选自下组：C<sub>1-6</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基；以及被选自-NR<sup>8x</sup>R<sup>8y</sup>、-OH、以及-OC<sub>1-4</sub>烷基的一个取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基；
- [0055] 其中R<sup>8x</sup>和R<sup>8y</sup>各自独立地选自氢和C<sub>1-4</sub>烷基；
- [0056] R<sup>9</sup>是任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基：氟、C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基，被一个-OC<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>1-4</sub>烷基，以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；
- [0057] Ar<sup>1</sup>选自下组：苯基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基以及吡嗪基，这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代：卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基，以及被一个或多个氟取代基取代的-OC<sub>1-4</sub>烷基；
- [0058] Het<sup>4</sup>是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基：哌啶基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基和氧杂环丁烷基，这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代：氟、C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、被一个-OC<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、以及被一个C<sub>3-6</sub>环烷基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；
- [0059] Het<sup>5</sup>是选自下组的杂环基：吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基和氧杂环丁烷基，这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代：氟、C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、被一个-OC<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、以及被一个C<sub>3-6</sub>环烷基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

- [0060] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。
- [0061] 发明的详细说明
- [0062] 如在此所用的术语‘卤基’或‘卤素’代表氟、氯、溴以及碘。
- [0063] 如在此所用的前缀‘C<sub>x-y</sub>’(其中x和y是整数)是指一个给定基团中碳原子的数目。因此,C<sub>1-6</sub>烷基含有从1到6个碳原子,C<sub>3-6</sub>环烷基含有从3到 6个碳原子,等等。
- [0064] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C<sub>1-4</sub>烷基’代表具有从1到4 个碳原子的直链或支链饱和烃基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。
- [0065] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C<sub>1-6</sub>烷基’代表一个具有从1 到6个碳原子的直链或支链饱和烃基,如关于C<sub>1-4</sub>烷基定义的基团以及正戊基、正己基、2-甲基丁基等。
- [0066] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C<sub>2-6</sub>烷基’代表具有从2到6 个碳原子的直链或支链饱和烃基,如乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、2-甲基丁基等。
- [0067] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘C<sub>3-6</sub>环烷基’代表具有从3到6 个碳原子的环状饱和烃基,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。
- [0068] 如在此用作基团或基团的一部分的术语‘被一个或多个取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基’是指一个或多于一个氢原子被另一个基团置换的如在此定义的C<sub>1-6</sub>烷基。因此,该术语包括单取代C<sub>1-6</sub>烷基以及多取代C<sub>1-6</sub>烷基。可以有一个、两个、三个或更多个氢原子被取代基置换,因此完全或部分被取代的C<sub>1-6</sub>烷基可以具有一个、两个、三个或更多个取代基。取代基是例如氟的此类基团的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、三氟乙基等。
- [0069] 通常,每当术语“取代的”用于本发明时,除非另外指明或从上下文是清楚的,它意为指明在使用“取代的”的表述中指示的原子或基团上的一个或多个氢(特别是从1至4个氢、更特别是从1至3个氢、优选是1或2个氢、更优选是1个氢)被选自所指示组的选择项替代,其条件是未超过正常的化合价,并且该取代导致了化学稳定的化合物(即足够稳健以承受从反应混合物分离至有用的纯度并且足够稳健以承受被配制到治疗剂中的化合物)。
- [0070] 取代基和/或变量的组合是可容许的,只要这样的组合产生化学上稳定化合物即可。“稳定化合物”意欲指示足够稳健以经受住从反应混合物分离到适用纯度程度和配制为一种治疗剂的化合物。
- [0071] C(0)或C(=0)代表羰基部分。
- [0072] S(0)<sub>2</sub>或SO<sub>2</sub>表示磺酰基部分。
- [0073] 如果不另外规定,那么适当时,由术语“Het<sup>x</sup>”(其中x是整数)、“杂环基”或“杂芳基”涵盖的取代基可以通过任何可用环碳或杂原子附接到具有化学式(I)的分子的剩余部分。
- [0074] 如果不另外规定,那么适当时,“Ar<sup>1</sup>”可以通过任何可用环碳原子或通过一个‘NH’基团(例如吡咯基、吡唑基、咪唑基中)附接到具有化学式(I)的分子的剩余部分。
- [0075] 每当取代基由化学结构表示时,“---”代表连接到式(I)分子的剩余部分的键。
- [0076] 当任何变量在任何成分中出现多于一次时,每条定义是独立的。
- [0077] 当任何变量在任何化学式(例如化学式(I))中出现多于一次时,每条定义是独立的。
- [0078] 如在此所用,术语“受试者”是指是或已经是治疗、观察或实验的对象的动物,优选

是哺乳动物(例如猫、狗、灵长类动物或人类),更优选是人类。

[0079] 如在此所用,术语“治疗有效量”意指活性化合物或药物试剂的引发组织系统(动物或人类)的生物或医药应答的量,该生物或医药应答正为研究者、兽医、医药医生或其他临床医生所寻求,包括所治疗的疾病或障碍的症状的减轻或逆转。

[0080] 术语“组合物”旨在涵盖包含规定量的规定成分的产品,以及任何直接或间接由规定量的规定成分的组合产生的产品。

[0081] 如在此所用,术语“治疗”旨在是指其中可能减缓、中断、遏制或阻止疾病的进展的所有过程,但未必指示所有症状都全部消除。

[0082] 如在此所用,术语“(本)发明的一种或多种化合物”或“根据(本)发明的一种或多种化合物”意指包括具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0083] 如在此所用,任何具有仅仅显示为实线并且不显示为实楔形键或虚楔形键的键的化学式,或者另外表示为围绕一个或多个原子具有特殊构型(例如R,S)的化学式,考虑每种可能的立体异构体,或者两种或更多种立体异构体的混合物。

[0084] 在上文和下文中,术语“一种或多种具有化学式(I)的化合物”意指包括其互变异构和其立体异构体形式。

[0085] 在上文或下文中,术语“立体异构体”、“立体异构形式”或“立体化学异构形式”可互换使用。

[0086] 本发明包括本发明的化合物呈纯立体异构体形式或呈两种或更多种立体异构体的混合物形式的所有立体异构体。

[0087] 对映异构体是作为彼此的不可重叠镜像的立体异构体。对映异构体对的1:1混合物是外消旋体或外消旋混合物。

[0088] 阻转异构体(Atropisomer)(或限制构型异构体(atropoisomer))是具有特定空间构型的立体异构体,该特定空间构型由大位阻所致的围绕单键受限制的旋转所产生。具有化学式(I)的化合物的所有阻转异构形式意欲包括在本发明的范围内。

[0089] 非对映体(或非对映异构体)是不为对映体的立体异构体,即它们不以镜像形式相关。如果化合物含有双键,那么取代基可以呈E或Z构型。

[0090] 在二价环(部分)饱和基团上的取代基可以具有顺式-(cis-)或反式-(trans-)构型,例如,如果化合物包含双取代的环烷基,则取代基可以处于顺式或反式构型。

[0091] 因此,本发明包括对映异构体、阻转异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体以及其混合物,只要化学上可能即可。

[0092] 所有那些术语(即对映异构体、阻转异构体、非对映异构体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体以及其混合物)的含义为熟练的人员所已知。

[0093] 绝对构型是根据卡恩-英戈尔德-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)系统指定的。不对称原子处的构型由R或S规定。绝对构型未知的、已拆分的立体异构体可以取决于它们旋转平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。例如,绝对构型未知的、已拆分的对映异构体可以被指定为(+)或(-),取决于它们使平面偏振光旋转的方向。

[0094] 当鉴别特定立体异构体时,这意指所述立体异构体基本上不含其他立体异构体,即与少于50%、优选地少于20%、更优选地少于10%、甚至更优选地少于5%、特别是少于2%并且最优选地少于1%的其他立体异构体相关。因此,当具有化学式(I)的化合物例如规

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

[0095] 一些根据化学式(I)的化合物还能以其互变异构形式存在。尽管在以上化学式(I)中未明确指示,但是此类形式在它们可能存在的情况下旨在包括在本发明的范围内。由此得出,单一化合物可以按立体异构和互变异构形式存在。

[0096] 用于在医学中使用,本发明的化合物的盐是指无毒性“药学上可接受的盐”。然而,其他盐可以适用于制备根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐。化合物的适合的药学上可接受的盐包括可以例如通过将化合物的溶液与药学上可接受的酸的溶液混合而形成的酸加成盐,该药学上可接受的酸是如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。

[0097] 相反地,所述盐形式可以通过用适当碱处理而转化为游离碱形式。

[0098] 此外,在本发明的化合物携带酸性部分时,其适合的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐,例如钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙或镁盐;以及与适合的有机配体形成的盐,例如季铵盐。

[0099] 可以在药学上可接受的盐的制备中使用的代表性酸包括但不限于以下这些:乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡萄糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 $\beta$ -氧化-戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对-甲苯磺酸、三氟甲磺酸、以及十一碳烯酸。

[0100] 可以用于制备药学上可接受的盐的代表性碱包括但不限于以下各项:氨、L-精氨酸、苯乙苄胺、苯乍生、氢氧化钙、胆碱、二甲基乙醇胺、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、海巴明、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟乙基)吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、缓血酸胺以及氢氧化锌。

[0101] 相反地,所述盐形式可以通过用适当酸处理而转化为游离酸形式。

[0102] 术语溶剂化物包括具有化学式(I)的化合物能够形成的其溶剂加成形式以及盐。这些溶剂加成形式的实例是例如水合物、醇化物等。

[0103] 在本申请的框架中,元素,尤其当关于根据化学式(I)的化合物提及时,包括这种元素的所有同位素和同位素混合物,是天然存在的或合成地产生的,具有天然丰度或呈同位素富集的形式。放射性标记的具有化学式(I)的化合物可以包含选自下组的放射性同位素: $^2\text{H}$ (D)、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{122}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 以及 $^{82}\text{Br}$ 。优选地,放射性同位素选自下组: $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 以及 $^{18}\text{F}$ 。更优选地,放射性同位素是 $^2\text{H}$ 。具体地说,氘化的化合物旨在包括在本发明的范围内。

[0104] 本发明特别涉及如在此定义的新颖的具有化学式(I)的化合物、以及其互变异构

体以及立体异构形式,其中

[0105] R<sup>1</sup>选自下组:氢;C<sub>1-4</sub>烷基;以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0106] R<sup>2</sup>选自下组:氢;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基; C<sub>3-6</sub>环烷基;以及Het<sup>1</sup>;

[0107] Het<sup>1</sup>是选自下组的杂芳基:噻吩基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、吡唑基、咪唑基、噁二唑基、异噁唑基、异噻唑基和嘧啶基,这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:卤素和C<sub>1-4</sub>烷基;

[0108] 或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基;其中

[0109] R<sup>3</sup>选自下组:氢;卤素;氰基、C<sub>1-4</sub>烷基;以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0110] R<sup>4a</sup>选自下组:氢和卤素;

[0111] R<sup>4b</sup>选自下组:氢和卤素;

[0112] R<sup>5</sup>选自下组:氢;

[0113] R<sup>6</sup>选自下组:氢;

[0114] R<sup>7</sup>选自下组:氢;卤素;氰基;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;以及-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;其中

[0115] R<sup>7a</sup>和R<sup>7b</sup>各自独立地选自氢和C<sub>1-4</sub>烷基;

[0116] R<sup>8</sup>选自下组:氢;-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基;Het<sup>4</sup>;R<sup>9</sup>;任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基:(i) Ar<sup>1</sup>和(ii) Het<sup>5</sup>;以及被一个或多个-OR<sup>8f</sup>取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基;

[0117] R<sup>8f</sup>选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基的组;

[0118] R<sup>9</sup>是任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基:氟、C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基,被一个-OC<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>1-4</sub>烷基,以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0119] Ar<sup>1</sup>选自下组:苯基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基以及哒嗪基,这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基,以及被一个或多个氟取代基取代的-OC<sub>1-4</sub>烷基;

[0120] Het<sup>4</sup>是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基:哌啶基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基以及氧杂环丁烷基,这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:氟、C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、被一个-OC<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0121] Het<sup>5</sup>是选自下组的杂环基:吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基以及氧杂环丁烷基,这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:氟、C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基、被一个-OC<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0122] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0123] 本发明特别涉及如在此定义的新颖的具有化学式(I)的化合物、以及其互变异构体以及立体异构形式,其中

[0124] R<sup>1</sup>选自下组:氢;C<sub>1-4</sub>烷基;以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

- [0125] R<sup>2</sup>选自下组:氢;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;以及Het<sup>1</sup>;
- [0126] Het<sup>1</sup>是选自下组的杂芳基:噻吩基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、吡唑基、咪唑基、噁二唑基、异噁唑基和异噻唑基,这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:卤素和C<sub>1-4</sub>烷基;
- [0127] 或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基;其中
- [0128] R<sup>3</sup>选自下组:氢;卤素;氰基、C<sub>1-4</sub>烷基;以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;
- [0129] R<sup>4a</sup>选自下组:氢和卤素;
- [0130] R<sup>4b</sup>选自下组:氢和卤素;
- [0131] R<sup>5</sup>选自下组:氢;
- [0132] R<sup>6</sup>选自下组:氢;
- [0133] R<sup>7</sup>选自下组:氢;卤素;氰基;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;以及-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;其中
- [0134] R<sup>7a</sup>和R<sup>7b</sup>各自独立地选自氢和C<sub>1-4</sub>烷基;
- [0135] R<sup>8</sup>选自下组:氢;-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基;Het<sup>4</sup>;R<sup>9</sup>;任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基:(i) Ar<sup>1</sup>和(ii) Het<sup>5</sup>;以及被一个或多个-OR<sup>8f</sup>取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基;
- [0136] R<sup>8f</sup>选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基的组;
- [0137] R<sup>9</sup>是任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基:氟、C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基,被一个-OC<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>1-4</sub>烷基,以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;
- [0138] Ar<sup>1</sup>选自下组:苯基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基以及哒嗪基,这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:卤素、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基,以及被一个或多个氟取代基取代的-OC<sub>1-4</sub>烷基;
- [0139] Het<sup>4</sup>是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基:哌啶基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基以及氧杂环丁烷基,这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:氟、C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、被一个-OC<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;
- [0140] Het<sup>5</sup>是选自下组的杂环基:吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基以及氧杂环丁烷基,这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:氟、C<sub>1-4</sub>烷基、-OC<sub>1-4</sub>烷基、被一个-OC<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;
- [0141] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。
- [0142] 本发明特别涉及如在此定义的新颖的具有化学式(I)的化合物、以及其互变异构体以及立体异构形式,其中
- [0143] R<sup>1</sup>选自C<sub>1-4</sub>烷基的组;
- [0144] R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;和Het<sup>1</sup>;
- [0145] Het<sup>1</sup>是选自下组的杂芳基:噻唑基、噁二唑基、异噁唑基和嘧啶基,这些基团各自

可以任选地被一个或两个C<sub>1-4</sub>烷基取代基取代；

[0146] 或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0147] R<sup>3</sup>选自下组：氢；卤素；氰基；以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

[0148] R<sup>4a</sup>是氢；

[0149] R<sup>4b</sup>选自下组：氢和卤素；

[0150] R<sup>5</sup>是氢；

[0151] R<sup>6</sup>是氢；

[0152] R<sup>7</sup>选自下组：氢；卤素；C<sub>1-4</sub>烷基；被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；以及-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>；其中

[0153] R<sup>7a</sup>和R<sup>7b</sup>各自独立地选自氢；

[0154] R<sup>8</sup>选自下组：氢；Het<sup>4</sup>；任选地被一个或多个Het<sup>5</sup>取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基；以及被一个或多个-OR<sup>8f</sup>取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基；

[0155] R<sup>8f</sup>选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基的组；

[0156] Het<sup>4</sup>是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基：哌啶基和氮杂环丁烷基，这些基团各自任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代：C<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0157] Het<sup>5</sup>是选自下组的杂环基：四氢呋喃基和氧杂环丁烷基；

[0158] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0159] 本发明特别涉及如在此定义的新颖的具有化学式(I)的化合物、以及其互变异构体以及立体异构形式，其中

[0160] R<sup>1</sup>选自C<sub>1-4</sub>烷基的组；

[0161] R<sup>2</sup>选自下组：C<sub>1-4</sub>烷基；C<sub>3-6</sub>环烷基；和Het<sup>1</sup>；

[0162] Het<sup>1</sup>是选自下组的杂芳基：噻唑基、噁二唑基和异噁唑基，这些基团各自可以任选地被一个或两个C<sub>1-4</sub>烷基取代基取代；

[0163] 或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0164] R<sup>3</sup>选自下组：氢；卤素；氰基；以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

[0165] R<sup>4a</sup>是氢；

[0166] R<sup>4b</sup>选自下组：氢和卤素；

[0167] R<sup>5</sup>是氢；

[0168] R<sup>6</sup>是氢；

[0169] R<sup>7</sup>选自下组：氢；卤素；C<sub>1-4</sub>烷基；被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基；以及-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>；其中

[0170] R<sup>7a</sup>和R<sup>7b</sup>各自独立地选自氢；

[0171] R<sup>8</sup>选自下组：氢；Het<sup>4</sup>；任选地被一个或多个Het<sup>5</sup>取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基；以及被一个或多个-OR<sup>8f</sup>取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基；

[0172] R<sup>8f</sup>选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基的组；

[0173] Het<sup>4</sup>是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基：哌啶基和氮杂环丁烷基，这些基团各自任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代：C<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基；

- [0174] Het<sup>5</sup>是选自下组的杂环基:四氢呋喃基和氧杂环丁烷基;
- [0175] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。
- [0176] 本发明的另一个实施例涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物, 或其任何子组, 其中以下限制中的一者或多者适用:
- [0177] (a) R<sup>1</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基;
- [0178] R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;和Het<sup>1</sup>;
- [0179] Het<sup>1</sup>是选自下组的杂芳基:噻唑基、噁二唑基和异噁唑基,
- [0180] 这些基团各自可以任选地被一个或两个C<sub>1-4</sub>烷基取代基取代;
- [0181] 或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基;
- [0182] (b) R<sup>3</sup>选自下组:氢;卤素;氰基;以及被一个或多个氟取代基取代的 C<sub>1-4</sub>烷基;
- [0183] (c) R<sup>4a</sup>选自下组:氢;
- [0184] (d) R<sup>4b</sup>选自下组:氢和卤素;
- [0185] (e) R<sup>5</sup>选自下组:氢;
- [0186] (f) R<sup>6</sup>选自下组:氢;
- [0187] (g) R<sup>7</sup>选自下组:氢;卤素;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的 C<sub>1-4</sub>烷基;以及-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>;
- [0188] (h) R<sup>7a</sup>和R<sup>7b</sup>各自独立地选自氢;
- [0189] (i) R<sup>8</sup>选自下组:氢;Het<sup>4</sup>;任选地被一个或多个Het<sup>5</sup>取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;以及被一个或多个-OR<sup>8f</sup>取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基;
- [0190] (j) R<sup>8f</sup>选自下组:氢和C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0191] (k) Het<sup>4</sup>是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基:哌啶基和氮杂环丁烷基, 这些基团各自任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基;
- [0192] (1) Het<sup>5</sup>是选自下组的杂环基:四氢呋喃基和氧杂环丁烷基。
- [0193] 本发明特别涉及如在此定义的新颖的具有化学式 (I) 的化合物、以及其互变异构体以及立体异构形式, 其中
- [0194] R<sup>1</sup>选自C<sub>1-4</sub>烷基的组;
- [0195] R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基和Het<sup>1</sup>;
- [0196] Het<sup>1</sup>是噻唑基;
- [0197] R<sup>3</sup>是氢;
- [0198] R<sup>4a</sup>是氢;
- [0199] R<sup>4b</sup>选自下组:氢和卤素;
- [0200] R<sup>5</sup>是氢;
- [0201] R<sup>6</sup>是氢;
- [0202] R<sup>7</sup>选自氢和卤素的组;
- [0203] R<sup>8</sup>选自下组:氢;Het<sup>4</sup>;C<sub>1-6</sub>烷基;以及任选地被一个或多个-OR<sup>8f</sup>取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基;
- [0204] R<sup>8f</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基;

[0205] Het<sup>4</sup>是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基:哌啶基和氮杂环丁烷基,这些基团各自在氮原子上被一个C<sub>1-4</sub>烷基取代;

[0206] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0207] 本发明的另一个实施例涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中以下限制中的一者或多者适用:

[0208] (a) R<sup>1</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基;

[0209] (b) R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基和Het<sup>1</sup>;

[0210] (c) Het<sup>1</sup>是噻唑基;

[0211] (d) R<sup>3</sup>是氢;

[0212] (e) R<sup>4a</sup>是氢;

[0213] (f) R<sup>4b</sup>选自下组:氢和卤素;

[0214] (g) R<sup>5</sup>是氢;

[0215] (h) R<sup>6</sup>是氢;

[0216] (i) R<sup>7</sup>选自下组:氢和卤素;

[0217] (j) R<sup>8</sup>选自下组:氢;Het<sup>4</sup>;C<sub>1-6</sub>烷基;以及任选地被一个或多个-OR<sup>8f</sup>取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基;

[0218] (k) R<sup>8f</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基;

[0219] (l) Het<sup>4</sup>是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基:哌啶基和氮杂环丁烷基,这些基团各自在氮原子上被一个C<sub>1-4</sub>烷基取代。

[0220] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>3</sup>是氢;R<sup>4a</sup>是氢;R<sup>5</sup>是氢;R<sup>6</sup>是氢。

[0221] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>选自下组:氢;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>2</sup>选自下组:氢;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基以及Het<sup>1</sup>。

[0222] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基;以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基以及 Het<sup>1</sup>。

[0223] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基;以及被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基以及 Het<sup>1</sup>;或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基或Het<sup>2</sup>基团。

[0224] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;和Het<sup>1</sup>。

[0225] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基。

[0226] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基。

[0227] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基。

[0228] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基;和噻唑基。

[0229] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>2</sup>选自下组:C<sub>1-4</sub>烷基;C<sub>3-6</sub>环烷基;和Het<sup>1</sup>;Het<sup>1</sup>是选自下组的杂芳基:噻唑基、噁二唑基和异噁唑基,这些基团各自可以任选地被一个或两个C<sub>1-4</sub>烷基取代基取代。

[0230] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 Het<sup>1</sup>是噻唑基。

[0231] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 Het<sup>1</sup>是选自下组的杂芳基:噻唑基、噁二唑基和异噁唑基,这些基团各自可以任选地被一个或两个C<sub>1-4</sub>烷基取代基取代。

[0232] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基或Het<sup>2</sup>基团。

[0233] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基。

[0234] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连同它们所附接的碳原子一起形成Het<sup>2</sup>基团。

[0235] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>4a</sup>是氢;R<sup>5</sup>是氢;并且R<sup>6</sup>是氢。

[0236] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>3</sup>是氢或卤基。

[0237] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 Het<sup>5</sup>经碳原子附接至分子的剩余部分。

[0238] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的

化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中  $\text{Het}^4$  是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基:哌啶基、四氢吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基和氧杂环丁烷基,这些基团各自在氮原子上被选自以下各项的取代基取代:氟、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、被一个 $-\text{OC}_{1-4}$  烷基取代的 $\text{C}_{1-4}$  烷基,以及被一个或多个氟取代基取代的 $\text{C}_{1-4}$  烷基。

[0239] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中  $\text{Het}^4$  是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基:哌啶基和氮杂环丁烷基,这些基团各自被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代: $\text{C}_{1-4}$  烷基和 $\text{C}_{3-6}$  环烷基。

[0240] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中  $\text{Het}^4$  是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基:哌啶基和氮杂环丁烷基,这些基团各自在氮原子上被一个选自以下各项的取代基取代: $\text{C}_{1-4}$  烷基和 $\text{C}_{3-6}$  环烷基。

[0241] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中  $\text{Het}^4$  是通过任何可用碳原子连接的选自下组的杂环基:哌啶基和氮杂环丁烷基,这些基团各自在氮原子上被一个来自 $\text{C}_{1-4}$  烷基的取代基取代。

[0242] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中  $\text{Het}^1$  是选自下组的杂芳基:噻吩基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、异噁唑基和异噻唑基,这些基团各自可以任选地被一个或两个独立地选自以下各项的取代基取代:卤素和 $\text{C}_{1-4}$  烷基。

[0243] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中  $\text{R}^8$  选自下组: $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$  烷基;  $\text{Het}^4$ ;  $\text{R}^9$ ; 任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的 $\text{C}_{1-6}$  烷基:(i)  $\text{Ar}^1$  和(ii)  $\text{Het}^5$ ; 和被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的 $\text{C}_{2-6}$  烷基

[0244] (iii) 氟、

[0245] (iv)  $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、

[0246] (v)  $-\text{NR}^{8c}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8d}$ 、

[0247] (vi)  $-\text{NR}^{8c}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、

[0248] (vii)  $-\text{NR}^{8c}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{8e}$ 、

[0249] (viii)  $-\text{NR}^{8c}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、

[0250] (ix)  $-\text{NR}^{8c}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{8d}$ 、

[0251] (x)  $-\text{OR}^{8f}$ 、

[0252] (xi)  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、

[0253] (xii)  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、

[0254] (xiii)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8d}$ 、和

[0255] (xiv)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 。

[0256] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中  $\text{R}^8$  选自下组:氢;  $\text{Het}^4$ ;

$R^9$ ;任选地被一个Het<sup>5</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基;和被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基:氟、-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>和-OR<sup>8f</sup>,

[0257] 其中R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>和R<sup>8f</sup>各自独立地选自下组:氢和C<sub>1-6</sub>烷基。

[0258] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>和R<sup>8f</sup>各自独立地选自下组:氢和C<sub>1-6</sub>烷基。

[0259] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>和R<sup>8f</sup>各自独立地选自下组:氢和C<sub>1-6</sub>烷基。

[0260] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>8</sup>选自下组:氢;-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基;Het<sup>4</sup>;任选地被一个-OC<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基;任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基:(i) Ar<sup>1</sup>和(ii) Het<sup>5</sup>;和被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基

[0261] (iii) 氟、

[0262] (iv) -NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、

[0263] (v) -NR<sup>8c</sup>C(=O)R<sup>8d</sup>、

[0264] (vi) -NR<sup>8c</sup>C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、

[0265] (vii) -NR<sup>8c</sup>C(=O)OR<sup>8e</sup>、

[0266] (viii) -NR<sup>8c</sup>S(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、

[0267] (ix) -NR<sup>8c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8d</sup>、

[0268] (x) -OR<sup>8f</sup>、

[0269] (xi) -OC(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、

[0270] (xii) -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、

[0271] (xiii) -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8d</sup>、和

[0272] (xiv) -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>。

[0273] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>9</sup>是任选地被一个-OC<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基。

[0274] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>8</sup>选自下组:氢;-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基;Het<sup>4</sup>;R<sup>9</sup>;任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基:(i) Ar<sup>1</sup>和(ii) Het<sup>5</sup>;和被一个或多个-OR<sup>8f</sup>取代基取代的C<sub>2-6</sub>烷基。

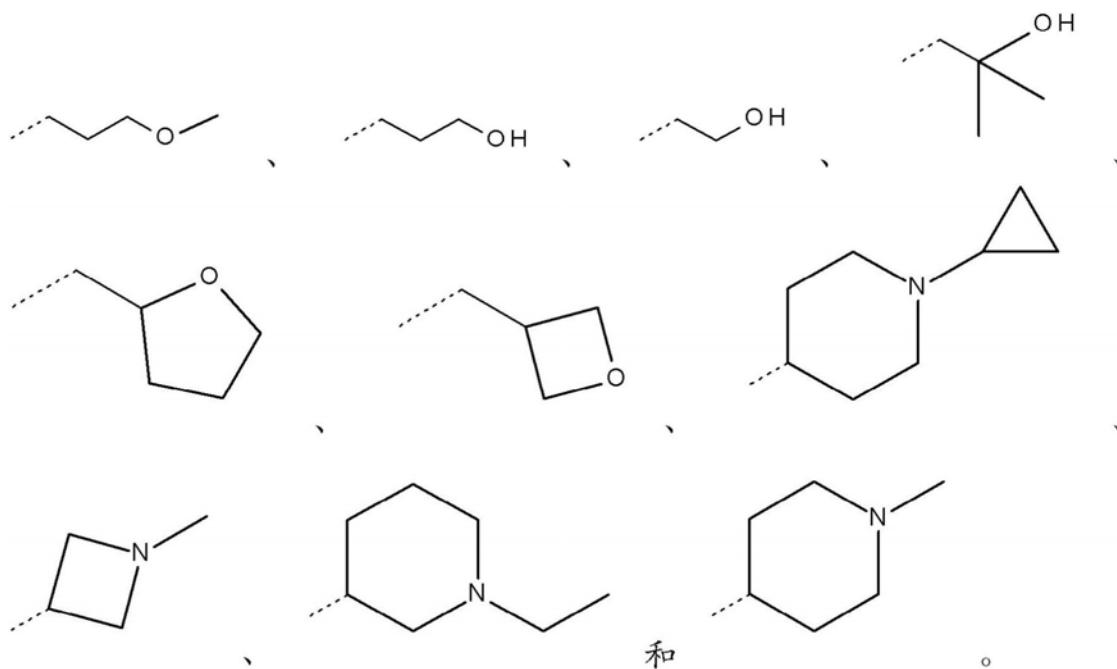
[0275] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>8</sup>选自下组:Het<sup>4</sup>;和任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基:(i) Ar<sup>1</sup>和(ii) Het<sup>5</sup>。

[0276] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>8f</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基。

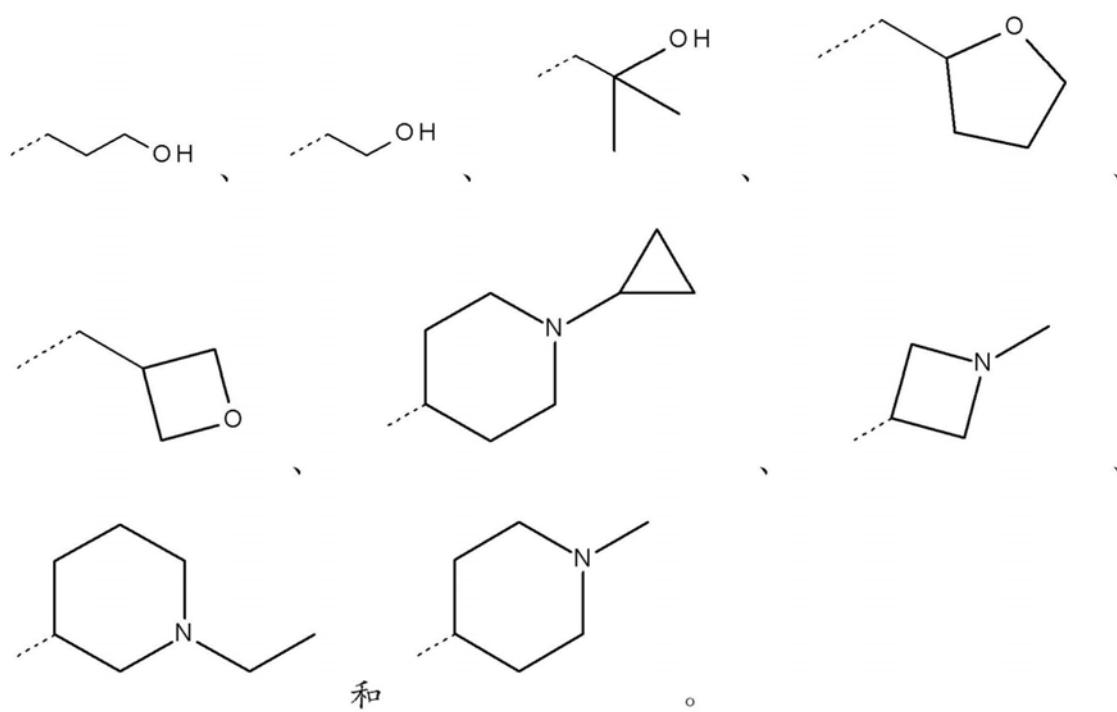
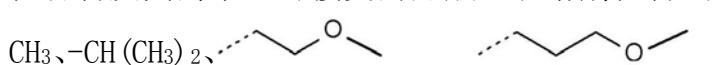
[0277] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的

化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中  $R^{8f}$  是  $C_{1-6}$  烷基。

[0278] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中  $R^8$  选自下组:氢、-



[0279] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中  $R^8$  选自下组:氢、-



[0280] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的

化合物和其药学上可接受的加成盐以及其溶剂化物或其任何子组,其中R<sup>8</sup>不为氢。

[0281] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物和其药学上可接受的加成盐以及其溶剂化物或其任何子组,其中R<sup>7</sup>不为氢。

[0282] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>7</sup>选自下组:卤素;氰基;C<sub>1-4</sub>烷基;被一个或多个氟取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基;和-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>。

[0283] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>7</sup>选自下组:卤素;C<sub>1-4</sub>烷基;和-NH<sub>2</sub>。

[0284] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>4b</sup>不为氟。

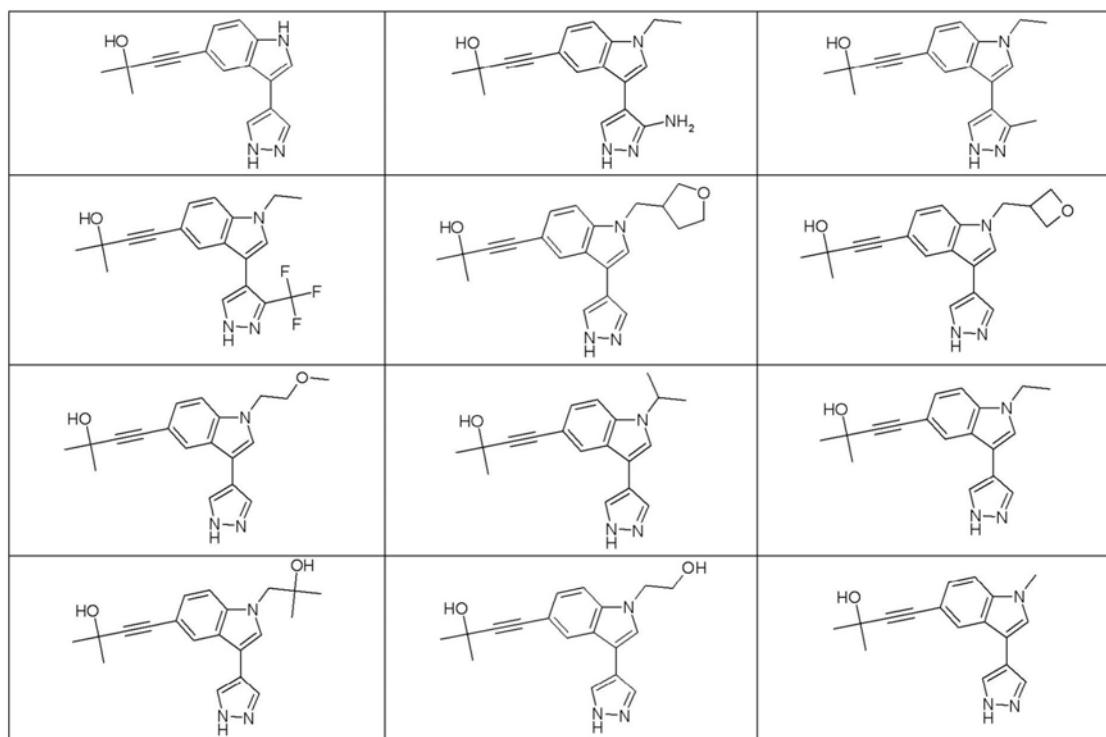
[0285] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>4b</sup>是氢。

[0286] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 R<sup>4b</sup>是氟。

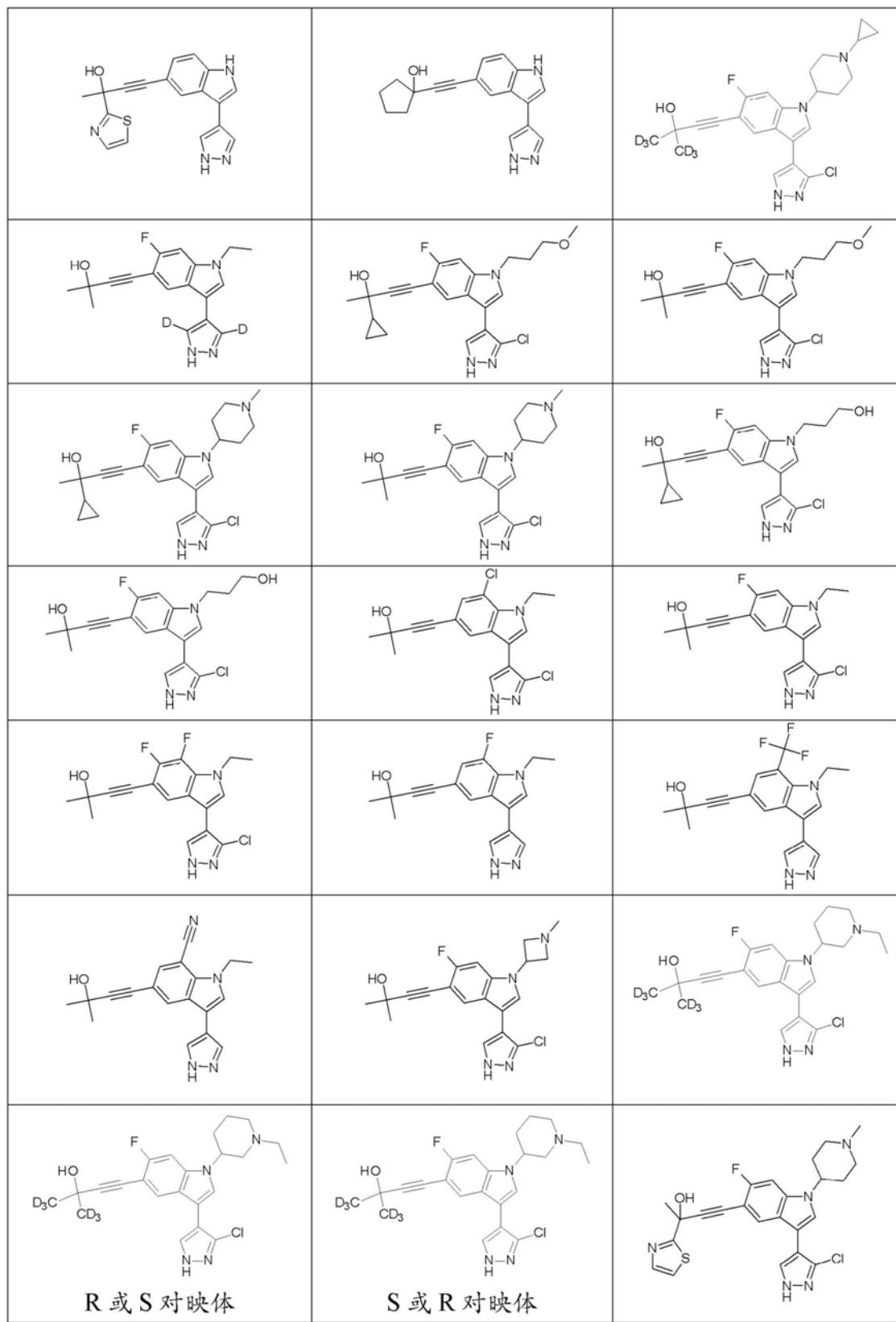
[0287] 在一个实施例中,本发明涉及任何其他实施例中所提及的那些具有化学式(I)的化合物及其药学上可接受的加成盐和溶剂化物,或其任何子组,其中 Het<sup>5</sup>是通过任何可用碳原子连接的杂环基。

[0288] 根据本发明的具体化合物包括:

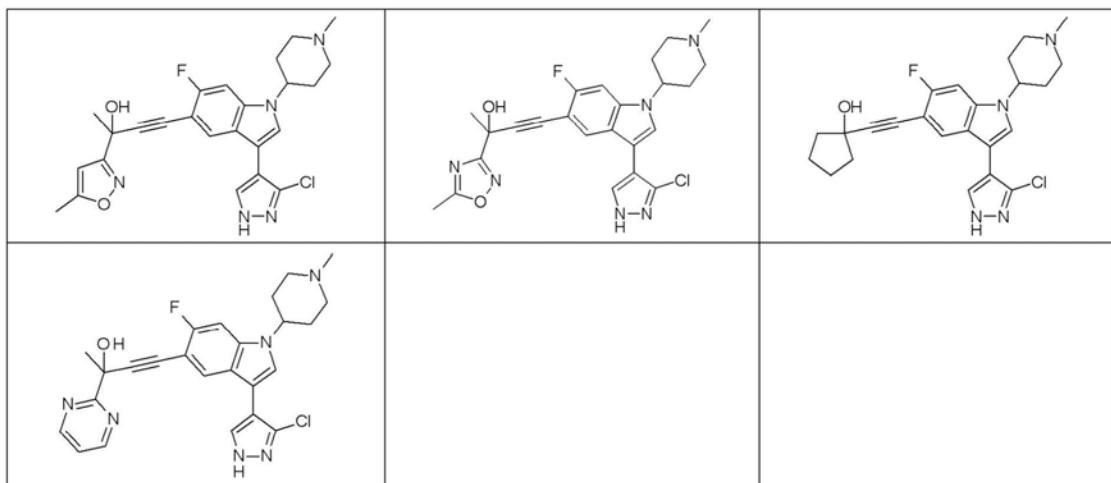
[0289]



[0290]



[0291]

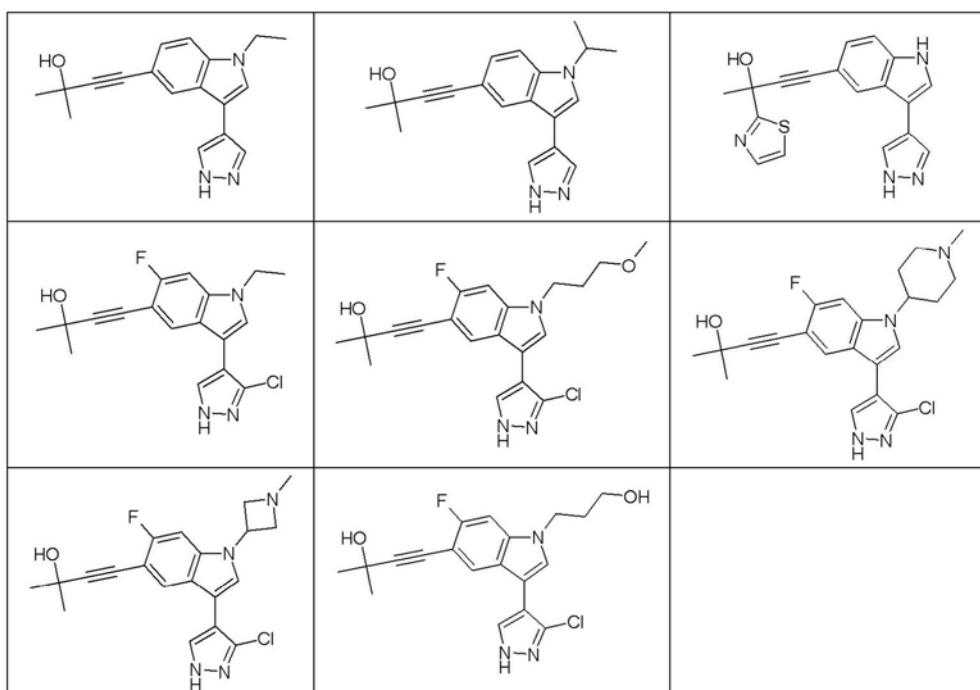


[0292] 其互变异构体和立体异构形式、

[0293] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0294] 根据本发明的更特定化合物包括：

[0295]



[0296] 其互变异构体和立体异构形式、

[0297] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0298] 合成方法

[0299] 具有化学式(I)的化合物可以通过本领域的普通技术人员所已知的方法来制备。以下方案仅意欲代表本发明的实例并且决不意欲是本发明的限制。

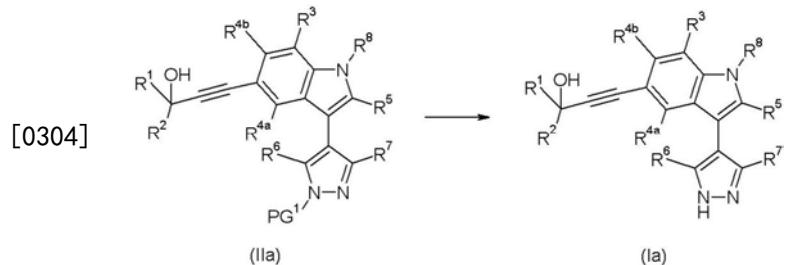
[0300] 为清楚起见,这些中间体的仅一种具体区域异构体示于通用方案中。然而,技术人员将认识到一些中间体可表现为区域异构体的混合物,同样从具体实验部分中的实例中也是清楚的。

[0301] 在此,术语‘Me’意指甲基,‘DMF’意指N,N-二甲基甲酰胺,‘Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>’意指四(三苯基膦)钯,‘Boc’意指叔丁基碳酸酯,‘[Ir(OMe)<sub>cod</sub>]<sub>2</sub>’意指(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚物(还有双(1,5-环辛二烯)二-μ-甲氧基二铱(I))、‘TFA’意指三氟乙酸,‘SEM’意指2-

(三甲基甲硅烷基)乙氧基]-甲基、‘TBAF’意指四丁基氟化铵、‘THF’意指四氢呋喃、‘PdCl<sub>2</sub>(dppf)’意指[1,1'-双(二苯基磷-κP)二茂铁]二氯钯、‘KOAc’意指乙酸钾并且‘Ts’意指甲苯磺酰基。

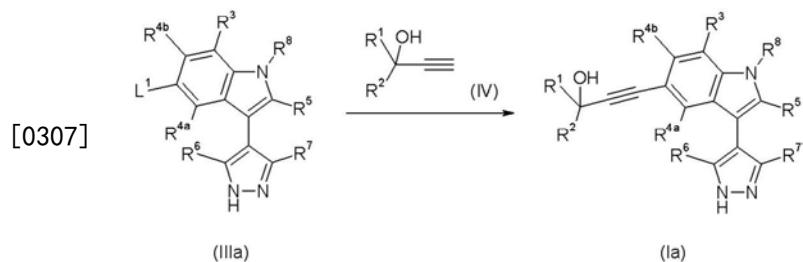
[0302] 方案1示出了制备具有化学式(Ia)的化合物的方法，其中R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup>如化学式(I)中所定义。具有化学式(IIa)的中间体(其中PG<sup>1</sup>是合适的保护基团(例如Boc或SEM))可以用试剂(例如在加热下THF中的TBAF，或在DCM中的TFA)处理以提供具有化学式(Ia)的化合物。

[0303] 方案1



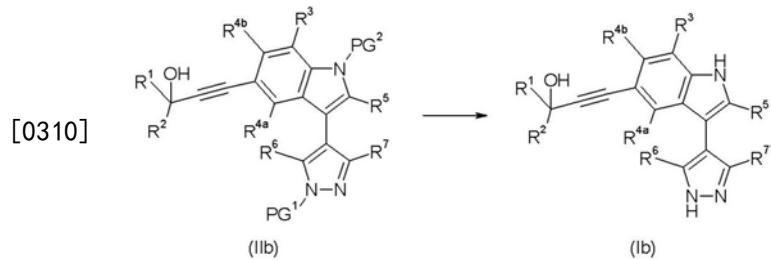
[0305] 方案2示出了制备具有化学式(Ia)的化合物的可替代的方法,其中R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup>如化学式(I)中所定义。在加热下,在钯催化的Sonogashira偶联条件下使用例如在乙腈中的Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、CuI和碱(如三乙胺),可以将具有化学式(IIIa)的中间体(其中L<sup>1</sup>是合适的离去基团(例如氯或氟))与具有化学式(IV)的炔烃偶联以提供具有化学式(Ia)的化合物。

[0306] 方案2



[0308] 方案3示出了制备具有化学式(Ib)的化合物的方法，其中R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>是如化学式(I)中所定义并且R<sup>8</sup>是氢。可以将具有化学式(IIb)的中间体(其中PG<sup>1</sup>是一种适合的保护基团(例如SEM)，并且PG<sup>2</sup>是一种适合的保护基团(例如Ts))用适合的试剂(例如在THF中的TBAF)处理，以提供具有化学式(Ib)的化合物。

[0309] 方案3

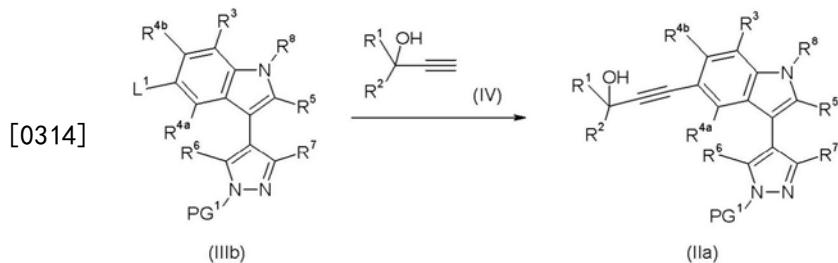


[0311] 另外的具有化学式(I)的化合物可以从具有化学式(Ia)和(Ib)的化合物通过加工所存在的官能团来制备。适合的加工包括但不限于水解、还原、氧化、烷基化、酰胺化以及脱水。在一些情况下,这些转化可能需要使用保护基。

[0312] 在加热下,在钯催化的蘭头偶联条件下使用例如在乙腈中的Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、CuI和碱(例如三乙胺),可以将具有化学式(IIIb)的中间体(其中L<sup>1</sup>是一种适合的离去基团(例如氯

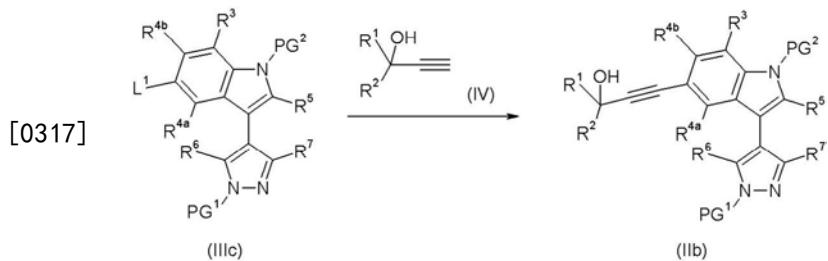
或溴))与具有化学式(IV)的炔烃进行反应来制备具有化学式(IIa)的中间体(其中R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup>是如化学式(I)中所定义并且PG<sup>1</sup>是一种适合的保护基)(方案4)。

[0313] 方案4



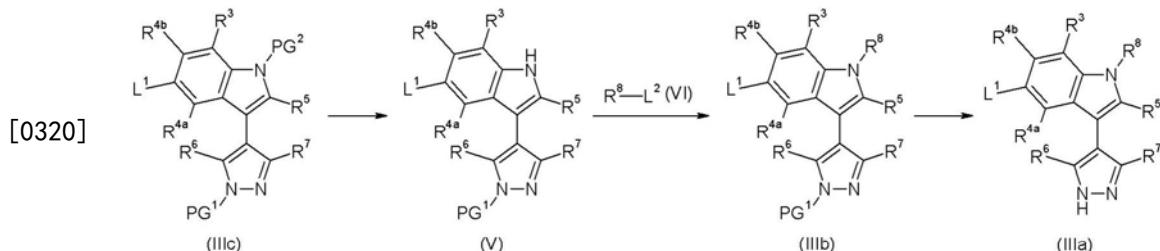
[0315] 通过钯催化的蘭头型偶联反应,使用例如适合的钯催化剂、铜催化剂、碱和溶剂(例如各自是Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、CuI、三乙胺和乙腈),可以将具有化学式(IIIc)的中间体(其中L<sup>1</sup>是一种适合的离去基团(例如氯或溴))与具有化学式(IV)的炔烃进行反应来制备具有化学式(IIb)的中间体(其中R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>是如化学式(I)中所定义,PG<sup>1</sup>和PG<sup>2</sup>是适合的保护基)(方案5)。

[0316] 方案5



[0318] 具有化学式(IV)的炔烃是可商购的或可以通过已知方法制备。

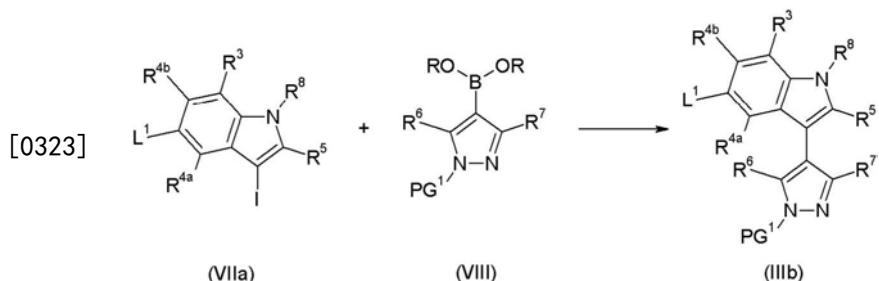
[0319] 方案6



[0321] 方案6示出了从具有化学式(IIIc)的中间体制备具有化学式(IIb)和(IIa)的中间体的方法。可在适合的试剂(例如THF中的TBAF)的存在下,将具有化学式(IIIc)的中间体(其中R<sup>3</sup>-R<sup>7</sup>是如上定义的,PG<sup>1</sup>是Boc,PG<sup>2</sup>是Ts 并且L<sup>1</sup>是一种适合的离去基团)选择性地去保护以提供具有化学式(V)的中间体。可以按多种方式使具有化学式(V)的中间体反应,来产生具有化学式(IIb)的中间体。例如,通过在一种适合的碱(例如NaH或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)的存在下,在一种适合的溶剂(例如DMF)中,用一种适合的具有化学式(VI)的烷化剂(其中L<sup>2</sup>是适合的离去基团(例如磺酸酯(例如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、或三氟甲磺酸酯),或烷基卤化物(例如溴或碘))处理进行的(V)的N-烷基化产生具有化学式(IIb)的中间体。具有化学式(V)的中间体还可通过采用适合的碱(例如NaH),在适合的溶剂(DMF)中,与环氧化物(例如 1,2-环氧-2-甲基丙烷)反应进行烷基化。可替代地,在标准三信反应条件下可以将具有化学式(V)的中间体与醇(其中R<sup>8</sup>是任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>2-6</sub>烷基,如在化学式(I)中R<sup>8</sup>中的)反应,

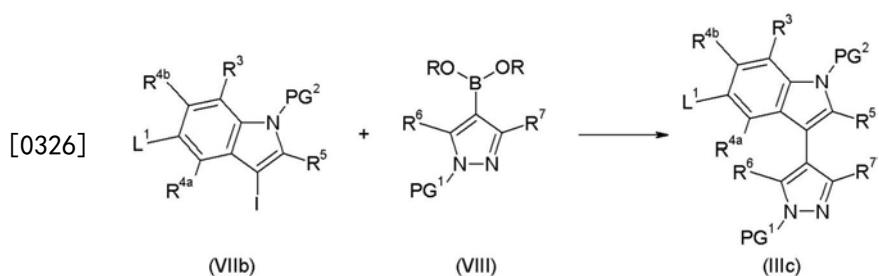
以产生具有化学式(IIIB)的中间体。另外，具有化学式(V)的中间体可在适合的溶剂(例如DMF)中，在适合的碱(例如NaH)的存在下与磺酰氯发生反应，以产生具有化学式(IIIB)的中间体(其中R<sup>8</sup>是任选取代的-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，如在化学式(I)中R<sup>8</sup>中的)。使用以上针对从具有化学式(IIa)的中间体制备具有化学式(Ia)的化合物所述的方法，可从具有化学式(IIIB)的中间体制备具有化学式(IIIA)的中间体。

[0322] 方案7



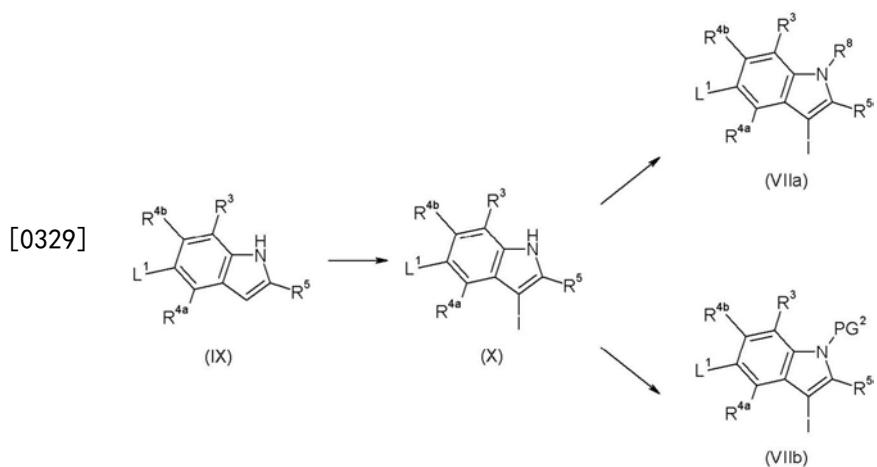
[0324] 具有化学式(IIIb)的中间体(其中R<sup>3</sup>-R<sup>8</sup>是如在化学式(I)中定义,PG<sup>1</sup>是适合的保护基,并且L<sup>1</sup>是一种适合的离去基团)还可根据方案7进行制备。在钯催化的铃木偶联条件下,使用例如PdCl<sub>2</sub>(dppf)、在水中的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和作为溶剂的DMF,加热具有化学式(VIIa)的中间体与适合的具有化学式(VIII)的吡唑硼酸酯(被适合的保护基团(例如SEM保护),产生具有化学式(IIb)的中间体。

[0325] 方案8



[0327] 可使用以上针对从具有化学式(VIIa)和(VIII)的中间体制备具有化学式(IIIB)的中间体所述的方法,从具有化学式(VIIb)和(VIII)的中间体制备具有化学式(IIIC)的中间体(其中R<sup>3</sup>-R<sup>7</sup>是如在化学式(I)中定义,PG<sup>1</sup>和PG<sup>2</sup>是适合的保护基,并且L<sup>1</sup>是适合的离去基团)(方案8)。

[0328] 方案9

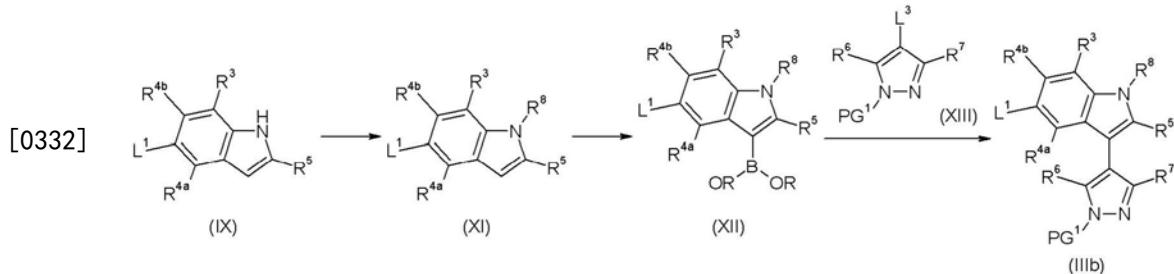


---

[cccc] 一章

[0330] 方案9示出了制备具有化学式(VIIa)和(VIIb)的中间体(其中R<sup>3</sup>-R<sup>5</sup>和R<sup>8</sup>是如在化学式(I)中定义,PG<sup>2</sup>是一种适合的保护基,并且L<sup>1</sup>是一种适合的离去基团)的方法。在适合的溶剂(例如DMF)中,用碘和氢氧化钾的混合物处理具有化学式(IX)的中间体,产生具有化学式(X)的中间体。使用以上针对从具有化学式(V)和(VI)的中间体制备具有化学式(IIIb)的中间体所述的方法,可从具有化学式(X)的中间体制备具有化学式(VIIa)的中间体。在适合的碱(例如NaH)的存在下,在适合的溶剂(例如DMF)中,通过与甲苯磺酰氯发生反应,可将具有化学式(X)的中间体转化为具有化学式(VIIb)的中间体(其中R<sup>3</sup>-R<sup>5</sup>和L<sup>1</sup>是如上定义,并且PG<sup>2</sup>是Ts)。

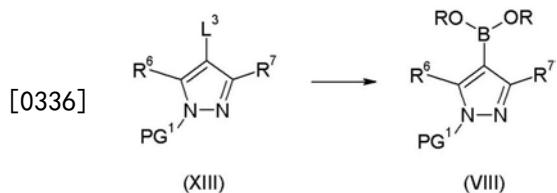
[0331] 方案10



[0333] 方案10示出了制备具有化学式(IIIb)的中间体(其中R<sup>3</sup>-R<sup>8</sup>是如在化学式(I)中定义,PG<sup>1</sup>是一种适合的保护基并且L<sup>1</sup>是一种适合的离去基团)的另一个方法。使用以上针对从具有化学式(V)和(VI)的中间体制备具有化学式(IIIb)的中间体所述的方法,可从具有化学式(IX)的中间体制备具有化学式(XI)的中间体。在野鸢尾昔鎓(Iridinium)催化的条件下,使用例如[Ir(OMe)cod]<sub>2</sub>与适合的配体、以及作为溶剂的环己烷,加热具有化学式(XI)的中间体与适合的硼烷类(例如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷),产生具有化学式(XII)的硼酸酯。反过来,在钯催化的铃木偶联条件下,使用例如PdCl<sub>2</sub>(dppf)、水中的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>以及作为溶剂的DMF,加热具有化学式(XII)的硼酸酯与具有化学式(XIII)的吡唑(其中L<sup>3</sup>是一种适合的离去基团,例如氯或溴,并且PG<sup>1</sup>是一种适合的保护基,例如SEM),提供具有化学式(IIIb)的中间体。

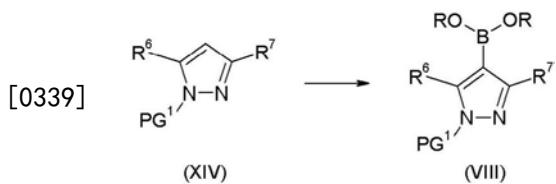
[0334] 具有化学式(IX)的吲哚是可商购的或可以通过已知方法制备。

[0335] 方案11



[0337] 方案11示出了制备具有化学式(VIII)的中间体(其中R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>是如在化学式(I)中定义并且PG<sup>1</sup>是一种适合的保护基)的方法。在钯催化的条件下,使用例如PdCl<sub>2</sub>(dppf)、KOA<sub>c</sub>碱,在作为溶剂的DMF中,加热具有化学式(XIII)的吡唑(其中L<sup>3</sup>是一种适合的离去基团(例如氯或溴))与适合的硼烷类(例如双(频哪醇并)二硼烷),提供具有化学式(VIII)的吡唑硼酸酯。

[0338] 方案12



[0340] 方案12示出了用于制备具有化学式(VIII)的吡唑硼酸酯的另一个方法。在野鸢尾昔鎓催化的条件下,使用例如[ $\text{Ir}(\text{OMe})\text{cod}_2$ ]与适合的配体、以及作为溶剂的环己烷,加热具有化学式(XIV)的中间体(其中R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>是如在化学式(I)中定义并且PG<sup>1</sup>是一种适合的保护基)与适合的硼烷类(例如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷),产生具有化学式(VIII)的吡唑硼酸酯。

[0341] 本领域普通技术人员将理解,可替代方法可适合于制备具有化学式(VIII)的中间体,例如卤素-金属交换并且随后用硼亲电体(例如三-异丙基硼酸盐)淬灭。具有化学式(XIII)和(XIV)的吡唑可源于商业供应商或由本领域的普通技术人员采用在文献[J.艾尔格罗,‘综合杂环化学II’,培格曼出版社:牛津,1996,第3卷,编辑:A.R.卡特里兹基,C.W.里斯和E.F.V.斯克里文;弗斯泰罗等人化学评论,2011,111,6984-7034(J.Elguero,‘Comprehensive Heterocyclic Chemistry II’,Pergamon Press:Oxford,1996,Vol.3,Editors:A.R.Katritzky,C.W.Rees and E.F.V.Scriven;Fustero et al.Chem.Rev.,2011,111,6984-7034)]中所述的方法进行合成。

[0342] 将理解的是,在存在适当官能团时,具有不同化学式的化合物或用于其制备的任何中间体可以通过一种或多种标准合成方法采用缩合、取代、氧化、还原或裂解反应来进一步衍生。具体取代方法包括常规烷基化、芳基化、杂芳基化、酰化、磺酰化、卤化、硝化、甲酰化以及偶合程序。

[0343] 具有化学式(I)的化合物能以对映异构体的可以遵循领域已知的拆分程序与彼此分离的外消旋混合物形式合成。具有化学式(I)的外消旋化合物(含有基础氮原子)可通过与合适的手性酸反应而转化成相应的非对映异构盐形式。所述非对映异构盐形式随后例如通过选择性或分步结晶法分离,且通过碱使对映异构体从其中释出。分离具有化学式(I)的化合物的对映异构形式的替代性方式涉及使用一种手性固定相的液相色谱法。所述纯立体化学异构形式还可以衍生自适当起始物质的相对应的纯立体化学异构形式,其条件是反应立体特异性地进行。

[0344] 在本发明的化合物的制备中,中间体的远端官能团(例如伯或仲胺)的保护可能是必需的。这样的保护的需要将取决于远端官能团的性质和制备方法的条件而不同。适合的氨基保护基(NH-Pg)包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苯甲氧基羰基(CBz)以及9-芴基亚甲基氧基羰基(Fmoc)。这样的保护的需要容易由本领域普通技术人员确定。关于保护基和其用途的一般说明,参看T.W.格林(T.W.Greene)和P.G.M.伍兹(P.G. M.Wuts),有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis),第4版,威利(Wiley),霍博肯(Hoboken),新泽西(New Jersey), 2007。

[0345] 本发明的化合物可以使用在此展示的一般方法由可商购的起始物质制备。

[0346] 药理学

[0347] 已经发现,本发明的化合物抑制NF- $\kappa$ B诱导性激酶(NIK,也称为MAP3K14)。根据本发明的化合物和包含此类化合物的药物组合物可以适用于治疗或预防疾病,如癌症、发炎

性病症、包括肥胖和糖尿病的代谢障碍以及自身免疫病症。具体地说，根据本发明的化合物和其药物组合物可以适用于治疗血液恶性病或实体肿瘤。在具体的实施例中，所述血液恶性病选自下组，该组由以下各项组成：多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、T-细胞白血病、粘膜相关淋巴组织淋巴瘤、弥漫性大B-细胞淋巴瘤和套细胞淋巴瘤（在特定实施例中为套细胞淋巴瘤）。在本发明的另一个特定实施例中，该实体肿瘤选自下组，该组由以下各项组成：胰腺癌、乳癌、黑色素瘤以及非小细胞肺癌。

[0348] 可以被治疗（或抑制）的癌症的实例包括但不限于一种癌瘤，例如膀胱癌、乳癌、结肠癌（例如结肠直肠癌，如结肠腺癌和结肠腺瘤）、肾癌、尿道上皮癌、子宫癌、表皮癌、肝癌、肺癌（例如腺癌、小细胞肺癌以及非小细胞肺癌、鳞状肺癌）、食管癌、头颈癌、胆囊癌、卵巢癌、胰脏癌（例如外分泌胰脏癌）、胃癌、胃肠癌（也称为胃癌）（例如胃肠间质肿瘤）、子宫颈癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、前列腺癌或皮肤癌（例如鳞状细胞癌或隆凸性皮肤纤维肉瘤）；垂体癌，一种淋巴系造血肿瘤，例如白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、B-细胞淋巴瘤（例如弥漫性大B- 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤）、T-细胞白血病/淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤（Hodgkin's lymphoma）、非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）、毛细胞淋巴瘤或伯克特氏淋巴瘤（Burkett's lymphoma）；一种骨髓系造血肿瘤，例如白血病、急性和慢性骨髓性白血病、慢性骨髓单核细胞性白血病（CMML）、骨髓增生性病症、骨髓增生性综合症、骨髓发育不良综合症或前髓细胞性白血病；多发性骨髓瘤；甲状腺滤泡癌；肝细胞癌，一种间充质源肿瘤（例如尤文氏肉瘤（Ewing's sarcoma）），例如纤维肉瘤或横纹肌肉瘤；一种中枢或周边神经系统肿瘤，例如星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤（如多形性成胶质细胞瘤）或神经鞘瘤；黑色素瘤；精原细胞瘤；畸胎癌；骨肉瘤；着色性干皮病；角化棘皮瘤；甲状腺滤泡癌；或卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）。

[0349] 因此，本发明涉及具有化学式（I）的化合物、其互变异构体和立体异构形式以及其药学上可接受的盐和溶剂化物，用作药剂。

[0350] 本发明还涉及根据本发明的具有化学式（I）的化合物、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或药物组合物的用途，用于制造药剂。

[0351] 本发明还涉及根据本发明的具有化学式（I）的化合物、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或药物组合物，用于治疗、预防、改善、控制或降低哺乳动物（包括人类）的与NF-κB诱导性激酶功能障碍相关的病症的风险，这些病症的治疗或预防受NF-κB诱导性激酶的抑制影响或促进。

[0352] 此外，本发明涉及根据本发明的具有化学式（I）的化合物、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或药物组合物的用途，用于制造用于治疗、预防、改善、控制或降低哺乳动物（包括人类）的与NF-κB诱导性激酶功能障碍相关的病症的风险的药剂，这些病症的治疗或预防受NF-κB诱导性激酶的抑制影响或促进。

[0353] 本发明还涉及具有化学式（I）的化合物、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，用于治疗或预防上文中提及的疾病中任一者。

[0354] 本发明还涉及具有化学式（I）的化合物、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，用于治疗或预防上文中提及的疾病中任一者。

[0355] 本发明还涉及具有化学式（I）的化合物、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物的用途，用于制造用于治疗或预防上文中提及的疾病病状中任

一者的药剂。

[0356] 可以将本发明的化合物给予哺乳动物(优选地是人类),用于治疗或预防上文提及的任一种疾病。

[0357] 鉴于具有化学式(I)的化合物、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物的效用,提供了一种治疗罹患上文中提及的疾病中任一者的温血动物(包括人类)的方法。

[0358] 所述方法包括将治疗有效量的具有化学式(I)的化合物、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物给予(即全身性或局部给予)、优选地经口给予到温血动物(包括人类)。

[0359] 因此,本发明还涉及一种用于治疗上文中提及的疾病中任一者的方法,包括将治疗有效量的根据本发明的化合物给予到对其有需要的患者。

[0360] 本领域普通技术人员将认识到,本发明的化合物的治疗有效量是足以具有治疗活性的量,并且这个量取决于疾病类型、治疗性配制品中化合物的浓度以及患者的病状而特别不同。一般来说,一种本发明的化合物的待以治疗剂形式给予用于治疗在此提及的病症的量将由主治医生根据情况来确定。

[0361] 在此类疾病的治疗中,普通技术人员可以从下文提供的测试结果确定有效治疗日用量。有效治疗日用量应是从约0.005mg/kg到50mg/kg,特别是0.01 mg/kg到50mg/kg体重,更特别是从0.01mg/kg到25mg/kg体重,优选是从约 0.01mg/kg到约15mg/kg,更优选是从约0.01mg/kg到约10mg/kg,甚至更优选是从约0.01mg/kg到约1mg/kg,最优选是从约0.05mg/kg到约1mg/kg体重。根据本发明的化合物(此处也称为活性成分)的达到治疗作用所需的量可以根据情况随例如具体化合物、给药途径、接受者的年龄和病状以及所治疗的具体病症或疾病而不同。治疗方法还可以包括按照每天一次与四次之间的摄取的方案来给予活性成分。在这些治疗方法中,根据本发明的化合物优选地在给予之前进行配制。如下文中所述,适合的药物配制品通过已知程序使用熟知并且容易可用的成分来制备。

[0362] 本发明还提供了用于预防或治疗在此提及的病症的组合物。所述组合物包含治疗有效量的具有化学式(I)的化合物、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0363] 虽然活性成分可以单独给予,但其优选地是作为药物组合物存在。因此,本发明进一步提供了药物组合物,该药物组合物包含根据本发明的化合物连同药学上可接受的载体或稀释剂。该载体或稀释剂在与该组合物的其他成分相容的意义上必须是“可接受的”并且对于其接受者是无害的。

[0364] 可以通过制药领域所熟知的任何方法来制备本发明的药物组合物,例如使用像在那罗(Gennaro)等人中所描述的那些方法。雷明顿药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences)(第18版,麦克出版公司(Mack Publishing Company),1990,参见尤其是部分8:药物制剂及其制造(Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture))。治疗有效量的呈碱形式或加成盐形式的作为活性成分的具体化合物与药学上可接受的载体组合成紧密混合物,该载体可以取决于给药所希望的制剂形式而采用多种多样的形式。这些药物组合物合意地呈整体剂型,优选地适用于全身性给予,如经口、经皮或肠胃外给予;或局部给予,如经由吸入、鼻用喷雾、滴眼剂或经由乳膏、凝胶、香波等。例

如,在制备呈经口剂型的组合物时,可以使用任何常见药物介质,例如像在经口液体制剂(如悬浮液、糖浆、酏剂以及溶液)的情况下,是水、二醇、油、醇等;或在散剂、丸剂、胶囊以及片剂的情况下,是固体载体,如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。片剂和胶囊由于其给药简易性而代表了最有利的经口单位剂型,在该情况下,显然使用固体药物载体。对于肠胃外组合物来说,载体通常将包括至少呈大部分的无菌水,但也可以包括其他成分例如以辅助溶解性。可以制备例如可注射溶液,其中载体包括生理盐水溶液、葡萄糖溶液或生理盐水与葡萄糖溶液的混合物。还可以制备可注射悬浮液,在该情况下,可以使用适当液体载体、悬浮剂等。在适合于经皮给予的组合物中,载体任选地包括渗透增强剂和/或适合的可湿润剂,任选地与小比例的具有任何性质的适合添加剂组合,这些添加剂不会对皮肤造成任何显著有害作用。所述添加剂可促进向皮肤给药和/或可有助于制备期望的组合物。这些组合物能够以不同方式,例如作为透皮贴剂、作为滴剂或作为软膏给予。

[0365] 尤其有利的是将以上提及的药物组合物配制成单位剂型以实现给药简易性和剂量均一性。如本说明书和权利要求书中所用的单位剂型在此是指适合作为整体剂量的物理离散单位,每一单位含有经计算以与所需的药物载体结合而产生所希望的治疗作用的预定量的活性成分。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣片剂)、胶囊、丸剂、散剂包、糯米纸囊剂、可注射溶液或悬浮液、茶匙剂、汤匙剂以及类似剂型,及其分开的多个。

[0366] 本发明化合物可以用于全身性给予,如经口、经皮或肠胃外给予;或局部给予,如经由吸入、鼻用喷雾、滴眼剂或经由乳膏、凝胶、香波等。化合物优选地经口给予。给药的确切剂量和频率取决于所用的具体的具有化学式(I)的化合物、所治疗的具体病状、所治疗的病状的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、病症程度和一般物理病状以及个体可以服用的如本领域的普通技术人员所熟知的其他药物。此外,显而易见的是,所述有效日用量可以降低或提高,这取决于所治疗的受试者的响应和/或取决于给出本发明化合物处方的医生的评估。

[0367] 本发明的化合物可以单独或与一种或多种另外的治疗剂组合给予。组合疗法包括给予含有根据本发明的化合物和一种或多种另外的治疗剂的单一药物剂量配制品,以及给予根据本发明的化合物和每种另外的治疗剂(呈其自身单独药物剂量配制品形式)。举例来说,根据本发明的化合物和治疗剂可以按一种单一经口剂量组合物(如片剂或胶囊)形式一起给予患者,或每种药剂可以按单独经口剂量配制品形式给予。

[0368] 为了治疗以上病状,本发明的化合物可以有利地与一种或多种其他医药剂、更具体地说与其他抗癌剂或癌症疗法中的佐剂组合使用。抗癌剂或佐剂(疗法中的支持剂)的实例包括但不限于:

[0369] -铂配位化合物,例如顺铂(任选地与阿米福汀(amifostine)组合)、卡铂或奥沙利铂;

[0370] -紫杉烷化合物,例如紫杉醇、紫杉醇蛋白结合颗粒(AbraxaneTM)或多西他赛;

[0371] -拓扑异构酶I抑制剂,如喜树碱化合物,例如伊立替康、SN-38、拓扑替康、盐酸拓扑替康;

[0372] -拓扑异构酶II抑制剂,如抗肿瘤表鬼臼毒素或鬼臼毒素衍生物,例如依托泊苷、磷酸依托泊苷或替尼泊苷;

[0373] -抗肿瘤长春花生物碱,例如长春碱、长春新碱或长春瑞滨;

- [0374] -抗肿瘤核昔衍生物,例如5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、吉西他滨、盐酸吉西他滨、卡培他滨、克拉屈滨、氟达拉滨、奈拉滨;
- [0375] -烷基化剂,如氮芥或亚硝基脲,例如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、卡莫司汀、噻替派、马法兰(美法仑)、洛莫司汀、六甲蜜胺、白消安、达卡巴嗪、雌莫司汀、异环磷酰胺(任选地与美司钠组合)、哌泊溴烷、丙卡巴肼、链佐星、替莫唑胺、尿嘧啶;
- [0376] -抗肿瘤蒽环霉素衍生物,例如道诺霉素、多柔比星(任选地与右雷佐生组合)、阿霉素脂质体(doxil)、伊达比星、米托蒽醌、表柔比星、盐酸表柔比星、戊柔比星;
- [0377] -靶向IGF-1受体的分子,例如鬼臼苦素;
- [0378] -替曲卡星衍生物,例如替曲卡星A;
- [0379] -糖皮质激素,例如强的松;
- [0380] -抗体,例如曲妥珠单抗(HER2抗体)、利妥昔单抗(CD20抗体)、吉妥珠单抗、吉妥珠单抗奥唑米星、西妥昔单抗、帕妥珠单抗、贝伐单抗、阿仑单抗、艾库组单抗、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、诺非单抗、帕尼单抗、托西莫单抗、CNT0 328;
- [0381] -雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂或雌激素合成抑制剂,例如它莫西芬、氟维司群、托瑞米芬、屈洛昔芬、美仕得(faslodex)、雷洛昔芬或来曲唑;
- [0382] -芳香酶抑制剂,如依西美坦、阿那曲唑、来曲唑、睾内酯以及伏氯唑;
- [0383] -分化剂,如类视黄醇、维生素D或视黄酸,和视黄酸代谢阻断剂(RAMBA),例如异维甲酸;
- [0384] -DNA甲基转移酶抑制剂,例如氮胞昔或地西他滨;
- [0385] -抗叶酸剂,例如培美曲塞二钠;
- [0386] -抗生素,例如抗霉素D、博莱霉素、丝裂霉素C、放线菌素、洋红霉素、道诺霉素、左旋咪唑、普卡霉素、光神霉素;
- [0387] -抗代谢物,例如氯法拉滨、氨基喋呤、胞嘧啶阿拉伯糖昔或甲氨蝶呤、阿扎胞昔、阿糖胞昔、氟尿昔、喷司他汀、硫鸟嘌呤;
- [0388] -细胞凋亡诱导剂和抗血管生成剂,如Bcl-2抑制剂,例如YC 137、BH 312、ABT 737、棉子酚、HA 14-1、TW 37或癸酸;
- [0389] -微管蛋白结合剂,例如康普瑞汀、秋水仙碱或诺考达唑;
- [0390] -激酶抑制剂(例如EGFR(上皮生长因子受体)抑制剂、MTKI(多标靶激酶抑制剂)、mTOR抑制剂),例如夫拉平度、甲磺酸伊马替尼、埃罗替尼、吉非替尼、达沙替尼、拉帕替尼、二甲苯磺酸拉帕替尼、索拉非尼、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、坦罗莫司;
- [0391] -法呢基转移酶抑制剂,例如替吡法尼;
- [0392] -组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂,例如丁酸钠、辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)、缩肽(FR 901228)、NVP-LAQ824、R306465、奎西诺他(quisinostat)、曲古霉素A、伏立诺他;
- [0393] -泛素-蛋白酶体路径抑制剂,例如PS-341、MLN.41或硼替佐米;
- [0394] -曲贝替定;
- [0395] -端粒酶抑制剂,例如端粒抑素;
- [0396] -基质金属蛋白酶抑制剂,例如巴马司他、马立马司他、普林司他或美他司他;
- [0397] -重组白细胞介素,例如阿地白介素、地尼白介素迪夫托斯、干扰素 $\alpha$ 2a、干扰素 $\alpha$ 2b、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 2b;

- [0398] -MAPK抑制剂；  
[0399] -类视黄素，例如阿利维A酸、贝瑟罗汀、维甲酸；  
[0400] -三氧化二砷；  
[0401] -天冬酰胺酶；  
[0402] -类固醇，例如丙酸屈他雄酮、乙酸甲地孕酮、诺龙(癸酸盐、苯丙酸盐)、地塞米松；  
[0403] -促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂，例如阿巴瑞克、乙酸戈舍瑞林、乙酸组胺瑞林、乙酸亮丙立德；  
[0404] -沙利度胺、来那度胺；  
[0405] -巯嘌呤、米托坦、帕米膦酸盐、培加酶、培门冬酶、拉布立酶；  
[0406] -BH3模拟物，例如ABT-737；  
[0407] -MEK抑制剂，例如PD98059、AZD6244、CI-1040  
[0408] -集落刺激因子类似物，例如非格司亭、乙二醇化非格司亭、沙格司亭；红细胞生成素或其类似物(例如达贝泊汀 $\alpha$ )；白细胞介素11；唑来膦酸盐、唑来膦酸；芬太尼；双膦酸盐；帕利夫明；  
[0409] -类固醇细胞色素P45017 $\alpha$ -羟化酶-17,20-裂解酶抑制剂(CYP17)，例如阿比特龙、乙酸阿比特龙。

[0410] 因此，本发明的一个实施例涉及一种产品，含有一种根据本发明的化合物作为第一活性成分和一种或多种抗癌剂作为另一种活性成分，以组合制剂形式用于同时、单独或连续用于治疗罹患癌症的患者。

[0411] 一种或多种其他医药剂与根据本发明的化合物可以同时(例如以单独或整体组合物形式)或以任一顺序依序给予。在后一种情况下，两种或更多种化合物将在一个时间段内并且以一定量和方式给予，以便足以确保实现一种有利或协同作用。应了解，组合的每种组分的优选给予方法和顺序以及对应的剂量和方案将取决于所给予的具体其他医药剂和本发明的化合物、其给药途径、所治疗的具体肿瘤以及所治疗的具体宿主。最佳给予方法和顺序以及剂量和方案可以由本领域技术人员使用常规方法并且鉴于在此陈述的信息而容易地确定。

[0412] 当以组合形式给出时，根据本发明的化合物与一种或多种其他抗癌剂的重量比可以由本领域的普通技术人员确定。如本领域技术人员所熟知的，所述比率以及精确的给予剂量和频率取决于所用的具体的根据本发明的化合物以及其他一种或多种抗癌剂、所治疗的具体病症、所治疗的病症的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、给药时间和一般身体状况、给药方式连同个体可以服用的其他药物。此外，显然该有效日用量可以降低或提高，这取决于所治疗的受试者的响应和/或取决于给出本发明化合物处方的医生的评估。本发明的具有化学式(I)的化合物与另一种抗癌剂的具体重量比可以在从1/10到10/1，更尤其从1/5到5/1，甚至更尤其从1/3到3/1的范围内。

[0413] 铂配位化合物有利地以1到500毫克/平方米(mg/m<sup>2</sup>)、例如50到400 mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量给予，特别是对于顺铂，以约75mg/m<sup>2</sup>的剂量给予，并且对于卡铂，以每个疗程约300mg/m<sup>2</sup>给予。

[0414] 紫杉烷化合物有利地以50到400毫克/平方米(mg/m<sup>2</sup>)、例如75到 250mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量给予，特别是对于太平洋紫杉醇，以约175到250 mg/m<sup>2</sup>的剂量给予，并且对于多西

他赛,以每个疗程约75到150mg/m<sup>2</sup>给予。

[0415] 喜树碱化合物有利地以0.1到400毫克/平方米(mg/m<sup>2</sup>)、例如1到300 mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量给予,特别地对于伊立替康,以约100到350mg/m<sup>2</sup> 的剂量给予,并且对于拓扑替康,以每个疗程约1到2mg/m<sup>2</sup>给予。

[0416] 抗肿瘤鬼臼毒素衍生物有利地以30到300毫克/平方米(mg/m<sup>2</sup>)、例如50到250mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量给予,特别对于依托泊苷,以约35到100 mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,并且对于替尼泊苷,以每个疗程约50到250mg/m<sup>2</sup>给予。

[0417] 抗肿瘤长春花生物碱有利地以2到30毫克/平方米(mg/m<sup>2</sup>) 体表面积的剂量给予,特别对于长春碱,以约3到12mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,对于长春新碱,以约1到2mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,并且对于长春瑞滨,以每个疗程约10到 30mg/m<sup>2</sup>的剂量给予。

[0418] 抗肿瘤核苷衍生物有利地以200到2500毫克/平方米(mg/m<sup>2</sup>)、例如 700到1500mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量给予,特别对于5-FU,以200到500 mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,对于吉西他滨,以约800到1200mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,并且对于卡培他滨,以每个疗程约1000到2500mg/m<sup>2</sup>给予。

[0419] 烷基化剂(如氮芥或亚硝基脲)有利地以100到500毫克/平方米 (mg/m<sup>2</sup>)、例如120到200mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量给予,特别对于环磷酰胺,以约100到500mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,对于苯丁酸氮芥,以约0.1到0.2 mg/kg的剂量给予,对于卡莫司汀,以约150到200mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,并且对于洛莫司汀,以每个疗程约100到150mg/m<sup>2</sup>的剂量给予。

[0420] 抗肿瘤蒽环霉素衍生物有利地以10到75毫克/平方米(mg/m<sup>2</sup>)、例如 15到60mg/m<sup>2</sup> 体表面积的剂量给予,特别对于多柔比星,以约40到75 mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,对于道诺霉素,以约25到45mg/m<sup>2</sup>的剂量给予,并且对于黄胆素,以每个疗程约10到15mg/m<sup>2</sup>的剂量给予。

[0421] 抗雌激素剂有利地取决于具体药剂和所治疗的病症而以每天约1到100 mg的剂量给予。它莫西芬有利地以一天两次5到50mg,优选10到20mg的剂量经口给予,使该疗法持续充足时间以达到并且维持一种治疗作用。托瑞米芬有利地以一天一次约60mg的剂量经口给予,使该疗法持续充足时间以达到并且维持一种治疗作用。阿那曲唑有利地以一天一次约1mg的剂量经口给予。屈洛昔芬有利地以一天一次约20-100mg的剂量经口给予。雷洛昔芬有利地以一天一次约60mg的剂量经口给予。依西美坦有利地以一天一次约 25mg的剂量经口给予。

[0422] 抗体有利地以约1到5毫克/平方米(mg/m<sup>2</sup>) 体表面积的剂量给予,或如果不同,那么如本领域中已知。曲妥珠单抗有利地以每个疗程1到5毫克/ 平方米(mg/m<sup>2</sup>)、尤其2到4mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量给予。

[0423] 这些剂量可以每个疗程给予例如一次、两次或更多次,可以例如每7、14、21或28天重复该疗程。

[0424] 以下实例进一步展示了本发明。

[0425] 实例

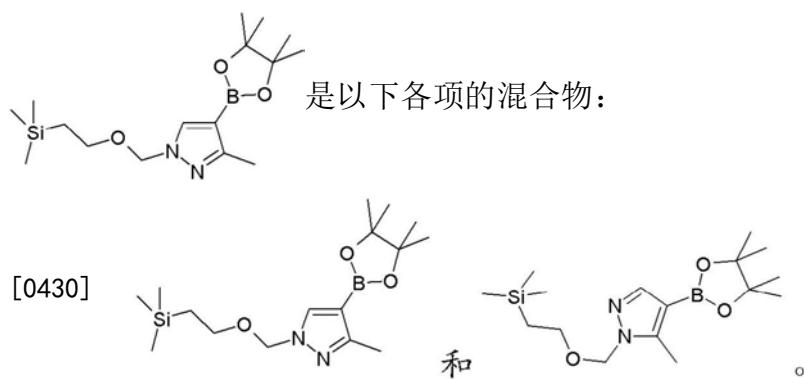
[0426] 数种用于制备本发明的化合物的方法在以下实例中进行了展示。除非另外指出,所有的起始材料是从商业供应商获得并且不进行进一步纯化而使用。

[0427] 在此,术语‘Boc’意指叔丁氧基羰基、‘DCE’意指1,2-二氯乙烷、‘Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>’意指碳酸铯、‘DCM’意指二氯甲烷、‘BEH’意指桥接的乙基硅氧烷/二氧化硅杂合物、‘DIAD’意指二异丙基偶氮二羧酸酯、‘DIPEA’意指二异丙基乙胺、‘DMAP’意指N,N-二甲基吡啶-4-胺、‘DMF’

意指 N,N-二甲基甲酰胺、‘DMSO’ 意指二甲亚砜、‘UPLC’ 意指超高效液相色谱法、‘LC’ 意指液相色谱法、‘EtOAc’ 意指乙酸乙酯、‘快速-NH<sub>2</sub>’ 意指ISOLUTE<sup>®</sup> 二氧化硅聚丙基氨基弱阴离子交换柱、‘HPLC’ 意指高效液相色谱法、‘LCMS’ 意指液相色谱/质谱法、‘MeCN’ 意指乙腈、‘MeOH’ 意指甲醇、‘R<sub>t</sub>’ 意指保留时间、‘ISOLUTE<sup>®</sup> SCX-2SPE’ 意指ISOLUTE<sup>®</sup> 二氧化硅丙基磺酸强阳离子交换柱、‘SEM’ 意指2-(三甲基硅烷基)乙氧基]- 甲基、‘TBAF’ 意指四丁基氟化铵、‘TFA’ 意指三氟乙酸、‘Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>’ 意指硫酸钠、‘HATU’ 意指1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b] 吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐、‘SFC’ 意指超临界流体色谱并且 ‘THF’ 意指四氢呋喃。

[0428] 在本发明的中间体和化合物的结构中,氘(<sup>2</sup>H)由化学符号D表示。

[0429] 在实验部分中指示了一些中间体,表现为区域异构体(位置异构体)的混合物。这意味着,在该中间体中存在两个或更多个取代基可以附接的位置,并且该中间体实际是指在合成期间形成的不同的潜在产物的混合物。例如,指示为区域异构体的混合物的中间体6

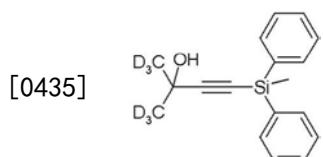


[0431] 获得中间体为区域异构体的混合物或单独的区域异构体。技术人员将认识到,如果希望的话,通过技术人员熟知的或如以下部分中针对一些中间体示出的方法,可以将区域异构体的混合物容易地分离为单独的区域异构体。

[0432] 中间体的制备

[0433] 实例A1

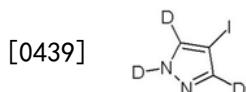
[0434] a) 中间体1的制备



[0436] 在-78℃下,在氩气氛围下,将(甲基二苯基硅烷基)乙炔(2.0ml,9.08 mmol)于无水THF(40ml)中的搅拌溶液用1.6M正丁基锂于己烷中的溶液(6.25ml,10.0mmol)处理,维持温度低于-70℃。在1小时后,将混合物用丙酮-d<sub>6</sub>(0.79ml,10.91mmol)处理,并将所得混合物在0℃下搅拌1.5小时。将混合物通过添加水来淬灭并且分配在水与EtOAc之间。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用 EtOAc和环己烷(按体积计0:1到3:7)的混合物洗脱进行纯化,以获得呈无色油状的所希望的产物(2.51g,96%)。

[0437] 实例A2

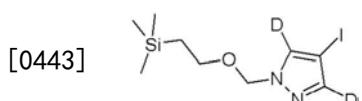
[0438] a) 中间体2的制备



[0440] 在环境温度下,将碘(0.21g,1.66mmol)、吡唑-d<sub>4</sub>(0.20g,2.77 mmol)和MeCN(3.0ml)的搅拌的混合物用硝酸铯铵(0.91g,1.66mmol)处理并将所得混合物搅拌3小时。在真空中浓缩该混合物,并且使残余物分配在5%水性亚硫酸氢钠溶液与EtOAc之间。将有机相用盐水洗涤,经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。通过在硅胶上进行柱色谱、用EtOAc和戊烷(按体积计0:1到7:3)的混合物洗脱来纯化残余物,获得呈灰白色固体状的所希望的产物(0.26g,47%)。

[0441] LCMS(方法B):R<sub>t</sub>=2.12min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=197。

[0442] b) 中间体3的制备

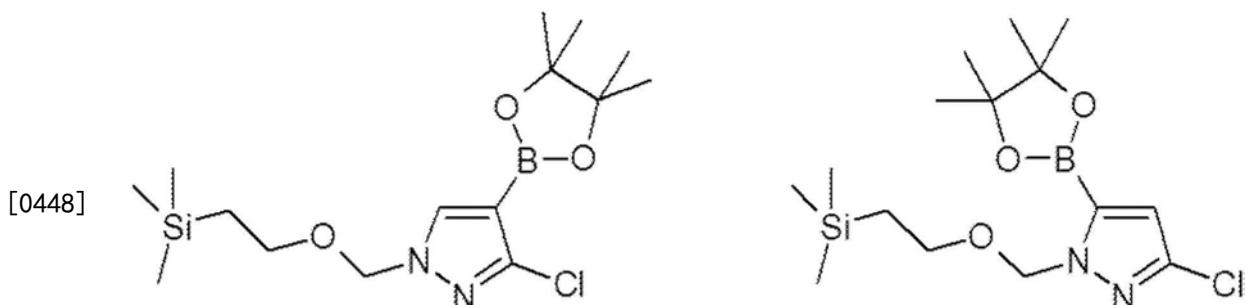


[0444] 在氮气氛围下在0℃下,将中间体2(0.26g,1.32mmol)于DMF(3.0 ml)中的搅拌溶液用氢化钠(0.06g,1.58mmol,在矿物油中60%)处理。在搅拌15分钟之后,将混合物用2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物(0.26ml,1.45mmol)处理,并且将所得混合物在环境温度下搅拌18小时。将该混合物分配在EtOAc与盐水之间。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用戊烷和EtOAc的混合物(按体积计1:0到4:1)洗脱进行纯化,以获得呈黄色油状的所希望的产物(0.29g, 91%)。

[0445] LCMS(方法B):R<sub>t</sub>=4.09min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=327。

[0446] 实例A3

[0447] a) 中间体4a、4b和4c的制备



1,3,4-区域异构体 (4b)

1,3,5-区域异构体 (4c)

[0449] 在环境温度下,在氩气氛围下,将中间体10(50.0g,161mmol)于无水THF(400ml)中的脱气溶液用2.0M异丙基氯化镁于THF中的溶液(121 ml,242mmol)逐滴处理。在搅拌1小时后,逐滴添加2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷(50.9g,322mmol),并将所得混合物搅拌1小时。将该混合物用饱和氯化铵水溶液稀释并在水与EtOAc之间分配。将有机相经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用EtOAc和戊烷的混合物(按体积计0:1到1:1)洗脱进行纯化,以获得呈无色油状的4a (57.6g,100%)。将区域异构体4b和4c(假定中间体4b和4c的SEM基团的区域化学)从同分异构体混合物4a中,通过硅胶柱色谱法、用EtOAc和石油醚的混合物(b.p.40℃-60℃)(按体积计1:100到1:10)洗脱进行分离。

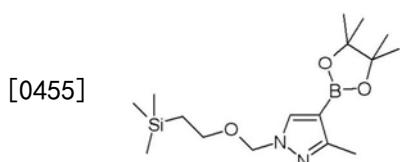
[0450] 中间体5通过使用如实例A3中描述的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表1)。

[0451] 表1:

	中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
[0452]	5		中间体 3	$R_t = 4.14 \text{ min}$ , $m/z [M+H]^+ = 327$ (方法 B)

[0453] 实例A4

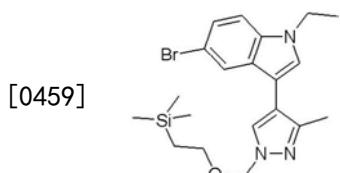
[0454] a) 中间体6的制备



[0456] 在环境温度下,将3-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯(0.50g,2.40mmol)、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯化物(0.53ml,3.00mmol)以及DIPEA(1.3 ml,7.21mmol)于DCM(10ml)中的混合物搅拌1.5小时。将该混合物分配在DCM与水之间。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩,获得呈淡棕色油状的所希望的产物(0.81g,100%,两种区域异构体的混合物)。

[0457] LCMS (方法D):  $R_t = 4.21$  和  $4.32 \text{ min}$ ,  $m/z [M+H]^+ = 339$ 。

[0458] b) 中间体7的制备



[0460] 在50℃下,将中间体51(0.50g,1.43mmol)、中间体6(0.65g, 1.93mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(0.12g,0.14mmol)以及碳酸钾(0.39g,2.86mmol)于DMF(5.5ml)和水(1.4ml)中的脱气悬浮液加热3.5小时。将混合物冷却到环境温度并且分配在水与EtOAc之间。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用环己烷和EtOAc的混合物(按体积计19:1到7:3)洗脱进行纯化,获得呈浅棕色油状的所希望的产物(0.18g,28%,两种区域异构体的混合物)。

[0461] LCMS (方法D):  $R_t = 4.53$  和  $4.61 \text{ min}$ ,  $m/z [M+H]^+ = 434/436$ 。

[0462] 中间体8至中间体10通过使用如针对中间体6描述的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表2)。

[0463] 表2:

	中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
[0464]	8		4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-1H-吡唑	R <sub>t</sub> = 4.16 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 325 (方法 C)
	9	 区域异构体的混合物	4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑	
	10	 区域异构体的混合物	4-溴-3-氯-1H-吡唑	R <sub>t</sub> = 4.44 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 311/313/315 (方法 C)

[0465] 中间体11至中间体15通过使用如针对中间体7描述的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备(表3)。

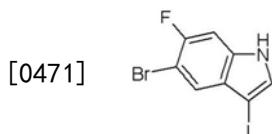
[0466] 表3:

	中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
[0467]	11		a)中间体 65 b) 中间体 8	R <sub>t</sub> = 4.93 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 438/440 (方法 C)
	12	 区域异构体的混合物	a)中间体 62 b)中间体 4a	
	13		a)中间体 63 b) 中间体 8	

中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
14 [0468]		a) 中间体 64 b) 中间体 8	$R_t = 4.75 \text{ min, m/z } [M+H]^+ = 445/447$ (方法 C)
15 [0469]	 区域异构体的混合物	a) 中间体 51 b) 中间体 9	$R_t = 4.76 \text{ min 和 } 4.89 \text{ min, m/z } [M-SiMe_3+OH+H]^+ = 430/432$ (方法 D)

[0469] 实例A5

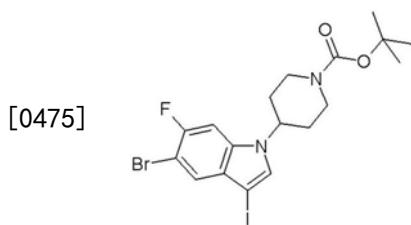
[0470] a) 中间体16的制备



[0472] 在环境温度下将5-溴-6-氟-1H-吲哚(2.5g, 11.7mmol)在DMF(30 ml)中的搅拌溶液用氢氧化钾(2.5g, 44.6mmol)处理。在10分钟后,添加碘(4.45g, 17.5mmol)并将所得混合物搅拌18小时。将该混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用5%水性偏亚硫酸氢钠和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用EtOAc和环己烷的混合物(按体积计0:1到2:3)洗脱进行纯化,以获得呈灰白色固体状的所希望的产物(1.88g, 47%)。

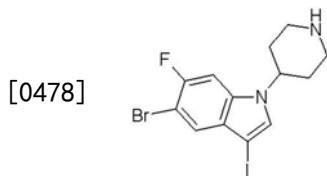
[0473] LCMS(方法B):  $R_t = 3.94 \text{ min, m/z } [M-H]^- = 338/340$ 。

[0474] b) 中间体17的制备



[0476] 在90℃,将中间体16(2.1g, 6.18mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.05g, 24.7 mmol)、4-甲磺酰基氨基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(4.31g, 15.43mmol)和 DMF(50ml)的搅拌的混合物加热16小时。添加4-甲磺酰基氨基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1.39g, 5.0mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.93g, 9.0mmol)的第二部分,并将所得混合物在90℃下加热6小时。将该混合物冷却到环境温度,并且分配在EtOAc与水之间。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用环己烷和EtOAc的混合物(按体积计1:0到1:1)洗脱进行纯化。将残余物通过硅胶上柱色谱法、用DCM洗脱进一步纯化,获得呈白色固体状的所希望的产物(0.89g, 27%)。

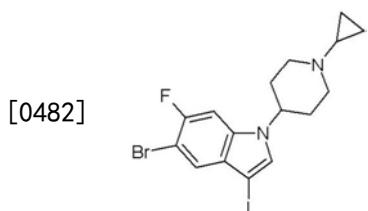
[0477] c) 中间体18的制备



[0479] 在环境温度下,将中间体17 (0.89g, 1.69mmol) 在DCM (20ml) 中的搅拌溶液用TFA (1.5ml, 19.6mmol) 处理,并将所得混合物搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过ISOLUTE<sup>®</sup> SCX-2SPE柱、用MeOH与2.0M氨于MeOH中的溶液的混合物(按体积计1:0到0:1)洗脱进行纯化,以获得呈浅棕色固体状的所希望的产物 (0.67g, 94%)。

[0480] LCMS (方法B) :  $R_t = 2.42\text{min}$ ,  $m/z [M+H]^+ = 423/425$ 。

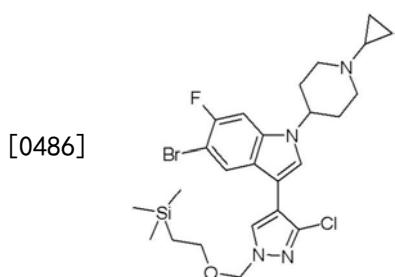
[0481] d) 中间体19的制备



[0483] 在氮气氛围下在环境温度下,将中间体18 (0.67g, 1.59mmol) 于 MeOH (7.0ml) 和乙酸 (7.0ml) 的混合物中的搅拌溶液用(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷 (0.59ml, 3.38mmol) 处理。在10分钟后,用氰基硼氢化钠 (0.50g, 7.96mmol) 处理混合物,并在55°C下将所得混合物搅拌18小时。将混合物冷却到环境温度并且在真空中浓缩。该残余物在1.0M水性氢氧化钠溶液和EtOAc之间分配。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用在MeOH中的2.0M氨溶液和 DCM的混合物(按体积计0:1到1:4)洗脱进行纯化,获得呈黄色油状的所希望的产物 (0.61g, 58%)。

[0484] LCMS (方法B) :  $R_t = 2.60\text{min}$ ,  $m/z [M+H]^+ = 463/465$ 。

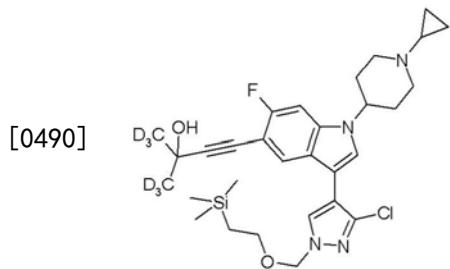
[0485] e) 中间体20的制备



[0487] 在85°C下,将中间体19 (0.61g, 0.93mmol)、中间体4b或4c (0.40 g, 1.12mmol)、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II) (0.08g, 0.10mmol) 以及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.90g, 2.76mmol) 于1,4-二噁烷 (8.0ml) 和水 (2.0ml) 中的脱气悬浮液加热3小时。将混合物冷却到环境温度并且分配在水与EtOAc 之间。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用DCM和MeOH的混合物(按体积计1:0到9:1)洗脱进行纯化。通过反相制备型HPLC、用MeCN与含有0.1% 甲酸的水的混合物(按体积计1:19到49:1)洗脱进行进一步纯化,得到呈浅黄色固体状的所希望的产物 (0.09g, 16%, 假定该SEM基团的区域化学性)。

[0488] LCMS (方法B) :  $R_t = 3.11\text{min}$ ,  $m/z [M+H]^+ = 567/569/571$ 。

## [0489] f) 中间体21的制备



[0491] 将中间体20 (0.13g, 0.23mmol)、中间体1 (0.49g, 1.72mmol)、四(三苯基膦)钯 (0.26g, 0.23mmol)、碘化铜(I) (0.02mg, 0.11mmol)、三乙胺 (1.11ml, 7.96mmol) 和 MeCN (8.0ml) 的脱气混合物用1.0M氟化四丁基铵于THF (1.6ml, 1.6mmol) 中的溶液处理，并将所得混合物通过在 100°C 下微波照射加热1.5小时。将混合物冷却到环境温度，并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用EtOAc和环己烷的混合物 (按体积计0: 1到1:0) 洗脱进行纯化，获得呈棕色油状的所希望的产物 (0.03g, 20%，假定该SEM基团的区域化学性)。

[0492] LCMS (方法B) :  $R_t = 2.88\text{min}$ ,  $m/z [M+H]^+ = 577/579$ 。

[0493] 中间体22至中间体26通过使用如针对中间体16描述的类似的反应方案，使用适当的起始材料制备 (表4)。

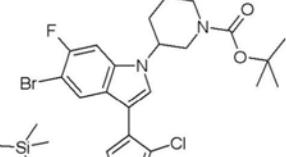
[0494] 表4:

	中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
[0495]	22		中间体 30	$R_t = 2.66\text{ min}$ , $m/z [M+H]^+ = 437/439$ (方法 A)
	23		5-溴-7-氯-1H-吲哚	

	中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
[0496]	24		5-溴-6,7-二氟-1H-吲哚	$R_t = 4.17\text{ min}$ , $m/z [M-H]^- = 356/3580$ (方法 C)
	25		5-溴-7-三氟甲基-1H-吲哚	
	26		5-溴-1H-吲哚-7-甲腈	

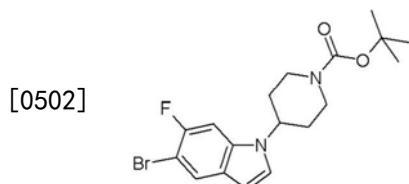
[0497] 中间体27通过使用如针对中间体17描述的类似的反应方案，使用适当的起始材料制备 (表5)。

[0498] 表5:

	中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
[0499]	27	 假定该 SEM 基团的区域化学性	a) 中间体 34 b) 3-甲磺酰基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	$R_t = 5.42 \text{ min}$ , m/z [M+H] <sup>+</sup> = 627/629/631 (方法 C)

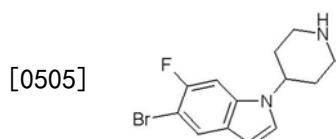
[0500] 实例A6

[0501] a) 中间体28的制备



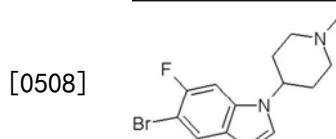
[0503] 在环境温度下在氮气氛围下,将5-溴-6-氟-1H-吲哚(1.0g,4.67 mmol)、KOH粉末(0.52g,9.34mmol)和甲苯(40ml)用4-甲磺酰基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1.31g,4.67mmol)处理,并将所得混合物在100℃下加热18小时。将混合物冷却到环境温度并且在真空中浓缩。将残余物分配在水与EtOAc之间。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用DCM和环己烷的混合物(按体积计3:7到1:0)洗脱进行纯化。通过硅胶柱色谱法、用DCM和环己烷的混合物(按体积计1:1到4:1)洗脱进行进一步纯化,获得呈白色固体状的所希望的产物(0.65g,31%)。

[0504] b) 中间体29的制备



[0506] 在环境温度下,将中间体28(0.57g,1.45mmol)在DCM(10ml)中的搅拌溶液用TFA(5.0ml,65mmol)处理,并将所得混合物搅拌10分钟。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过ISOLUTE<sup>®</sup> SCX-2SPE柱、用MeOH与2.0M氨于MeOH中的溶液的混合物(按体积计1:0到0:1)洗脱进行纯化,以获得呈浅棕色固体状的所希望的产物(0.53g,99%)。

[0507] c) 中间体30的制备



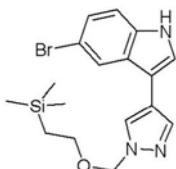
[0509] 在环境温度下,将中间体29(0.89g,3.0mmol)、37%水性甲醛(2.23 g,30mmol)、乙酸(0.01ml,0.3mmol)和DCM(30ml)的搅拌溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(1.27g,6.0mmol)处理,并将所得混合物搅拌1小时。将该混合物在真空中浓缩,并将残余物在饱和碳酸氢钠水性溶液与EtOAc之间分配。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余

物通过硅胶柱色谱法、用在MeOH中的2.0M氨溶液和DCM的混合物（按体积计0:1到1:12）洗脱进行纯化，以获得呈白色固体状的所希望的产物（0.42g, 45%）。

[0510] 实例A7

[0511] a) 中间体31的制备

[0512]



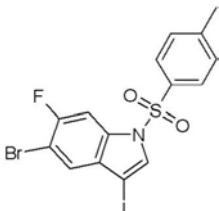
[0513] 在环境温度下，将中间体66（3.92g, 7.17mmol）于THF（150ml）中的搅拌混合物用在THF中的1.0M TBAF溶液（35.9ml, 35.9mmol）处理，并将所得混合物在50℃下加热3小时。添加在THF中的1.0M TBAF溶液（18.0ml, 18.0mmol）的第二部分，并将所得混合物在60℃下加热78小时。将该混合物冷却到环境温度，并且分配在EtOAc与水之间。将有机相用盐水洗涤，经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用石油醚（b.p. 40℃–60℃）和EtOAc的混合物（按体积计1:0到3:2）洗脱进行纯化，以获得所希望的产物（2.03g, 72%）。

[0514] LCMS (方法C) : R<sub>t</sub>=4.18min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=392/394。

[0515] 实例A8

[0516] a) 中间体32的制备

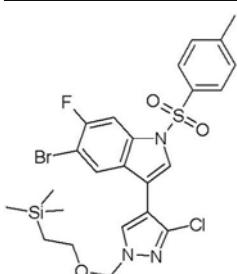
[0517]



[0518] 将中间体16（29.4g, 86.7mmol）、4-甲基苯磺酰氯（16.5g, 86.7 mmol）、NaOH（6.8g, 152mmol）、苄基三乙基氯化铵（1.64g, 8.67 mmol）和无水DCM（52ml）的混合物在0℃下搅拌1小时，并然后在环境温度下搅拌2小时。将混合物在水和EtOAc之间分配。将有机相用盐水洗涤，经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过从EtOAc和石油醚的混合物（按体积计1:1）结晶以获得呈白色固体状的所希望的产物（20g, 47%）。

[0519] b) 中间体33的制备

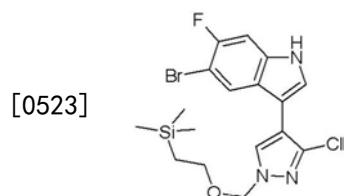
[0520]



[0521] 在80℃下，将中间体32（2.50g, 5.06mmol）、中间体4b或4c（1.99 g, 5.57mmol）、[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯（II）（0.42g, 0.51mmol）和碳酸铯（4.95g, 15.2mmol）于1, 4-二噁烷（35ml）和水（7.0ml）中的脱气悬浮液加热24小时。将混合物冷却到环境温度并且分配在水与EtOAc之间。将有机相用盐水洗涤，经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用环己烷和EtOAc的混合物（按体积计1:0到4:1）洗脱进行纯化，以获得呈

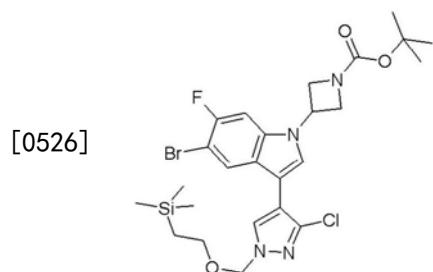
黄色油状的所希望的产物(2.14g, 71%, 假定该SEM基团的区域化学性)。

[0522] c) 中间体34的制备



[0524] 在环境温度下,将中间体33(2.1g,3.51mmol)于THF(15ml)中的搅拌溶液用甲醇钠(25wt%,在MeOH中,8.0ml,35.0mmol)处理,并将所得混合物搅拌30分钟。将混合物在真空中浓缩,并将残余物在EtOAc与饱和碳酸氢钠水性溶液之间分配。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用环己烷和EtOAc的混合物(按体积计1:0到3:2)洗脱进行纯化,以获得呈紫色固体状的所希望的产物(0.78g,50%,假定该SEM基团的区域化学性)。

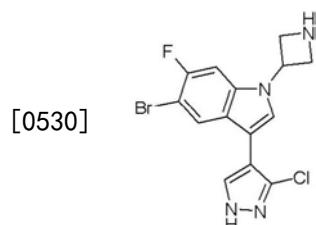
[0525] d) 中间体35的制备



[0527] 将中间体34(0.78g,1.75mmol)、3-碘-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(0.42ml,2.45mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.14g,3.50mmol)于DMF(5.0ml)中的搅拌混合物在110℃下加热18小时。将该混合物冷却到环境温度,并且分配在EtOAc与水之间。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用环己烷和EtOAc的混合物(按体积计1:0到3:2)洗脱进行纯化,以获得呈米黄色泡沫状的所希望的产物(0.74g,71%,假定该SEM基团的区域化学性)。

[0528] LCMS(方法B):R<sub>t</sub>=4.94min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=599/601/603。

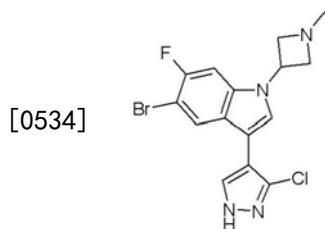
[0529] e) 中间体36的制备



[0531] 在环境温度下,将中间体35(0.74g,1.24mmol)在DCM(14ml)中的搅拌溶液用TFA(1.42ml,18.6mmol)处理。在搅拌30分钟后,添加TFA(1.42ml,18.6mmol)的第二部分,并将所得混合物搅拌2小时。将混合物用DCM稀释,并通过ISOLUTE® SCX-2SPE柱、用MeOH和2.0M氨于MeOH中的溶液的混合物(按体积计1:0到0:1)洗脱进行纯化,以获得呈棕色油状的所希望的产物(0.46g,100%)。

[0532] LCMS(方法B):R<sub>t</sub>=2.12min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=369/371/373。

[0533] f) 中间体37的制备



[0535] 在0℃下,将中间体36(0.22g,0.58mmol)、37%水性甲醛(0.08g,1.16mmol)、乙酸钠(0.09g,0.16mmol)、MeOH(5.0ml)和DCM(3.0 ml)的搅拌溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(0.25g,1.16mmol)处理,并将所得混合物在环境温度下搅拌18小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过ISOLUTE<sup>®</sup> SCX-2SPE柱、用MeOH与2.0M氨于MeOH中的溶液的混合物(按体积计1:0到0:1)洗脱进行纯化,以获得呈粉色固体状的所希望的产物(0.20g,90%)。

[0536] LCMS(方法B): $R_t=2.02\text{min}$ , m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+=383/385/387$ 。

[0537] 中间体38至中间体43通过使用如针对中间体33描述的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表6)。

[0538] 表6:

	中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
	38		a)中间体 59 b) 中间体 5	$R_t = 4.62 \text{ min}$ , m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440/442$ (方法 D)
[0539]	39		a)中间体 58 b) 中间体 4a	$R_t = 4.98 \text{ min}$ 和 $5.06 \text{ min}$ , m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516/518/520$ (方法 C)
	40		a)中间体 22 b) 中间体 4a	$R_t = 3.05 \text{ min}$ , m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 541/543/545$ (方法 C)
	41		a)中间体 60 b) 中间体 4a	

	中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
	区域异构体的混合物			
[0540]	42		a) 中间体 61 b) 中间体 4a	
		区域异构体的混合物		
	43		a) 中间体 59 b) 中间体 4a	
[0541] 中间体44通过使用如针对中间体36描述的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表7)。				

[0542] 表7:

	中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
[0543]	44		中间体 27	$R_t = 2.20 \text{ min}$ , $m/z [M+H]^+ = 397/399/401$ (方法 A)

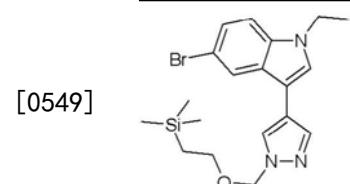
[0544] 中间体45通过使用如针对中间体37描述的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表8)。

[0545] 表8:

	中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
[0546]	45		a) 中间体 44 b) 乙醛	$R_t = 2.39 \text{ min}$ , $m/z [M+H]^+ = 425/427/429$ (方法 A)

[0547] 实例A9

[0548] a) 中间体46的制备



[0550] 将中间体31 (0.30g, 0.77mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.21g, 1.53mmol)、碘乙烷 (0.07ml,

0.84mmol) 和 DMF (4.0ml) 的搅拌混合物在 100℃ 下加热 19 小时。添加碘乙烷 (0.07ml, 0.84mmol) 的第二部分，并将所得混合物在 100℃ 下加热 6.5 小时。将该混合物冷却到环境温度，并且分配在 EtOAc 与水之间。将有机相用盐水洗涤，经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用环己烷和 EtOAc 的混合物 (按体积计 1:0 到 7:3) 洗脱进行纯化，以获得所希望的产物 (0.25g, 76%)。

[0551] LCMS (方法 C) : R<sub>t</sub> = 4.69 min, m/z [M+H]<sup>+</sup> = 420/422。

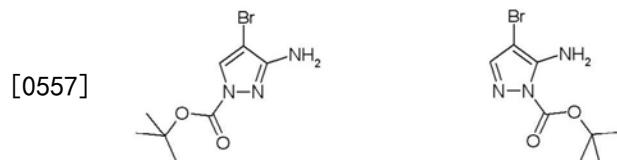
[0552] 中间体 47 至中间体 49 通过使用如实例 A9 中描述的类似的反应方案，使用适当的起始材料制备 (表 9)。

[0553] 表 9:

中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
47		a) 中间体 31 b) 2,2-二甲基-环氧乙烷	R <sub>t</sub> = 4.31 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 464/466 (方法 C)
48		a) 中间体 31 b) 2-溴乙醇	R <sub>t</sub> = 3.89 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 436/438 (方法 D)
49		a) 中间体 31 b) 碘甲烷	R <sub>t</sub> = 4.56 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 406/408 (方法 C)

[0555] 实例 A10

[0556] A) 中间体 93a 和 93b 的制备



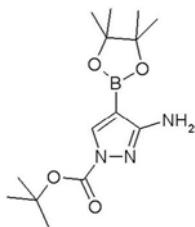
[0558] 在环境温度下用二叔丁基二碳酸酯 (1.48g, 6.79mmol) 处理 3-氨基-4-溴-1H-吡唑 (1.00g, 6.17mmol) 和 DMAP (0.15g, 1.23mmol) 于 THF (17ml) 中的搅拌溶液，并且搅拌所得混合物 2 小时。将该混合物分配在 DCM 与水之间。将有机相用盐水洗涤，经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过快速硅胶柱色谱法、用环己烷和 EtOAc 的混合物 (按体积计 4:1 到 2:3) 洗脱进行纯化，以获得呈区域异构体的混合物的所希望的产物 (93a, 1.0g, 63% 以及 93b, 0.55g, 33%，假定该 Boc 基团的区域化学性)。

[0559] LCMS (方法 D) : R<sub>t</sub> = 2.74 min, m/z [M+H-叔丁基]<sup>+</sup> = 206/208。

[0560] LCMS (方法 D) : R<sub>t</sub> = 2.76 min, m/z [M+H-Boc]<sup>+</sup> = 162/164。

[0561] b) 中间体 50 的制备

[0562]



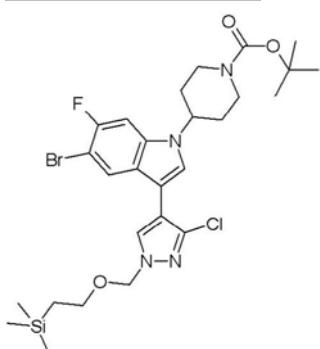
[0563] 将中间体93a (0.25g, 0.95mmol)、双(频哪醇并)二硼烷 (0.30g, 1.19 mmol)、乙酸钾 (0.28g, 2.86mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II) (0.70g, 0.01mmol) 于DMF (9.5ml) 中的脱气悬浮液在70℃下加热3.5 小时。将混合物冷却到环境温度并且分配DCM在与水之间。将有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩, 以获得呈棕色油状的所希望的产物 (2.02g, 100%, 假定该boc基团的区域化学性)。

[0564] LCMS (方法A) : R<sub>t</sub>=2.94min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=309。

[0565] 实例A11

[0566] a) 中间体94的制备

[0567]

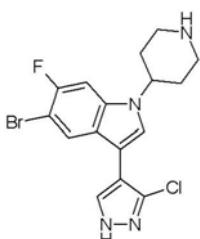


[0568] 在90℃, 将中间体34 (2.0g, 4.50mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.86g, 17.9 mmol)、4-甲磺酰基氨基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (2.51g, 8.98mmol) 和 DMF (20ml) 的搅拌的混合物加热18小时。添加4-甲磺酰基氨基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (2.51g, 8.98mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.93g, 8.98mmol) 的第二部分, 并将所得混合物在90℃下加热24小时。将该混合物冷却到环境温度, 并且分配在EtOAc与水之间。将有机相用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用环己烷和EtOAc的混合物 (按体积计1:0到0:1) 洗脱进行纯化, 以获得呈浅黄色油状的所希望的产物 (2.80g, 99%)。

[0569] LCMS (方法C) : R<sub>t</sub>=5.26min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=627/629/631。

[0570] b) 中间体95的制备

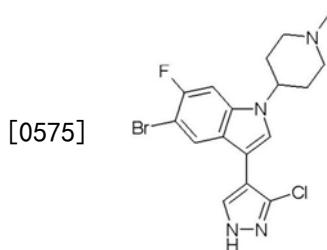
[0571]



[0572] 在环境温度下, 将中间体94 (2.80g, 4.46mmol) 在DCM (5.0ml) 中的搅拌溶液用TFA (2.5ml, 32.7mmol) 处理, 并将所得混合物搅拌20小时。将混合物在真空中浓缩, 并且将残余物通过ISOLUTE<sup>®</sup> SCX-2SPE柱、用MeOH与2.0M氨于MeOH中的溶液的混合物 (按体积计1:0 到0:1) 洗脱进行纯化, 以获得呈白色固体状的所希望的产物 (1.74g, 98%)。

[0573] LCMS (方法C) : $R_t=2.27\text{min}, m/z [M+H]^+=397/399/401$ 。

[0574] c) 中间体96的制备

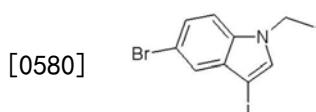


[0576] 在环境温度下,将中间体95(1.74g,4.39mmol)、37%水性甲醛(0.20g,6.57mmol)、乙酸钠(0.72g,8.78mmol)、MeOH(20ml)和DCM(10ml)的搅拌溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(1.40g,6.60mmol)处理,并将所得混合物搅拌20小时。将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过ISOLUTE® SCX-2SPE柱、用MeOH与2.0M氨于MeOH中的溶液的混合物(按体积计1:0到0:1)洗脱进行纯化,以获得呈浅黄色固体状的所希望的产物(1.69g,94%)。

[0577] LCMS (方法C) : $R_t=2.26\text{min}, m/z [M+H]^+=411/413/415$ 。

[0578] 实例A12

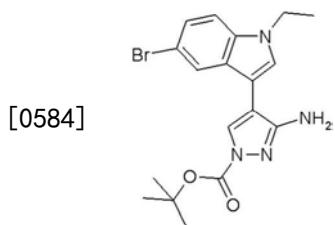
[0579] a) 中间体51的制备



[0581] 在0℃下,将5-溴-3-碘-1H-吲哚(7.88g,24.48mmol)在DMF(100 ml)中的搅拌溶液用氢化钠(1.96g,49.0mmol,在矿物油中60%)处理。在30分钟之后,将混合物用碘乙烷(3.94ml,49.0mmol)的第二部分处理,并且将所得混合物在环境温度下搅拌1.5小时。将该混合物分配在EtOAc与盐水之间。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用环己烷和EtOAc的混合物(按体积计1:0到4:1)洗脱进行纯化,以获得所希望的产物(7.38g,86%)。

[0582] LCMS (方法D) : $R_t=4.34\text{min}, m/z [M+H]^+=349/351$ 。

[0583] b) 中间体52的制备

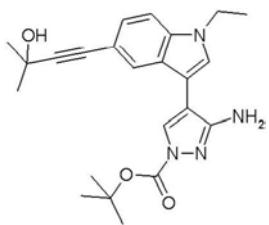


[0585] 在50℃下,将中间体51(0.36g,1.03mmol)、中间体50(0.43g,1.39mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(0.08g,0.10mmol)以及碳酸钾(0.28g,2.06mmol)于DMF(4.0ml)和水(1.0ml)中的脱气悬浮液加热5.5小时。将混合物冷却到环境温度并且分配在水与EtOAc之间。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用环己烷和EtOAc的混合物(按体积计1:0到4:1)洗脱进行纯化,以获得呈浅棕色油状的所希望的产物(0.06g,14%,假定该boc基团的区域化学性)。

[0586] LCMS (方法D) : $R_t=3.82\text{min}, m/z [M-(叔丁基)+H]^+=405/407$ 。

[0587] c) 中间体53的制备

[0588]

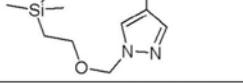
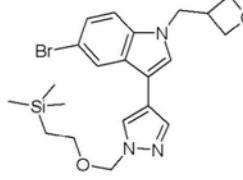
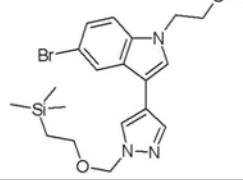
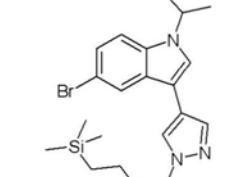
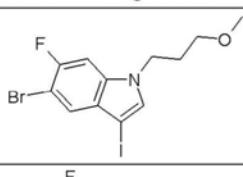
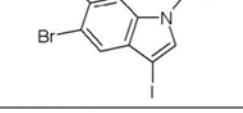
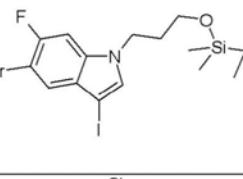
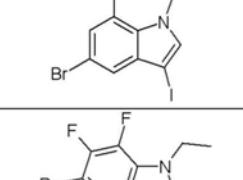
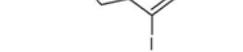


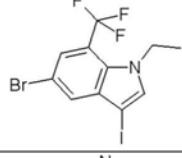
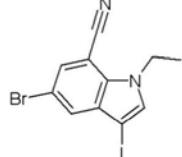
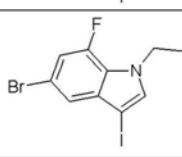
[0589] 将中间体52(0.06g, 0.15mmol)、2-甲基-3-丁炔-2-醇(0.10ml, 1.02 mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.025g, 0.022mmol)、碘化铜(I)(0.003mg, 0.015mmol)和三乙胺(0.14ml, 1.02mmol)于MeCN(2.0ml)中的脱气悬浮液通过在75℃下微波照射加热1.5小时。将混合物冷却到环境温度并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用环己烷和EtOAc的混合物(按体积计1:1到0:1)洗脱进行纯化,以获得所希望的产物(0.04g, 64%, 假定该Boc基团的区域化学性)。

[0590] LCMS(方法D):  $R_t = 3.30\text{min}$ ,  $m/z [M+H]^+ = 409$ 。

[0591] 中间体54至中间体65通过使用如针对中间体51描述的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备(表10)。

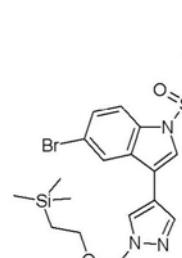
[0592] 表10:

中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
54		a) 中间体 31 b) 3-溴甲基-四氢呋喃	$R_t = 4.50 \text{ min, m/z } [M+H]^+ = 476/478$ (方法 C)
55		a) 中间体 31 b) 甲苯-4-磺酸氧杂环丁-3-基甲基酯	$R_t = 4.23 \text{ min, m/z } [M+H]^+ = 462/464$ (方法 B)
56		a) 中间体 31 b) 1-溴-2-甲氧基乙烷	$R_t = 4.41 \text{ min, m/z } [M+H]^+ = 450/452$ (方法 B)
57		a) 中间体 31 b) 2-碘丙烷	$R_t = 4.80 \text{ min, m/z } [M+H]^+ = 434/436$ (方法 C)
58		a) 中间体 16 b) 1-溴-3-甲氧基丙烷	
59		a) 中间体 16 b) 碘乙烷	$R_t = 4.55 \text{ min, m/z } [M+H]^+ = 367/369$ (方法 C)
60		a) 中间体 16 b) (3-溴-丙氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷	
61		a) 中间体 23 b) 碘乙烷	
62		a) 中间体 24 b) 碘乙烷	

中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
63		a) 中间体 25 b) 碘乙烷	
[0594]	64		a) 中间体 26 b) 碘乙烷
	65		a) 5-溴-7-氟-3-碘-1H-吲哚 b) 碘乙烷

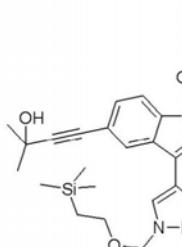
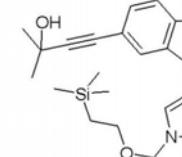
[0595] 中间体66通过使用如针对中间体52描述的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表11)。

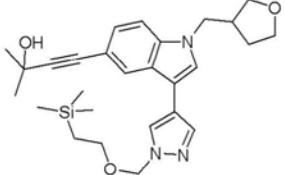
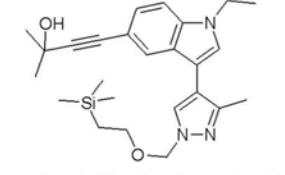
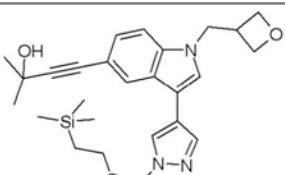
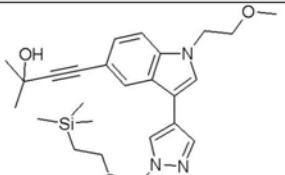
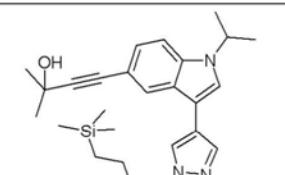
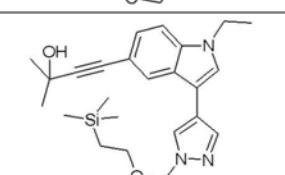
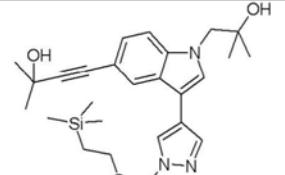
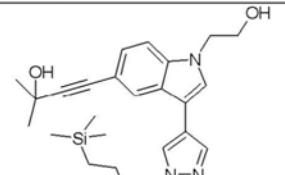
[0596] 表11:

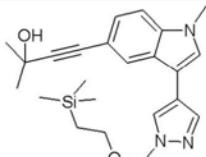
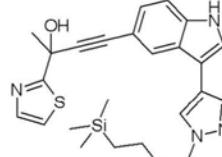
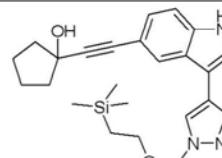
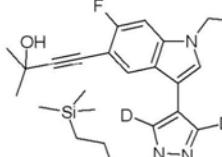
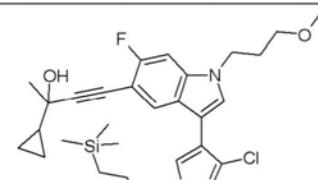
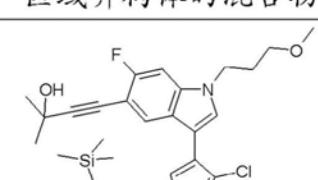
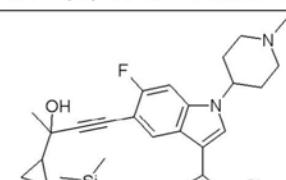
中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
[0597]	66		a) 5-溴-3-碘-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吲哚 b) 中间体 8 $R_t = 4.90 \text{ min, m/z } [M+H]^+ = 546/548$ (方法 B)

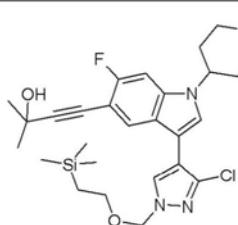
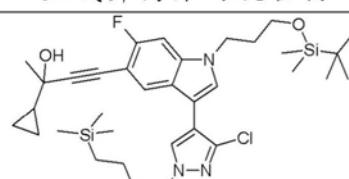
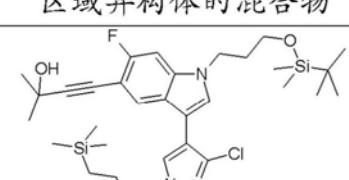
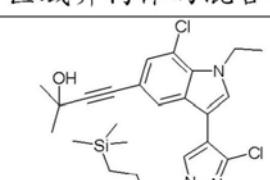
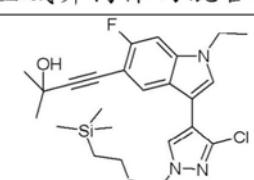
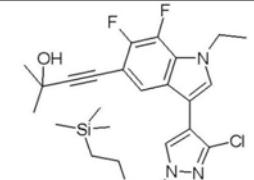
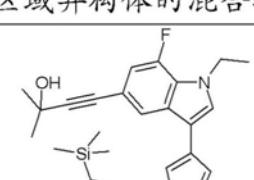
[0598] 中间体67至中间体92通过使用如针对中间体53描述的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表12)。

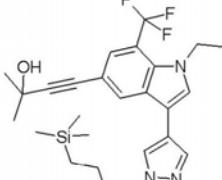
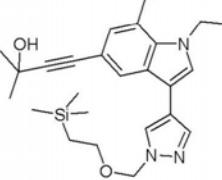
[0599] 表12:

中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
[0600]	67		a) 中间体 66 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇 $R_t = 4.49 \text{ min, m/z } [M+H]^+ = 550$ (方法 C)
	68	 区域异构体的混合物	a) 中间体 15 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇 $R_t = 4.38/4.45 \text{ min, m/z } [M-OH]^+ = 474$ (方法 D)

中间体	结构	起始材料	LCMS 数据	
69		a) 中间体 54 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 3.97 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 480 (方法 C)	
70		a) 中间体 7 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 4.01/4.10 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 438 (方法 D)	
71		a) 中间体 55 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 3.81 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 466 (方法 C)	
[0601]	72		a) 中间体 56 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 4.01 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 454 (方法 C)
	73		a) 中间体 57 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 4.24 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 438 (方法 B)
74		a) 中间体 46 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 4.12 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 424 (方法 B)	
75		a) 中间体 47 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 3.81 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 468 (方法 C)	
76		a) 中间体 48 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 3.56 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 440 (方法 B)	

中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
77		a) 中间体 49 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 4.04 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 410 (方法 C)
78		a) 中间体 31 b) 2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 3.75 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 465 (方法 C)
79		a) 中间体 31 b) 1-乙炔基-环戊醇	R <sub>t</sub> = 3.83 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 422 (方法 D)
80		a) 中间体 38 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 4.24 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 444 (方法 B)
[0602]			
81	 区域异构体的混合物	a) 中间体 39 b) 2-环丙基-丁-3-炔-2-醇	
82	 区域异构体的混合物	a) 中间体 39 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	
83	 区域异构体的混合物	a) 中间体 40 b) 2-环丙基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 2.95 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 571/573 (方法 C)

中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
84	 区域异构体的混合物	a) 中间体 40 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	$R_t = 2.83 \text{ min}$ , $m/z [M+H]^+ = 545/547$ (方法 A)
85	 区域异构体的混合物	a) 中间体 41 b) 2-环丙基-丁-3-炔-2-醇	
86	 区域异构体的混合物	a) 中间体 41 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	
[0603]	 区域异构体的混合物	a) 中间体 42 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	
88	 区域异构体的混合物	a) 中间体 43 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	
89	 区域异构体的混合物	a) 中间体 12 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	
90		a) 中间体 11 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	$R_t = 4.30 \text{ min}$ , $m/z [M+H]^+ = 442$ (方法 C)

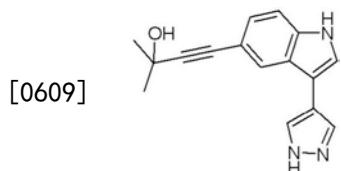
中间体	结构	起始材料	LCMS 数据
91 [0604]		a) 中间体 13 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	
92		a) 中间体 14 b) 2-甲基-丁-3-炔-2-醇	R <sub>t</sub> = 4.26 min, m/z [M+H] <sup>+</sup> = 449 (方法 C)

## [0605] 化合物的制备

[0606] 如在此提供的化合物中酸含量(例如甲酸或乙酸)的值是以实验方式获得的值并且当使用不同分析方法时可能不同。在此报道的甲酸或乙酸的含量通过<sup>1</sup>H NMR积分来测定,并且与<sup>1</sup>H NMR结果一起报道。具有低于0.5当量的酸含量的化合物可以被认为是游离碱。

[0607] 实例B1

## [0608] a) 化合物1的制备



[0610] 在回流下,将中间体67(0.13g,0.24mmol)、在THF中的1.0M TBAF溶液(1.18ml,1.18mmol)以及1,2-乙二胺(0.08ml,1.17mmol)于 THF(10ml)中的混合物加热24小时。将混合物冷却到环境温度,在真空中浓缩并且将残余物分配在EtOAc与盐水之间。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用环己烷和EtOAc的混合物(按体积计1:1到0:1)洗脱,随后用MeOH和EtOAc的混合物(按体积计0:1 到1:9)洗脱进行纯化。通过在C18柱上进行HPLC、用MeCN和含有0.1%氨的水的混合物(按体积计1:9到19:1)洗脱来进一步纯化,获得呈灰白色固体状的所希望的产物(0.017g,27%)。

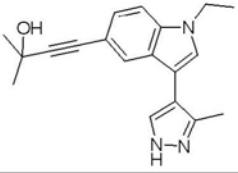
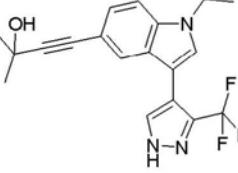
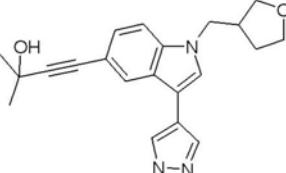
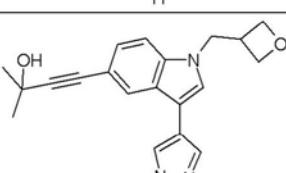
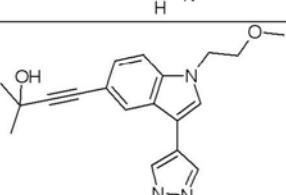
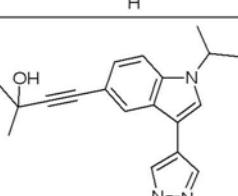
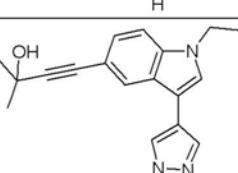
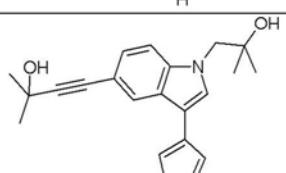
[0611] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 7.95 (br. s, 2H), 7.76 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (dd, J= 1.5, 8.4Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 1.48 (s, 6H)。

[0612] LCMS (方法E) : R<sub>t</sub>=3.15min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=266。

[0613] 化合物3至化合物28通过使用如实例B1中描述的类似的反应方案,使用适当的起始材料制备(表13)。

[0614] 表13:

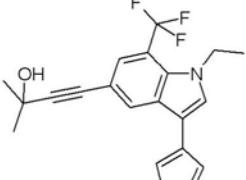
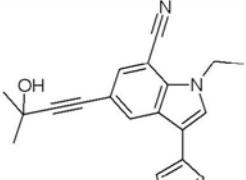
[0615]

化合物	结构	起始材料
3		中间体 70
4		中间体 68
5		中间体 69
6		中间体 71
7		中间体 72
8		中间体 73
9		中间体 74
10		中间体 75

化合物	结构	起始材料
11		中间体 76
12		中间体 77
13		中间体 78
14		中间体 79
[0616]		中间体 21
16		中间体 80
17		中间体 81
18		中间体 82

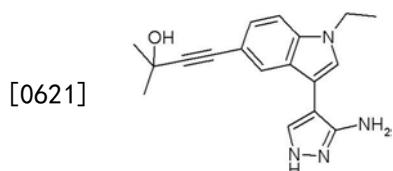
[0617]

化合物	结构	起始材料
19		中间体 83
20		中间体 84
21		中间体 85
22		中间体 86
23		中间体 87
24		中间体 88
25		中间体 89
26		中间体 90

化合物	结构	起始材料
[0618] 27		中间体 91
[0618] 28		中间体 92

[0619] 实例B2

[0620] a) 化合物2的制备



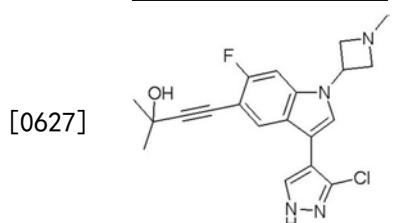
[0622] 将中间体53 (0.037g, 0.091mmol) 于MeCN (2.5ml) 中的悬浮液通过在150℃下微波照射加热1小时。将混合物冷却到环境温度，并且通过硅胶柱色谱法、用DCM和MeOH的混合物(按体积计1:0到9:1)洗脱进行纯化，以获得呈浅黄色固体状的所希望的产物 (0.013g, 46%)。

[0623]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.67 (d, J=2.2Hz, 2H), 4.15 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.46 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0624] LCMS (方法E) : R<sub>t</sub>=3.20min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=309。

[0625] 实例B3

[0626] a) 化合物29的制备



[0628] 将中间体37 (0.20g, 0.52mmol)、2-甲基丁-3-炔-2-醇 (0.11g, 1.04 mmol)、四(三苯基膦)钯 (0.12g, 0.10mmol)、碘化铜(I) (0.01g, 0.05 mmol)、三乙胺 (0.51ml, 3.64mmol) 和MeCN (4.5ml) 的混合物通过在 100℃下微波照射加热1小时。将混合物冷却到环境温度并且在真空中浓缩。将残余物通过ISOLUTE® SCX-2SPE柱、用MeOH与2.0M氨于MeOH中的溶液的混合物(按体积计1:0到0:1)洗脱进行纯化。通过硅胶柱色谱法、用2.0M氨于MeOH中的溶液和DCM的混合物(按体积计0:1到1:9)洗脱，接着在C18柱上进行HPLC，用MeCN和含有0.1%甲酸的水的混合物 (1:9到7:3) 进行进一步纯化，获得呈白色固体状的所希望的产物 (0.03

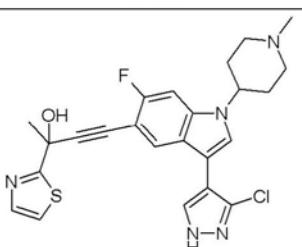
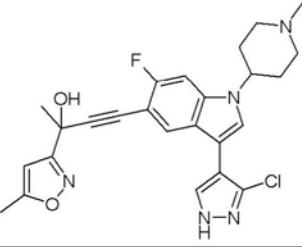
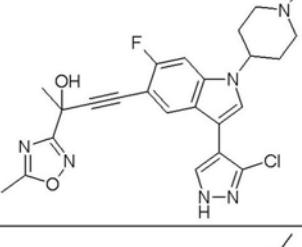
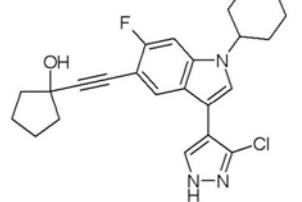
g, 13%, 存在0.9当量甲酸)。

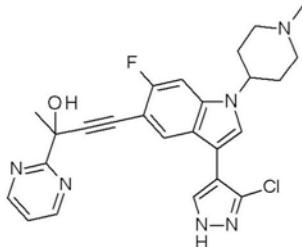
[0629]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 13.19 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 0.9H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.60 (d, J=10.9Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.16–5.08 (m, 1H), 3.78–3.72 (m, 2H), 3.41–3.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)。

[0630] LCMS (方法E): R<sub>t</sub>=2.62min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=387/389。

[0631] 化合物33至化合物37通过使用如实例B3中描述的类似的反应方案, 使用适当的起始材料制备(表14)。

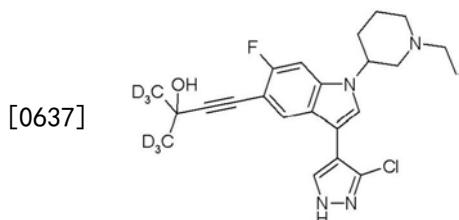
[0632] 表14:

化合物	结构	起始材料
33		a) 中间体 96 b) 2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇
34		a) 中间体 96 b) 2-(5-甲基-异噁唑-3-基)-丁-3-炔-2-醇
35		a) 中间体 96 b) 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-丁-3-炔-2-醇
36		a) 中间体 96 b) 1-乙炔基-环戊醇

化合物	结构	起始材料
37		a) 中间体 96 b) 2-(嘧啶-2-基)-丁-3-炔-2-醇

[0635] 实例B4

## [0636] a) 化合物30的制备



[0638] 在环境温度下,在氩气氛围下,将中间体45 (0.24g, 0.56mmol)、中间体1 (0.32g, 1.11mmol)、四(三苯基膦)钯 (0.13g, 0.11mmol)、碘化铜(I) (0.01mg, 0.06mmol)、三乙胺 (0.54ml, 3.89mmol) 和MeCN (3.0 ml) 的脱气混合物用1.0M TBAF于THF中的溶液 (0.28ml, 0.28mmol) 处理。通过在100℃下微波照射来加热所得混合物1小时。将混合物冷却到环境温度并且分配在水与EtOAc之间。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法、用MeOH与DCM的混合物 (按体积计0:1到1:9) 洗脱进行纯化。通过反相制备型HPLC、用乙腈与含有0.1%甲酸的水的混合物 (按体积计1:9到3:1) 洗脱进行进一步纯化,得到所希望的产物 (0.05g, 17%, 存在0.8当量甲酸)。

[0639] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 13.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 0.8H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.56 (d, J=10.9Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.58–4.49 (m, 1H), 2.91 (dd, J=2.4, 10.4Hz, 1H), 2.73 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.46–2.32 (m, 3H), 2.24–2.13 (m, 1H), 1.99–1.90 (m, 1H), 1.84–1.63 (m, 3H), 1.02 (t, J= 7.1Hz, 3H)。

[0640] LCMS (方法E) : R<sub>t</sub>=2.74min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=435/437。

## [0641] 实例C1

## [0642] a) 化合物31和32的制备

[0643] 将化合物30 (0.04g, 0.09mmol) 通过手性制备型SFC用以下条件纯化:柱, Phenomenex Lux<sup>®</sup> 5u Cellulose-4, 250×21.2mm, 5μm; 流动相, CO<sub>2</sub> (70%)、含有0.1%二乙醇胺的MeOH (30%) ; 100mL/min, 120巴, 40℃, 检测器, UV 240nm。这获得呈灰白色固体状的化合物31 (第一洗脱对映异构体) (0.01g, 35%) 和呈灰白色固体状的化合物32 (第二洗脱对映异构体) (0.01g, 34%)。

## [0644] 化合物31

[0645] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 13.16 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.55 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.57–4.48 (m, 1H), 2.90 (dd, J=3.1, 10.7Hz, 1H), 2.70 (d, J=11.1Hz, 1H), 2.47–2.36 (m, 3H), 2.23–2.13 (m, 1H), 1.98–1.90 (m, 1H), 1.83–1.61 (m, 3H), 1.01 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0646] LCMS (方法E) : R<sub>t</sub>=2.73min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=435/437。

## [0647] 化合物32

[0648] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 13.17 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.55 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.57–4.48 (m, 1H), 2.90 (dd, J=2.7, 10.5Hz, 1H), 2.71 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.45–2.36 (m, 3H), 2.20–2.15 (m, 1H), 1.96–1.89 (m, 1H), 1.82–1.62 (m, 3H), 1.01 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0649] LCMS (方法E) : R<sub>t</sub>=2.73min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=435/437。

## [0650] 分析部分

[0651] LCMS

[0652] 使用以下方法来进行用以测定保留时间和相关质量离子的质谱 (LCMS) 实验：

[0653] 方法A：在连接到具有二极管阵列检测器的Waters 1525LC系统的 Waters ZMD四极杆质谱仪上进行实验。光谱仪具有以正和负离子模式操作的电喷射源。使用Sedex 85蒸发光散射检测器实现另一个检测。使用Luna 3微米 $30 \times 4.6\text{mm}$  C18柱和2毫升/分钟流速来进行LC。初始溶剂系统是95%含有0.1%甲酸的水 (溶剂A) 和5%含有0.1%甲酸的MeCN (溶剂B) 持续前 0.5分钟，接着经接下来的4分钟梯度达到5%溶剂A和95%溶剂B。使最终溶剂系统保持恒定持续再1分钟。

[0654] 方法B：在连接到具有二极管阵列检测器的Hewlett Packard 1050LC系统的 Waters VG Platform II四极杆光谱仪上进行实验。光谱仪具有以正和负离子模式操作的电喷射源。使用Sedex 85蒸发光散射检测器实现另一个检测。使用Luna 3微米 $30 \times 4.6\text{mm}$  C18柱和2毫升/分钟流速来进行LC。初始溶剂系统是95%含有0.1%甲酸的水 (溶剂A) 和5%含有0.1%甲酸的MeCN (溶剂B) 持续前0.3分钟，接着经接下来的4分钟梯度达到5%溶剂A和95%溶剂B。使最终溶剂系统保持恒定持续再1分钟。

[0655] 方法C：在连接到具有二极管阵列检测器的Hewlett Packard HP1100LC 系统的 Waters Platform LC四极杆质谱仪上进行实验。光谱仪具有以正和负离子模式操作的电喷射源。使用Sedex 85蒸发光散射检测器实现另一个检测。使用Phenomenex Luna 3微米 $30 \times 4.6\text{mm}$  C18柱和2毫升/分钟流速来进行 LC。初始溶剂系统是95%含有0.1%甲酸的水 (溶剂A) 和5%含有0.1%甲酸的MeCN (溶剂B) 持续前0.5分钟，接着经接下来的4分钟梯度达到5%溶剂A和95%溶剂B。使最终溶剂系统保持恒定持续再1分钟。

[0656] 方法D：在连接到具有四元泵和PDA检测器的Hewlett Packard HP1100 LC系统的 Waters ZQ四极杆质谱仪上进行实验。光谱仪具有以正和负离子模式操作的电喷射源。使用Sedex 65蒸发光散射检测器实现另一个检测。使用 Phenomenex Luna 3微米 $30 \times 4.6\text{mm}$  C18柱和2毫升/分钟流速来进行LC。初始溶剂系统是95%含有0.1%甲酸的水 (溶剂A) 和5%含有0.1%甲酸的 MeCN (溶剂B) 持续前0.3分钟，接着经接下来的4分钟梯度达到5%溶剂 A 和95%溶剂B。使最终溶剂系统保持恒定持续再1分钟。

[0657] 方法E：在连接到具有PDA UV检测器的Waters Acquity UPLC系统的 Waters Micromass ZQ2000四极杆质谱仪上进行实验。光谱仪具有以正和负离子模式操作的电喷射源。使用Acquity BEH1.7微米C18柱、Acquity BEH Shield 1.7微米RP18柱或Acquity HST 1.8微米柱进行LC。每个柱具有  $100 \times 2.1\text{mm}$  的尺寸，并且维持在 $40^\circ\text{C}$ 下，流速是0.4毫升/分钟。初始溶剂系统是95%含有0.1%甲酸的水 (溶剂A) 和5%含有0.1%甲酸的MeCN (溶剂B) 持续前0.4分钟，接着经接下来的5.2分钟梯度达到5%溶剂A和95%溶剂B。使最终溶剂系统保持恒定持续再0.8分钟。

[0658] NMR数据

[0659] 在此使用一台具有标准脉冲序列的Varian Unity Inova光谱仪在400MHz 下在环境温度下操作来进行NMR实验。化学位移 ( $\delta$ ) 以比四甲基硅烷 (TMS) 低场的百万分率 (ppm) 报道，该四甲基硅烷用作内标。 $\text{CDCl}_3$  (氘化的氯仿)、 $\text{CD}_3\text{OD}$  (甲醇-d) 或  $\text{DMSO-d}_6$  (氘化的DMSO, 二甲基-d6亚砜) 作为溶剂使用。

[0660] 如在此提供的化合物中酸含量 (例如甲酸或乙酸) 的值是以实验方式获得的值并

且当使用不同分析方法时可能不同。在此报道的甲酸或乙酸的含量通过<sup>1</sup>H NMR积分来测定。具有低于0.5当量的酸含量的化合物可以被认为是游离碱。

[0661] 化合物3

[0662] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.75 (s, 2H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.08 (br. s, 1H), 4.18 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.48 (t, J= 7.3Hz, 3H)。

[0663] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.89min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=308。

[0664] 化合物4

[0665] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 12.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.20 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.49 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0666] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=4.52min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=362。

[0667] 化合物5

[0668] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.4, 8.6Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.15 (d, J=7.1Hz, 2H), 3.87–3.80 (m, 1H), 3.68– 3.61 (m, 2H), 3.50–3.45 (m, 1H), 2.81–2.67 (m, 1H), 1.96–1.86 (m, 1H), 1.68–1.58 (m, 1H), 1.49 (s, 6H)。

[0669] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.57min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=350。

[0670] 化合物6

[0671] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.17 (dd, J= 1.4, 8.6Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.62 (dd, J=6.2, 7.7Hz, 2H), 4.47 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.38 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.50–3.39 (m, 1H), 1.47 (s, 6H)。

[0672] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.31min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=336。

[0673] 化合物7

[0674] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12.84 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.15 (dd, J= 1.4, 8.6Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.32 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)。

[0675] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.60min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=324。

[0676] 化合物8

[0677] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12.82 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.4Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.15 (dd, J=1.4, 8.6Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.81–4.70 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.43 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0678] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=4.08min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=308。

[0679] 化合物9

[0680] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.16 (dd, J= 1.4, 8.5Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.19 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

[0681] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.93min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=294。

[0682] 化合物10

[0683] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J

=1.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.13 (dd, J=1.4, 8.6Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.10 (s, 6H)。

[0684] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.45min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=338。

[0685] 化合物11

[0686] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 12.83 (s, 1H), 8.06 (br.s, 1H), 7.80 (br.s, 1H), 7.75 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.15 (dd, J=1.4, 8.5Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.90 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.20 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.72 (q, J=5.5Hz, 2H), 1.47 (s, 6H)。

[0687] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.07min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=310。

[0688] 化合物12

[0689] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 12.83 (s, 1H), 8.07 (br.s, 1H), 7.78 (br.s, 1H), 7.75 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.17 (dd, J=1.4, 8.5Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)。

[0690] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.65min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=280。

[0691] 化合物13

[0692] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 12.80 (s, 1H), 11.32 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.76 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.65 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (dd, J=1.5, 8.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 1.88 (s, 3H)。

[0693] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.22min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=335。

[0694] 化合物14

[0695] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 12.80 (br.s, 1H), 11.26 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.07 (br.s, 1H), 7.81 (br.s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.5, 8.4Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 1.96–1.84 (m, 4H), 1.79–1.62 (m, 4H)。

[0696] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.62min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=292。

[0697] 化合物15

[0698] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 8.14 (s, 1H), 7.66–7.58 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 4.44–4.35 (m, 1H), 3.06 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.47–2.39 (m, 3H), 1.89–1.87 (m, 2H), 1.60–1.51 (m, 1H), 1.35–1.26 (m, 1H), 0.48–0.42 (m, 2H), 0.35–0.29 (m, 2H)。

[0699] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=2.80min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=447/449。

[0700] 化合物16

[0701] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 13.18 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.46 (d, J=10.9Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.23 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0702] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.87min, m/z [M+H]<sup>+</sup>=314。

[0703] 化合物17

[0704] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 13.16 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, J=10.7Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.22 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.24 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.16–1.08 (m, 1H), 0.59–0.53

(m,1H) ,0.46–0.36 (m,3H) 。

[0705] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=4.54min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=416/418。

[0706] 化合物18

[0707] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:13.17 (s,1H) ,8.23 (s,1H) ,7.66 (d,J= 7.0Hz,1H) ,7.62 (s,1H) ,7.45 (d,J=10.8Hz,1H) ,5.41 (s,1H) ,4.22 (t,J=6.8Hz, 2H) ,3.24 (t,J=6.0Hz,2H) ,3.21 (s,3H) ,2.00–1.91 (m,2H) ,1.47 (s,6H) 。

[0708] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=4.23min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=390/392。

[0709] 化合物19

[0710] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:13.15 (s,1H) ,8.16 (s,1H) ,7.67 (s, 1H) ,7.62–7.57 (m,2H) ,5.29 (s,1H) ,4.39–4.30 (m,1H) ,2.88 (d,J=11.5Hz,2H) , 2.22 (s,3H) ,2.18–2.09 (m,2H) ,2.02–1.89 (m,4H) ,1.50 (s,3H) ,1.16–1.08 (m,1H) , 0.59–0.52 (m,1H) ,0.47–0.35 (m,3H) 。

[0711] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=2.89min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=441/443。

[0712] 化合物20

[0713] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:13.16 (s,1H) ,8.18 (s,1H) ,7.68 (s, 1H) ,7.64–7.58 (m,2H) ,5.42 (s,1H) ,4.40–4.29 (m,1H) ,2.88 (d,J=11.5Hz,2H) , 2.22 (s,3H) ,2.18–2.05 (m,2H) ,2.02–1.87 (m,4H) ,1.47 (s,6H) 。

[0714] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=2.64min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=415/417。

[0715] 化合物21

[0716] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:13.16 (s,1H) ,8.21 (s,1H) ,7.65–7.62 (m,2H) ,7.47 (d,J=10.7Hz,1H) ,5.30 (s,1H) ,4.61 (t,J=4.9Hz,1H) ,4.23 (t,J= 6.8Hz,2H) ,3.37 (q,J=5.7Hz,2H) ,1.92–1.83 (m,2H) ,1.50 (s,3H) ,1.16–1.08 (m, 1H) ,0.59–0.53 (m,1H) ,0.47–0.35 (m,3H) 。

[0717] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.78min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=402/404。

[0718] 化合物22

[0719] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:13.16 (s,1H) ,8.23 (s,1H) ,7.66 (d,J= 7.0Hz,1H) ,7.64 (s,1H) ,7.48 (d,J=10.7Hz,1H) ,5.42 (s,1H) ,4.62 (t,J=4.6Hz, 1H) ,4.23 (t,J=6.9Hz,2H) ,3.42–3.35 (m,2H) ,1.93–1.84 (m,2H) ,1.48 (s,6H) 。

[0720] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.48min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=376/378。

[0721] 化合物23

[0722] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm:7.94 (s,1H) ,7.60 (d,J=1.4Hz,1H) , 7.54 (s,1H) ,7.21 (d,J=1.3Hz,1H) ,4.62 (q,J=7.3Hz,2H) ,1.57 (s,6H) ,1.47 (t, J=7.1Hz,3H) 。

[0723] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=4.88min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=362/364。

[0724] 化合物24

[0725] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm:7.95 (s,1H) ,7.66 (d,J=6.7Hz,1H) , 7.53 (s,1H) ,7.22 (d,J=10.3Hz,1H) ,4.20 (q,J=7.3Hz,2H) ,1.57 (s,6H) ,1.44 (t, J=7.3Hz,3H) 。

[0726] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=4.31min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=346/348。

[0727] 化合物25

[0728] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm:7.94 (s,1H) ,7.53 (s,1H) ,7.43 (dd,J= 1.4,5.7Hz,

1H) ,4.36 (q,J=7.2Hz,2H) ,1.57 (s,6H) ,1.46 (t,J=7.1Hz,3H)。

[0729] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=4.64min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=364/366。

[0730] 化合物26

[0731] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm:7.90 (s,2H) ,7.57 (d,J=1.2Hz,1H) ,7.44 (s,1H) ,6.90 (dd,J=1.1,13.3Hz,1H) ,4.34 (q,J=7.2Hz,2H) ,1.56 (s,6H) , 1.44 (t,J=7.1Hz,3H)。

[0732] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=4.13min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=312。

[0733] 化合物27

[0734] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm:8.00 (s,1H) ,7.90 (br.s,2H) ,7.58 (s,1H) , 7.56 (s,1H) ,4.36 (q,J=7.1Hz,2H) ,1.58 (s,6H) ,1.42 (t,J=7.1Hz,3H)。

[0735] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=4.61min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=362。

[0736] 化合物28

[0737] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm:8.05 (d,J=1.5Hz,1H) ,7.98-7.85 (m, 2H) ,7.60 (s,2H) ,4.57 (q,J=7.2Hz,2H) ,1.58 (s,6H) ,1.52 (t,J=7.2Hz,3H)。

[0738] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=3.85min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=319。

[0739] 化合物33(甲酸1.0当量)

[0740] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:d13.22 (s,1H) ,9.51 (s,1H) ,8.26 (s, 1H) ,7.77 (d,J=3.2Hz,1H) ,7.72 (d,J=6.9Hz,1H) ,7.68 (d,J=3.3Hz,1H) , 7.64 (d,J=6.2Hz,1H) ,7.00 (s,1H) ,4.77-4.67 (m,1H) ,3.62 (d,J=12.1Hz,2H) , 3.22-3.12 (m,2H) ,2.88 (s,3H) ,2.29-2.17 (m,4H) ,1.90 (s,3H)。

[0741] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=2.68min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=484/486。

[0742] 化合物34(甲酸1.0当量)

[0743] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:13.23 (s,1H) ,9.51 (br.s,1H) ,8.26 (s, 1H) ,7.73 (d,J=6.6Hz,1H) ,7.69-7.62 (m,2H) ,6.48 (s,1H) ,6.35 (d,J=0.9Hz, 1H) ,4.76-4.67 (m,1H) ,3.63-3.57 (m,1H) ,2.86 (s,3H) ,2.41 (d,J=0.8Hz,3H) , 2.28-2.23 (m,4H) ,1.81 (s,3H)。

[0744] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=2.77min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=482/484。

[0745] 化合物35(甲酸1.0当量)

[0746] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:13.23 (s,1H) ,9.54 (s,1H) ,8.26 (s,1H) ,7.73 (d,J=6.8Hz,1H) ,7.71-7.64 (m,2H) ,6.68 (s,1H) ,4.77-4.68 (m,1H) , 3.62 (d,J=11.5Hz,2H) ,3.19 (br.s,2H) ,2.88 (s,3H) ,2.62 (s,3H) ,2.28-2.20 (m, 4H) ,1.85 (s,3H)。

[0747] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=2.58min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=483/485。

[0748] 化合物36(甲酸0.5当量)

[0749] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:13.18 (br.s,1H) ,8.20 (s,1.5H) ,7.69 (s, 1H) ,7.66-7.64 (m,1H) ,7.63-7.59 (m,1H) ,5.29 (br.s,1H) ,4.42-4.32 (m,1H) ,2.95- 2.87 (m,2H) ,2.25 (s,3H) ,2.21-2.12 (m,2H) ,2.03-1.88 (m,8H) ,1.77-1.66 (m, 4H)。

[0750] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=2.93min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=441/443。

[0751] 化合物37

[0752] LCMS (方法E) :R<sub>t</sub>=2.50min,m/z [M+H]<sup>+</sup>=479/481

[0753] 药理学部分

[0754] 生物分析A

[0755] 重组人类NF- $\kappa$ B诱导性激酶 (NIK/MAP3K14) 活性的抑制

[0756] 分析缓冲液是50mM Tris pH 7.5, 含有1mM EGTA(乙二醇四乙酸)、1mM DTT(二硫苏糖醇)、0.1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.01% Tween 20。在384孔Mesoscale高结合板中进行分析, 这些板已经用髓鞘碱性蛋白(MBP)进行涂布并且用牛血清白蛋白进行阻断, 以防止非特异性蛋白结合。将所测试的所有化合物都溶解于二甲亚砜(DMSO)中, 并且在分析缓冲液中进行进一步稀释。在分析中最终DMSO浓度是1% (v/v)。孵育物由化合物(1%DMSO于对照和空白孔中)、25 $\mu$ M 5'-三磷酸腺苷(ATP)以及10nM NIK/MAP3K14组成, 在空白孔中用缓冲液取代酶。在25℃下进行孵育1小时, 并且接着洗涤, 并且依序用兔抗磷酸化MBP和抗兔Ig Sulfotag 抗体孵育, 随后在一个Mesoscale Discovery上读取结合Sulfotag。将含有空白样品的孔中获得的信号从所有其他孔减去, 并且通过将S形曲线拟合为对照的抑制%相较于Log<sub>10</sub>化合物浓度来测定IC<sub>50</sub>。

[0757] 生物分析A2

[0758] 重组人类NF- $\kappa$ B诱导性激酶 (NIK/MAP3K14) 的自身磷酸化活性的抑制  
**(AlphaScreen®)**

[0759] 使用AlphaScreen® (α筛选) (珀金埃尔默(Perkin Elmer)) 测量 NIK/MAP3K14自身磷酸化活性。将所测试的所有化合物都溶解于二甲亚砜(DMSO)中, 并且在分析缓冲液中进行进一步稀释。在分析中最终DMSO浓度是1% (v/v)。分析缓冲液是50mM Tris pH 7.5, 含有1mM EGTA(乙二醇四乙酸)、1mM DTT(二硫苏糖醇)、0.1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.01% Tween 20。在384孔α板(珀金埃尔默)中进行分析。孵育物由化合物、25 $\mu$ M 5'-三磷酸腺苷(ATP)以及0.2nM NIK/MAP3K14组成。使孵育通过添加加了GST标签的NIK/MAP3K14酶而起始, 在25℃下进行1小时, 并且通过添加含有抗磷酸化IKK Ser176/180抗体的终止缓冲液而终止。添加蛋白A受体和谷胱甘肽供体珠子, 随后使用EnVision® 多标记板读取器(珀金埃尔默)来读数。将含有空白样品的孔中获得的信号从所有其他孔减去, 并且通过将S形曲线拟合为对照的抑制%相较于Log<sub>10</sub>化合物浓度来测定IC<sub>50</sub>。

[0760] 生物分析B

[0761] 化合物对L363细胞中的P-IKK $\alpha$ 水平的作用

[0762] 将所测试的所有化合物都溶解于DMSO中, 并且在培养基中进行进一步稀释。在细胞分析中最终DMSO浓度是1% (v/v)。将人类L363细胞(ATCC)在补充有GlutaMax和10%胎牛血清(PAA)的RPMI 1640培养基中培养。常规地将细胞维持在0.2×10<sup>6</sup>个细胞/ml-1×10<sup>6</sup>个细胞/ml的密度下、在37℃下、在潮湿5%CO<sub>2</sub>氛围中。使细胞一周两次进行传代, 分裂回以获得低密度。将细胞以2×10<sup>6</sup>/ml培养基接种于96孔板(Nunc 167008)中, 体积是75 $\mu$ l/孔, 加25 $\mu$ l 1 $\mu$ g/ml重组人类B细胞活化因子(BAFF/BLyS/TNFSF13B)。将接种的细胞在37℃下在潮湿5%CO<sub>2</sub>氛围中孵育24小时。添加药物和/或溶剂(20 $\mu$ l)到120 $\mu$ l的最终体积。2小时之后, 将处理板从孵育箱移出, 并且通过添加30 $\mu$ l 15×溶解缓冲液接着在板振荡器上在4℃下振荡10分钟来实现细胞溶解。在这一孵育结束时, 将溶解的细胞在4℃下以800×g离心20分钟, 并且通过在抗兔抗体涂布的Mesoscale 板中进行的夹心免疫分析评估溶解物的P-IKK $\alpha$

水平。在一个实验内,每个处理的结果是2个重复孔的平均值。出于初始筛选目的,使用8点稀释曲线(连续1:3稀释)来测试化合物。在每个实验中,使对照(含有MG132和BAFF但不含有测试药物)和空白孵育物(含有MG132和BAFF以及10 $\mu$ M ADS125117,已知给出完全抑制的测试浓度)平行地运行。将空白孵育值从所有对照和样品值减去。为测定IC<sub>50</sub>,将S形曲线拟合为对照P-IKK $\alpha$ 水平的抑制%相较于Log<sub>10</sub>化合物浓度。

[0763] 生物分析C

[0764] 测定对LP-1、L-363以及JJN-3细胞的抗增殖活性

[0765] 将所测试的所有化合物都溶解于DMSO中,并且在培养基中进行进一步稀释。在细胞增殖分析中最终DMSO浓度是0.3% (v/v)。使用CellTiter-Glo 细胞活力分析试剂盒(普洛麦格(Promega))来评估活力。将人类LP-1、L- 363以及JJN-3细胞(DSMZ)在补充有2mM L-谷氨酰胺和10%胎牛血清(PAA)的RPMI 1640培养基中培养。常规地将细胞维持为悬浮细胞、在37°C下、在潮湿5%CO<sub>2</sub>氛围中。使细胞一周两次以0.2×10<sup>6</sup>/ml的接种密度进行传代。将细胞接种于黑色组织培养物处理的96孔板(铂金埃尔默)中。用于涂布的密度在75 $\mu$ l培养基的总体积中在从2,000到6,000个细胞/孔的范围内。在二十四小时之后,添加药物和/或溶剂(25 $\mu$ l)到100 $\mu$ l的最终体积。72小时处理之后,将板从孵育箱移出,并且使其平衡到室温后持续约10分钟。添加100 $\mu$ l CellTiter-Glo试剂到每个孔中,该孔然后被遮盖(铂金埃尔默顶部密封),并且在板振荡器上振荡10分钟。在HTS Topcount(铂金埃尔默)上测量发光。在一个实验内,每个处理的结果是2个重复孔的平均值。出于初始筛选目的,使用9点稀释曲线(连续1:3稀释)来测试化合物。在每个实验中,使对照(不含有药物)和空白孵育物(含有细胞,在化合物添加时读取)平行地运行。将空白值从所有对照和样品值减去。对于每个样品,将细胞生长的平均值(以相对光单位为单位)表示为对照的细胞生长的平均值的百分比。

[0766] 本发明的化合物在以上分析中的数据提供在表14中(表15中的值是关于所有批次化合物的所有测量值的平均值)。

[0767] 表15:

化合物	生物化学 (MSD MBP) IC <sub>50</sub> (nM)	$\alpha$ -筛选 IC <sub>50</sub> (nM)	IKK $\alpha$ 细胞 IC <sub>50</sub> (nM)	JJN-3 EC <sub>50</sub> (nM)	L-363 EC <sub>50</sub> (nM)	LP-1 EC <sub>50</sub> (nM)
[0768]	1	28	22	122	432	245
	2	44	43	87	733	990
	3	71	35	139	1858	3124
	4	581	350	n.c.	n.c.	n.c.
	5	38	25	145	1408	1828
	6	6	66	73	1082	704
	7	11	73	175	1408	1175
	8	13	14	18	218	221
	9	8	43	54	418	332
	10	38	110	111	723	759
	11	16	65	83	394	340
	12	41	65	38	754	700
	13	9	7	16	704	5518
	14	30	28	300	2199	4051
	15	n.c.	71	n.c.	608	265
	16	n.c.	8508	n.c.	n.c.	n.c.
	17	n.c.	183	n.c.	1517	3242
	18	n.c.	33	n.c.	706	1185
	19	n.c.	190	n.c.	811	632
	20	n.c.	21	n.c.	61	43
	21	n.c.	67	n.c.	1093	1932
	22	n.c.	11	32	255	430
	23	n.c.	204	n.c.	2738	5402
	24	n.c.	11	127	734	683
	25	n.c.	86	n.c.	2232	4346
	26	n.c.	51	n.c.	1571	1130
						2212

化合物	生物化学 (MSD MBP) IC <sub>50</sub> (nM)	a-筛选 IC <sub>50</sub> (nM)	IKK $\alpha$ 细胞 IC <sub>50</sub> (nM)	JJN-3 EC <sub>50</sub> (nM)	L-363 EC <sub>50</sub> (nM)	LP-1 EC <sub>50</sub> (nM)
[0769]	27	n.c.	552	n.c.	n.c.	n.c.
	28	n.c.	554	n.c.	n.c.	n.c.
	29	n.c.	50	n.c.	375	176
	30	n.c.	126	n.c.	379	201
	31	n.c.	146	n.c.	606	436
	32	n.c.	76	n.c.	437	310
	33	n.c.	18	n.c.	624	875
	34	n.c.	42	n.c.	1385	1224
	35	n.c.	84	n.c.	1361	1093
	36	n.c.	n.c.	n.c.	1222	845
	37	n.c.	162	n.c.	4467	2884
						2512

[0770] n.c.:未计算

[0771] 预示组合物实例

[0772] 如遍及这些实例中所用的“活性成分”(a.i.)涉及一种具有式(I)的化合物,包括其任何互变异构体或立体异构形式或其药学上可接受的加成盐或溶剂化物;具体涉及所例证的化合物中的任一种。

[0773] 用于本发明的配制品的配方的典型实例如下:

[0774] 1. 片剂

活性成分 5 至 50 mg

磷酸二钙 20 mg

乳糖 30 mg

滑石 10 mg

硬脂酸镁 5 mg

马铃薯淀粉 补足到 200 mg

[0775] [0776] 2. 悬浮液

[0777] 制备一种用于经口给予的水性悬浮液,以使得每毫升含有1到5mg活性成分、50mg羧甲基纤维素钠、1mg苯甲酸钠、500mg山梨糖醇以及水(加到1ml)。

[0778] 3. 可注射剂

[0779] 通过在0.9%NaCl溶液中或在按体积计10%丙二醇的水溶液中搅拌1.5% (重量/体积)的活性成分来制备一种肠胃外组合物。

[0780] 4. 软膏剂

活性成分 5 至 1000 mg  
硬脂醇 3 g  
[0781] 羊毛脂 5 g  
白凡士林 15 g  
水 补足到 100 g

[0782] 在此实例中,活性成分可以被相同量的根据本发明的任何化合物替代,特别是被相同量的任何示例性化合物替代。