



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113906021 A

(43) 申请公布日 2022.01.07

(21) 申请号 202080040455.X

大卫·道格拉斯·曼宁

(22) 申请日 2020.04.15

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(30) 优先权数据

62/834,140 2019.04.15 US

62/861,123 2019.06.13 US

代理人 谭玮

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.30

(51) Int.Cl.

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/028371 2020.04.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/214740 EN 2020.10.22

(71) 申请人 阿里根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 葛拉罕·强森 彼得·可拉布诺

保罗·杰洛德·皮尔森

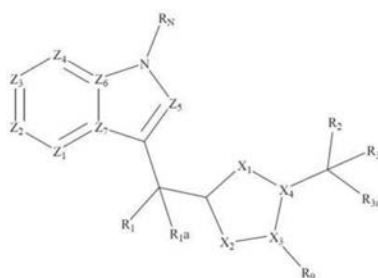
权利要求书25页 说明书133页 附图42页

(54) 发明名称

手性吡啶化合物及其用途

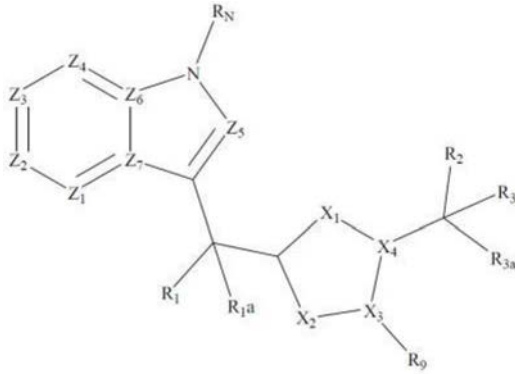
(57) 摘要

本公开内容涉及结构式(2)的吡啶化合物及其药物组合物,以及它们在刺激有此需要的患者的免疫系统及治疗癌症中的用途。



2

1. 结构式2的化合物或其药学上可接受的盐:



结构式 2,

其中:

X_1 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳); X_2 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳); X_3 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳); 且 X_4 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳), 使得 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的至少一个为N, X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的每一个任选地被选择以形成杂环, 其中 X_1 与相邻碳之间、 X_2 与相邻碳之间、 X_1 与 X_4 之间、 X_2 与 X_3 之间及 X_3 与 X_4 之间的键可为单键或双键, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 的化合价由H或 C_1 - C_6 烷基配齐(即环可为芳族的、部分饱和的或饱和的);

Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N;

R_2 为 OR_0 、 $N(R_N)_2$ 或 SR_5 ;

R_0 为H、CN、取代的或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基或羰基氨基, 其中所述烷基、烯基、炔基或烷酰基任选地被O、S或NR(其中NR可为N-C1-C6烷基)间断, 或磷酸部分;

R_5 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;

每个 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;

R_{3a} 选自氢、氘、氰基或C1-C6烷基;

R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1 - C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{10}$ ($n=0$ 至2, R_{10} 直接连接至S), 其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧

基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

R₁及R_{1a}一起形成=NR_b, 其中R_b为H、C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基(-O-烷基)、C₁-C₆酰氧基、氨基或C₁-C₆酰基, R₂优选可为=O, R₃优选可为-OR, 其中R为H或C₁-C₆烷基, 或

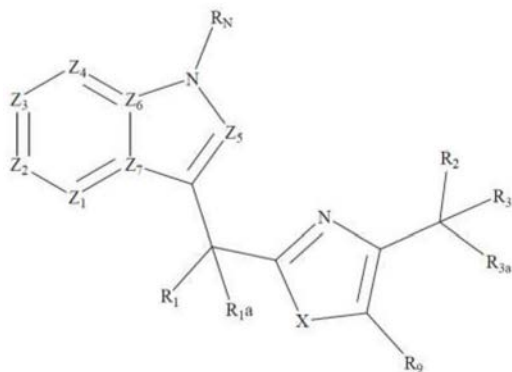
R₁及R_{1a}一起形成=CR_bR_c, 其中R_b及R_c各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, R₂优选可为=O, R₃优选可为-OR, 其中R为H或C₁-C₆烷基, 或

R₁及R_{1a}一起形成=O、=NOR_a或=S, R₂及R₃优选可各自独立地为-OR或-NR_aR_b, 其中R、R_a及R_b各自独立地为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆酰基, 或

R₁及R_{1a}各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₂ (n=0至2, R₁₂直接连接至S), 其中R₁₂选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

其中该化合物在经R₂/R₃/R_{3a}取代的碳上为对映异构纯的; 且任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

2. 结构式2a的化合物或其药学上可接受的盐:



结构式 2a,

其中:

X为O(氧)或S(硫);

Z₁为N或CR₄, Z₂为N或CR₅, Z₃为N或CR₆, Z₄为N或CR₇, Z₅为N或CR₈, Z₆为N或C, Z₇为N或C, 其中Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆及Z₇中不超过两个为N;

R_2 为 OR_0 、 $N(R_N)_2$ 或 SR_5 ;

R_0 为H、CN、取代的或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基或羰基氨基,其中所述烷基、烯基、炔基或烷酰基任选地被O、S或NR(其中NR可为N-C1-C6烷基)间断,或磷酸部分;

R_5 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;

每个 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;及

R_{3a} 选自氢、氘、氰基或C1-C6烷基;

R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1 - C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{10}$ ($n=0$ 至 2 , R_{10} 直接连接至S),其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S),其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$,其中 R_b 为H、 C_1 - C_6 烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1 - C_6 酰氧基、氨基或 C_1 - C_6 酰基, R_2 优选可为=O, R_3 优选可为-OR,其中R为H或 C_1 - C_6 烷基,或

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$,其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, R_2 优选可为=O, R_3 优选可为-OR,其中R为H或 C_1 - C_6 烷基,或

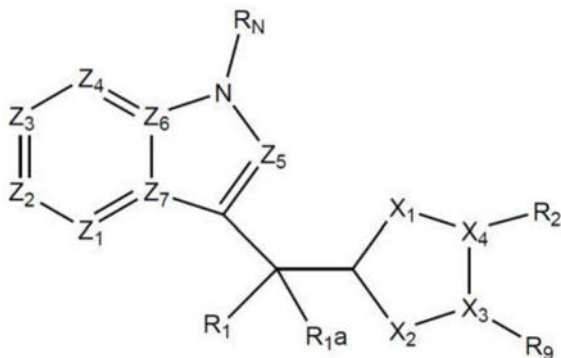
R_1 及 R_{1a} 一起形成=O、 $=NOR_a$ 或=S, R_2 及 R_3 优选可各自独立地为-OR或 $-NR_aR_b$,其中R、 R_a 及 R_b 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 酰基,或

R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{12}$ ($n=0$ 至 2 , R_{12} 直接连接至S),其中 R_{12} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷

氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

其中该化合物在经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上为对映异构纯的；且任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

3. 结构式3的化合物或其药学上可接受的盐：



结构式 3,

其中：

X_1 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)； X_2 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)； X_3 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)；且 X_4 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)，使得 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的至少一个为N， X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的每一个任选地被选择以形成杂环，其中 X_1 与相邻碳之间、 X_2 与相邻碳之间、 X_1 与 X_4 之间、 X_2 与 X_3 之间及 X_3 与 X_4 之间的键可为单键或双键，且 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 的化合价由H或 C_1 - C_6 烷基配齐(即环可为芳族的、部分饱和的或饱和的)；

Z_1 为N或 CR_4 ， Z_2 为N或 CR_5 ， Z_3 为N或 CR_6 ， Z_4 为N或 CR_7 ， Z_5 为N或 CR_8 ， Z_6 为N或C， Z_7 为N或C，其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$ ，其中 R_b 为H、 C_1 - C_6 烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1 - C_6 酰氧基、氨基或 C_1 - C_6 酰基，或

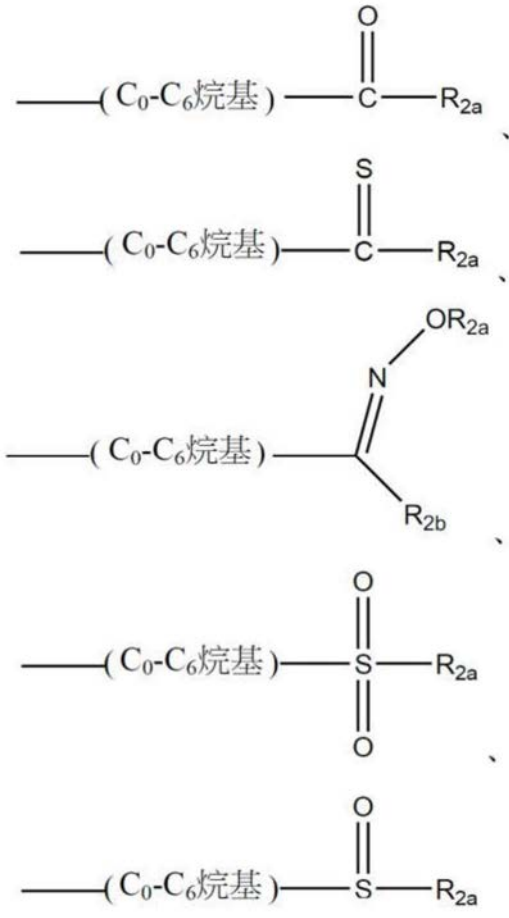
R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$ ，其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基，或

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=O$ 、 $=NOR_a$ 或 $=S$ ，其中 R_a 为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 酰基，或

R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{12}$ ($n=0$ 至 2 ， R_{12} 直接连接至S)，其中 R_{12} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；及

R_2 及 R_9 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、 $-NR_{2a}C(O)OR_{2b}$ 、 $-NR_{2a}C(O)R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2R_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-$

$\text{SO}_2\text{NHCOR}_{2a}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})-\text{SO}_2\text{NHR}_{2a}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})-\text{CONR}_{2a}\text{OR}_{2b}$ 、



氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-\text{S}(0)_n\text{R}_{10}$ ($n=0$ 至 2 , R_{10} 直接连接至 S)，其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基，其中 R_{2a} 及 R_{2b} 各自独立地为 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、烷氧基 ($-\text{O}$ -烷基)、羟基、硫代烷氧基 ($-\text{S}$ -烷基)、氰基 ($-\text{CN}$) 或氨基，其中该化合物在该 R_2 或该 R_9 部分中为对映异构纯的；

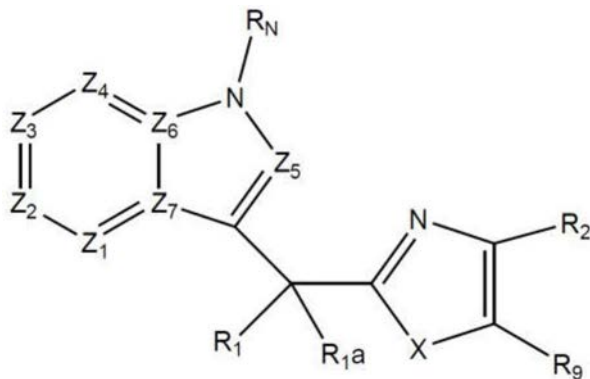
R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-\text{S}(0)_n\text{R}_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至 S)，其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基，其中该化合物在该 R_2 或该 R_9 部分中为对映异构纯的；

代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；
及

任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

4. 结构式3a的化合物或其药学上可接受的盐：



结构式 3a,

其中：

X为O(氧)或S(硫)；

Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

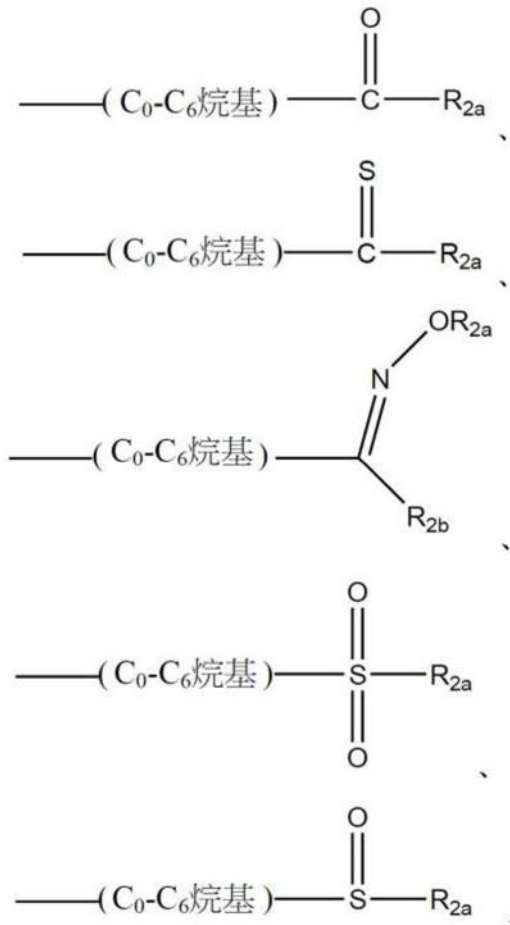
R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$, 其中 R_b 为H、 C_1 - C_6 烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1 - C_6 酰氧基、氨基或 C_1 - C_6 酰基, 或

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$, 其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 或

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=O$ 、 $=NOR_a$ 或 $=S$, 其中 R_a 为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 酰基, 或

R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{12}$ ($n=0$ 至 2 , R_{12} 直接连接至S), 其中 R_{12} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；及

R_2 及 R_9 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、 $-NR_{2a}C(O)OR_{2b}$ 、 $-NR_{2a}C(O)R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2R_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHCOR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONR_{2a}OR_{2b}$ 、



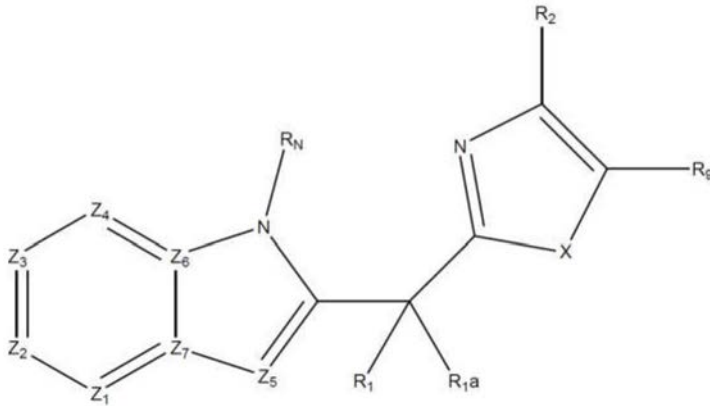
氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀ (n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中R_{2a}及R_{2b}各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 其中该化合物在该R₂或该R₉部分中为对映异构纯的;

R₄、R₅、R₆、R₇及R₈各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；
及

任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

5. 结构式3b的化合物或其药学上可接受的盐：



结构式 3b,

其中：

X为O(氧)或S(硫)；

Z_1 为N或 CR_4 ， Z_2 为N或 CR_5 ， Z_3 为N或 CR_6 ， Z_4 为N或 CR_7 ， Z_5 为N或 CR_8 ， Z_6 为N或C， Z_7 为N或C，其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

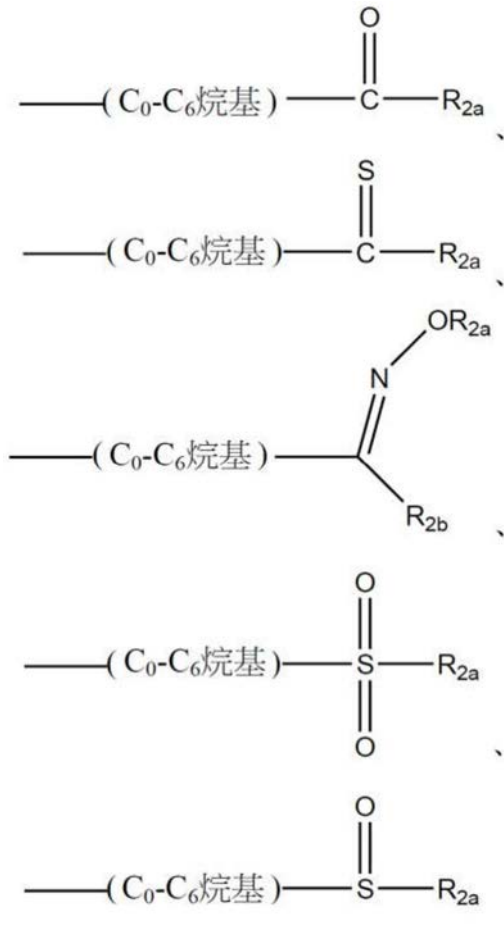
R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$ ，其中 R_b 为H、 C_1 - C_6 烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1 - C_6 酰氧基、氨基或 C_1 - C_6 酰基，或

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$ ，其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基，或

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=O$ 、 $=NOR_a$ 或 $=S$ ，其中 R_a 为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 酰基，或

R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{12}$ ($n=0$ 至 2 ， R_{12} 直接连接至S)，其中 R_{12} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；及

R_2 及 R_9 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、 $-NR_{2a}C(O)OR_{2b}$ 、 $-NR_{2a}C(O)R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2R_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHCOR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONR_{2a}OR_{2b}$ 、



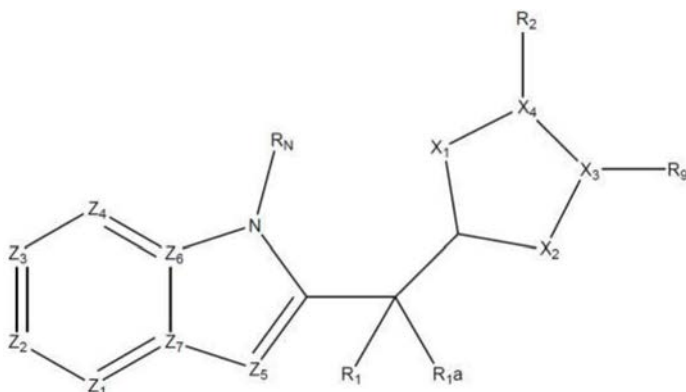
氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀ (n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中R_{2a}及R_{2b}各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 其中该化合物在该R₂或该R₉部分中为对映异构纯的;

R₄、R₅、R₆、R₇及R₈各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；
及

任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

6. 结构式3c的化合物或其药学上可接受的盐：



结构式 3c,

其中：

X_1 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)； X_2 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)； X_3 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)；且 X_4 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)，使得 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的至少一个为N， X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的每一个任选地被选择以形成杂环，其中 X_1 与相邻碳之间、 X_2 与相邻碳之间、 X_1 与 X_4 之间、 X_2 与 X_3 之间及 X_3 与 X_4 之间的键可为单键或双键，且 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 的化合价由H或 C_1 - C_6 烷基配齐(即环可为芳族的、部分饱和的或饱和的)；

Z_1 为N或 CR_4 ， Z_2 为N或 CR_5 ， Z_3 为N或 CR_6 ， Z_4 为N或 CR_7 ， Z_5 为N或 CR_8 ， Z_6 为N或C， Z_7 为N或C，其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

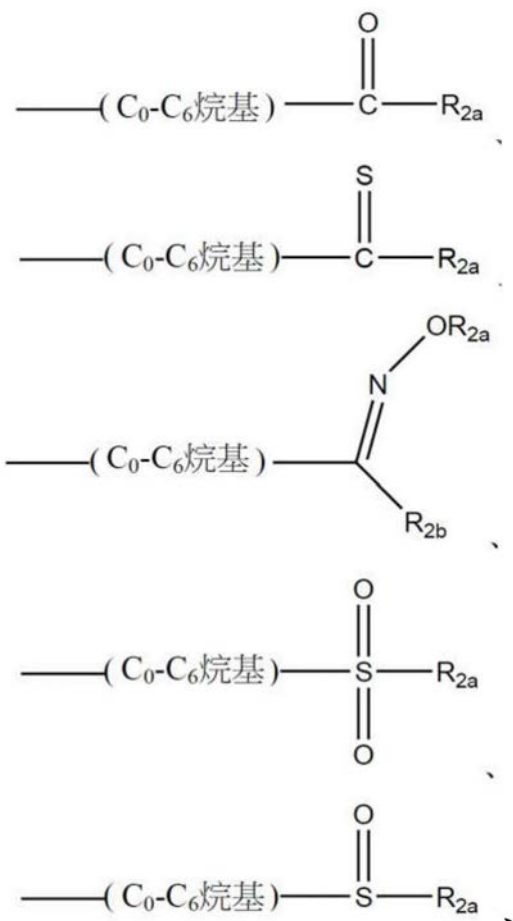
R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$ ，其中 R_b 为H、 C_1 - C_6 烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1 - C_6 酰氧基、氨基或 C_1 - C_6 酰基，或

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$ ，其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基，或

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=O$ 、 $=NOR_a$ 或 $=S$ ，其中 R_a 为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 酰基，或

R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O) $_n$ R $_{12}$ (n=0至2，R $_{12}$ 直接连接至S)，其中R $_{12}$ 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；及

R_2 及 R_9 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、-NR $_{2a}$ C(O)OR $_{2b}$ 、-NR $_{2a}$ C(O)R $_{2b}$ 、-(C $_0$ -C $_6$ 烷基)-CONHSO $_2$ R $_{2a}$ 、-(C $_0$ -C $_6$ 烷基)-CONHSO $_2$ NR $_{2a}$ R $_{2b}$ 、-(C $_0$ -C $_6$ 烷基)-SO $_2$ NHCOR $_{2a}$ 、-(C $_0$ -C $_6$ 烷基)-SO $_2$ NHR $_{2a}$ 、-(C $_0$ -C $_6$ 烷基)-CONR $_{2a}$ OR $_{2b}$ 、



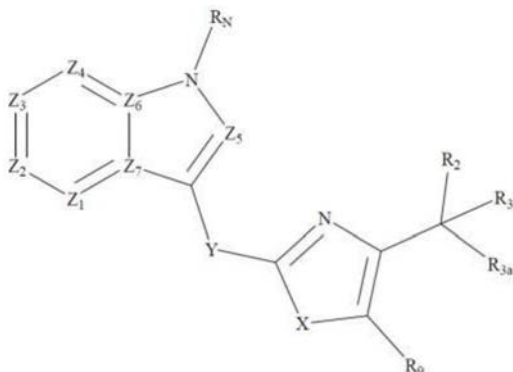
氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀ (n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中R_{2a}及R_{2b}各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 其中该化合物在该R₂或该R₉部分中为对映异构纯的;

R₄、R₅、R₆、R₇及R₈各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；
及

任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

7. 结构式4的化合物或其药学上可接受的盐：

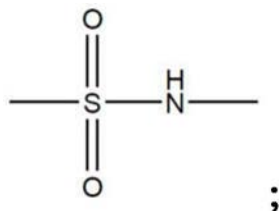


结构式 4,

其中：

X为O(氧)或S(硫)；

Y为键、O(氧)、S(硫)，或



Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_n R_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S), 其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

R_2 为 OR_0 、 $N(R_N)_2$ 或 SR_5 ；

R_0 为H、CN、取代的或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基或羰基氨基，其中所述烷基、烯基、炔基或烷酰基任选地被O、S或NR(其中NR可为N-C1-C6烷基)间断，或磷酸部分；

R_5 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；

每个 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部

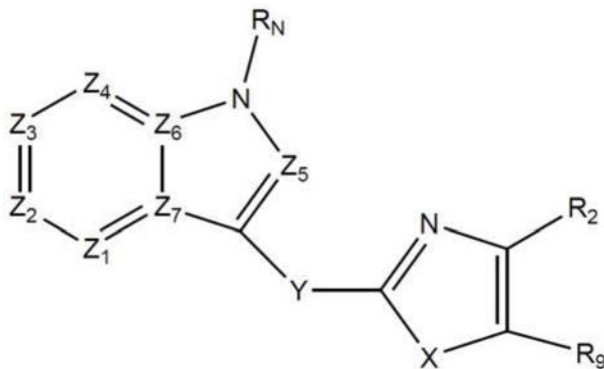
分；

R_{3a} 选自氢、氘、氰基或C1-C6烷基；

R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1-C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_n R_{10}$ ($n=0$ 至2, R_{10} 直接连接至S), 其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基,

其中该化合物在经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上为对映异构纯的；且任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

8. 结构式5的化合物或其药学上可接受的盐：

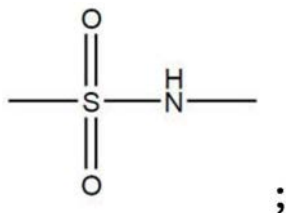


结构式 5,

其中：

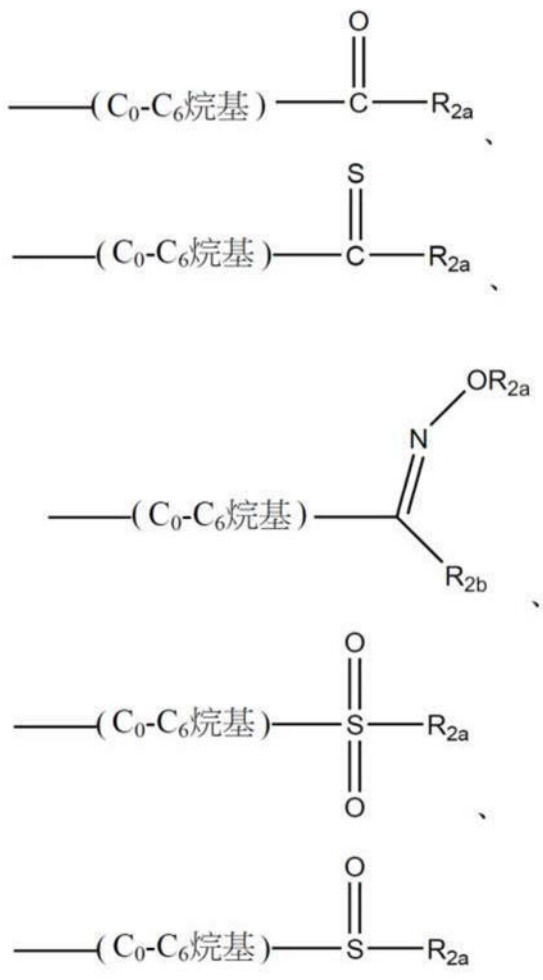
X为O(氧)或S(硫)；

Y为键、O(氧)、S(硫), 或



Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

R_2 及 R_9 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、 $-NR_{2a}C(O)OR_{2b}$ 、 $-NR_{2a}C(O)R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2R_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHCOR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONR_{2a}OR_{2b}$ 、



氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀ (n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中R_{2a}及R_{2b}各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 其中该化合物在所述R₂或R₉部分中为对映异构纯的;

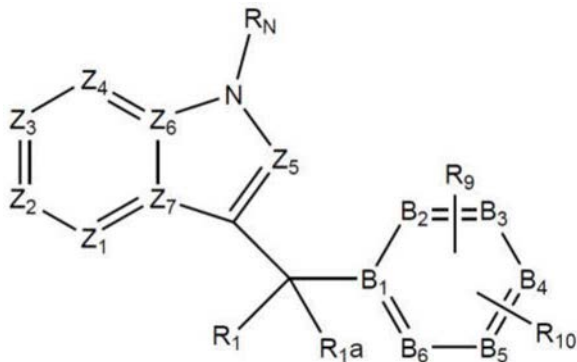
R₄、R₅、R₆、R₇及R₈各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；
及

任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

9. 结构式6的化合物或其药学上可接受的盐：



结构式 6,

其中：

Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$, 其中 R_b 为H、 C_1 - C_6 烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1 - C_6 酰氧基、氨基或 C_1 - C_6 酰基, 或

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$, 其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 或

R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=O$ 、 $=NOR_a$ 或 $=S$, 其中 R_a 为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 酰基, 或

R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{14}$ ($n=0$ 至 2 , R_{14} 直接连接至S), 其中 R_{14} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

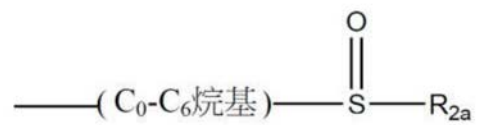
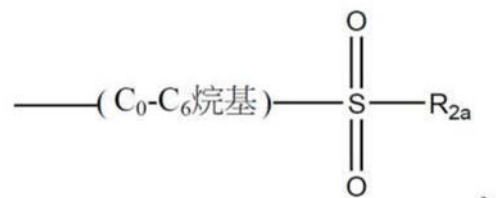
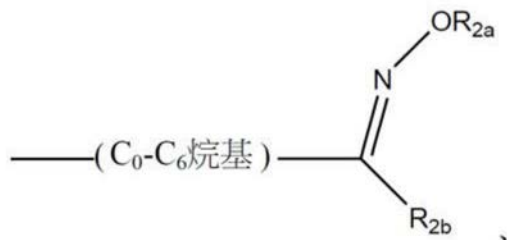
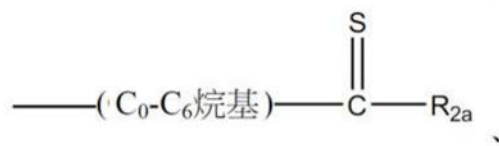
R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S), 其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

代烷基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

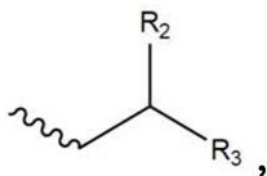
R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；

B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 B_5 及 B_6 各自独立地为C或N；

其数目一起配齐 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 B_5 及 B_6 中的每一个的化合价的 R_9 及 R_{10} 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、 $-NR_{2a}C(O)OR_{2b}$ 、 $-NR_{2a}C(O)R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2R_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHCOR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONR_{2a}OR_{2b}$ 、



氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{12}$ ($n=0$ 至 2 , R_{12} 直接连接至S), 其中 R_{12} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及



其中 R_{2a} 及 R_{2b} 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基；

R_2 及 R_3 各自独立地选自-NR_aR_b(R_a 及 R_b 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 酰基)、氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1 - C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₃(n=0至2, R₁₃直接连接至S), 其中R₁₃选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中该化合物在所述R₉或R₁₀部分为对映异构纯的; 及

任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

10. 如权利要求1至9中任一项的化合物, 其中 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的每一个为氢。

11. 如权利要求1至9中任一项的化合物, 其中 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少一个为F、Cl或Br, 且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。

12. 如权利要求1至9中任一项的化合物, 其中 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少两个独立地为F、Cl或Br, 且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。

13. 如权利要求11或12的化合物, 其中所述F、Cl或Br在吡啶环碳5、6或7上。

14. 如权利要求1至9中任一项的化合物, 其中 R_2 为羟基且 R_3 为烷基、芳基、硝基或氰基。

15. 如权利要求1至9中任一项的化合物, 其中 R_2 为氨基且 R_3 为烷基、芳基、硝基或氰基。

16. 如权利要求1至9中任一项的化合物, 其中 R_2 为甲氧基且 R_3 为烷基、芳基、硝基或氰基。

17. 如权利要求1至9中任一项的化合物, 其中 R_{3a} 为氢。

18. 如权利要求17的化合物, 其中所述氨基为未取代的。

19. 如权利要求1至18中任一项的化合物, 其中 R_9 为氢。

20. 如权利要求1至9中任一项的化合物, 其中 R_2 为酰基、氰基、羟基取代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、芳基或杂芳基。

21. 如权利要求20的化合物, 其中所述芳基为取代的芳基。

22. 如权利要求21的化合物, 其中所述芳基被卤基、氨基、羟基或C1-C6烷基取代。

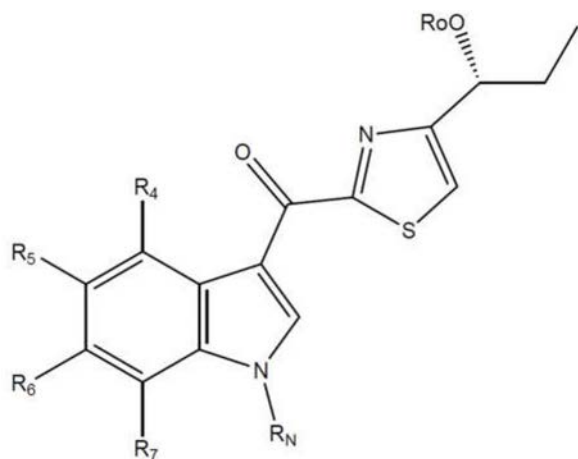
23. 如权利要求22的化合物, 其中该氨基为未取代的氨基。

24. 如权利要求20的化合物, 其中该杂芳基为取代的杂芳基。

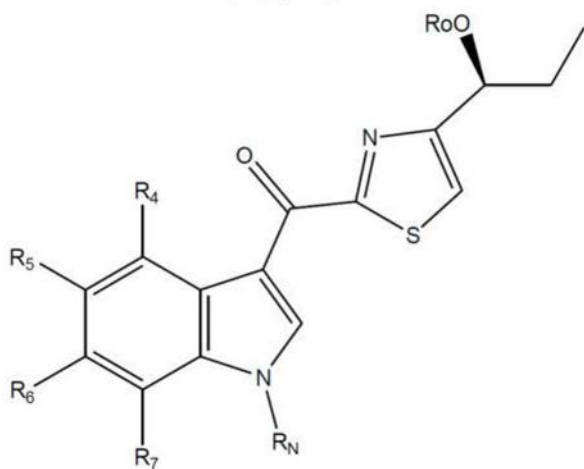
25. 如权利要求24的化合物, 其中该杂芳基被卤基、氨基、羟基或C1-C6烷基取代。

26. 如权利要求25的化合物, 其中该氨基为未取代的氨基。

27. 结构式8a或结构式8b的化合物或其药学上可接受的盐,



结构式 8a

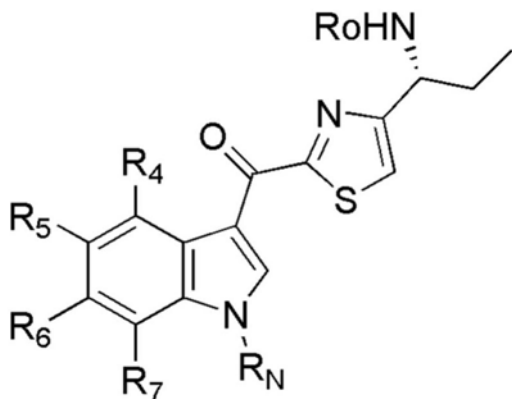


结构式 8b

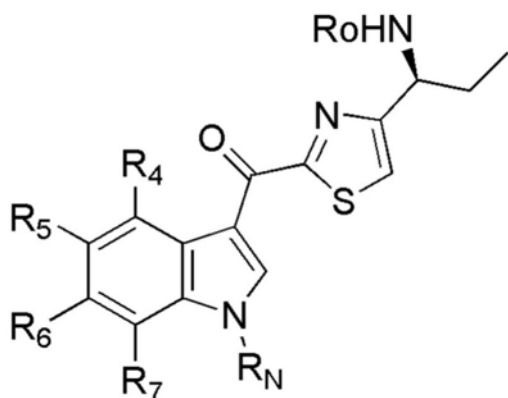
其中 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 各自独立地选自氢和卤基；

R_o 为氢、氘、烷基、芳基或酰基；且 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分。

28. 结构式8c或结构式8d的化合物或其药学上可接受的盐，



结构式 8c



结构式 8d

其中 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 各自独立地选自氢和卤基；

R_0 为氢、氘、烷基、芳基或酰基；且 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分。

29. 如权利要求27或28的化合物，其中 R_0 为H或烷基。

30. 如权利要求27或28的化合物，其中 R_0 为酰基。

31. 如权利要求27或28的化合物，其中 R_0 为取代的或未取代的 C_1 - C_6 酰基，其中所述取代的或未取代的 C_1 - C_6 酰基可为任选地被O、S或NR（其中NR可为N-C1-C6烷基）间断的取代的 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 酰基，其中所述取代基为卤基、羧基、氨基、羟基、烷氧基或磷酸部分。

32. 如权利要求27至31中任一项的化合物，其中 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少一个为F、Cl或Br，且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。

33. 如权利要求27至31中任一项的化合物，其中 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少两个为F、Cl或Br，且 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 中的其他者为氢。

34. 如权利要求27至33中任一项的化合物，其中 R_5 为F，且 R_4 、 R_6 及 R_7 为氢。

35. 如权利要求27至33中任一项的化合物，其中 R_6 为F，且 R_4 、 R_5 及 R_7 为氢。

36. 如权利要求27至33中任一项的化合物，其中 R_7 为F，且 R_4 、 R_5 及 R_6 为氢。

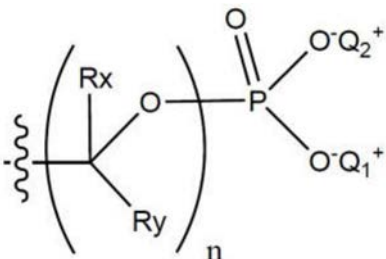
37. 如权利要求27至33中任一项的化合物，其中 R_5 为Cl，且 R_4 、 R_6 及 R_7 为氢。

38. 如权利要求27至33中任一项的化合物，其中 R_6 为Cl，且 R_4 、 R_5 及 R_7 为氢。

39. 如权利要求27至33中任一项的化合物，其中 R_7 为Cl，且 R_4 、 R_5 及 R_6 为氢。

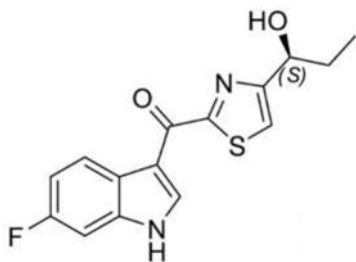
40. 如权利要求27至33中任一项的化合物，其中 R_5 及 R_6 为F，且 R_4 及 R_7 为氢。

41. 如权利要求27至33中任一项的化合物,其中 R_5 及 R_7 为F,且 R_4 及 R_6 为氢。
 42. 如权利要求27至33中任一项的化合物,其中 R_6 及 R_7 为F,且 R_4 及 R_5 为氢。
 43. 如权利要求27至33中任一项的化合物,其中 R_5 及 R_6 为Cl,且 R_4 及 R_7 为氢。
 44. 如权利要求27至33中任一项的化合物,其中 R_5 及 R_7 为Cl,且 R_4 及 R_6 为氢。
 45. 如权利要求27至33中任一项的化合物,其中 R_6 及 R_7 为Cl,且 R_4 及 R_5 为氢。
 46. 如权利要求27至33中任一项的化合物,其中 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的每一个为氢。
 47. 如权利要求1至46中任一项的化合物,其中 R_N 为磷酸部分。
 48. 如权利要求47的化合物,其中所述磷酸部分为芳烷基磷酸盐/酯或具有以下结构



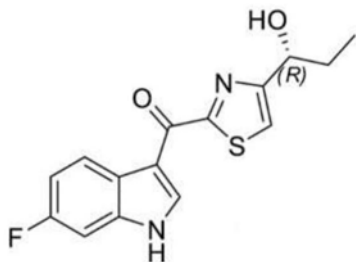
其中 n 可为0、1、2、3、4、5或6, R_x 可为H或C1-C6烷基, R_y 可为H或C1-C6烷基,或 R_x 及 R_y 一起形成C3-C8环烷基,且 Q_1^+ 及 Q_2^+ 可各自独立地为单阳离子或一起可为双阳离子或 Q_1^+ 或 Q_2^+ 中的一个可为C1-C6烷基、苯甲基、烯丙基或 $-(CR_2R_3-O)-R_{23}$,且 R_2 、 R_3 及 R_{23} 中的每一个可独立地为H或C1-C6烷基。

49. 如权利要求48的化合物,其中 n 为0或1。
 50. 如权利要求48的化合物,其中 Q_1^+ 及 Q_2^+ 各自独立地为碱金属。
 51. 如权利要求48的化合物,其中 Q_1^+ 及 Q_2^+ 各自独立地选自锂、钠、钾、铵、烷基铵及磷。
 52. 如权利要求48的化合物,其中 Q_1^+ 及 Q_2^+ 一起选自碱土金属盐。
 53. 如权利要求48的化合物,其中 Q_1^+ 及 Q_2^+ 各自独立地选自锌、钙及镁。
 54. 具有以下结构的化合物



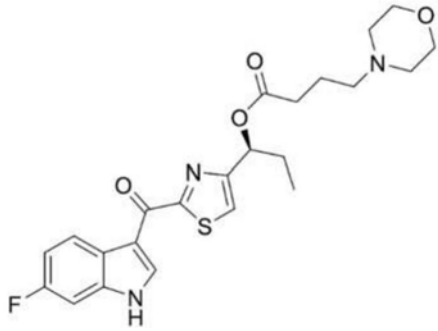
或其药学上可接受的盐。

55. 具有以下结构的化合物



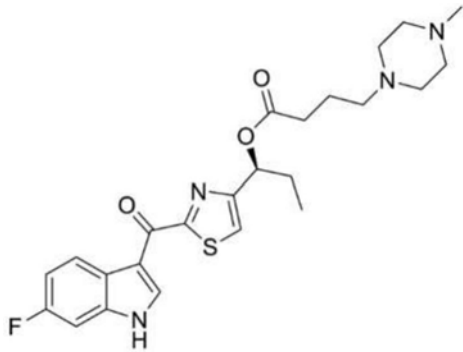
或其药学上可接受的盐。

56. 具有以下结构的化合物



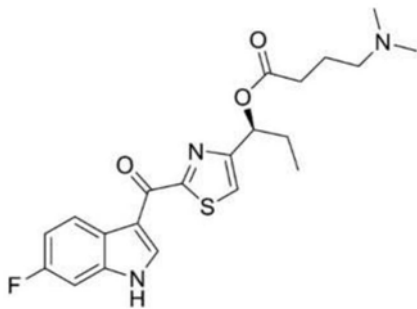
或其对映异构体或药学上可接受的盐。

57. 具有以下结构的化合物



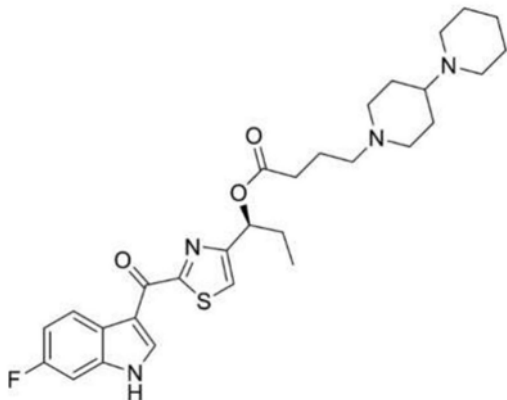
或其对映异构体或药学上可接受的盐。

58. 具有以下结构的化合物



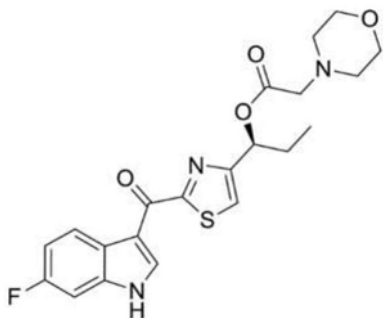
或其对映异构体或药学上可接受的盐。

59. 具有以下结构的化合物



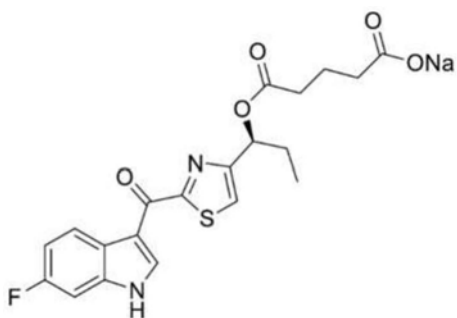
或其对映异构体或药学上可接受的盐。

60. 具有以下结构的化合物



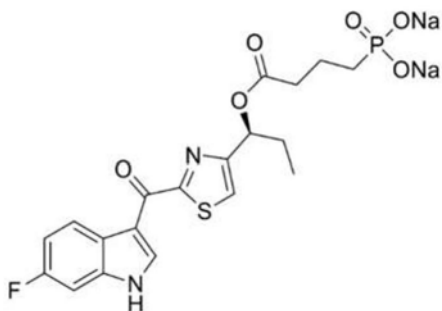
或其对映异构体或药学上可接受的盐。

61. 具有以下结构的化合物



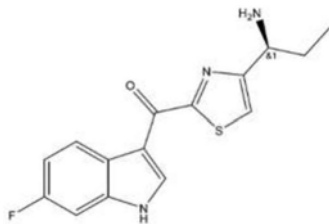
或其对映异构体或药学上可接受的盐。

62. 具有以下结构的化合物



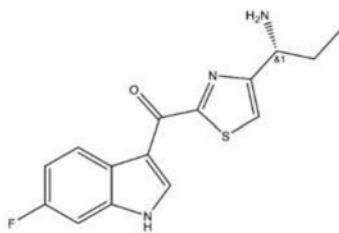
或其对映异构体或药学上可接受的盐。

63. 具有以下结构的化合物



或其对映异构体或药学上可接受的盐。

64. 具有以下结构的化合物



或其对映异构体或药学上可接受的盐。

65. 化合物,其选自表1中所列的化合物中的任一个或其对映异构体或药学上可接受的盐。

66. 药物组合物,其包含如权利要求1至65中任一项的化合物及药学上可接受的载体。

67. 刺激或调节有此需要的患者的免疫系统的方法,其包含向该患者施用治疗有效量的如权利要求1至65中任一项的化合物或如权利要求66的药物组合物。

68. 如权利要求67的方法,其中该化合物降低该患者的IL-21水平。

69. 如权利要求67或68的方法,其中该患者患有癌症。

70. 治疗有此需要的患者的癌症的方法,其包含向该患者施用治疗有效量的如权利要求1至65中任一项的化合物或如权利要求66的药物组合物。

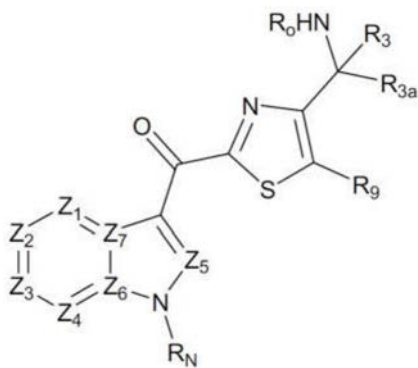
71. 如权利要求70的方法,其中该癌症选自淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫颈癌、乳腺癌、皮肤癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、肾癌、膀胱癌、软组织癌、神经胶质瘤及头颈癌。

72. 如权利要求70或71的方法,其进一步包含向该患者施用另一癌症治疗剂。

73. 如权利要求1至65中任一项的化合物或如权利要求66的药物组合物,其用于在如权利要求67至72中任一项的方法中刺激或调节免疫系统或治疗癌症。

74. 如权利要求1至65中任一项的化合物用于制造用于在如权利要求67至72中任一项的方法中刺激或调节免疫系统或治疗癌症的药剂的用途。

75. 制备结构式9的化合物或其对映异构体、非对映异构体或药学上可接受的盐的方法:



结构式 9

其中:

Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N;

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝

基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S), 其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1-C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{10}$ ($n=0$ 至 2 , R_{10} 直接连接至S), 其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

R_{3a} 选自氢、氘、氰基或C1-C6烷基;

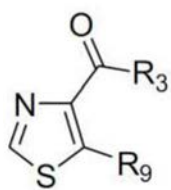
R_0 为氢、氘、烷基、芳基或酰基;

每个 R_n 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;

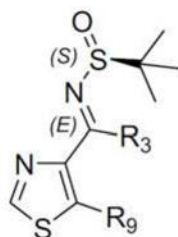
且任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环;

该方法包含:

(i) 使结构式10的化合物与(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在催化剂的存在下接触以得到结构式11的化合物;

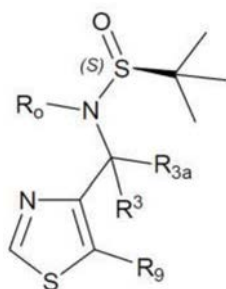


结构式 10



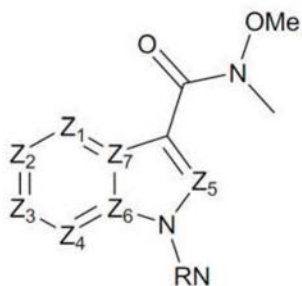
结构式 11

(ii) 使结构式11的化合物与一或多种烷化剂接触以得到结构式12的化合物;

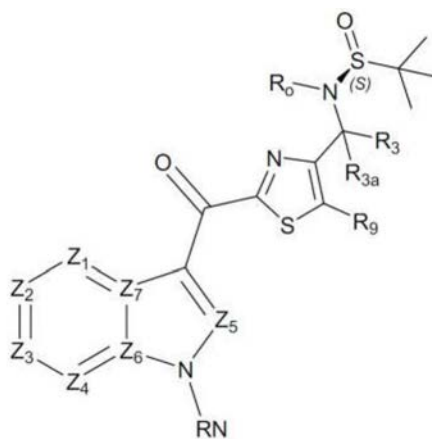


结构式 12

(iii) 使结构式12的化合物与结构式13的化合物在有机锂碱的存在下接触以得到结构式14的化合物；



结构式 13



结构式 14

(iv) 使结构式14的化合物经历酸碱水解以获得结构式9的化合物。

76. 如权利要求75的方法, 其中 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及 R_N 中的每一个为氢。

77. 如权利要求75的方法, 其中 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少一个为F、Cl或Br, 且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。

78. 如权利要求75的方法, 其中 R_0 、 R_3 及 R_{3a} 独立地为H或烷基。

79. 如权利要求75的方法, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 或 Z_7 中的至少一个为N。

80. 如权利要求75的方法, 其中该结构式9的化合物在经 $NHR_0/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上为对映异构纯的。

81. 如权利要求75的方法, 其中 R_3 及 R_{3a} 一起形成三-至十二-元环, 包括环丙基、环丁基、环戊基或环己基环。

82. 如权利要求75的方法, 其中该催化剂为过渡金属烷氧化物。

83. 如权利要求75的方法, 其中该过渡金属烷氧化物为烷氧化钛。

84. 制备(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮的方法, 其包含:

使噻唑-4-甲醛与(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在异丙醇钛的存在下接触以得到(S, E)-2-甲基-N-(噻唑-4-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺;

使(S, E)-2-甲基-N-(噻唑-4-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺与溴化乙基镁接触以得到(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺;

使(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺与6-氟-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯在有机锂碱的存在下接触以得到(S)-N-((S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺; 及

使(S)-N-((S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺经历酸碱水解以获得(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮。

手性吡啶化合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年4月15日提交的美国临时申请62/834,140和2019年6月13日提交的美国临时申请62/861,123的优先权,其公开内容通过引用整体并入本文。

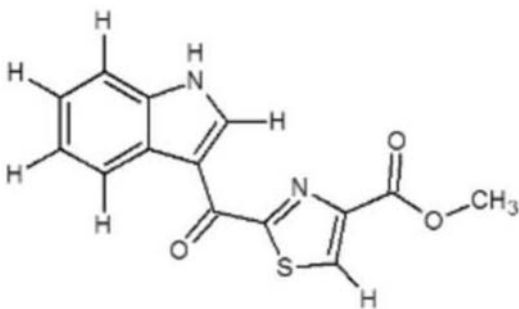
技术领域

[0003] 本公开内容涉及手性吡啶化合物及其在治疗有此需要的患者(诸如患有癌症或需要免疫刺激的患者)中的用途。

背景技术

[0004] 芳烃(Ah)受体(AhR)为配体诱导型转录因子及碱性螺旋-环-螺旋/Per-Arnt-Sim(bHLH/PAS)超家族的成员。在与其配体结合后,AhR介导一系列生物过程,包括细胞分裂、细胞凋亡、细胞分化、脂肪分化、下丘脑作用、血管生成、免疫系统调节、致畸性、致肿瘤性、肿瘤进展、氯痤疮、消瘦、激素系统(例如,雌激素及雄激素)的作用及P450家族的基因表达(Poland等人,Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.22:517-554(1982);Poellinger等人,Food Addit Contam.17(4):261-6(2000);Bock等人,Biochem.Pharmacol.69(10):1403-1408(2005);Stevens等人,Immunology 127(3):299-311(2009);Puga等人,Biochem Pharmacol.69(2):199-207(2005);Safe等人,Int J Oncol.20(6):1123-8(2002);Dietrich等人,Carcinogenesis 31(8):1319-1328(2010);美国专利第7,419,992号)。配体化受体通过自细胞质易位至细胞核中、与另一个名为Ah受体核易位体的因子杂二聚化以及杂二聚体与AhR调控基因的Ah反应元件的结合来参与生物过程,从而使得这些基因的转录增强或抑制。

[0005] AhR能够以不同的亲和力结合几组外源性化学物质或人工配体,包括多环芳族烃(例如,3-甲基胆蒎(3-MC)),及卤化芳族烃(例如,2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英(TCDD))。利用这样的AhR人工配体的研究有助于提高对AhR系统的理解。AhR的内源性或生理学配体已被鉴定为2-(1'H-吡啶-3'-羰基)-噻唑-4-甲酸甲酯(ITE),其具有以下结构:



[0006]

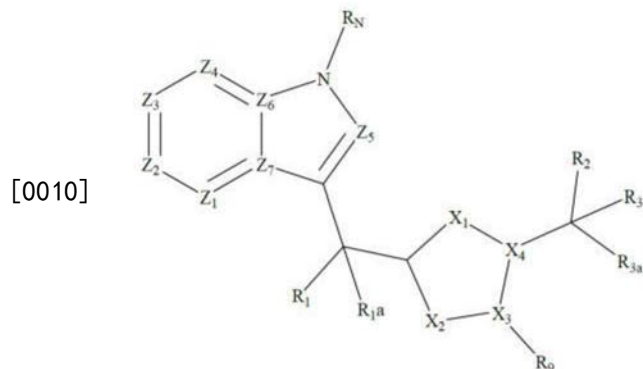
结构式 1.

[0007] 参见例如Song等人,PNAS USA 99(23):14694-9(2002);及美国专利6,916,834。

发明内容

[0008] 本公开内容提供用于调节人类芳烃受体 (AhR) 的活性的吡啶化合物、包含这样的化合物中的一个或多个的药物组合物、这样的化合物及组合物在治疗可受益于 AhR 活性调节的患者的疾病和病症中的用途。

[0009] 本文提供具有式 2 结构的化合物或其药学上可接受的盐：



[0011] **结构式 2,**

[0012] 其中：

[0013] X_1 为 N (氮)、O (氧)、S (硫) 或 C (碳)； X_2 为 N (氮)、O (氧)、S (硫) 或 C (碳)； X_3 为 N (氮)、O (氧)、S (硫) 或 C (碳)；且 X_4 为 N (氮)、O (氧)、S (硫) 或 C (碳)，使得 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的至少一个为 N， X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的每一个任选地被选择以形成杂环，其中 X_1 与相邻碳之间、 X_2 与相邻碳之间、 X_1 与 X_4 之间、 X_2 与 X_3 之间及 X_3 与 X_4 之间的键可为单键或双键，且 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 的化合价由 H 或 C_1 - C_6 烷基配齐 (即环可为芳族的、部分饱和的或饱和的)；

[0014] Z_1 为 N 或 CR_4 ， Z_2 为 N 或 CR_5 ， Z_3 为 N 或 CR_6 ， Z_4 为 N 或 CR_7 ， Z_5 为 N 或 CR_8 ， Z_6 为 N 或 C， Z_7 为 N 或 C，其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为 N；

[0015] R_2 为 OR_0 、 $N(R_N)_2$ 或 SR_S ；

[0016] R_0 为 H、CN、取代的或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基或羰基氨基，其中所述烷基、烯基、炔基或烷酰基任选地被 O、S 或 NR (其中 NR 可为 N-C1-C6 烷基) 间断；或磷酸部分 (phosphate moiety)；

[0017] R_S 为 H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；

[0018] 每个 R_N 为 H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；及

[0019] R_{3a} 选自氢、氘、氰基或 C1-C6 烷基；

[0020] R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1 - C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_n R_{10}$ ($n=0$ 至 2 , R_{10} 直接连接至 S)，其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代

羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0021] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至 S)，其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0022] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$ ，其中 R_b 为 H 、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基 ($-O-$ 烷基)、 C_1-C_6 酰氧基、氨基或 C_1-C_6 酰基， R_2 优选可为 $=O$ ， R_3 优选可为 $-OR$ ，其中 R 为 H 或 C_1-C_6 烷基，或

[0023] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$ ，其中 R_b 及 R_c 各自独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、烷氧基 ($-O-$ 烷基)、硫代烷氧基 ($-S-$ 烷基)、氰基 ($-CN$) 或氨基， R_2 优选可为 $=O$ ， R_3 优选可为 $-OR$ ，其中 R 为 H 或 C_1-C_6 烷基，或

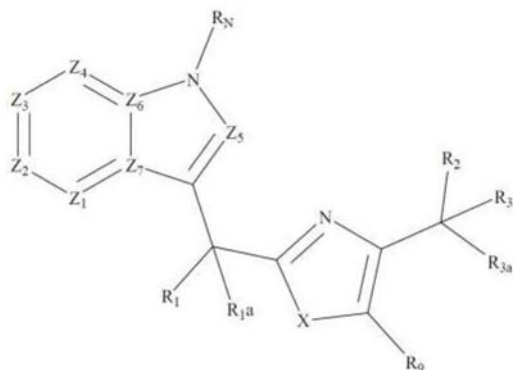
[0024] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=O$ 、 $=NOR_a$ 或 $=S$ ， R_2 及 R_3 优选可各自独立地为 $-OR$ 或 $-NR_aR_b$ ，其中 R 、 R_a 及 R_b 各自独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基，或

[0025] R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{12}$ ($n=0$ 至 2 , R_{12} 直接连接至 S)，其中 R_{12} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0026] 其中化合物在经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上为对映异构纯的，且任选地，相邻 R 基团一起可形成三-至十二-元环。

[0027] 本文还提供具有式2a结构的化合物或其药学上可接受的盐：

[0028]



结构式 2a,

[0029] 其中:

[0030] X为O(氧)或S(硫);

[0031] Z_1 为N或CR₄, Z_2 为N或CR₅, Z_3 为N或CR₆, Z_4 为N或CR₇, Z_5 为N或CR₈, Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N;[0032] R_2 为OR₀、N(R_N)₂或SR₅;[0033] R_0 为H、CN、取代的或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基或羰基氨基, 其中所述烷基、烯基、炔基或烷酰基任选地被O、S或NR(其中NR可为N-C1-C6烷基)间断;或磷酸部分;[0034] R_5 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;[0035] 每个 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;及[0036] R_{3a} 选自氢、氘、氰基或C1-C6烷基;[0037] R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、C₁-C₆酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀(n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;[0038] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁(n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、

卤代硫代烷基基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0039] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$ ，其中 R_b 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1-C_6 酰氧基、氨基或 C_1-C_6 酰基， R_2 优选可为=O， R_3 优选可为-OR，其中R为H或 C_1-C_6 烷基，或

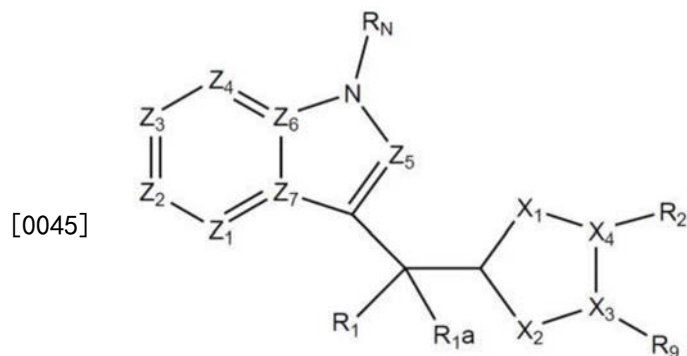
[0040] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$ ，其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基， R_2 优选可为=O， R_3 优选可为-OR，其中R为H或 C_1-C_6 烷基，或

[0041] R_1 及 R_{1a} 一起形成=O、 $=NOR_a$ 或=S， R_2 及 R_3 优选可各自独立地为-OR或 $-NR_aR_b$ ，其中R、 R_a 及 R_b 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基，或

[0042] R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{12}$ ($n=0$ 至 2 ， R_{12} 直接连接至S)，其中 R_{12} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0043] 其中化合物在经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上为对映异构纯的，且任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0044] 本文还提供具有式3结构的化合物或其药学上可接受的盐：



结构式 3，

[0046] 其中：

[0047] X_1 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)； X_2 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)； X_3 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)；且 X_4 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)，使得 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的至少一个为N， X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的每一个任选地被选择以形成杂环，其中 X_1 与相邻碳之间、 X_2 与相邻碳之间、 X_1 与 X_4 之间、 X_2 与 X_3 之间及 X_3 与 X_4 之间的键可为单键或双键，且 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 的化合价由H或 C_1-C_6 烷基配齐(即环可为芳族的、部分饱和的或饱和的)；

[0048] Z_1 为N或 CR_4 ， Z_2 为N或 CR_5 ， Z_3 为N或 CR_6 ， Z_4 为N或 CR_7 ， Z_5 为N或 CR_8 ， Z_6 为N或C， Z_7 为N或C，其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

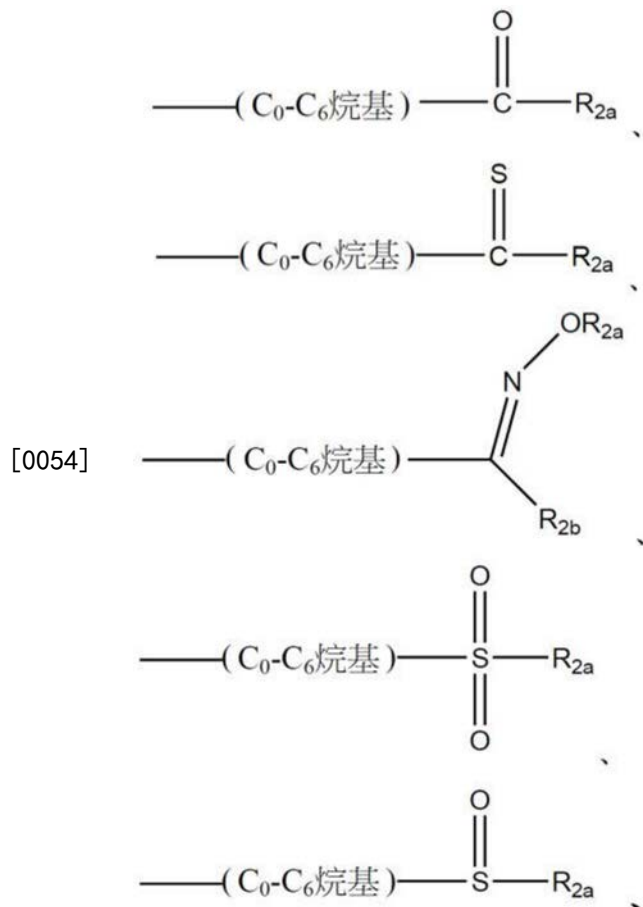
[0049] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$,其中 R_b 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1-C_6 酰氧基、氨基或 C_1-C_6 酰基,或

[0050] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$,其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基,或

[0051] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=O$ 、 $=NOR_a$ 或 $=S$,其中 R_a 为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基,或

[0052] R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{12}$ ($n=0$ 至 2 , R_{12} 直接连接至S),其中 R_{12} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;及

[0053] R_2 及 R_9 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、 $-NR_{2a}C(O)OR_{2b}$ 、 $-NR_{2a}C(O)R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2R_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHCOR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONR_{2a}OR_{2b}$ 、



[0055] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰

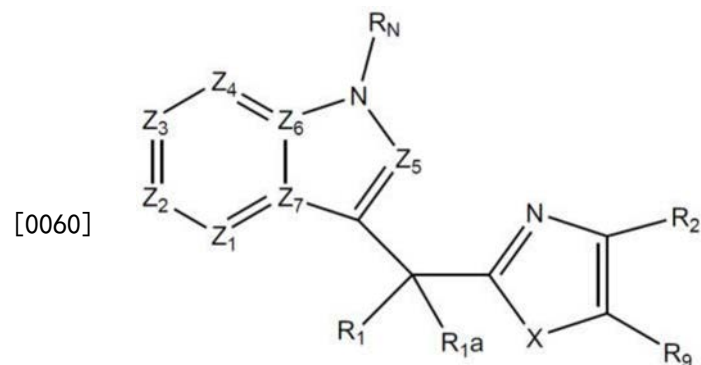
基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀ (n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中R_{2a}及R_{2b}各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 其中该化合物在该R₂或该R₉部分中为对映异构纯的;

[0056] R₄、R₅、R₆、R₇及R₈各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、咪唑基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

[0057] R_N为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分; 及

[0058] 任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0059] 本文进一步提供一种具有式3a结构的化合物或其药学上可接受的盐:



结构式 3a,

[0061] 其中:

[0062] X为O(氧)或S(硫);

[0063] Z₁为N或CR₄, Z₂为N或CR₅, Z₃为N或CR₆, Z₄为N或CR₇, Z₅为N或CR₈, Z₆为N或C, Z₇为N或C, 其中Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆及Z₇中不超过两个为N;

[0064] R₁及R_{1a}一起形成=NR_b, 其中R_b为H、C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基(-O-烷基)、C₁-C₆酰氧基、氨基或C₁-C₆酰基, 或

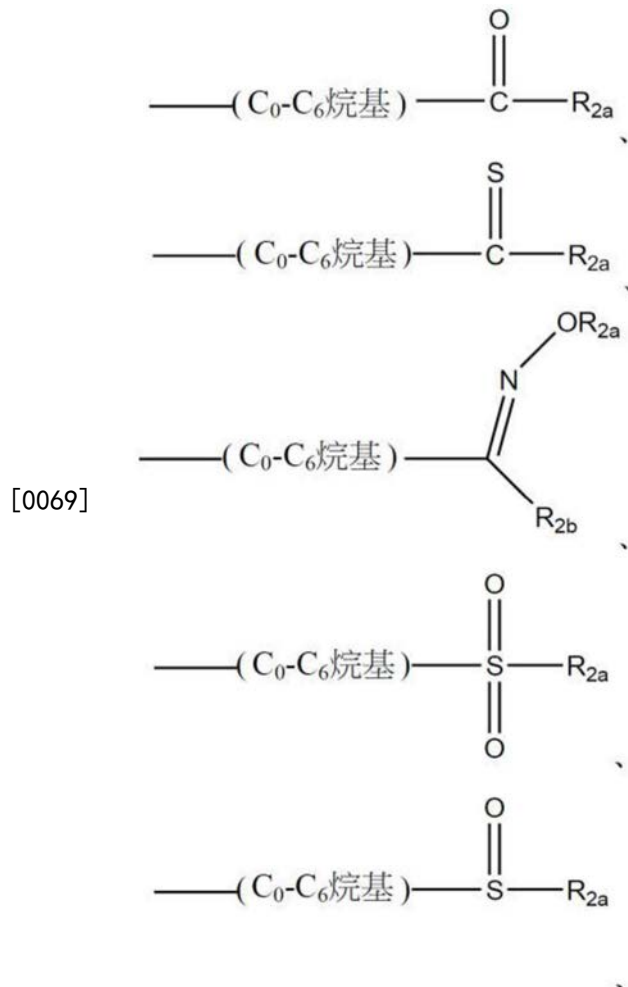
[0065] R₁及R_{1a}一起形成=CR_bR_c, 其中R_b及R_c各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 或

[0066] R₁及R_{1a}一起形成=O、=NOR_a或=S, 其中R_a为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆酰基, 或

[0067] R₁及R_{1a}各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、咪唑基、硝基、烷

基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₂ (n=0至2, R₁₂直接连接至S), 其中R₁₂选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基; 及

[0068] R₂及R₉各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、-NR_{2a}C(O)OR_{2b}、-NR_{2a}C(O)R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂R_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂NR_{2a}R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHCOR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONR_{2a}OR_{2b}、



[0070] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀ (n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫

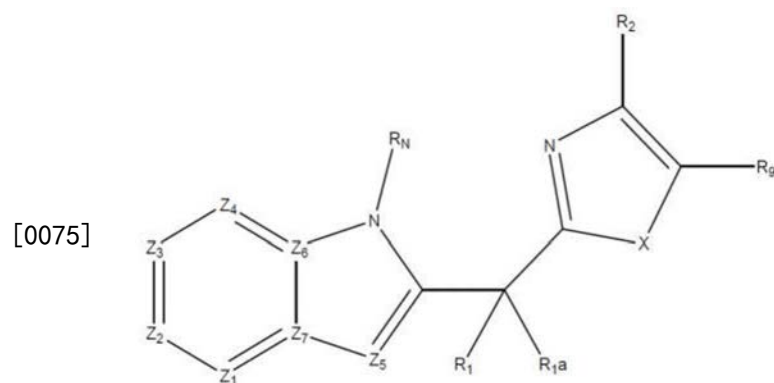
基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基，其中 R_{2a} 及 R_{2b} 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基，其中该化合物在该 R_2 或该 R_9 部分中为对映异构纯的；

[0071] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O) $_n$ R $_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S)，其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0072] R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；及

[0073] 任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0074] 本文进一步提供具有式3b结构的化合物或其药学上可接受的盐：



结构式 3b,

[0076] 其中：

[0077] X为O(氧)或S(硫)；

[0078] Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

[0079] R_1 及 R_{1a} 一起形成= NR_b , 其中 R_b 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1-C_6 酰氧基、氨基或 C_1-C_6 酰基, 或

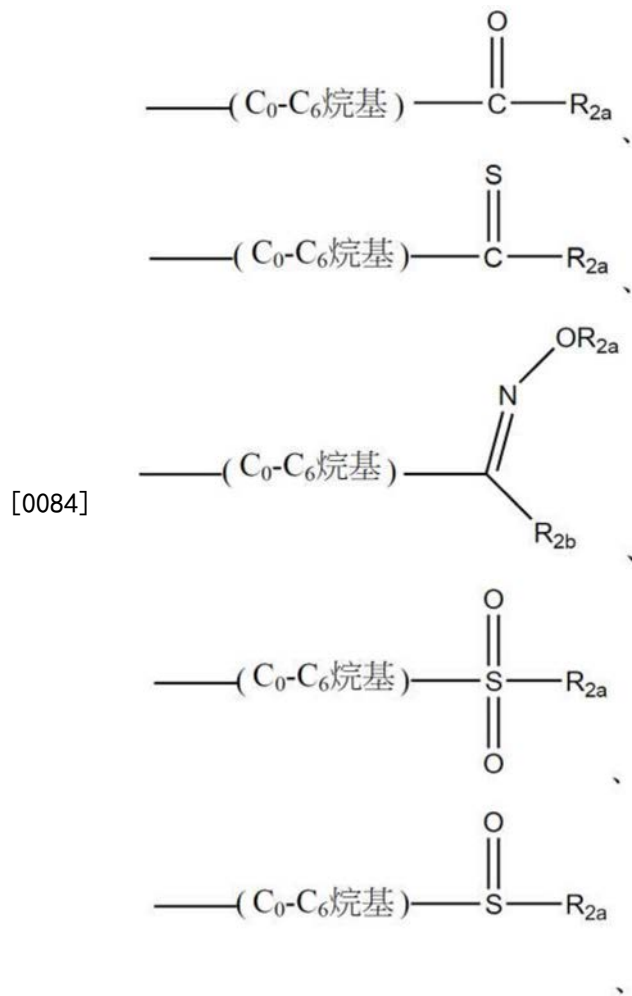
[0080] R_1 及 R_{1a} 一起形成= CR_bR_c , 其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 或

[0081] R_1 及 R_{1a} 一起形成= O 、= NOR_a 或= S , 其中 R_a 为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基, 或

[0082] R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基、

代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₂ (n=0至2, R₁₂直接连接至S), 其中R₁₂选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基; 及

[0083] R₂及R₉各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、-NR_{2a}C(O)OR_{2b}、-NR_{2a}C(O)R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂R_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂NR_{2a}R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHCOR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONR_{2a}OR_{2b}、



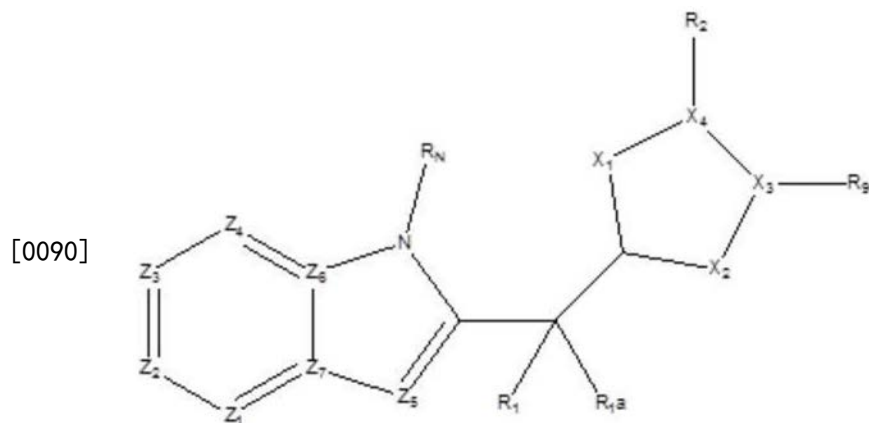
[0085] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀ (n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中R_{2a}及R_{2b}各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 其中该化合物在该R₂或该R₉部分中为对映异构纯的;

[0086] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至 S), 其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

[0087] R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分; 及

[0088] 任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0089] 本文还提供具有式3c结构的化合物或其药学上可接受的盐:



结构式 3c,

[0091] 其中:

[0092] X_1 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳); X_2 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳); X_3 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳); 且 X_4 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳), 使得 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的至少一个为N, X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的每一个任选地被选择以形成杂环, 其中 X_1 与相邻碳之间、 X_2 与相邻碳之间、 X_1 与 X_4 之间、 X_2 与 X_3 之间及 X_3 与 X_4 之间的键可为单键或双键, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 的化合价由H或 C_1-C_6 烷基配齐(即环可为芳族的、部分饱和的或饱和的);

[0093] Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N;

[0094] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$, 其中 R_b 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1-C_6 酰氧基、氨基或 C_1-C_6 酰基, 或

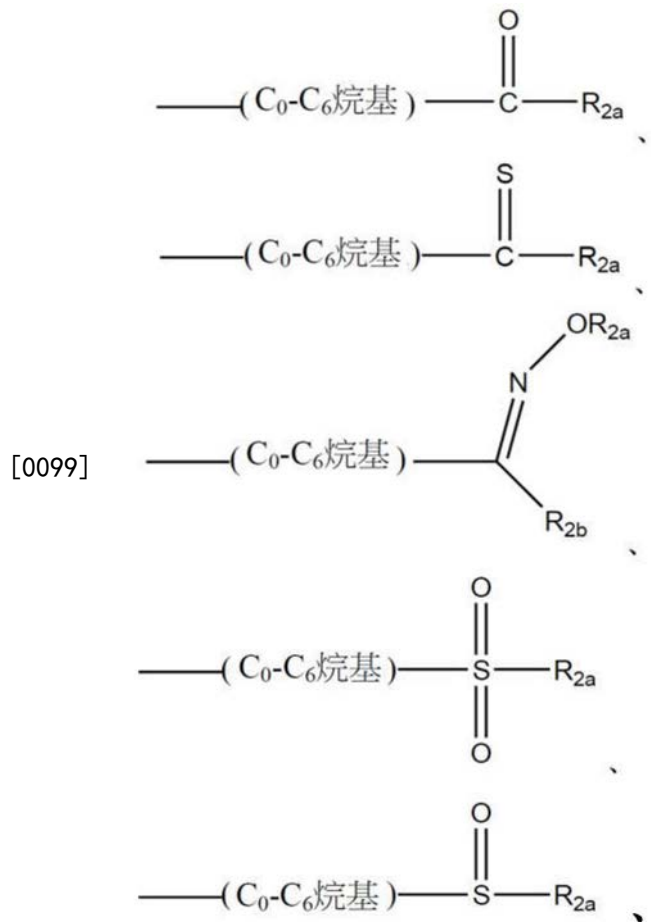
[0095] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$, 其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 或

[0096] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=O$ 、 $=NOR_a$ 或 $=S$, 其中 R_a 为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基, 或

[0097] R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、

卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₂ (n=0至2, R₁₂直接连接至S), 其中R₁₂选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基; 及

[0098] R₂及R₉各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、-NR_{2a}C(O)OR_{2b}、-NR_{2a}C(O)R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂R_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂NR_{2a}R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHCOR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONR_{2a}OR_{2b}、



[0100] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀ (n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中R_{2a}及R_{2b}各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰

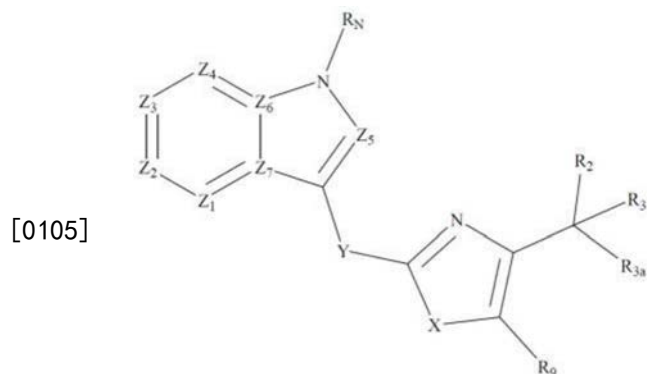
基(-CN)或氨基,其中该化合物在该R₂或该R₉部分中为对映异构纯的;

[0101] R₄、R₅、R₆、R₇及R₈各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁(n=0至2,R₁₁直接连接至S),其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

[0102] R_N为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;及

[0103] 任选地,相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0104] 本文还提供具有式4结构的化合物或其药学上可接受的盐:

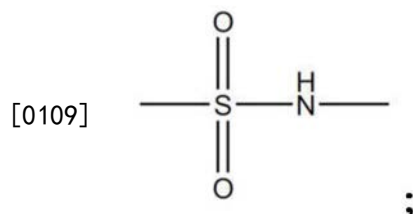


结构式 4,

[0106] 其中:

[0107] X为O(氧)或S(硫);

[0108] Y为键、O(氧)、S(硫),或



[0110] Z₁为N或CR₄,Z₂为N或CR₅,Z₃为N或CR₆,Z₄为N或CR₇,Z₅为N或CR₈,Z₆为N或C,Z₇为N或C,其中Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆及Z₇中不超过两个为N;

[0111] R₄、R₅、R₆、R₇、R₈及R₉各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁(n=0至2,R₁₁直接连接至S),其中R₁₁选自氢、氘、卤

基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0112] R_2 为 OR_0 、 $N(R_N)_2$ 或 SR_5 ；

[0113] R_0 为H、CN、取代的或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基或羰基氨基，其中所述烷基、烯基、炔基或烷酰基任选地被O、S或NR（其中NR可为N-C1-C6烷基）间断；或磷酸部分；

[0114] R_5 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；

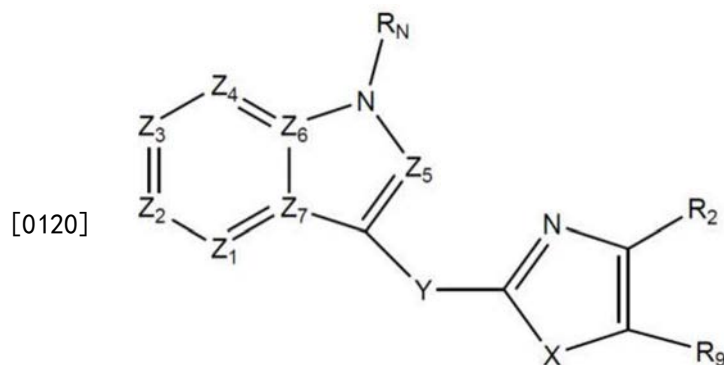
[0115] 每个 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；

[0116] R_{3a} 选自氢、氘、氰基或C1-C6烷基；

[0117] R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1-C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{10}$ （ $n=0$ 至 2 ， R_{10} 直接连接至S），其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0118] 其中该化合物在经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上为对映异构纯的；且任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0119] 本文进一步提供具有式5结构的化合物或其药学上可接受的盐：

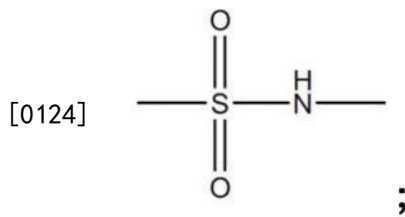


结构式 5,

[0121] 其中：

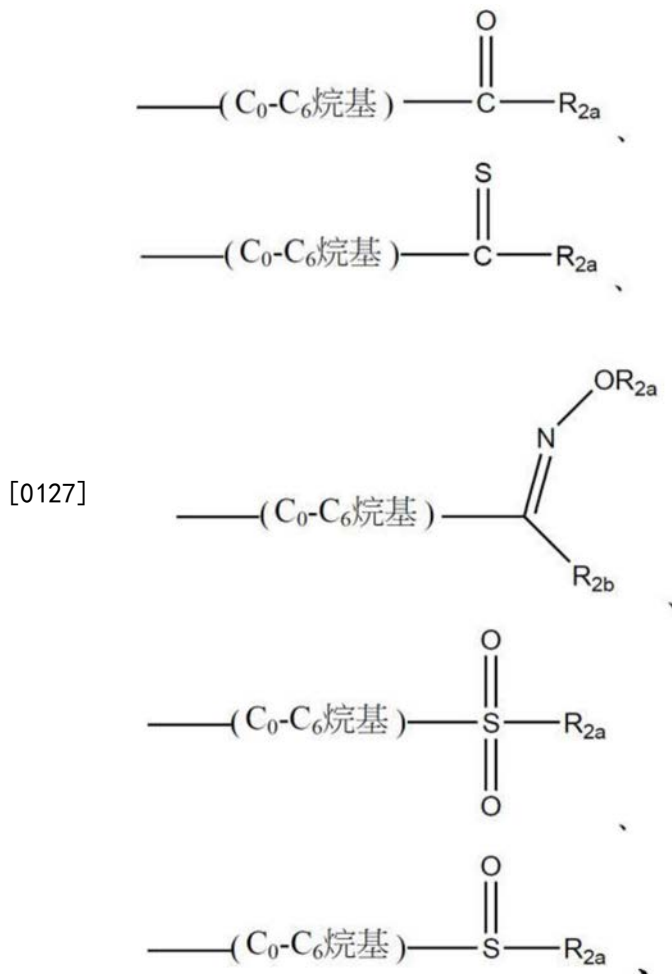
[0122] X为O(氧)或S(硫)；

[0123] Y为键、O(氧)、S(硫)，或



[0125] Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N;

[0126] R_2 及 R_9 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、 $-NR_{2a}C(O)OR_{2b}$ 、 $-NR_{2a}C(O)R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2R_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHCOR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONR_{2a}OR_{2b}$ 、



[0128] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{10}$ ($n=0$ 至 2 , R_{10} 直接连接至S), 其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基,

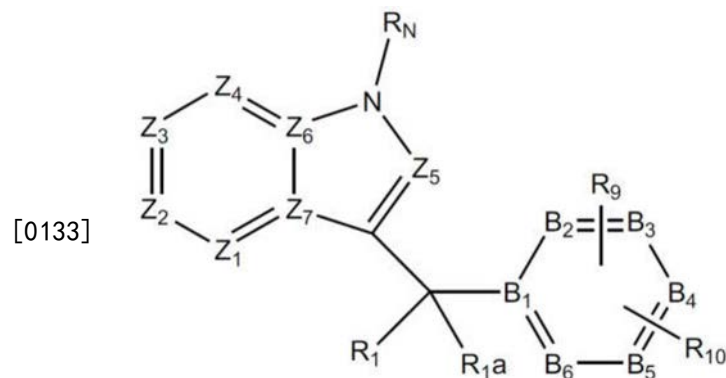
其中 R_{2a} 及 R_{2b} 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基,其中该化合物在该 R_2 或该 R_9 部分中为对映异构纯的;

[0129] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O) $_n$ R $_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S),其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

[0130] R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;及

[0131] 任选地,相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0132] 本文还提供具有式6结构的化合物或其药学上可接受的盐:



结构式 6

[0134] 其中:

[0135] Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C,其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N;

[0136] R_1 及 R_{1a} 一起形成= NR_b ,其中 R_b 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1-C_6 酰氧基、氨基或 C_1-C_6 酰基,或

[0137] R_1 及 R_{1a} 一起形成= CR_bR_c ,其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基,或

[0138] R_1 及 R_{1a} 一起形成= O 、= NOR_a 或= S ,其中 R_a 为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基,或

[0139] R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O) $_n$ R $_{14}$ ($n=0$ 至 2 , R_{14} 直接连接至S),其中 R_{14} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、

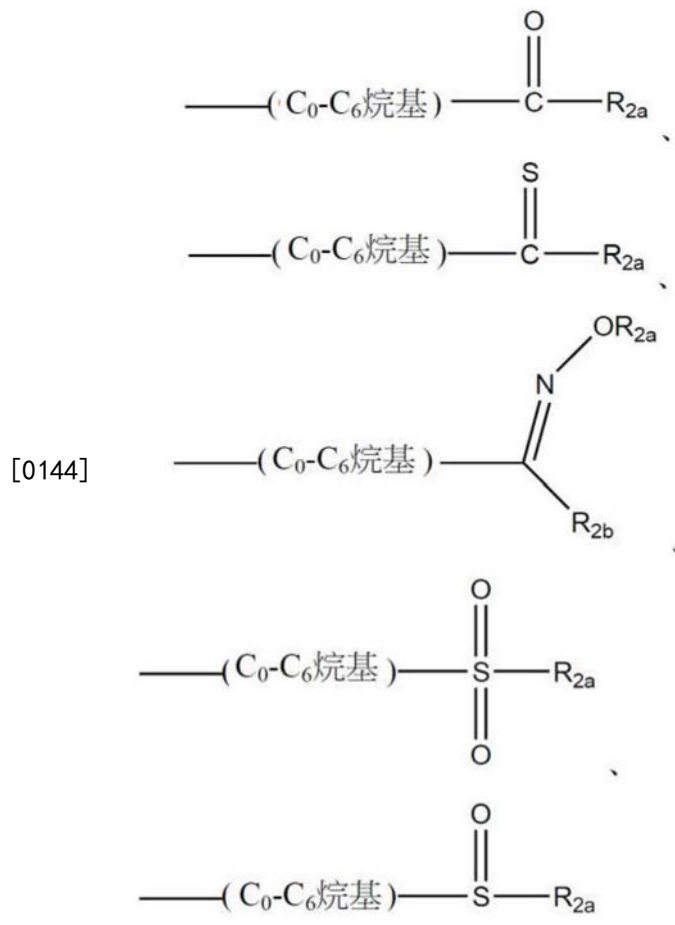
卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0140] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S), 其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

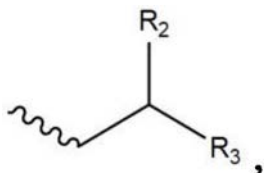
[0141] R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；

[0142] B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 B_5 及 B_6 各自独立地为C或N；

[0143] 其数目一起配齐 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 B_5 及 B_6 中的每一个的化合价的 R_9 及 R_{10} 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、 $-NR_{2a}C(O)OR_{2b}$ 、 $-NR_{2a}C(O)R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2R_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHCOR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONR_{2a}OR_{2b}$ 、



[0145] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{12}$ ($n=0$ 至 2 , R_{12} 直接连接至S), 其中 R_{12} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及



[0146] 其中 R_{2a} 及 R_{2b} 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基,

[0147] R_2 及 R_3 各自独立地选自 $-NR_aR_b$ (R_a 及 R_b 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基)、氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1-C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{13}$ ($n=0$ 至 2 , R_{13} 直接连接至S), 其中 R_{13} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中该化合物在该 R_9 或该 R_{10} 部分为对映异构纯的; 及

[0148] 任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0149] 在式2、2a、3、3a、3b、3c、4、5及6中的每一个中, 在一些实施方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的每一个为氢。在其他实施方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少一个可为F、Cl或Br, 且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。在其他实施方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少两个独立地可为F、Cl或Br, 且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。F、Cl或Br可在吡啶环碳5、6或7处。

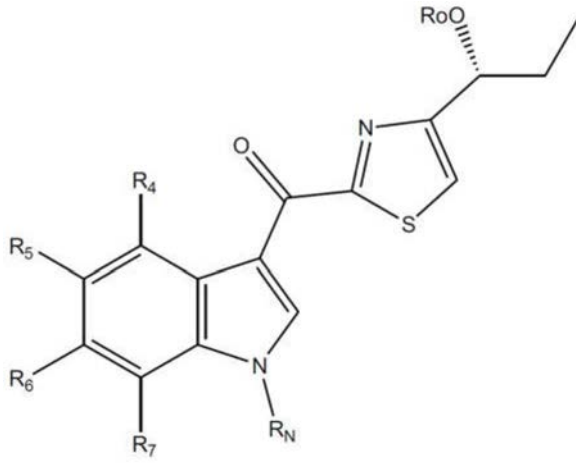
[0150] 在式2a、3、3a、3b、3c、4、5及6中的每一个中, 在某些实施方案中, R_9 可为氢。 R_2 可为酰基、氰基、羟基取代的 C_1-C_6 烷基、氨基取代的 C_1-C_6 烷基、芳基或杂芳基。芳基或杂芳基可为取代的或未取代的。取代的芳基或杂芳基可经卤基、氨基、羟基或 C_1-C_6 烷基取代。氨基可为未取代的。

[0151] 在式2、2a及4中的每一个中, 在某些实施方案中, R_2 可为酯。

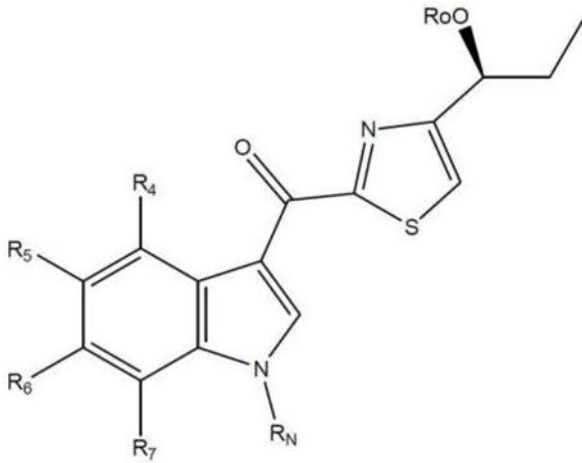
[0152] 在式2、2a及4中的每一个中, 在某些实施方案中, R_2 可为羟基或氨基, 且 R_3 可为烷基、芳基、硝基或氰基。 R_9 可为氢。氨基可为取代的或未取代的。

[0153] 在一些实施方案中, 本发明提供具有式8a、8b、8c或8d结构的化合物或其药学上可接受的盐:

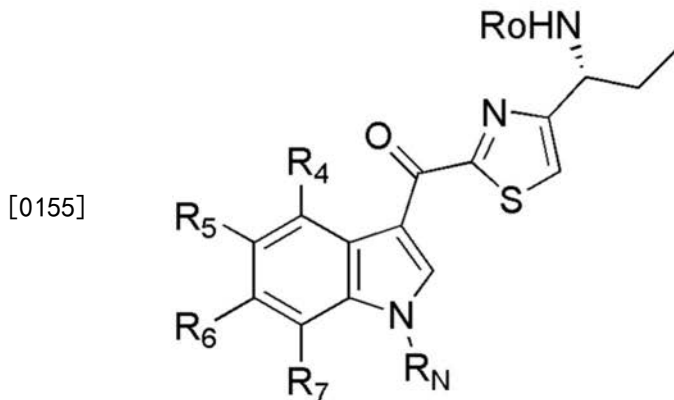
[0154]



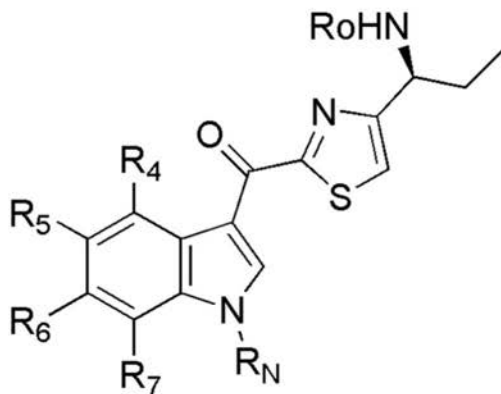
结构式 8a



结构式 8b



结构式 8c



结构式 8d

[0156] 其中：

[0157] R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 各自独立地选自氢和卤基；

[0158] R_0 为氢、氘、烷基、芳基或酰基；及

[0159] R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分。

[0160] 在一个实施方案中， R_0 为H或烷基。在另一实施方案中， R_0 为酰基，例如取代的或未取代的 C_1 - C_6 酰基。取代的或未取代的 C_1 - C_6 酰基可为任选地被O、S或NR(其中NR可为N-C1-C6

烷基)间断的取代的C₂、C₃、C₄、C₅或C₆酰基。取代基可为卤基、羧基、氨基、羟基、烷氧基或磷酸部分(phosphonate moiety)。氨基部分可为二烷氨基部分,例如二甲氨基、吗啉基、哌嗪基或二哌啶基。

[0161] 在结构式8a或8b的化合物的一个实施方案中,R₄、R₅、R₆及R₇中的至少一个为F、Cl或Br,且R₄、R₅、R₆及R₇中的其他者为氢。在另一实施方案中,R₄、R₅、R₆及R₇中的至少两个为F、Cl或Br,且R₄、R₅、R₆及R₇中的其他者为氢。

[0162] 在一个实施方案中,R₅为F,且R₄、R₆及R₇为氢。在另一实施方案中,R₆为F,且R₄、R₅及R₇为氢。在又另一实施方案中,R₇为F,且R₄、R₅及R₆为氢。

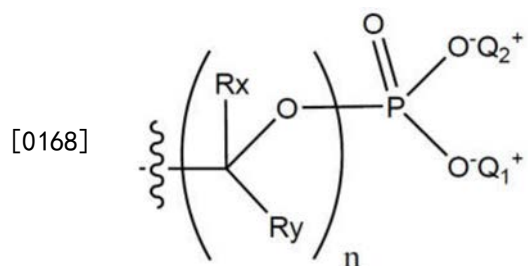
[0163] 在一个实施方案中,R₅为Cl,且R₄、R₆及R₇为氢。在另一实施方案中,R₆为Cl,且R₄、R₅及R₇为氢。在又另一实施方案中,R₇为Cl,且R₄、R₅及R₆为氢。

[0164] 在一个实施方案中,R₅及R₆为F,且R₄及R₇为氢。在另一实施方案中,R₅及R₇为F,且R₄及R₆为氢。在又另一实施方案中,R₆及R₇为F,且R₄及R₅为氢。

[0165] 在一个实施方案中,R₅及R₆为Cl,且R₄及R₇为氢。在另一实施方案中,R₅及R₇为Cl,且R₄及R₆为氢。在又另一实施方案中,R₆及R₇为Cl,且R₄及R₅为氢。

[0166] 在一些实施方案中,R₄、R₅、R₆及R₇中的每一个为氢。

[0167] 在一些实施方案中,R_N可为磷酸部分。磷酸部分可具有以下结构



[0169] 其中n可为0、1、2、3、4、5或6,R_x可为H或C1-C6烷基,R_y可为H或C1-C6烷基,或R_x及R_y一起形成C3-C8环烷基,且Q₁⁺及Q₂⁺可各自独立地为单阳离子或一起可为双阳离子或Q₁⁺或Q₂⁺中的一个可为C1-C6烷基、苯甲基、烯丙基或-(CR₂R₃-O)-R₂₃,且R₂、R₃及R₂₃中的每一个可独立地为H或C1-C6烷基。在某些实施方案中,磷酸部分可为含磷芳烷基,例如苯甲基。

[0170] 在一些实施方案中,n可为0或1。

[0171] 在某些情况下,Q₁⁺及Q₂⁺可各自独立地为碱金属。

[0172] 在某些情况下,Q₁⁺及Q₂⁺可各自独立地选自锂、钠、钾、铵、烷基铵及磷。

[0173] 在某些情况下,Q₁⁺及Q₂⁺一起可选自碱土金属盐。

[0174] 在某些情况下,Q₁⁺及Q₂⁺可各自独立地选自锌、钙及镁。

[0175] 在一些实施方案中,本公开内容提供一种选自表1中的化合物的化合物(ARI-164)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开内容提供一种选自表1中的化合物的化合物(ARI-165)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开内容提供一种选自表1中的化合物的化合物(ARI-186)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开内容提供一种选自表1中的化合物的化合物(ARI-092)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开内容提供一种选自表1中的化合物的化合物(ARI-192)或其对映异构体或药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开内容提供一种选自表1中的化合物的化合物(ARI-193)或其对映异构体或药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开内容提供一种选自

表1中的化合物的化合物 (ARI-196) 或其对映异构体或药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开内容提供一种选自表1中的化合物的化合物 (ARI-197) 或其对映异构体或药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开内容提供一种选自表1中的化合物的化合物 (ARI-198) 或其对映异构体或药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开内容提供一种选自表1中的化合物的化合物 (ARI-199) 或其对映异构体或药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开内容提供一种选自表1中的化合物的化合物 (ARI-205) 或其对映异构体或药学上可接受的盐。

[0176] 本公开内容还提供药物组合物,其包含本文中所描述的化合物及药学上可接受的载体。

[0177] 本公开内容提供刺激有此需要的患者的免疫系统的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文中所描述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,在施用步骤后,患者的选自白细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、淋巴细胞(例如,B淋巴细胞和/或T淋巴细胞)、自然杀伤(NK)细胞、树突状细胞及血小板的细胞的计数增加,或指示受刺激的免疫系统的细胞因子水平增加。在一些实施方案中,化合物降低患者的IL-21水平。在一些实施方案中,患者患有癌症。

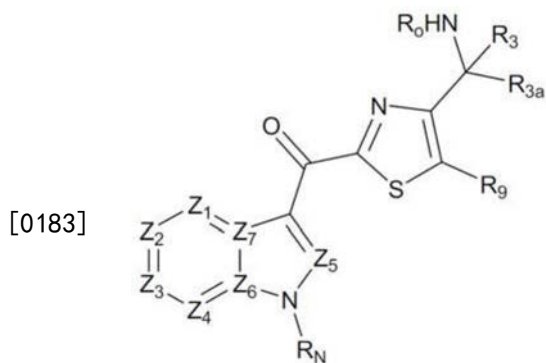
[0178] 本公开内容还提供治疗患者的癌症的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文中所描述的化合物。在一些实施方案中,癌症为血液学恶性肿瘤(hematological malignancy)(例如,淋巴瘤、白血病或骨髓瘤)或实体瘤。在一些实施方案中,癌症可选自弥漫性大B细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia;CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤、幼淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(**Waldenström's** Macroglobulinemia;WM)、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、前列腺癌、卵巢癌、输卵管癌、子宫颈癌、乳腺癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、皮肤癌(例如,黑素瘤)、结直肠癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、肾癌、膀胱癌、软组织癌、神经胶质瘤及头颈癌。在一些实施方案中,所述方法进一步包含向患者施用另一种癌症治疗剂,例如免疫检查点抑制剂(例如,PD-1、PD-L1和/或PD-L2抑制剂)。在一些实施方案中,所述方法进一步包含在患者处于缓解期时施用一或多种维持剂量的化合物。

[0179] 本文还提供本文中所描述的化合物或药物组合物,其用于在本文中所描述的治疗方法中在有此需要的患者中调节或刺激免疫系统(例如,在患有免疫失调或自体免疫疾病,诸如多发性硬化症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎或银屑病的患者中)或治疗癌症。

[0180] 本公开内容进一步提供本文中所描述的化合物的用途,其用于制造用于在本文中所描述的治疗方法中在有此需要的患者中调节或刺激免疫系统或治疗癌症的药剂。

[0181] 本公开内容还提供包含本文中所描述的化合物的制品,包括试剂盒(kit)。

[0182] 本公开内容还提供制备结构式9的化合物或其对映异构体、非对映异构体或药学上可接受的盐的方法:



结构式 9

[0184] 其中：

[0185] Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

[0186] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S), 其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0187] R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1 - C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{10}$ ($n=0$ 至 2 , R_{10} 直接连接至S), 其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0188] R_{3a} 选自氢、氘、氰基或 C_1 - C_6 烷基；

[0189] R_0 为氢、氘、烷基、芳基或酰基；

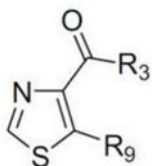
[0190] 每个 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；

[0191] 且任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环；

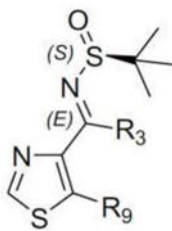
[0192] 该方法包含：

[0193] (i) 使结构式10的化合物与(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在催化剂的存在下接触以得到结构式11的化合物；

[0194]



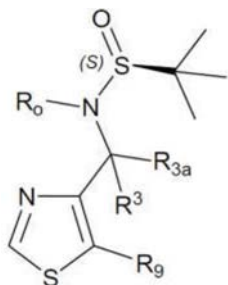
结构式 10



结构式 11

[0195] (ii) 使结构式11的化合物与一或多种烷化剂接触以得到结构式12的化合物；

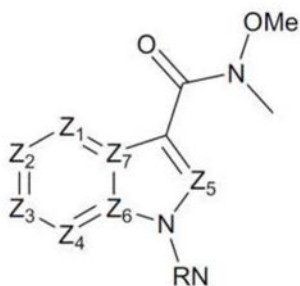
[0196]



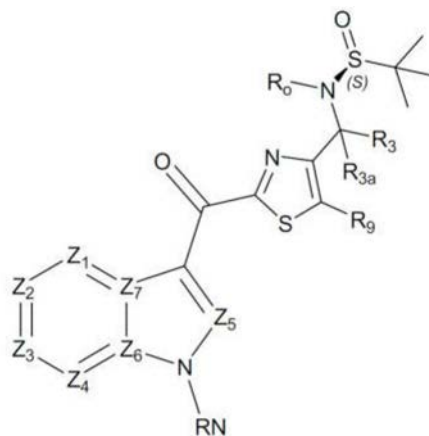
结构式 12

[0197] (iii) 使结构式12的化合物与结构式13的化合物在有机锂碱的存在下接触以得到结构式14的化合物；

[0198]



结构式 13



结构式 14

[0199] (iv) 使结构式14的化合物经历酸碱水解以获得结构式9的化合物。

[0200] 在一些实施方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及 R_N 中的每一个为氢。

[0201] 在一些实施方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少一个为F、Cl或Br, 且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。

[0202] 在一些实施方案中, R_0 、 R_3 及 R_{3a} 独立地为H或烷基。

[0203] 在一些实施方案中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 或 Z_7 中的至少一个为N。

[0204] 在一些实施方案中, 结构式9的化合物在经 NHR_0 / R_3 / R_{3a} 取代的碳上为对映异构纯的。

[0205] 在一些实施方案中, R_3 及 R_{3a} 一起形成三-至十二-元环, 包括环丙基、环丁基、环戊基或环己基环。

- [0206] 在一些实施方案中,催化剂为过渡金属烷氧化物。
- [0207] 在特定实施方案中,过渡金属烷氧化物为烷氧化钛。
- [0208] 本公开内容还提供制备(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮的方法,其包含:
- [0209] 使噻唑-4-甲醛与(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在异丙醇钛的存在下接触以得到(S,E)-2-甲基-N-(噻唑-4-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺;
- [0210] 使(S,E)-2-甲基-N-(噻唑-4-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺与溴化乙基镁接触以得到(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺;
- [0211] 使(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺与6-氟-3-(甲氧基(甲基)氨基酰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯在有机锂碱的存在下接触以得到(S)-N-((S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-基)噻唑-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺;及
- [0212] 使(S)-N-((S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-基)噻唑-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺经历酸碱水解以获得(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮。

附图说明

- [0213] 图1显示了根据实施例1的ARI-164和ARI-165的合成方案。
- [0214] 图2显示了根据实施例2的ARI-164和ARI-165的合成方案。
- [0215] 图3显示了根据实施例3的ARI-092和ARI-094的合成方案。
- [0216] 图4显示了根据实施例4的ARI-164和ARI-165的手性合成方案。
- [0217] 图5显示了根据实施例5的PTC17341-138和PTC17341-139的合成方案。
- [0218] 图6显示了根据实施例6的PTC17341-133A和PTC17341-133B的合成方案。
- [0219] 图7A显示了根据实施例9至13的化合物ARI-196、ARI-197、ARI-198、ARI-199和ARI-205的合成方案。
- [0220] 图7B显示了根据实施例14的化合物ARI-192的合成方案。
- [0221] 图7C显示了根据实施例15的化合物ARI-193的合成方案。
- [0222] 图8显示了根据实施例16的化合物ARI-075的合成方案。
- [0223] 图9显示了根据实施例18的化合物ARI-209的合成方案。
- [0224] 图10显示了根据实施例20的化合物ARI-215的合成方案。
- [0225] 图11显示了根据实施例22的化合物ARI-221的合成方案。
- [0226] 图12显示了根据实施例23的化合物ARI-225的合成方案。
- [0227] 图13显示了根据实施例24的化合物ARI-226的合成方案。
- [0228] 图14显示了根据实施例25的化合物ARI-217的合成方案。
- [0229] 图15A显示了根据实施例26的化合物ARI-186的合成方案。
- [0230] 图15B显示了根据实施例27的化合物ARI-232的合成方案。
- [0231] 图15C显示了根据实施例28的化合物ARI-233的合成方案。
- [0232] 图15D显示了根据实施例29的化合物ARI-234的合成方案。
- [0233] 图15E显示了根据实施例30的化合物ARI-235的合成方案。
- [0234] 图15F显示了根据实施例31的化合物ARI-236的合成方案。

[0235] 图16A为显示了在Ba1b/C小鼠中IV施用5mg/kg后,ARI-186的平均血浆浓度-时间概况的曲线。

[0236] 图16B和图16C为显示在Ba1b/C小鼠中PO施用10mg/kg或40mg/kg后,ARI-186的平均血浆浓度-时间概况的曲线。

[0237] 图16D为显示在Ba1b/C小鼠中IP施用40mg/kg后,ARI-186的平均血浆浓度-时间概况的曲线。

[0238] 图17A和图17B为显示在SD大鼠中PO施用10mg/kg后,分别在第1天和第5天ARI-186的个体血浆浓度-时间概况的曲线。

[0239] 图18A和图18B为显示在SD大鼠中PO施用10mg/kg后,分别在第1天和第5天ARI-224的个体血浆浓度-时间概况的曲线。

[0240] 图19A和B为显示在SD大鼠中PO施用10mg/kg后,分别在第1天和第5天ARI-226的个体血浆浓度-时间概况的曲线。

[0241] 图20A和图20B为比较ARI-143、ARI-164和ARI-165在EMT-6同基因型小鼠肿瘤模型中的肿瘤抑制活性的曲线。

[0242] 图20C为比较ARI-164 (80mpk) 和ARI-186 (20mpk) 在Pan02同基因型小鼠肿瘤模型中的肿瘤抑制活性的曲线。

[0243] 图21A至图21G为比较ARI-164、抗PD-1和其组合在4T-1、A20、EMT-6、Pan02、H22、LL/2和MC38同基因型小鼠肿瘤模型中的肿瘤抑制活性的曲线。

[0244] 发明详述

[0245] 除非另外明确定义,否则本文中所使用的所有技术及科学术语与本发明所属领域普通技术人员常用的术语相同。

[0246] 下文所描述的部分可为取代的或未取代的。“取代的”是指用一或多个额外的R基团,诸如氘、卤素、烷基、卤代烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基、三氟甲基、酰氧基、羟基、羟基烷基、巯基、羧基、氰基、酰基、芳氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、氨基、氨基烷基、烷基氨基、二烷基氨基、吗啉基、哌啶子基、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、硝基、膦、次膦酸酯、膦酸酯、硫酸酯(sulfato)、=O、=S或其他R基团置换分子或R基团的氢原子。除非另外指示,否则任选地取代的基团可在基团的各个可取代位置处具有取代基。本文涵盖的取代基的组合优选为引起形成稳定(例如,在不存在水分或其他化学反应条件的情况下在40°C或更低的温度下保持一周或更长时间时基本上不改变)或化学上可行的化合物的这样的取代基组合。

[0247] “羟基”、“硫醇”、“氰基”、“硝基”和“甲酰基”分别是指-OH、-SH、-CN、-NO₂和-CHO。

[0248] “酰氧基”是指RC(=O)O-基团,其中R为如本文中所描述的烷基、环烷基、芳基、杂烷基、杂芳基或杂环烷基。在一些实施方案中,其为C₁-C₄酰氧基,其是指酰氧基的烷基、环烷基、芳基、杂烷基、杂芳基或杂环烷基部分的链或环原子加上酰基的羰基碳的总数,即其他环或链原子加上羰基的总数。若R基团为杂芳基或杂环烷基,则杂环或链原子构成链或环原子的总数。

[0249] “烷基”是指1-18、1-16、1-12、1-10,优选1-8,更优选1-6个未取代的或取代的氢饱和和碳的基团,其以直链、分支链或环状方式连接,包括直链、分支链及环状连接的组合。非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和戊基。

[0250] “环烷基”是指含有碳和氢的单环或多环非芳族基团,且可为饱和或部分不饱和的。环烷基包括具有3至10个环原子的基团(例如, C_3-C_{10} 环烷基)。不论何时出现在本文中时,诸如“3至10”的数值范围是指给定范围内的各整数;例如,“3至10个碳原子”指环烷基可由3个碳环原子、4个碳环原子、5个碳环原子等至多且包括10个碳环原子组成。在一些实施方案中,其为 C_3-C_8 环烷基。在一些实施方案中,其为 C_3-C_5 环烷基。环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基和降冰片基(norbornyl)。术语“环烷基”还指螺环系,其中环烷基环共享一个碳原子。

[0251] “杂环烷基”是指包含二至十二个环碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子的3-至18-元非芳族环(例如, C_3-C_{18} 杂环烷基)基团。不论何时出现在本文中时,诸如“3至18”的数值范围是指给定范围内的各整数;例如,“3至18个环原子”指杂环烷基可由3个环原子、4个环原子等至多且包括18个环原子组成。在一些实施方案中,其为 C_5-C_{10} 杂环烷基。在一些实施方案中,其为 C_4-C_{10} 杂环烷基。在一些实施方案中,其为 C_3-C_{10} 杂环烷基。杂环烷基可为单环、二环、三环或四环环系,其可包括稠合或桥接环系。杂环烷基中的杂原子可任选地被氧化。一或多个氮原子若存在,则可任选地被季铵化。杂环烷基可为部分或完全饱和的。杂环烷基可通过任何环原子连接至分子的其余部分。此类杂环烷基的实例包括(但不限于)6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶、二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、噻吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基及1,1-二氧代-硫代吗啉基。在一些实施方案中,杂环烷基为吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噁唑基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉及苯并噁嗪基,优选为二氢噁唑基及四氢呋喃基。

[0252] “卤基”是指卤素原子氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)中的任一个。此类卤基的特定实例为氟。

[0253] “卤代烷基”是指经一或多个卤基取代的烷基。

[0254] “烯基”是指含有2-18、2-16、2-12、2-10,例如,2-8(例如,2-6)个碳的未取代的或取代的烃的基团,其为直链、分支链、环状或其组合,具有至少一个碳-碳双键。

[0255] “卤代烯基”是指经一或多个卤基取代的烯基。

[0256] “炔基”是指含有2-18、2-16、2-12、2-10,例如,2-8(例如,2-6)个碳的未取代的或取代的烃的基团,其为直链、分支链、环状或其组合,具有至少一个碳-碳三键。

[0257] “卤代炔基”是指经一或多个卤基取代的炔基。

[0258] “氨基保护基”是指意欲保护氨基在合成规程中不发生不期望的反应并随后可被移除以显露出胺的基团。常用的氨基保护基公开于Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, New York, N.Y., (第3版, 1999)中。氨基保护基包括酰基,诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、特戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基及其类似基团;磺酰基,诸如苯磺酰

基、对甲苯磺酰基及其类似基团；烷氧基-羰基或芳氧基-羰基（其与受保护的胺形成尿烷），诸如苯甲氧基羰基（Cbz）、对氯苯甲氧基羰基、对甲氧基苯甲氧基羰基、对硝基苯甲氧基羰基、2-硝基苯甲氧基羰基、对溴苯甲氧基羰基、3,4-二甲氧基苯甲氧基羰基、3,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、2,4-二甲氧基苯甲氧基羰基、4-甲氧基苯甲氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苯甲氧基羰基、1-（对联苯基）-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苯甲氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、叔丁氧基羰基（Boc）、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基（Alloc）、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基（Teoc）、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基（Fmoc）、环戊氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基及其类似基团；芳烷基，诸如苯甲基、三苯基甲基、苯甲氧基甲基及其类似基团；及甲硅烷基，诸如三甲基甲硅烷基及其类似基团。氨基保护基还包括环状氨基保护基，诸如邻苯二甲酰基及二硫代琥珀酰亚胺基，其将氨基氮并入杂环中。通常，氨基保护基包括甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基、叔丁基乙酰基、苯磺酰基、Alloc、Teoc、苯甲基、Fmoc、Boc及Cbz。

[0259] “氨基”是指未取代的氨基和取代的氨基，例如伯胺、仲胺、叔胺和季胺。具体地，“氨基”是指-NR_aR_b，其中均直接连接至N的R_a和R_b可独立地选自氢、氘、卤基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基、氮保护基、-(CO)-烷基、-(CO)-O-烷基或-S(O)_nR_c（n=0至2，R_c直接连接至S），其中R_c独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基或卤代硫代羰基硫基。

[0260] “芳基”是指C₆-C₁₄芳族烃。例如，芳基可为苯基、萘基或苄基。

[0261] “杂芳基”是指具有一或多个杂原子（诸如N、O或S）的C₆-C₁₄芳族烃。杂芳基可为取代的或未取代的。杂芳基的实例包括（但不限于）氮杂吡基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并噁二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚二烯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基（benzophenanthrofuranyl）、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噁吩基、苯并噁吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、噻吩基、环戊二烯并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊二烯并[4,5]噁吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]噻吩基、5,6-二氢苯并[h]噻吩基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚三烯并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噁吩基、呋喃基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛间四烯并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛间四烯并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛间四烯并[d]吡啶基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、异噻吩基、5,8-亚甲基-5,6,7,8-四氢喹啉基、萘基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧代氮杂吡基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]噻吩基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪

基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噻吡喃基(thiapyranyl)、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl))。在一些实施方案中,杂芳基可为二噻嗪基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、异喹啉基、异噻唑基、噁二唑基(例如,(1,3,4)-噁二唑基或(1,2,4)-噁二唑基)、噁唑基、吡嗪基、吡唑基(pyrazolyl)、吡唑基(pyrazyl)、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidinyl)、嘧啶基(pyrimidyl)、吡咯基、喹啉基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三嗪基、(1,2,3)-三唑基、(1,2,4)-三唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、5-氨基-1,2,4-噁二唑基、5-氨基-1,3,4-噁二唑基、5-氨基-1,3,4-噁二唑基、3-甲基-1,2,4-噁二唑基、5-甲基-1,2,4-噁二唑基、5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑基、5-(甲基氨基)-1,2,4-噁二唑基、5-(氨基甲基)-1,2,4-噁二唑基、5-(氨基甲基)-1,3,4-噁二唑基、5-氨基-4-氰基噁唑基、5,6-二氯-1H-吡唑基、5,6-二氟-1H-吡唑基、5-氯-1H-吡唑基、5,6-二溴-1H-吡唑基、5-氟-1H-吡唑基、5-甲氧基-1H-吡唑基、7-氟-1H-吡唑基、6-氰基-1H-吡唑基、5-氰基-1H-吡唑基、4-氟-1H-吡唑基、5,6-二氟-1H-吡唑基、6-氟-1H-吡唑基或5,7-二氟-1h-吡唑基。

[0262] 杂芳基上的取代基可为烷基(例如,C1-C6烷基)、氨基、氰基、卤基(例如,氟、溴和氯)、烷基氨基(例如,C1-C6烷基氨基)、亚甲基氨基、硝基或羟基。杂芳基可具有两个、三个或四个取代基。

[0263] “碳环”是指C₆-C₁₄环烃。例如,芳基可为苯基、萘基或茚基。

[0264] “杂环”是指具有一或多个杂原子(诸如N、O或S)的C₆-C₁₄环烃。

[0265] “烷氧基”是指与氧原子连接的烷基(-O-烷基)。

[0266] “卤代烷氧基”是指与氧原子连接的卤代烷基(-O-卤代烷基)。

[0267] “硫代烷氧基”是指与硫原子连接的烷基(-S-烷基)。

[0268] “卤代硫代烷氧基”是指与硫原子连接的卤代烷基(-S-卤代烷基)。

[0269] “羰基”是指-(CO)-,其中(CO)指示氧利用双键与碳连接。

[0270] “烷酰基”或“酰基”是指与羰基连接的烷基[-(CO)-烷基]。

[0271] “卤代烷酰基”或“卤代酰基”是指与羰基连接的卤代烷基[-(CO)-卤代烷基]。

[0272] “硫代羰基”是指-(CS)-,其中(CS)指示硫利用双键与碳连接。

[0273] “硫代烷酰基(或硫代酰基)”是指与硫代羰基连接的烷基[-(CS)-烷基]。

[0274] “卤代硫代烷酰基”或“卤基硫代酰基”是指与硫代羰基连接的卤代烷基[-(CS)-卤代烷基]。

[0275] “羰基氧基”是指与氧原子连接的烷酰基(或酰基)[-O-(CO)-烷基]。

[0276] “卤代羰基氧基”是指与氧原子连接的卤代烷酰基(或卤代酰基)[-O-(CO)-卤代烷基]。

[0277] “羰基硫基”是指与硫原子连接的烷酰基(或酰基)[-S-(CO)-烷基]。

[0278] “卤代羰基硫基”是指与硫原子连接的卤代烷酰基(或卤代酰基)[-S-(CO)-卤代烷

基]。

[0279] “硫代羰基氧基”是指与氧原子连接的硫代烷酰基(或硫代酰基)[-O-(CS)-烷基]。

[0280] “卤代硫代羰基氧基”是指与氧原子连接的卤代硫代烷酰基(或卤硫代酰基)[-O-(CS)-卤代烷基]。

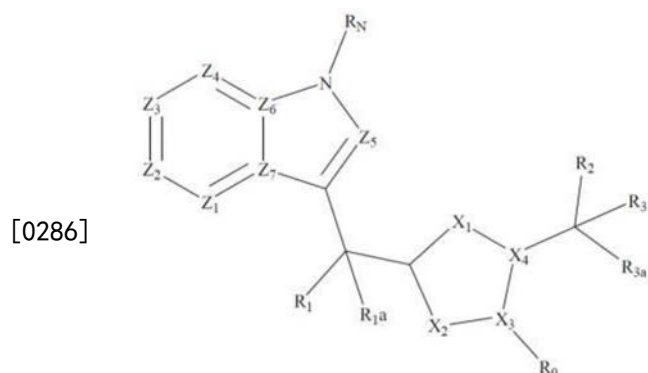
[0281] “硫代羰基硫基”是指与硫原子连接的硫代烷酰基(或硫代酰基)[-S-(CS)-烷基]。

[0282] “卤代硫代羰基硫基”是指与硫原子连接的卤代硫代烷酰基(或卤硫代酰基)[-S-(CS)-卤代烷基]。

[0283] 吡啶化合物

[0284] 本公开内容的一个方面涉及可调节人类芳烃受体(AhR)的吡啶化合物。这样的化合物与AhR特异性结合。在不希望受理论束缚的情况下,预期由本发明化合物中的一个结合的AhR在受体的免疫刺激活性方面被激动。

[0285] 在一些实施方案中,所属化合物具有式2结构或其药学上可接受的盐:



结构式 2,

[0287] 其中:

[0288] X_1 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳); X_2 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳); X_3 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳);且 X_4 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳),使得 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的至少一个为N, X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的每一个任选地被选择以形成杂环,其中 X_1 与相邻碳之间、 X_2 与相邻碳之间、 X_1 与 X_4 之间、 X_2 与 X_3 之间及 X_3 与 X_4 之间的键可为单键或双键,且 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 的化合价由H或 C_1 - C_6 烷基配齐(即环可为芳族的、部分饱和的或饱和的);

[0289] Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C,其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N;

[0290] R_2 为 OR_0 、 $N(R_N)_2$ 或 SR_5 ;

[0291] R_0 为H、CN、取代的或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基或羰基氨基,其中所述烷基、烯基、炔基或烷酰基任选地被O、S或NR(其中NR可为N-C1-C6烷基)间断;或磷酸部分;

[0292] R_5 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;

[0293] 每个 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;及

[0294] R_{3a} 选自氢、氘、氰基或C1-C6烷基;

[0295] R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1-C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羧基氧基、卤代羧基氧基、羧基硫基、卤代羧基硫基、硫代羧基氧基、卤代硫代羧基氧基、硫代羧基硫基、卤代硫代羧基硫基及 $-S(O)_nR_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至 S), 其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羧基氧基、卤代羧基氧基、羧基硫基、卤代羧基硫基、硫代羧基氧基、卤代硫代羧基氧基、硫代羧基硫基及卤代硫代羧基硫基;

[0296] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羧基氧基、卤代羧基氧基、羧基硫基、卤代羧基硫基、硫代羧基氧基、卤代硫代羧基氧基、硫代羧基硫基、卤代硫代羧基硫基及 $-S(O)_nR_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至 S), 其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羧基氧基、卤代羧基氧基、羧基硫基、卤代羧基硫基、硫代羧基氧基、卤代硫代羧基氧基、硫代羧基硫基及卤代硫代羧基硫基;

[0297] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$, 其中 R_b 为 H 、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基 ($-O-$ 烷基)、 C_1-C_6 酰氧基、氨基或 C_1-C_6 酰基, R_2 优选可为 $=O$, R_3 优选可为 $-OR$, 其中 R 为 H 或 C_1-C_6 烷基, 或

[0298] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$, 其中 R_b 及 R_c 各自独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、烷氧基 ($-O-$ 烷基)、硫代烷氧基 ($-S-$ 烷基)、氰基 ($-CN$) 或氨基, R_2 优选可为 $=O$, R_3 优选可为 $-OR$, 其中 R 为 H 或 C_1-C_6 烷基, 或

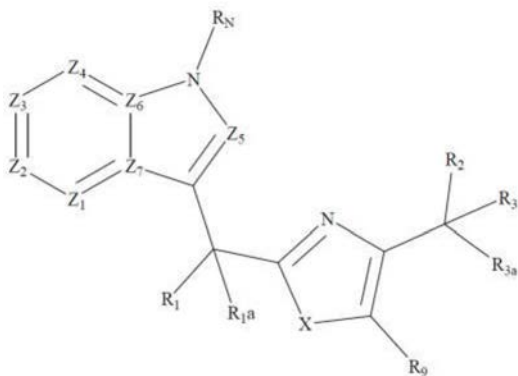
[0299] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=O$ 、 $=NOR_a$ 或 $=S$, R_2 及 R_3 优选可各自独立地为 $-OR$ 或 $-NR_aR_b$, 其中 R 、 R_a 及 R_b 各自独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基, 或

[0300] R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羧基氧基、卤代羧基氧基、羧基硫基、卤代羧基硫基、硫代羧基氧基、卤代硫代羧基氧基、硫代羧基硫基、卤代硫代羧基硫基及 $-S(O)_nR_{12}$ ($n=0$ 至 2 , R_{12} 直接连接至 S), 其中 R_{12} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羧基氧基、卤代羧基氧基、羧基硫基、卤代羧基硫基、硫代羧基氧基、卤代硫代羧基氧基、硫代羧基硫基及卤代硫代羧基硫基;

[0301] 其中化合物在经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上为对映异构纯的, 且任选地, 相邻 R 基团一起可形成三-至十二-元环。

[0302] 在一些实施方案中, 化合物具有式2a结构或其药学上可接受的盐:

[0303]



结构式 2a,

[0304] 其中:

[0305] X为O(氧)或S(硫);

[0306] Z_1 为N或CR₄, Z_2 为N或CR₅, Z_3 为N或CR₆, Z_4 为N或CR₇, Z_5 为N或CR₈, Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N;[0307] R_2 为OR₀、N(R_N)₂或SR₅;[0308] R_0 为H、CN、取代的或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基或羰基氨基, 其中所述烷基、烯基、炔基或烷酰基任选地被O、S或NR(其中NR可为N-C1-C6烷基)间断;或磷酸部分;[0309] R_5 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;[0310] 每个 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;及[0311] R_{3a} 选自氢、氘、氰基或C1-C6烷基;[0312] R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、C₁-C₆酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀(n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;[0313] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁(n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、

卤代硫代烷基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0314] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$ ，其中 R_b 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1-C_6 酰氧基、氨基或 C_1-C_6 酰基， R_2 优选可为=O， R_3 优选可为-OR，其中R为H或 C_1-C_6 烷基，或

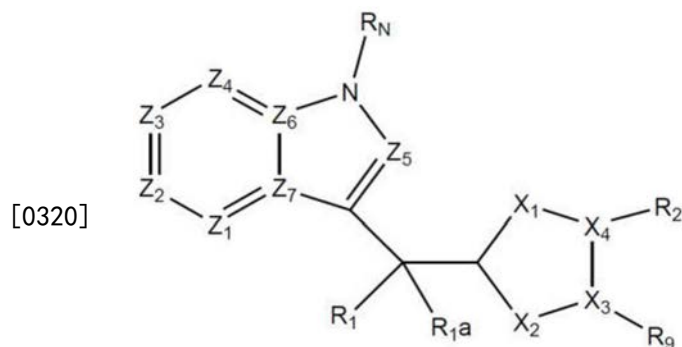
[0315] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=CR_bR_c$ ，其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基， R_2 优选可为=O， R_3 优选可为-OR，其中R为H或 C_1-C_6 烷基，或

[0316] R_1 及 R_{1a} 一起形成=O、 $=NOR_a$ 或=S， R_2 及 R_3 优选可各自独立地为-OR或 $-NR_aR_b$ ，其中R、 R_a 及 R_b 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基，或

[0317] R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{12}$ ($n=0$ 至 2 ， R_{12} 直接连接至S)，其中 R_{12} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0318] 其中化合物在经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上为对映异构纯的，且任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0319] 在一些实施方案中，化合物具有式3结构或其药学上可接受的盐：



结构式 3，

[0321] 其中：

[0322] X_1 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)； X_2 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)； X_3 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)；且 X_4 为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳)，使得 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的至少一个为N， X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 中的每一个任选地被选择以形成杂环，其中 X_1 与相邻碳之间、 X_2 与相邻碳之间、 X_1 与 X_4 之间、 X_2 与 X_3 之间及 X_3 与 X_4 之间的键可为单键或双键，且 X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 的化合价由H或 C_1-C_6 烷基配齐(即环可为芳族的、部分饱和的或饱和的)；

[0323] Z_1 为N或 CR_4 ， Z_2 为N或 CR_5 ， Z_3 为N或 CR_6 ， Z_4 为N或 CR_7 ， Z_5 为N或 CR_8 ， Z_6 为N或C， Z_7 为N或C，其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

[0324] R_1 及 R_{1a} 一起形成 $=NR_b$ ，其中 R_b 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1-C_6

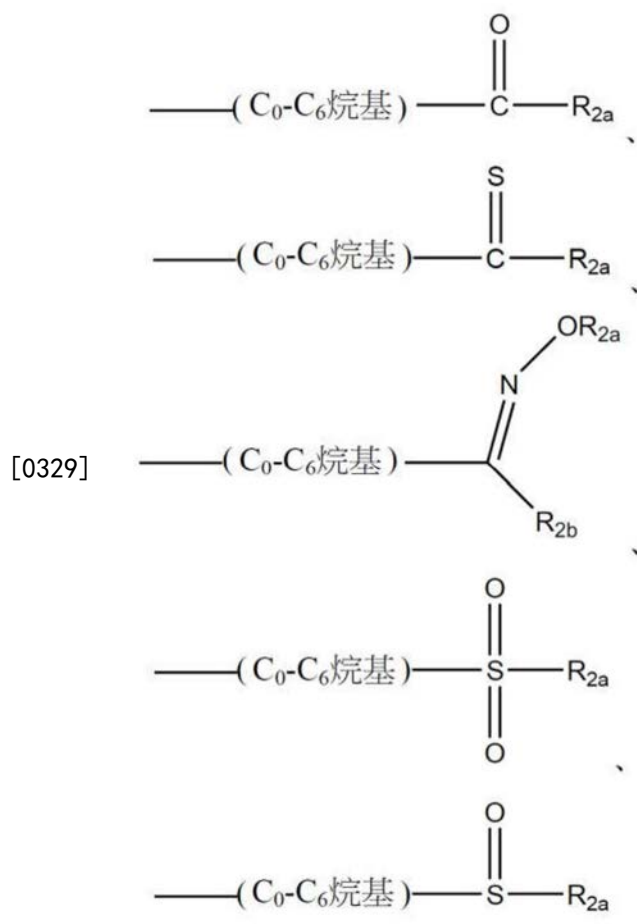
酰氧基、氨基或C₁-C₆酰基,或

[0325] R₁及R_{1a}一起形成=CR_bR_c,其中R_b及R_c各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基,或

[0326] R₁及R_{1a}一起形成=O、=NOR_a或=S,其中R_a为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆酰基,或

[0327] R₁及R_{1a}各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₂(n=0至2,R₁₂直接连接至S),其中R₁₂选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;及

[0328] R₂及R₉各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、-NR_{2a}C(O)OR_{2b}、-NR_{2a}C(O)R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂R_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂NR_{2a}R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHCOR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONR_{2a}OR_{2b}、



[0330] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰

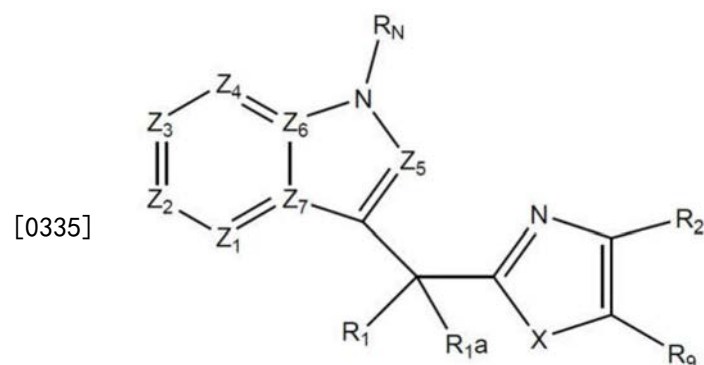
基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀ (n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中R_{2a}及R_{2b}各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基; 其中该化合物在该R₂或该R₉部分中为对映异构纯的;

[0331] R₄、R₅、R₆、R₇及R₈各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、咪唑基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

[0332] R_N为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分; 及

[0333] 任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0334] 在一些实施方案中, 化合物具有式3a结构或其药学上可接受的盐:



结构式 3a,

[0336] 其中:

[0337] X为O(氧)或S(硫);

[0338] Z₁为N或CR₄, Z₂为N或CR₅, Z₃为N或CR₆, Z₄为N或CR₇, Z₅为N或CR₈, Z₆为N或C, Z₇为N或C, 其中Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆及Z₇中不超过两个为N;

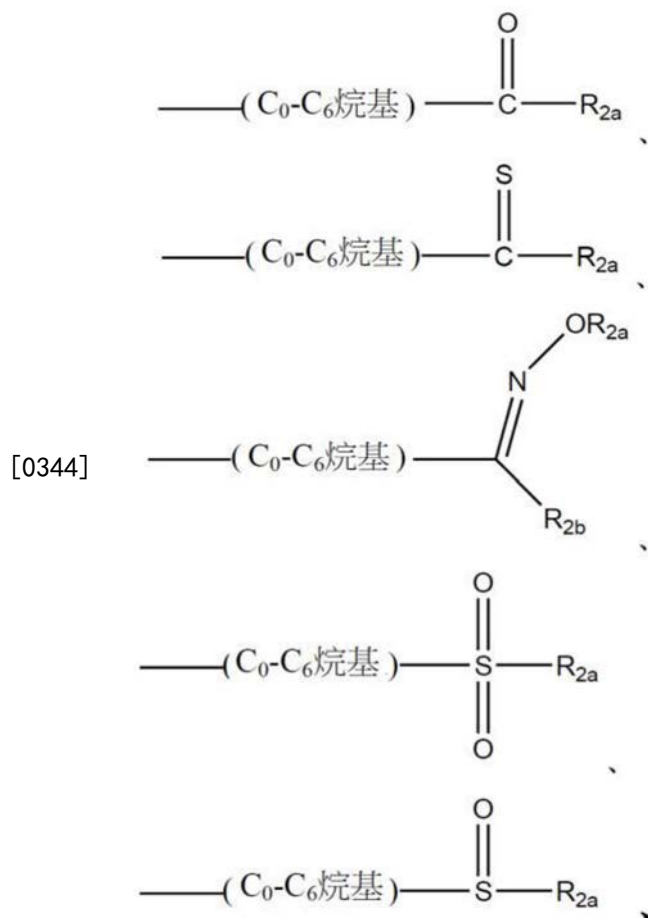
[0339] R₁及R_{1a}一起形成=NR_b, 其中R_b为H、C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基(-O-烷基)、C₁-C₆酰氧基、氨基或C₁-C₆酰基, 或

[0340] R₁及R_{1a}一起形成=CR_bR_c, 其中R_b及R_c各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 或

[0341] R₁及R_{1a}一起形成=O、=NOR_a或=S, 其中R_a为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆酰基, 或

[0342] R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基; 及

[0343] R_2 及 R_9 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、-NR_{2a}C(O)OR_{2b}、-NR_{2a}C(O)R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂R_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂NR_{2a}R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHCOR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONR_{2a}OR_{2b}、



[0345] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀ (n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫

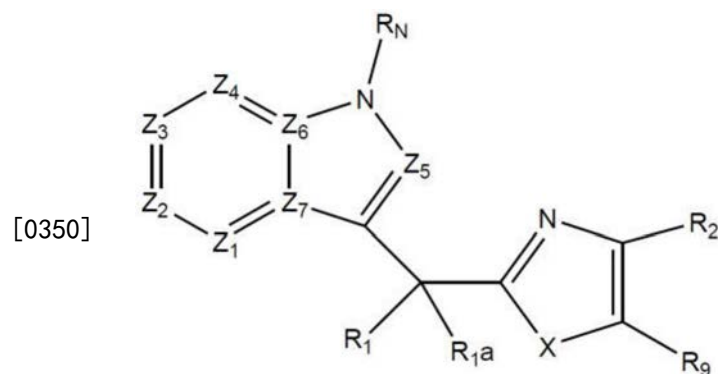
基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基，其中 R_{2a} 及 R_{2b} 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基；其中该化合物在该 R_2 或该 R_9 部分中为对映异构纯的；

[0346] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O) $_n$ R $_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S)，其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0347] R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；及

[0348] 任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0349] 在一些实施方案中，化合物具有式3b结构或其药学上可接受的盐：



结构式 3b,

[0351] 其中：

[0352] X为O(氧)或S(硫)；

[0353] Z_1 为N或CR $_4$, Z_2 为N或CR $_5$, Z_3 为N或CR $_6$, Z_4 为N或CR $_7$, Z_5 为N或CR $_8$, Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

[0354] R_1 及 R_{1a} 一起形成=NR $_b$, 其中 R_b 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1-C_6 酰氧基、氨基或 C_1-C_6 酰基, 或

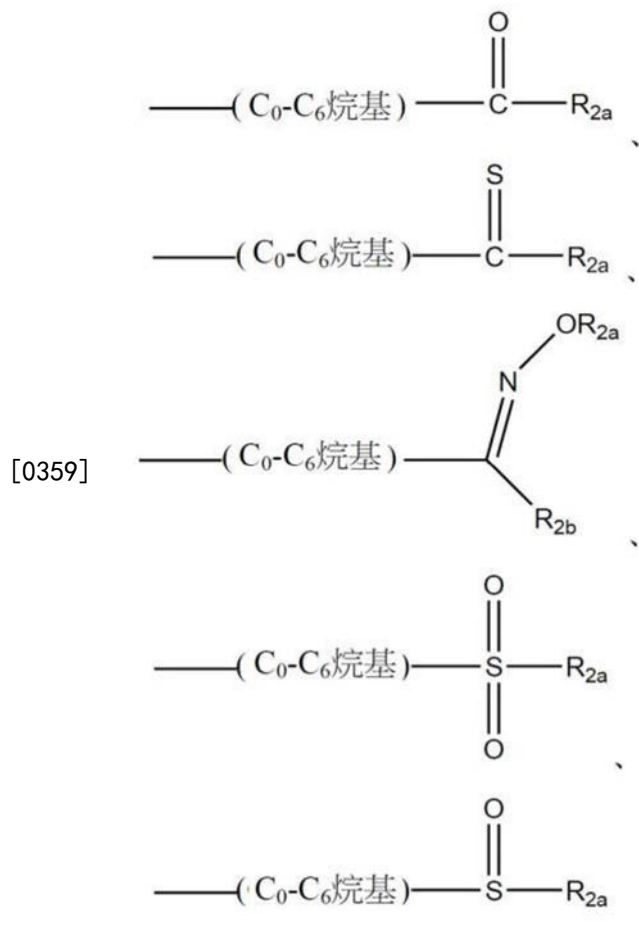
[0355] R_1 及 R_{1a} 一起形成=CR $_b$ R $_c$, 其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 或

[0356] R_1 及 R_{1a} 一起形成=O、=NOR $_a$ 或=S, 其中 R_a 为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基, 或

[0357] R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基、

代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基; 及

[0358] R₂及R₉各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、-NR_{2a}C(O)OR_{2b}、-NR_{2a}C(O)R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂R_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONHSO₂NR_{2a}R_{2b}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHCOR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-SO₂NHR_{2a}、-(C₀-C₆烷基)-CONR_{2a}OR_{2b}、



[0360] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₀ (n=0至2, R₁₀直接连接至S), 其中R₁₀选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中R_{2a}及R_{2b}各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基; 其中该化合物在该R₂或该R₉部分中为对映异构纯的;

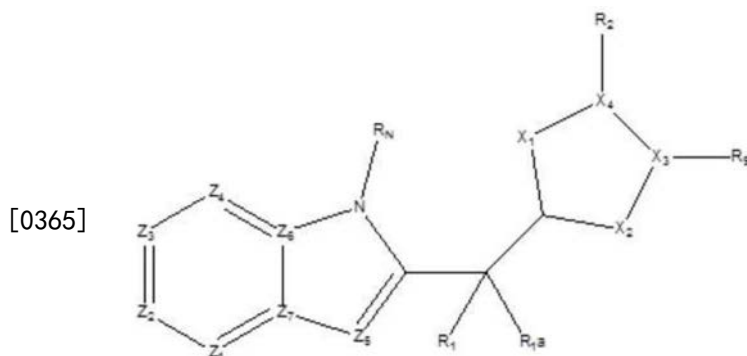
[0361] R₄、R₅、R₆、R₇及R₈各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、咪唑基、硝

基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

[0362] R_N为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;及

[0363] 任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0364] 在一些实施方案中, 化合物具有式3c结构或其药学上可接受的盐:



结构式 3c,

[0366] 其中:

[0367] X₁为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳); X₂为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳); X₃为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳); 且X₄为N(氮)、O(氧)、S(硫)或C(碳), 使得X₁、X₂、X₃及X₄中的至少一个为N, X₁、X₂、X₃及X₄中的每一个任选地被选择以形成杂环, 其中X₁与相邻碳之间、X₂与相邻碳之间、X₁与X₄之间、X₂与X₃之间及X₃与X₄之间的键可为单键或双键, 且X₁、X₂、X₃及X₄的化合价由H或C₁-C₆烷基配齐(即环可为芳族的、部分饱和的或饱和的);

[0368] Z₁为N或CR₄, Z₂为N或CR₅, Z₃为N或CR₆, Z₄为N或CR₇, Z₅为N或CR₈, Z₆为N或C, Z₇为N或C, 其中Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆及Z₇中不超过两个为N;

[0369] R₁及R_{1a}一起形成=NR_b, 其中R_b为H、C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基(-O-烷基)、C₁-C₆酰氧基、氨基或C₁-C₆酰基, 或

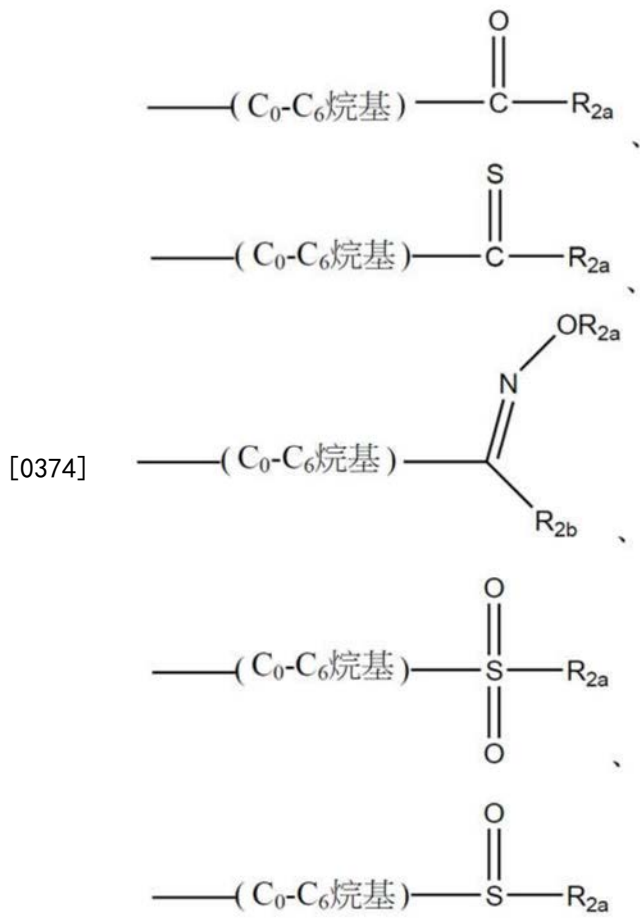
[0370] R₁及R_{1a}一起形成=CR_bR_c, 其中R_b及R_c各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基, 或

[0371] R₁及R_{1a}一起形成=O、=NOR_a或=S, 其中R_a为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆酰基, 或

[0372] R₁及R_{1a}各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₂ (n=0至2, R₁₂直接连接至S), 其中R₁₂选自氢、氘、卤基、氨基、羟

基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；及

[0373] R_2 及 R_9 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、 $-NR_{2a}C(O)OR_{2b}$ 、 $-NR_{2a}C(O)R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2R_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHCOR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONR_{2a}OR_{2b}$ 、



[0375] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{10}$ ($n=0$ 至 2 , R_{10} 直接连接至S), 其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中 R_{2a} 及 R_{2b} 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基; 其中该化合物在该 R_2 或该 R_9 部分中为对映异构纯的;

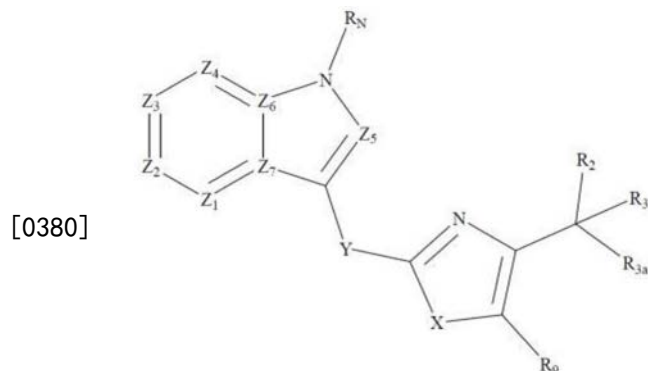
[0376] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷

氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

[0377] R_N为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分; 及

[0378] 任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0379] 在又另一实施方案中, 化合物具有结构式4或其药学上可接受的盐:

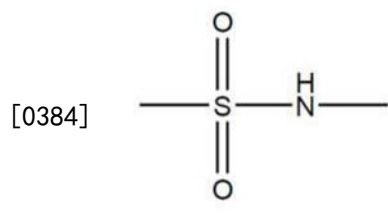


结构式 4,

[0381] 其中:

[0382] X为O(氧)或S(硫);

[0383] Y为键、O(氧)、S(硫), 或



[0385] Z₁为N或CR₄, Z₂为N或CR₅, Z₃为N或CR₆, Z₄为N或CR₇, Z₅为N或CR₈, Z₆为N或C, Z₇为N或C, 其中Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆及Z₇中不超过两个为N;

[0386] R₄、R₅、R₆、R₇及R₈各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、咪唑基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₁ (n=0至2, R₁₁直接连接至S), 其中R₁₁选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0387] R_2 为 OR_0 、 $N(R_N)_2$ 或 SR_5 ；

[0388] R_0 为H、CN、取代的或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基或羰基氨基，其中所述烷基、烯基、炔基或烷酰基任选地被O、S或NR（其中NR可为N-C1-C6烷基）间断；或磷酸部分；

[0389] R_5 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；

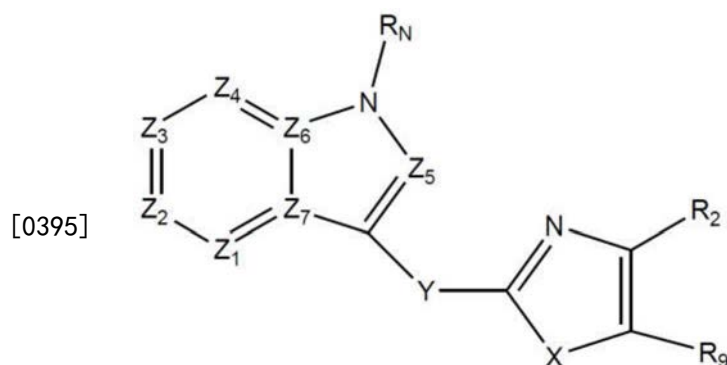
[0390] 每个 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；

[0391] R_{3a} 选自氢、氘、氰基或C1-C6烷基；

[0392] R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1 - C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_n R_{10}$ （ $n=0$ 至 2 ， R_{10} 直接连接至S），其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基，

[0393] 其中化合物在经 R_2 / R_3 / R_{3a} 取代的碳上为对映异构纯的，且任选地，相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0394] 在一些实施方案中，化合物具有结构式5或其药学上可接受的盐：

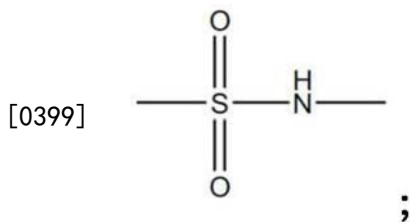


结构式 5

[0396] 其中：

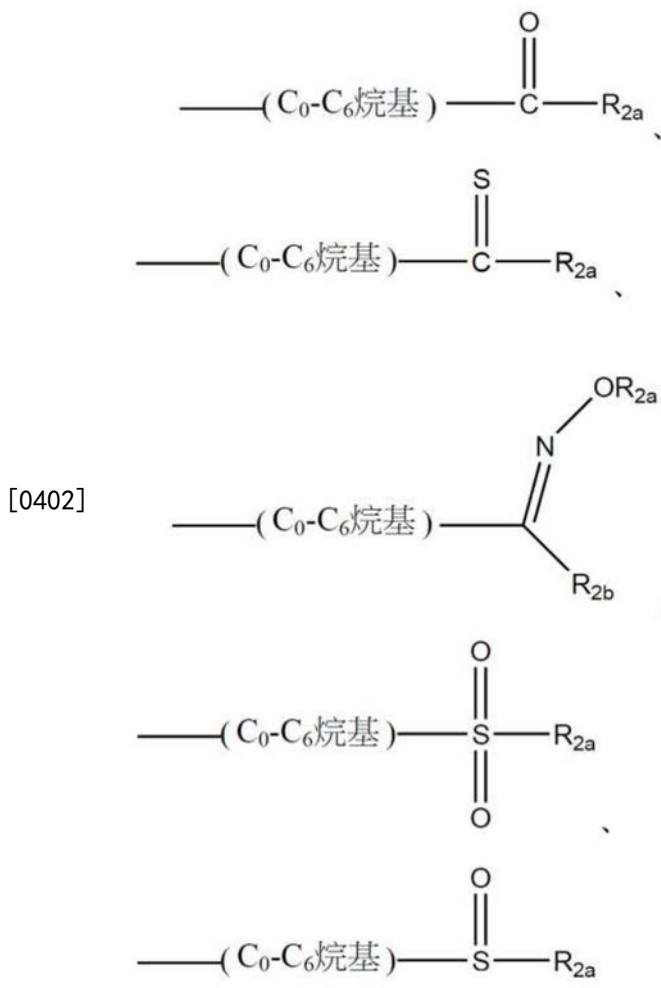
[0397] X为O（氧）或S（硫）；

[0398] Y为键、O（氧）、S（硫），或



[0400] Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N;

[0401] R_2 及 R_9 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、 $-NR_{2a}C(O)OR_{2b}$ 、 $-NR_{2a}C(O)R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2R_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHCOR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONR_{2a}OR_{2b}$ 、



[0403] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{10}$ ($n=0$ 至 2 , R_{10} 直接连接至S), 其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基,

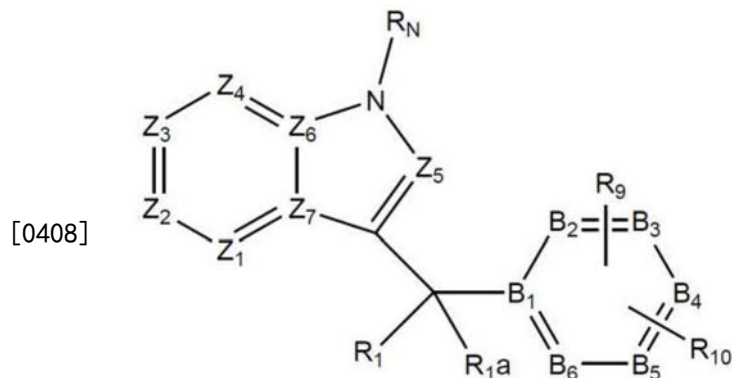
其中 R_{2a} 及 R_{2b} 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基,其中该化合物在该 R_2 或该 R_9 部分中为对映异构纯的;

[0404] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O) $_n$ R $_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S),其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基;

[0405] R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分;及

[0406] 任选地,相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0407] 在一些实施方案中,化合物具有结构式6或其药学上可接受的盐:



结构式 6

[0409] 其中:

[0410] Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C,其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N;

[0411] R_1 及 R_{1a} 一起形成= NR_b ,其中 R_b 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基(-O-烷基)、 C_1-C_6 酰氧基、氨基或 C_1-C_6 酰基,或

[0412] R_1 及 R_{1a} 一起形成= CR_bR_c ,其中 R_b 及 R_c 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基、烷氧基(-O-烷基)、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基,或

[0413] R_1 及 R_{1a} 一起形成= O 、= NOR_a 或= S ,其中 R_a 为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基,或

[0414] R_1 及 R_{1a} 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O) $_n$ R $_{14}$ ($n=0$ 至 2 , R_{14} 直接连接至S),其中 R_{14} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、

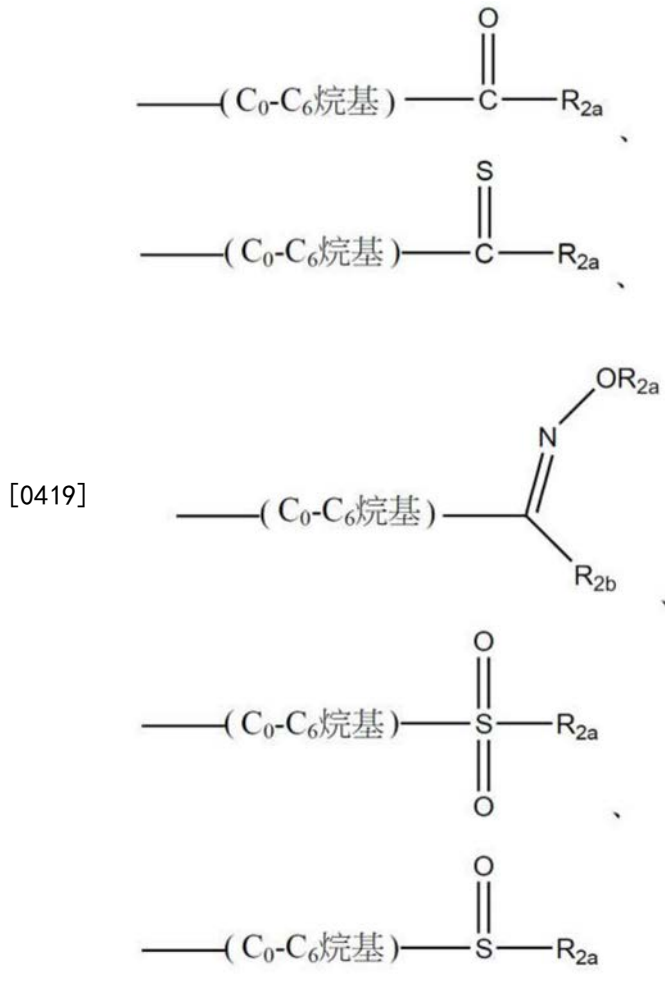
卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0415] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_n R_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S), 其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

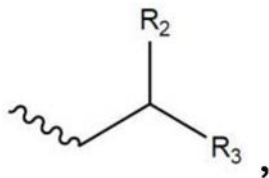
[0416] R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；

[0417] B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 B_5 及 B_6 各自独立地为C或N；

[0418] 其数目一起配齐 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 B_5 及 B_6 中的每一个的化合价的 R_9 及 R_{10} 各自独立地选自氢、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、 $-NR_{2a}C(O)OR_{2b}$ 、 $-NR_{2a}C(O)R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2R_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONHSO_2NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHCOR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-SO_2NHR_{2a}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-CONR_{2a}OR_{2b}$ 、



[0420] 氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、硝基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及-S(O)_nR₁₂ (n=0至2, R₁₂直接连接至S), 其中R₁₂选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及



[0421] 其中R_{2a}及R_{2b}各自独立地为H、C₁-C₆烷基、烷氧基(-O-烷基)、羟基、硫代烷氧基(-S-烷基)、氰基(-CN)或氨基,

[0422] R₂及R₃各自独立地选自-NR_aR_b (R_a及R_b各自独立地为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆酰基)、氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、C₁-C₆酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及

基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_nR_{13}$ ($n=0$ 至 2 , R_{13} 直接连接至 S), 其中 R_{13} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基, 其中该化合物在该 R_9 或该 R_{10} 部分为对映异构纯的; 及

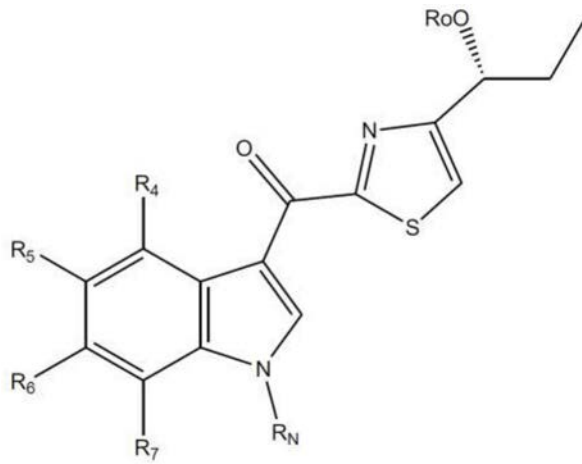
[0423] 任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环。

[0424] 在式2、2a、3、3a、3b、3c、4、5及6中的每一个中, 在一些实施方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的每一个为氢。在其他实施方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少一个可为F、Cl或Br, 且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。在其他实施方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少两个独立地可为F、Cl或Br, 且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。F、Cl或Br可在吡啶环碳5、6或7处。

[0425] 在式2a、3、3a、3b、3c、4、5及6中的每一个中, 在某些实施方案中, R_9 可为氢。 R_2 可为酰基、氰基、羟基取代的C1-C6烷基、氨基取代的C1-C6烷基、芳基或杂芳基。芳基或杂芳基可为取代的或未取代的。取代的芳基或杂芳基可经卤基、氨基、羟基或C1-C6烷基取代。氨基可为未取代的。

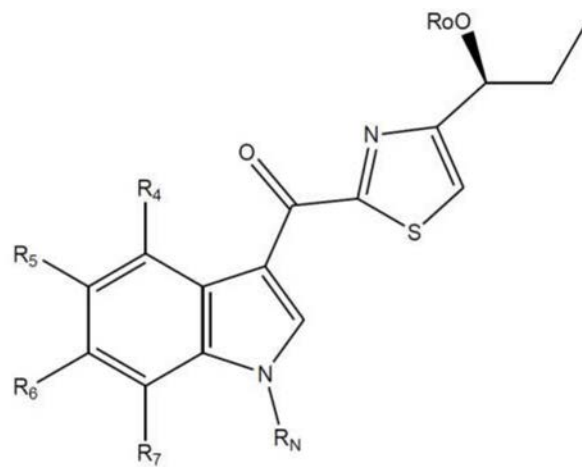
[0426] 在式2、2a及4中的每一个中, 在某些实施方案中, R_2 可为酯。在式2、2a及4中的每一个中, 在某些实施方案中, R_2 可为羟基或氨基, 且 R_3 可为烷基、芳基、硝基或氰基。 R_9 可为氢。氨基可为取代的或未取代的。

[0427] 在一些实施方案中, 化合物具有结构式8a、8b、8c或8d, 或其药学上可接受的盐:

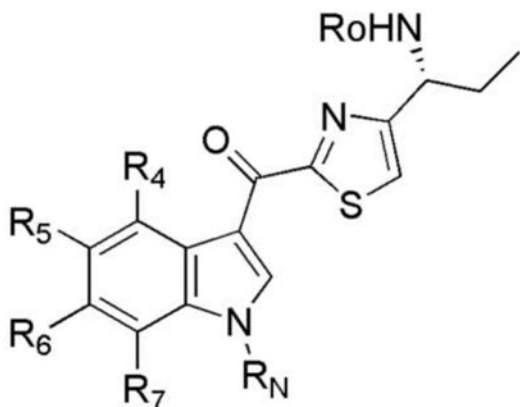


结构式 8a

[0428]

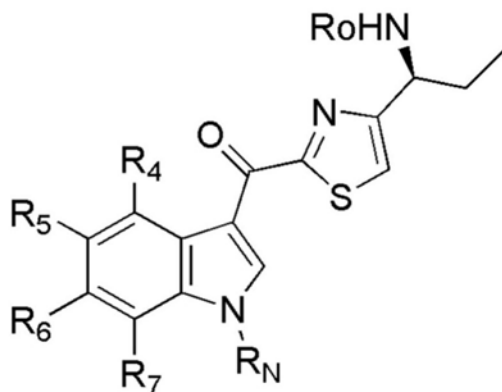


结构式 8b



结构式 8c

[0429]



结构式 8d

[0430] 其中 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 各自独立地选自氢和卤基；

[0431] R_0 为氢、氘、烷基、芳基或酰基；及

[0432] R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分。

[0433] 在一个实施方案中， R_0 为H或烷基。在另一实施方案中， R_0 为酰基，例如取代的或未取代的 C_1 - C_6 酰基。取代的或未取代的 C_1 - C_6 酰基可为任选地被O、S或NR（其中NR可为N- C_1 - C_6 烷基）间断的取代的 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 酰基。取代基可为卤基、羧基、氨基、羟基、烷氧基或磷酸部分。氨基部分可为二烷基氨基部分，例如二甲氨基、吗啉基、甲基哌嗪基、哌嗪基或二哌啶基。

[0434] 在结构式8a或8b的化合物的一个实施方案中， R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少一个为F、Cl或Br，且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。在另一实施方案中， R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少两个为F、Cl或Br，且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。

[0435] 在一个实施方案中， R_5 为F，且 R_4 、 R_6 及 R_7 为氢。在另一实施方案中， R_6 为F，且 R_4 、 R_5 及 R_7 为氢。在又另一实施方案中， R_7 为F，且 R_4 、 R_5 及 R_6 为氢。

[0436] 在一个实施方案中， R_5 为Cl，且 R_4 、 R_6 及 R_7 为氢。在另一实施方案中， R_6 为Cl，且 R_4 、 R_5 及 R_7 为氢。在又另一实施方案中， R_7 为Cl，且 R_4 、 R_5 及 R_6 为氢。

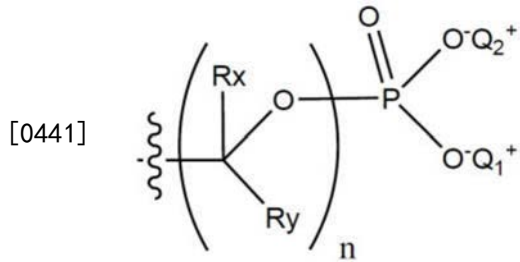
[0437] 在一个实施方案中， R_5 及 R_6 为F，且 R_4 及 R_7 为氢。在另一实施方案中， R_5 及 R_7 为F，且 R_4 及 R_6 为氢。在又另一实施方案中， R_6 及 R_7 为F，且 R_4 及 R_5 为氢。

[0438] 在一个实施方案中， R_5 及 R_6 为Cl，且 R_4 及 R_7 为氢。在另一实施方案中， R_5 及 R_7 为Cl，且

R_4 及 R_6 为氢。在又另一实施方案中, R_6 及 R_7 为C1,且 R_4 及 R_5 为氢。

[0439] 在一些实施方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的每一个为氢。

[0440] 在一些实施方案中, R_N 可为磷酸部分。所属磷酸部分可具有以下结构



[0442] 其中 n 可为0、1、2、3、4、5或6, R_x 可为H或C1-C6烷基, R_y 可为H或C1-C6烷基,或 R_x 及 R_y 一起形成C3-C8环烷基,且 Q_1^+ 及 Q_2^+ 可各自独立地为单阳离子或一起可为双阳离子或 Q_1^+ 或 Q_2^+ 中的一个可为C1-C6烷基、苯甲基、烯丙基或 $-(CR_2R_3-O)-R_{23}$,且 R_2 、 R_3 及 R_{23} 中的每一个可独立地为H或C1-C6烷基。

[0443] 在一些实施方案中, n 可为0或1。

[0444] 在某些情况下, Q_1^+ 及 Q_2^+ 可各自独立地为碱金属。

[0445] 在某些情况下, Q_1^+ 及 Q_2^+ 可各自独立地选自锂、钠、钾、铵、烷基铵及磷。

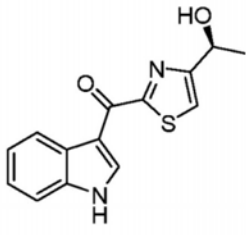
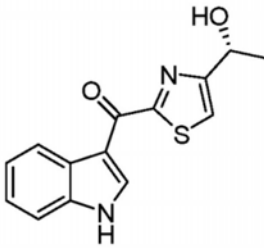
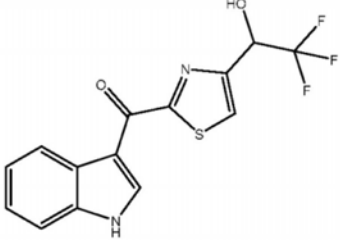
[0446] 在某些情况下, Q_1^+ 及 Q_2^+ 一起可选自碱土金属盐。

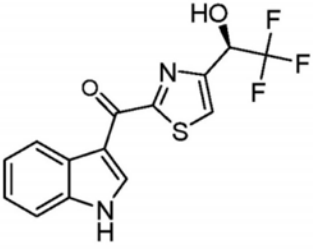
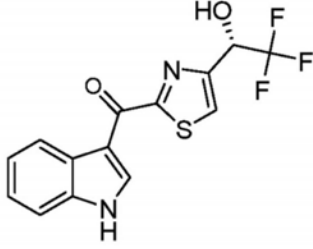
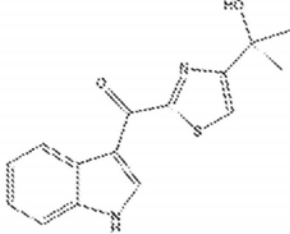
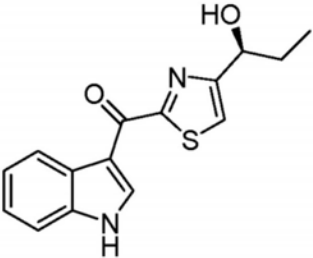
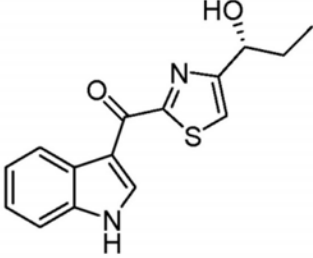
[0447] 在某些情况下, Q_1^+ 及 Q_2^+ 可各自独立地选自锌、钙及镁。

[0448] 例示性吡啶化合物显示于下表1中。

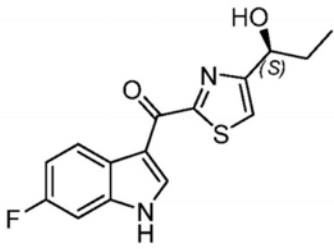
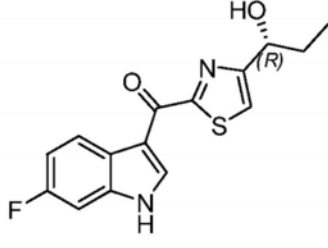
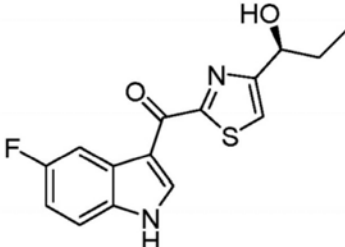
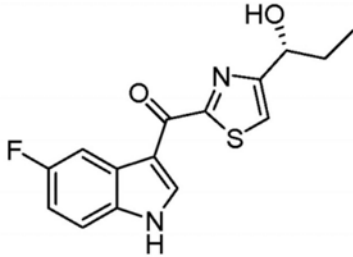
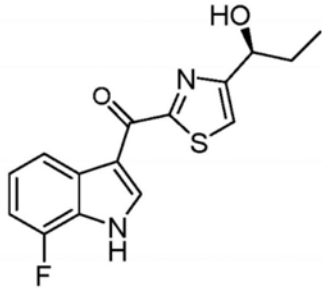
[0449] 表1

[0450]

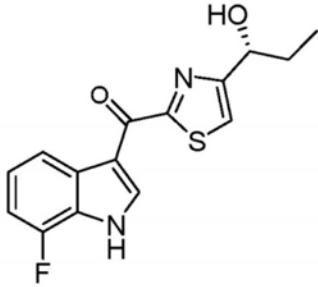
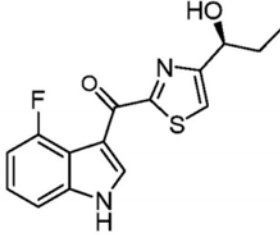
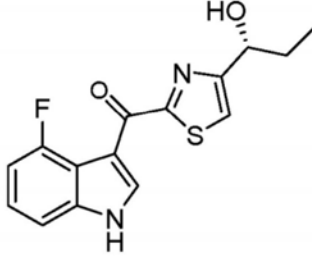
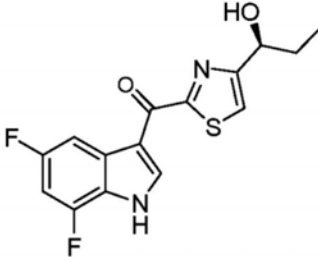
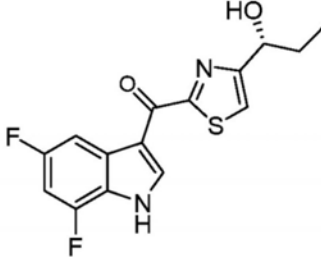
ARI-#	结构式
	 <chem>CC(O)C1=CN=C(S1)C(=O)c2c[nH]c3ccccc23</chem>
[0450]	 <chem>CC(O)C1=CN=C(S1)C(=O)c2c[nH]c3ccccc23</chem>
088	 <chem>CC(F)(F)F(O)C1=CN=C(S1)C(=O)c2c[nH]c3ccccc23</chem>

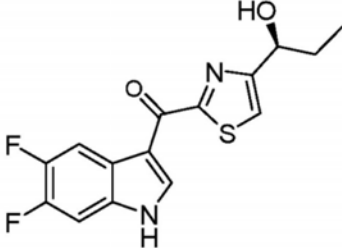
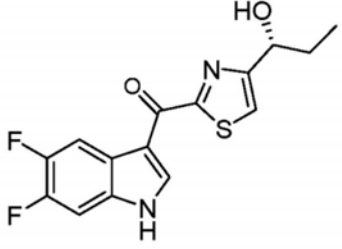
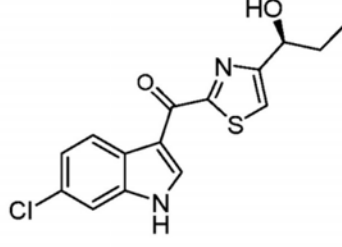
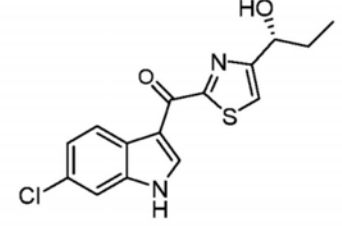
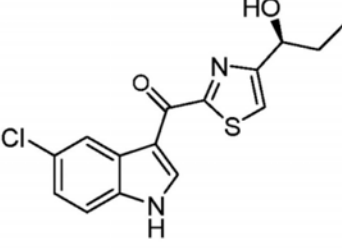
ARI-#	结构式
	 <p>Chemical structure showing a thiazole ring substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxyl group (OH). The thiazole ring is connected via a carbonyl group to an indazole ring.</p>
	 <p>Chemical structure showing a thiazole ring substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxyl group (OH). The thiazole ring is connected via a carbonyl group to an indazole ring. The stereochemistry of the hydroxyl group is different from the first structure.</p>
[0451] 215	 <p>Chemical structure showing a thiazole ring substituted with a hydroxyl group (OH) and a methyl group (CH₃). The thiazole ring is connected via a carbonyl group to an indazole ring.</p>
092	 <p>Chemical structure showing a thiazole ring substituted with a hydroxyl group (OH) and an ethyl group (CH₂CH₃). The thiazole ring is connected via a carbonyl group to an indazole ring.</p>
094	 <p>Chemical structure showing a thiazole ring substituted with a hydroxyl group (OH) and an ethyl group (CH₂CH₃). The thiazole ring is connected via a carbonyl group to an indazole ring. The stereochemistry of the hydroxyl group is different from the previous structure.</p>

[0452]

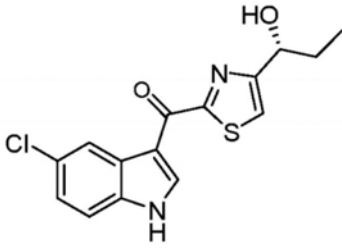
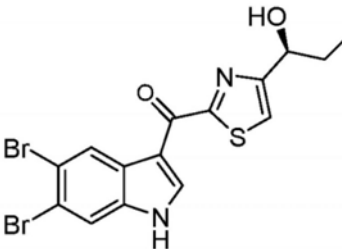
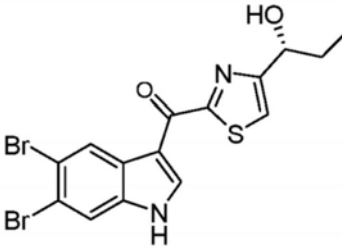
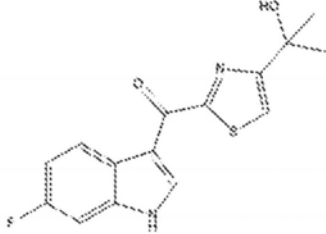
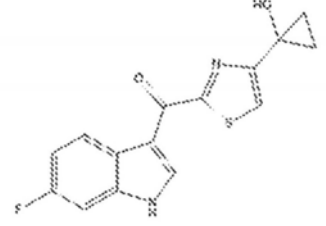
ARI-#	结构式
164	
165	
194	
195	
	

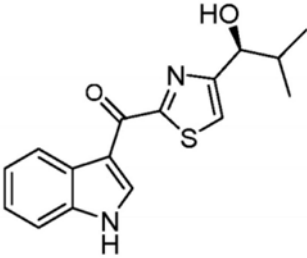
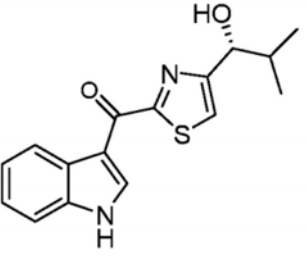
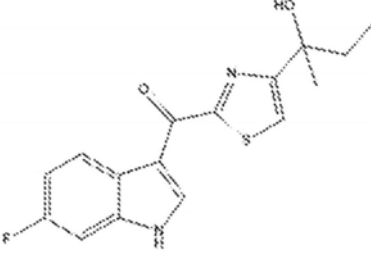
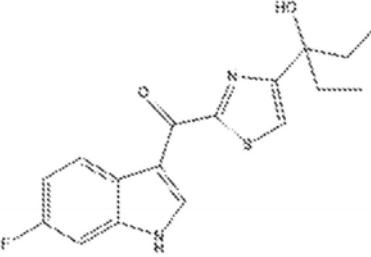
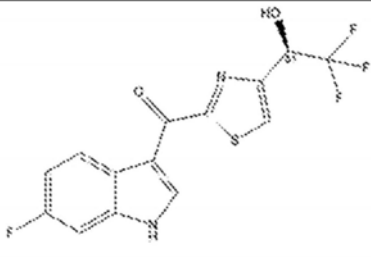
[0453]

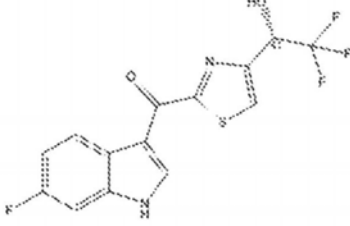
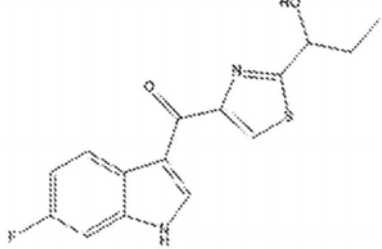
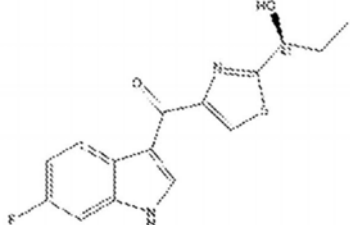
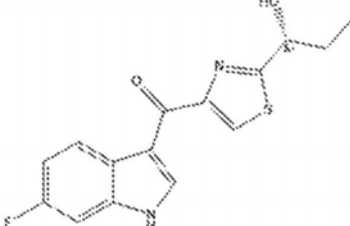
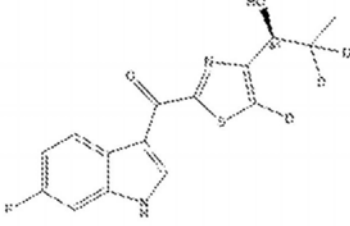
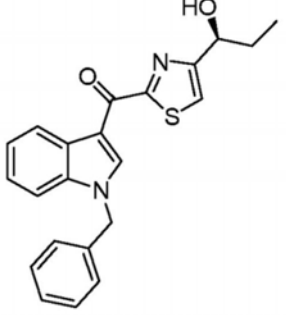
ARI-#	结构式
	
	
[0453]	
200	
201	

ARI-#	结构式
202	
203	
[0454]	
	
	

[0455]

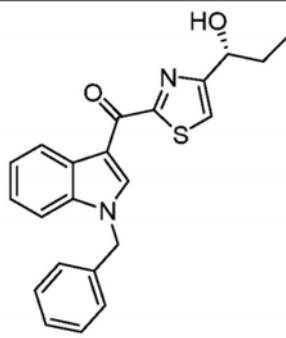
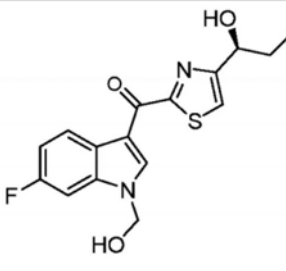
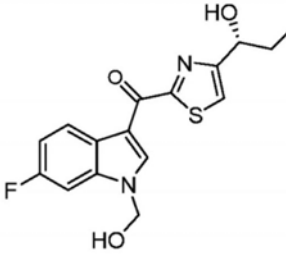
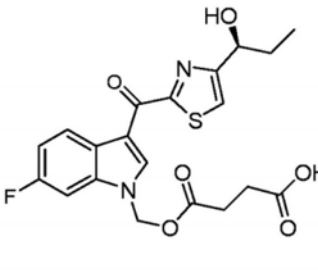
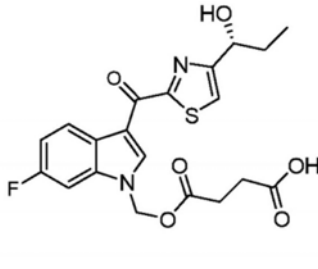
ARI-#	结构式
	 <chem>CC(O)C1=CN=C(S1)C(=O)c2c[nH]c3ccc(Cl)cc32</chem>
	 <chem>CC(O)C1=CN=C(S1)C(=O)c2c[nH]c3cc(Br)cc(Br)c32</chem>
	 <chem>CC(O)C1=CN=C(S1)C(=O)c2c[nH]c3cc(Br)cc(Br)c32</chem>
220	 <chem>CC(C)(O)C1=CN=C(S1)C(=O)c2c[nH]c3ccc(F)cc32</chem>
221	 <chem>CC(O)C1=CN=C(S1)C(=O)c2c[nH]c3ccc(F)cc32</chem>

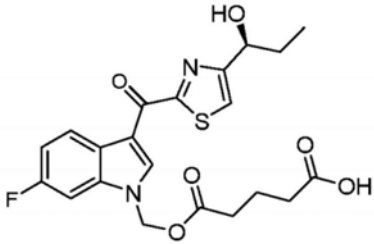
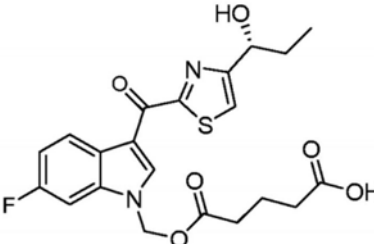
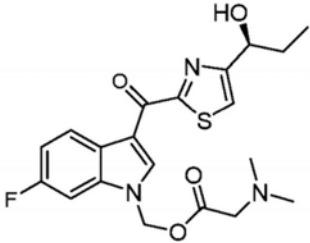
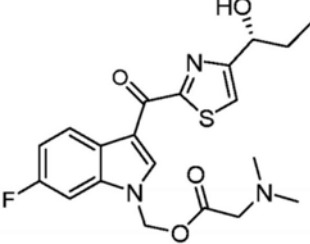
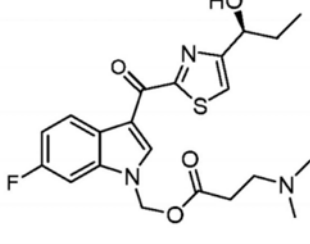
ARI-#	结构式
	 <p>Chemical structure showing a benzimidazole ring system connected via a carbonyl group to a thiazole ring. The thiazole ring is substituted with a 2-hydroxy-3-methylbutyl group.</p>
	 <p>Chemical structure showing a benzimidazole ring system connected via a carbonyl group to a thiazole ring. The thiazole ring is substituted with a 2-hydroxy-3-methylbutyl group, showing a different stereochemistry compared to the first structure.</p>
[0456] 209	 <p>Chemical structure showing a 5-fluoro-1H-benzimidazole ring system connected via a carbonyl group to a thiazole ring. The thiazole ring is substituted with a 2-hydroxy-3-ethylbutyl group.</p>
210	 <p>Chemical structure showing a 5-fluoro-1H-benzimidazole ring system connected via a carbonyl group to a thiazole ring. The thiazole ring is substituted with a 2-hydroxy-3-ethylbutyl group, showing a different stereochemistry compared to structure 209.</p>
211	 <p>Chemical structure showing a 5-fluoro-1H-benzimidazole ring system connected via a carbonyl group to a thiazole ring. The thiazole ring is substituted with a 2-hydroxy-2,2,2-trifluoropropyl group.</p>

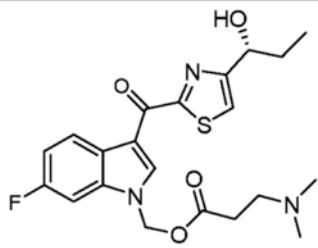
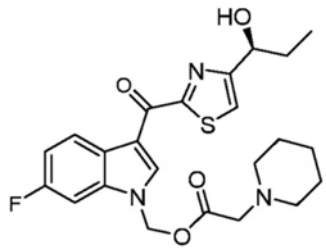
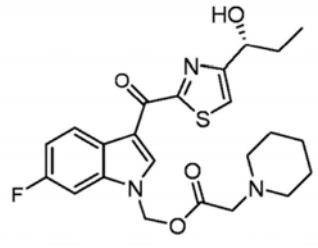
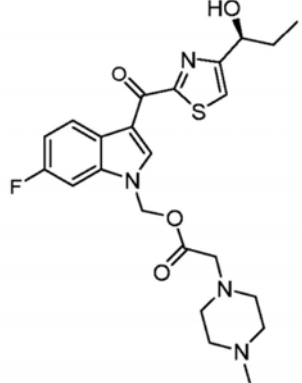
ARI-#	结构式
212	
208	
213	
214	
217	
	

[0457]

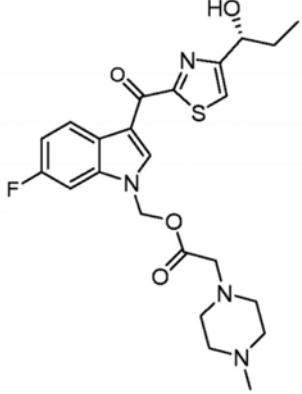
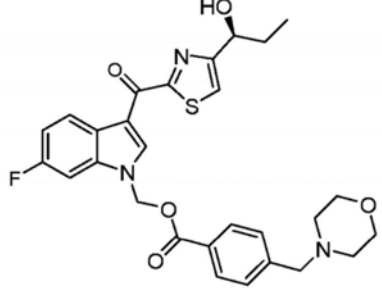
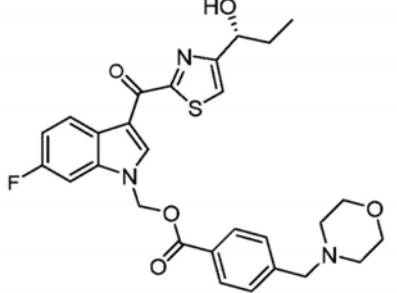
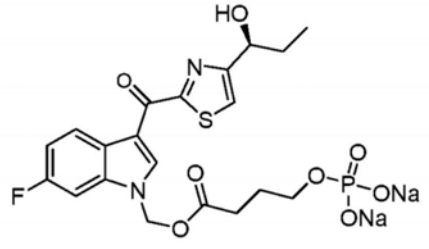
[0458]

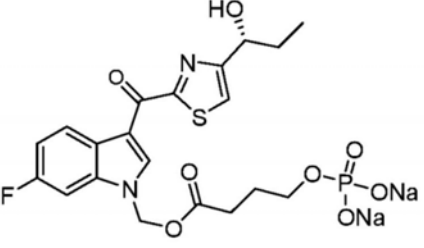
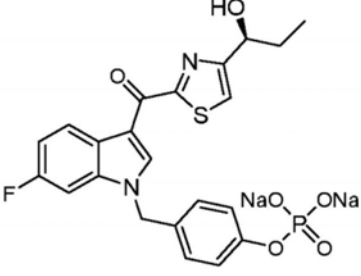
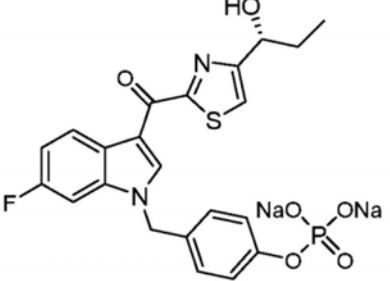
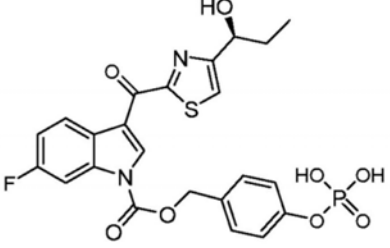
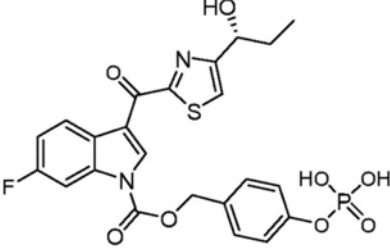
ARI-#	结构式
	
	
[0458]	
	
	

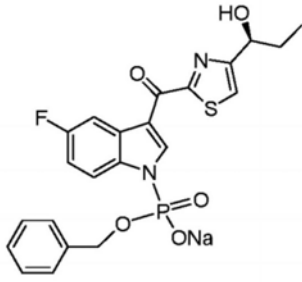
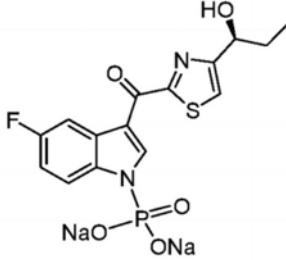
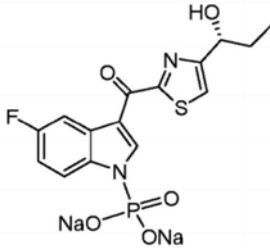
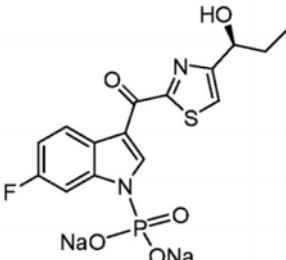
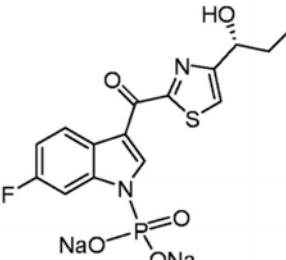
ARI-#	结构式
	
	
[0459]	
	
	

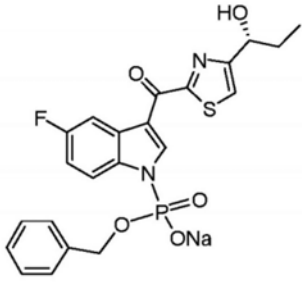
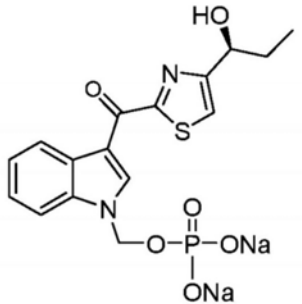
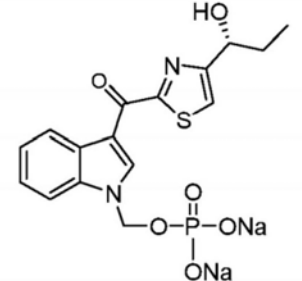
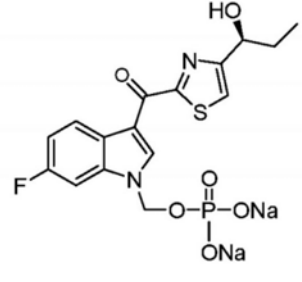
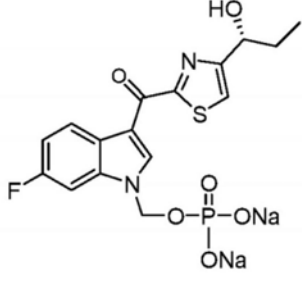
ARI-#	结构式
	
	
[0460]	
	

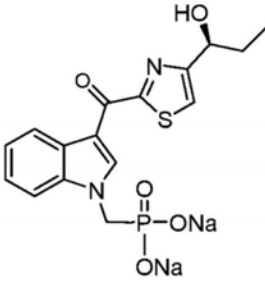
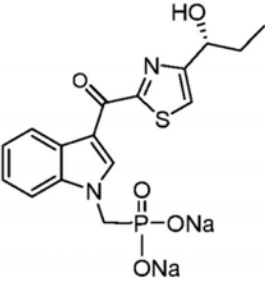
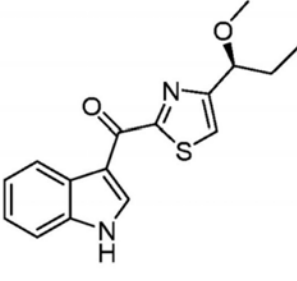
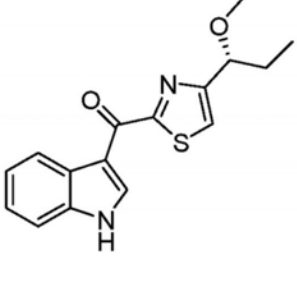
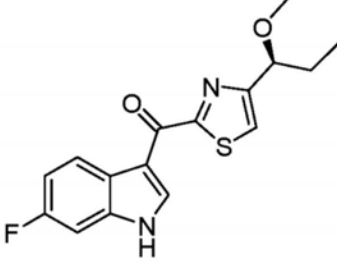
[0461]

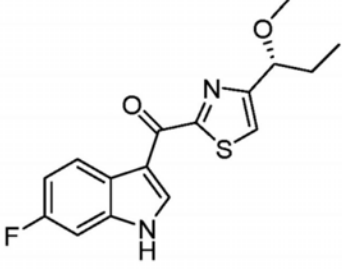
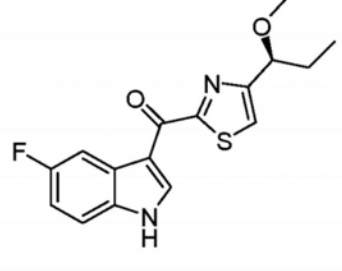
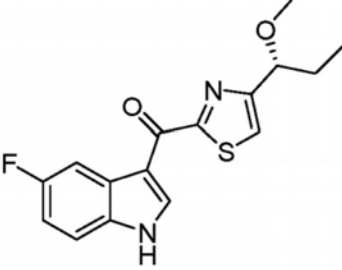
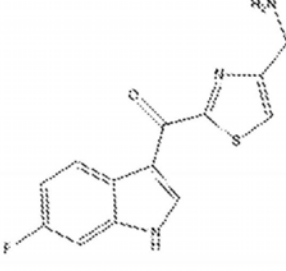
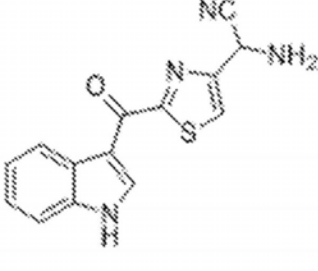
ARI-#	结构式
	
[0461]	
	
	

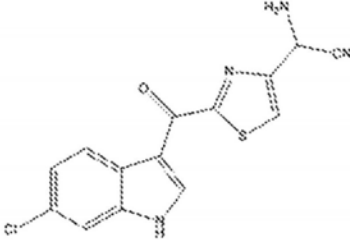
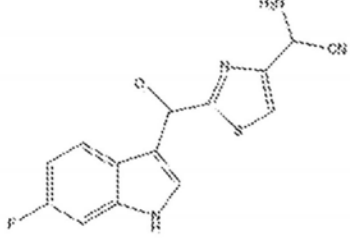
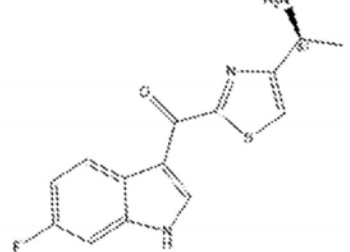
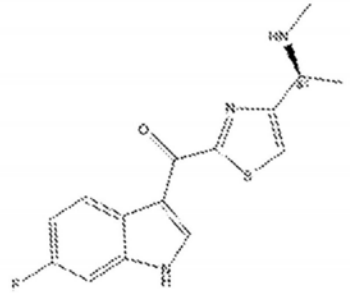
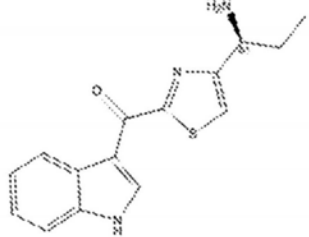
ARI-#	结构式
	
	
[0462]	
	
	

ARI-#	结构式
	
	
[0463]	
191	
	

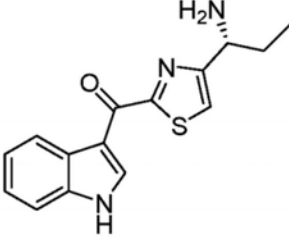
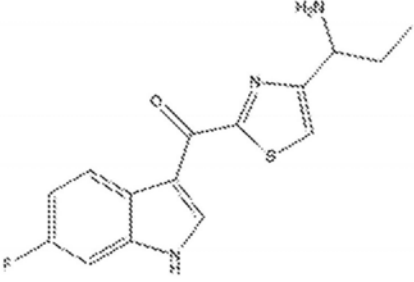
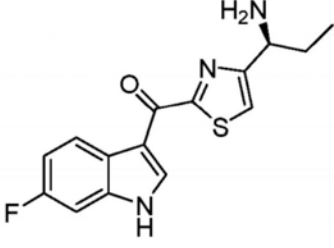
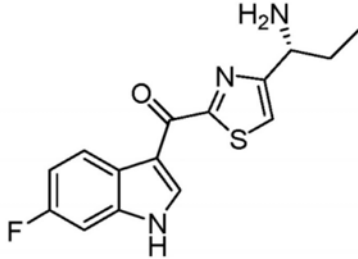
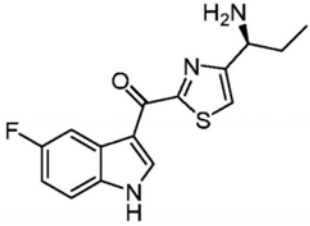
ARI-#	结构式
	 <chem>CC(O)C1=CN=C(S1)C(=O)C2=CN(C2c3ccc(F)cc3)COP(=O)(O)OC4=CC=CC=C4.[Na+].[Na+]</chem>
	 <chem>CC(O)C1=CN=C(S1)C(=O)C2=CN(C2c3ccccc3)COP(=O)(O)OC4=CC=CC=C4.[Na+].[Na+]</chem>
[0464]	 <chem>CC(O)C1=CN=C(S1)C(=O)C2=CN(C2c3ccccc3)COP(=O)(O)OC4=CC=CC=C4.[Na+].[Na+]</chem>
	 <chem>CC(O)C1=CN=C(S1)C(=O)C2=CN(C2c3ccc(F)cc3)COP(=O)(O)OC4=CC=CC=C4.[Na+].[Na+]</chem>
	 <chem>CC(O)C1=CN=C(S1)C(=O)C2=CN(C2c3ccc(F)cc3)COP(=O)(O)OC4=CC=CC=C4.[Na+].[Na+]</chem>

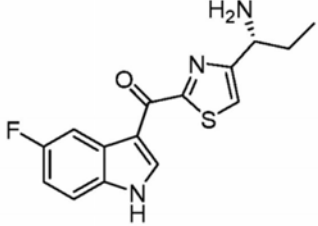
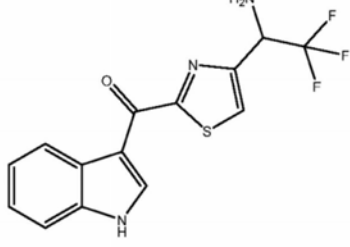
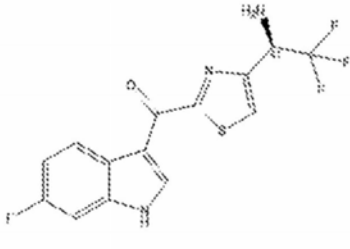
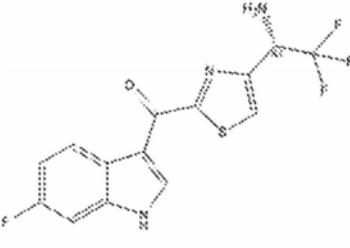
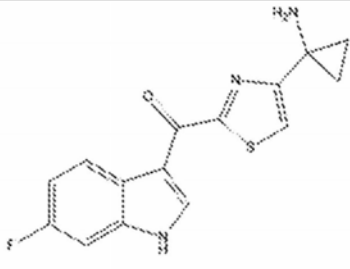
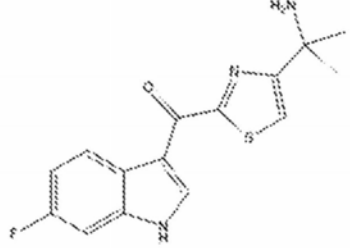
ARI-#	结构式
	
	
[0465]	
	
178	

ARI-#	结构式
184	
	
[0466]	
234	
075	

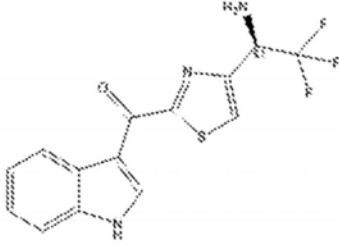
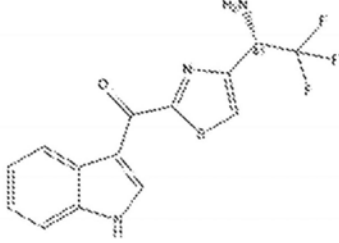
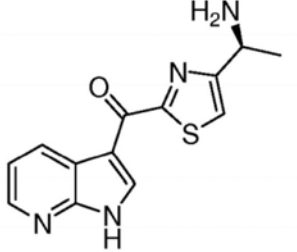
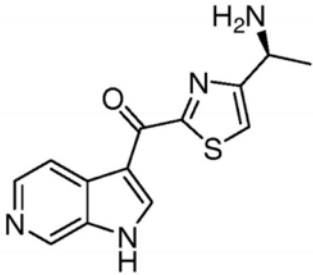
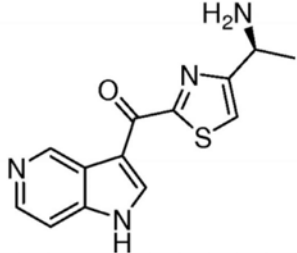
ARI-#	结构式
172	
173	
232	
233	
235	

[0467]

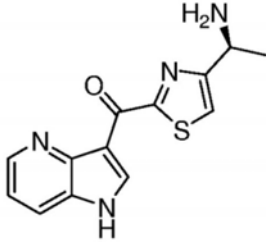
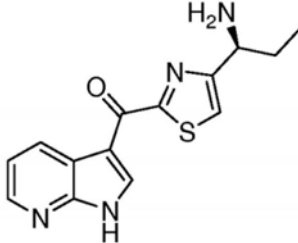
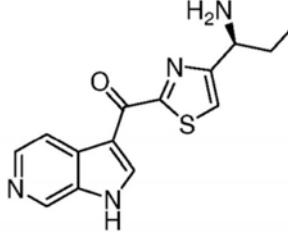
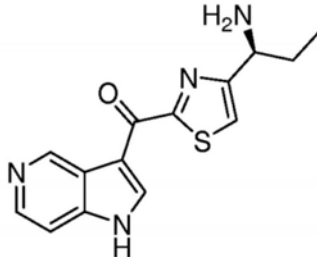
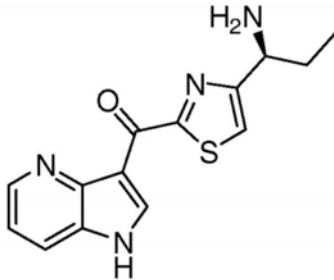
ARI-#	结构式
	 <p>Chemical structure of a thiazole derivative. It features a thiazole ring substituted at the 4-position with a propylamino group (H₂N-CH₂-CH₂-CH₃) and at the 5-position with a carbonyl group (-C(=O)-) attached to the 3-position of an indole ring.</p>
179	 <p>Chemical structure of a thiazole derivative. It features a thiazole ring substituted at the 4-position with a propylamino group (H₂N-CH₂-CH₂-CH₃) and at the 5-position with a carbonyl group (-C(=O)-) attached to the 3-position of a 6-fluoroindole ring.</p>
[0468] 186	 <p>Chemical structure of a thiazole derivative. It features a thiazole ring substituted at the 4-position with a propylamino group (H₂N-CH₂-CH₂-CH₃) and at the 5-position with a carbonyl group (-C(=O)-) attached to the 3-position of a 5-fluoroindole ring.</p>
187	 <p>Chemical structure of a thiazole derivative. It features a thiazole ring substituted at the 4-position with a propylamino group (H₂N-CH₂-CH₂-CH₃) and at the 5-position with a carbonyl group (-C(=O)-) attached to the 3-position of a 6-fluoroindole ring.</p>
218	 <p>Chemical structure of a thiazole derivative. It features a thiazole ring substituted at the 4-position with a propylamino group (H₂N-CH₂-CH₂-CH₃) and at the 5-position with a carbonyl group (-C(=O)-) attached to the 3-position of a 7-fluoroindole ring.</p>

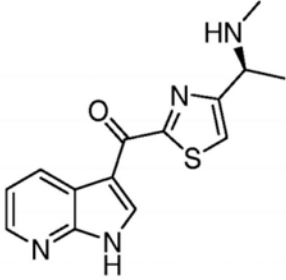
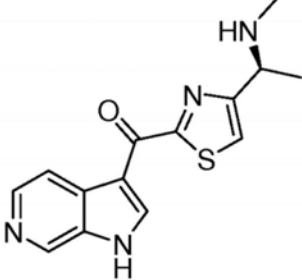
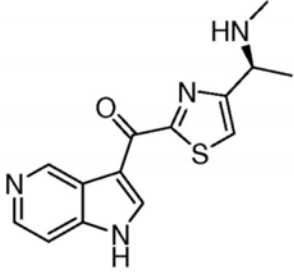
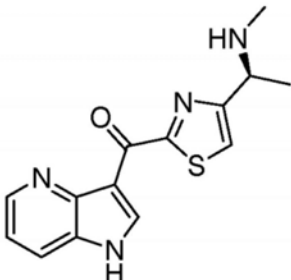
ARI-#	结构式
219	
100	
223	
224	
225	
226	

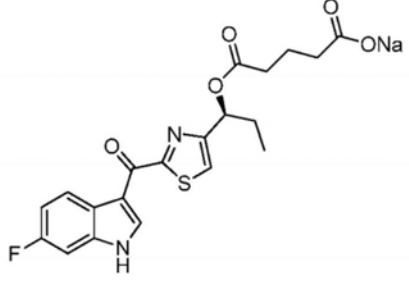
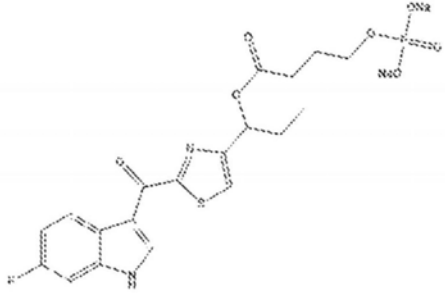
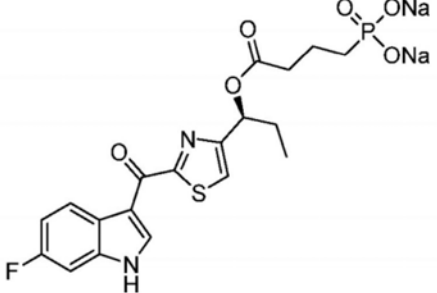
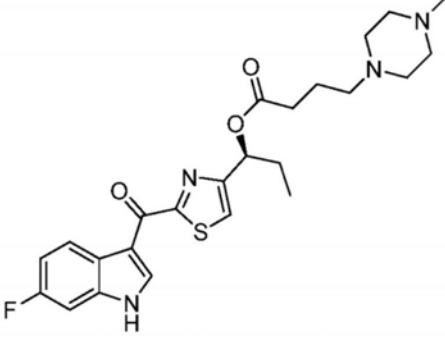
[0469]

ARI-#	结构式
228	
229	
[0470]	
	
	

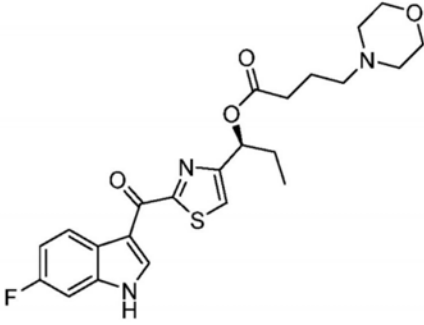
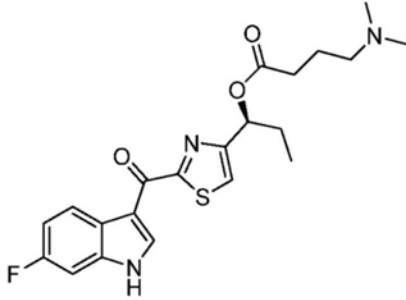
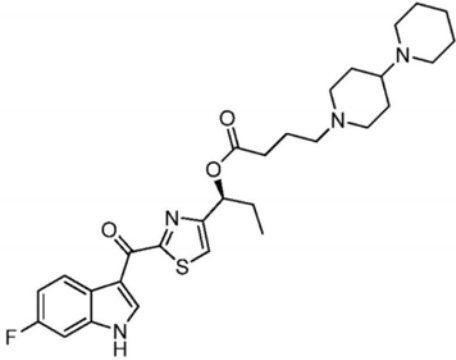
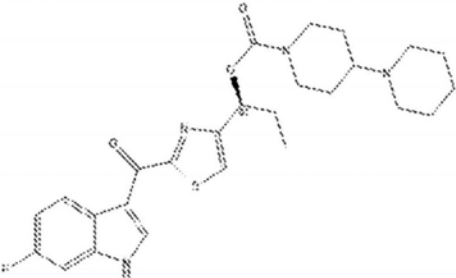
[0471]

ARI-#	结构式
	
	
[0471]	
	
	

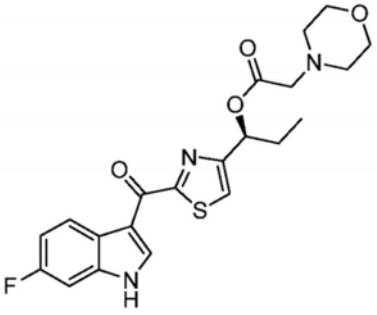
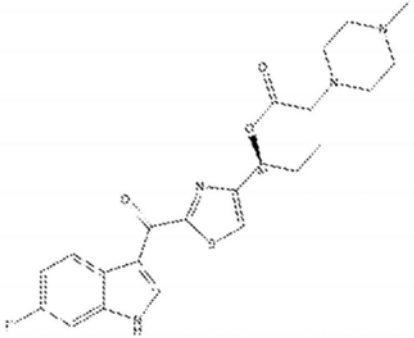
ARI-#	结构式
	
	
[0472]	
	
192	

ARI-#	结构式
	
185	
193	
196	
197	

[0473]

ARI-#	结构式
	
198	
199	
204	

[0474]

ARI-#	结构式
205	
207	

[0475]

[0476] 上述例示性化合物的单一立体化学异构体、对映异构体、非对映异构体及药学上可接受的盐也在本公开内容的范围内。在适当的情况下，药学上可接受的盐可例如衍生自适合的无机及有机酸及碱。

[0477] 本文所描述的化合物可分离为药学上纯的化合物。所述化合物可分离为油状物、结晶固体或非结晶固体。当经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳周围对映异构纯时，化合物可为至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或至少99.5%对映异构体过量(ee)。在经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上的对映异构体构型可为(R)构型。可替代地，在经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上的对映异构体构型可为(S)构型。在经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上的对映异构体构型可为(+)构型。可替代地，在经 $R_2/R_3/R_{3a}$ 取代的碳上的对映异构体构型可为(-)构型。

[0478] 在适当的情况下，可通过使纯化的化合物以其游离碱的形式(若可能)与适合的有机或无机酸反应并分离因此形成的盐来制备酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括(但不限于)氨基与无机酸，诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸；或与有机酸，诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸形成的盐。

[0479] 在适当的情况下，可通过使纯化的化合物以其酸形式与适合的有机或无机碱反应并分离因此形成的盐来制备碱加成盐。这样的盐包括(但不限于)碱金属(例如，钠、锂及钾)、碱土金属(例如，镁及钙)、铵及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。

[0480] 其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸

盐、羟乙酸盐、葡糖酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐 (hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、palmoate、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐及戊酸盐。

[0481] 在一些实施方案中,化合物可选自ARI-164或ARI-165,或其药学上可接受的盐。

[0482] 吡啶化合物刺激AhR的活性可通过例如如下文所描述的EROD试验来测量。可对例如人类或小鼠肝细胞细胞系进行EROD试验。在人类或小鼠EROD试验中,本公开内容的吡啶化合物可具有约100nM或更小(例如,50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、9nM或更小、8nM或更小、7nM或更小、6nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2nM或更小、1nM或更小或0.1nM或更小)的 EC_{50} 。

[0483] 吡啶化合物对AhR的免疫刺激活性的激动作用可通过化合物抑制 $CD4^+$ T细胞分泌IL-21的能力来测量,如下文所描述。在这样的试验中,本公开内容的吡啶化合物可具有约500nM或更小(例如,400nM或更小、300nM或更小、200nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、5nM或更小、1nM或更小或0.1nM或更小)的 IC_{50} 。

[0484] 本发明吡啶化合物的PK概况例示于下文实施例中。对于2mg/kg IV给药或10mg/kg口服给药,化合物可具有0.05至2小时的 T_{max} 、300至50,000ng/mL的 C_{max} 、0.5至5小时的 $T_{1/2}$ 或1,000至25,000hr ng/kg的AUC。

[0485] 本公开内容的吡啶化合物可通过本领域已知的方法或通过下文实施例中说明的方法来合成。

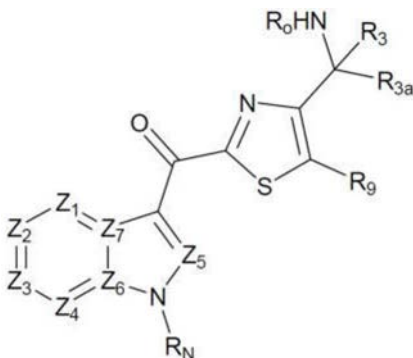
[0486] 磷酸盐衍生物的合成描述于2018年9月21日申请的美国临时申请第62/734,989号中,其以全文引用的方式并入本文中。

[0487] 本文所描述及要求保护的种类的化合物已通过所描述的方法制得且已在大鼠、狗及猴的各种体外孵育以及体内研究中进行测试。

[0488] 本文所描述的化合物可含有一或多个手性中心,例如ARI-164、ARI-165、ARI-186、ARI-187等。手性可赋予此类化合物增强的效能和体内以及体外稳定性。如实施例中详细讨论的,本文所描述的化合物的若干手性醇及手性胺衍生物显示了改善的效能以及降低的对细胞氧化的易感性。此外,许多这样的手性化合物的改善的效能和/或稳定性与优选的对映异构体形式相关。

[0489] 在某些实施方案中,本公开内容涉及制备结构式9的化合物或其对映异构体、非对映异构体或药学上可接受的盐的方法:

[0490]



[0491]

结构式 9

[0492] 其中：

[0493] Z_1 为N或 CR_4 , Z_2 为N或 CR_5 , Z_3 为N或 CR_6 , Z_4 为N或 CR_7 , Z_5 为N或 CR_8 , Z_6 为N或C, Z_7 为N或C, 其中 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 及 Z_7 中不超过两个为N；

[0494] R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_n R_{11}$ ($n=0$ 至 2 , R_{11} 直接连接至S), 其中 R_{11} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0495] R_3 选自氘、氰基、甲酰基、呋喃基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、 C_1 - C_6 酰基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基、卤代硫代羰基硫基及 $-S(O)_n R_{10}$ ($n=0$ 至 2 , R_{10} 直接连接至S), 其中 R_{10} 选自氢、氘、卤基、氨基、羟基、硫醇、氰基、甲酰基、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、酰氧基、烷氧基、卤代烷氧基、硫代烷氧基、卤代硫代烷氧基、烷酰基、卤代烷酰基、硫代烷酰基、卤代硫代烷酰基、羧基、羰基氧基、卤代羰基氧基、羰基硫基、卤代羰基硫基、硫代羰基氧基、卤代硫代羰基氧基、硫代羰基硫基及卤代硫代羰基硫基；

[0496] R_{3a} 选自氢、氘、氰基或 C_1 - C_6 烷基；

[0497] R_0 为氢、氘、烷基、芳基或酰基；

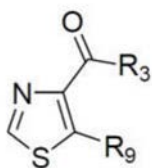
[0498] 每个 R_N 为H、CN、烷基、烯基、炔基、芳基、烷酰基、羰基氧基、羰基硫基、羰基氨基或磷酸部分；

[0499] 且任选地, 相邻R基团一起可形成三-至十二-元环；

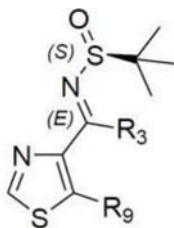
[0500] 该方法包含：

[0501] (i) 使结构式10的化合物与(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在催化剂的存在下接触以得到结构式11的化合物；

[0502]



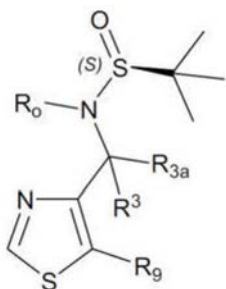
结构式 10



结构式 11

[0503] (ii) 使结构式11的化合物与一或多种烷化剂接触以得到结构式12的化合物；

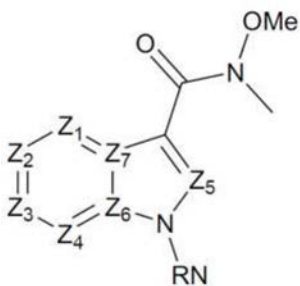
[0504]



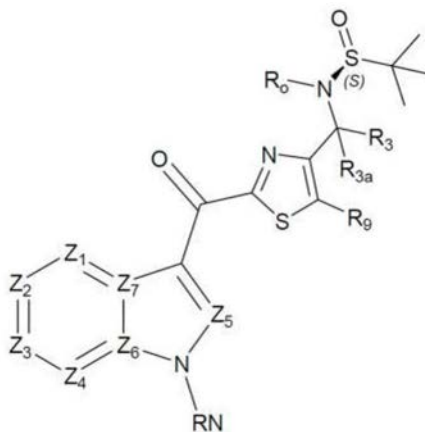
结构式 12

[0505] (iii) 使结构式12的化合物与结构式13的化合物在有机锂碱的存在下接触以得到结构式14的化合物；

[0506]



结构式 13



结构式 14

[0507] (iv) 使结构式14的化合物经历酸碱水解以获得结构式9的化合物。

[0508] 在特定实施方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及 R_N 中的每一个为氢。

[0509] 在特定实施方案中, R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的至少一个为F、Cl或Br, 且 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 中的其他者为氢。

[0510] 在特定实施方案中, R_0 、 R_3 及 R_{3a} 独立地为H或烷基。

[0511] 在特定实施方案中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 或 Z_7 中的至少一个为N。

[0512] 在特定实施方案中, 结构式9的化合物在经 NHR_0 / R_3 / R_{3a} 取代的碳上为对映异构纯的。

[0513] 在一些实施方案中, R_3 及 R_{3a} 一起形成三-至十二-元环, 包括环丙基、环丁基、环戊基或环己基环。

[0514] 在一些实施方案中,催化剂为过渡金属烷氧化物。

[0515] 在特定实施方案中,过渡金属烷氧化物为钛烷氧化物,诸如(例如)异丙醇钛。

[0516] 在一些实施方案中,烷化剂为金属烷化剂,例如 $R_{3a}MgX$,单独或与 R_oX 或 $(R_o)_2Zn$ 组合,其中X为F、Cl、Br或I。

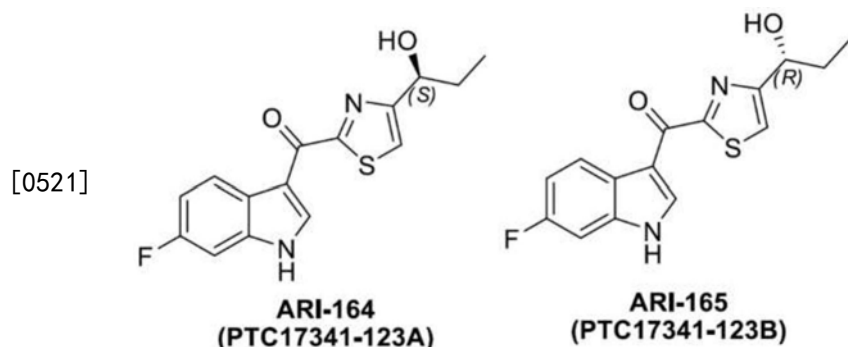
[0517] 在一些实施方案中,此方法可用于制备本文所描述的其他化合物,包括结构式ARI-179、ARI-186、ARI-187、ARI-218、ARI-219、ARI-226、ARI-232、ARI-233、ARI-234、ARI-235、ARI-236等的化合物。

[0518] 除非本文另外定义,否则结合本公开内容使用的科学及技术术语将具有本领域普通技术人员通常理解的含义。下文描述例示性方法及物质,但与本文所描述的这样的方法及物质类似或等效的方法及物质也可用于实施或测试本公开内容。在有冲突的情况下,将以本说明书(包括定义)为准。一般而言,与本文所描述的细胞及组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学、分析化学、合成有机化学、医学及药物化学以及蛋白质及核酸化学及杂交结合使用的命名法及技术本领域众所周知的且常用的命名法及技术。酶促反应及纯化技术根据制造商的说明书进行,如本领域中通常所完成的或如本文所描述。此外,除非上下文另外需要,否则单数术语应包括复数且复数术语应包括单数。贯穿本说明书及实施方案,词语“具有(have)”及“包含(comprise)”或诸如“具有(has/having)”、“包含(comprises/comprising)”的变体应被理解为暗示包括陈述的整体或整体的组,但不排除任何其他整体或整体的组。本文中提及的所有出版物及其他参考文献均以全文引用的方式并入本文中。尽管本文中引用多个文件,但该引用不构成承认这些文件中的任一个构成本领域公共常识的一部分。

[0519] 为可更好地理解本发明,阐述以下实施。这些实例仅出于说明的目的,且并不应视为以任何方式限制本发明的范围。

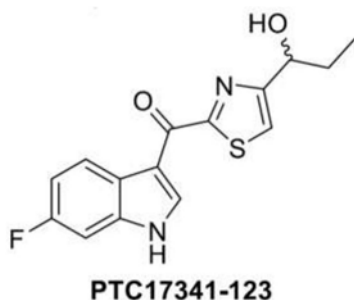
实施例

[0520] 实施例1:制备(S)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(PTC17341-123A,ARI-164)和(R)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(PTC17341-123B,ARI-165)



[0522] 步骤1.制备(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(PTC17341-123,ARI-161)

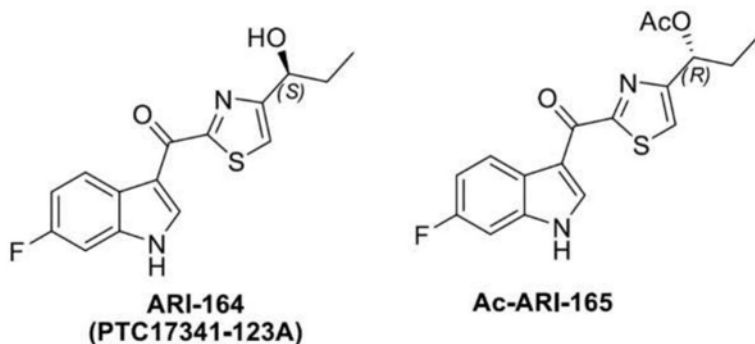
[0523]



[0524] 向1-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-羰基)噻唑-4-基)丙-1-酮(ARI-143;4.0g,13.2mmol)在EtOH/THF(50mL/50mL)中的冰冷悬浮液中逐份添加硼氢化钠(503mg,13.2mmol),并将反应混合物搅拌1h。在完全耗尽起始物质后,如通过TLC所指示,将混合物用丙酮(2mL)淬灭并浓缩以移除有机溶剂。接着将残余物用水(100mL)稀释,随后用EtOAc(100mL×4)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物用EtOAc/己烷研制(triturate),得到(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(3.9g,97%产率)。

[0525] 步骤2. 制备(S)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(PTC17341-123A,ARI-164)和乙酸(R)-1-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯(Ac-ARI-165)

[0526]



[0527] 向(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(6.0g,19.7mmol)和乙酸乙烯酯(8.5g,99mmol)在丙酮(200mL)中的室温溶液中添加Novozym 435(6.0g,10000PLU/g),并将所得悬浮液在25℃下搅拌48h。完成后,过滤混合物并浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/EtOAc=3:1至1:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的(S)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(2.3g,38%产率)及乙酸(R)-1-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯(2.8g,41%产率)。

[0528] ARI-164: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.24 (bs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.28~8.32 (dd, $J=5.6$ 及 9.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37~7.41 (dd, $J=2.4$ 及 9.6 Hz, 1H), 7.11~7.18 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 1.90~2.00 (m, 1H), 1.75~1.83 (m, 1H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

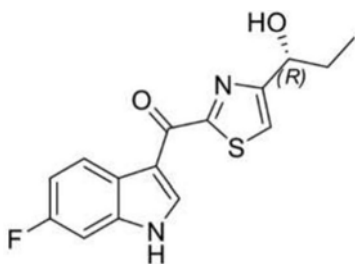
[0529] LC-MS: m/z 302.9 [M-H] $^-$

[0530] 手性-HPLC纯度:100% (R_t 10.826min)

[0531] 旋光度: -39.7° (CH_3CN , $c=0.310$, 20℃)

[0532] 步骤3. 制备(R)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(PTC17341-123B,ARI-165)

[0533]



ARI-165
(PTC17341-123B)

[0534] 将单水合氢氧化锂 (0.8g, 19mmol) 添加到乙酸 (R) - 1 - (2 - (6 - 氟 - 1H - 吡啶 - 3 - 羰基) 噻唑 - 4 - 基) 丙酯 (2.0g, 5.8mmol) 在 THF (10mL) 和 H₂O (10mL) 中的冰冷溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 2h, 并接着用 1M HCl 水溶液酸化至 pH 为 6, 随后用 EtOAc (20mL × 3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩至干燥。将残余物用 EtOAc/己烷 (1:5, 20mL) 研制, 并随后过滤和干燥, 得到呈黄色固体的 (R) - (6 - 氟 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) (4 - (1 - 羟丙基) 噻唑 - 2 - 基) 甲酮 (1.5g, 85% 产率)。

[0535] ARI-165: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.25 (bs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.28~8.32 (dd, J=5.6及9.6Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.37~7.41 (dd, J=2.4及9.6Hz, 1H), 7.11~7.18 (m, 1H), 5.46~5.50 (m, 1H), 4.72~4.76 (t, J=6.0Hz, 1H), 1.89~1.99 (m, 1H), 1.76~1.85 (m, 1H), 0.92~0.96 (t, J=7.2Hz, 3H)

[0536] LC-MS: m/z 302.9 [M-H]⁻

[0537] 手性-HPLC纯度: 97.9% (Rt 13.547min)

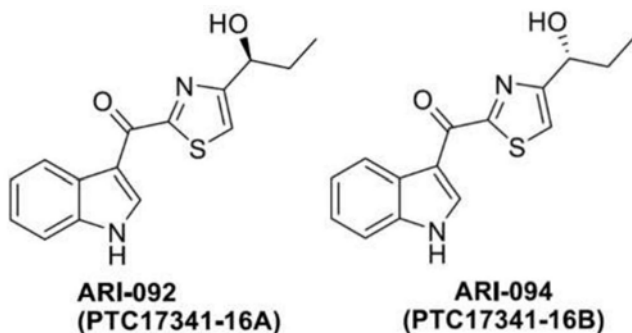
[0538] 旋光度: +40.3° (CH₃CN, c=0.330, 20°C)

[0539] 实施例2: 通过 SFC 分离 (S) - (6 - 氟 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) (4 - (1 - 羟丙基) 噻唑 - 2 - 基) 甲酮 (PTC17341-123A, ARI-164) 和 (R) - (6 - 氟 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) (4 - (1 - 羟丙基) 噻唑 - 2 - 基) 甲酮 (PTC17341-123B, ARI-165)

[0540] 对衍生自 1 - (2 - (6 - 氟 - 1H - 吡啶 - 3 - 羰基) 噻唑 - 4 - 基) 丙 - 1 - 酮 (ARI-143; 5.5g) 的还原的外消旋 (6 - 氟 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) (4 - (1 - 羟丙基) 噻唑 - 2 - 基) 甲酮 (4.9g) 进行 SFC 分离, 得到 (S) - (6 - 氟 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) (4 - (1 - 羟丙基) 噻唑 - 2 - 基) 甲酮 (1.60g, 100% ee, 33% 产率) 和 (R) - (6 - 氟 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) (4 - (1 - 羟丙基) 噻唑 - 2 - 基) 甲酮 (1.75g, 96.7% ee, 37% 产率)。

[0541] 实施例3: 制备 (S) - (4 - (1 - 羟丙基) 噻唑 - 2 - 基) (1H - 吡啶 - 3 - 基) 甲酮 (PTC17341-16A, ARI-092) 和 (R) - (4 - (1 - 羟丙基) 噻唑 - 2 - 基) (1H - 吡啶 - 3 - 基) 甲酮 (PTC17341-16B, ARI-094)

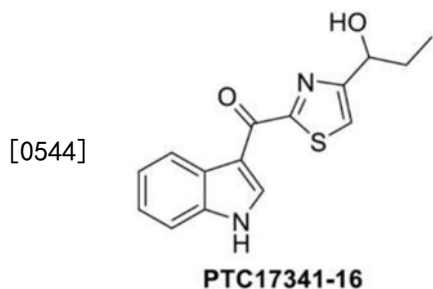
[0542]



ARI-092
(PTC17341-16A)

ARI-094
(PTC17341-16B)

[0543] 步骤1. 制备(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)(1H-吡啶-3-基)甲酮(PTC17341-16)



[0545] 向1-(2-(1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙-1-酮(ARI-002;1.4g,5mmol)在EtOH/THF(50mL/50mL)中的冰冷悬浮液中逐份添加硼氢化钠(190mg,5mmol),并接着将混合物搅拌1h。在完全耗尽起始物质后,如通过TLC所指示,将混合物用丙酮(2mL)淬灭并浓缩以移除有机溶剂。接着将残余物用水(100mL)稀释,随后用EtOAc(100mL×4)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(己烷/EtOAc=2:1至1:1)纯化残余物,得到外消旋(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)(1H-吡啶-3-基)甲酮(690mg,49%产率)。

[0546] 步骤2. 将(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)(1H-吡啶-3-基)甲酮(PTC17341-16)手性分离成(S)-(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)(1H-吡啶-3-基)甲酮(PTC17341-16A,ARI-092)和(R)-(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)(1H-吡啶-3-基)甲酮(PTC17341-16B,ARI-094)

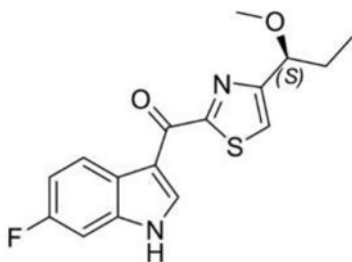
[0547] 通过手性制备型HPLC分离外消旋(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)(1H-吡啶-3-基)甲酮(690mg),得到(S)-(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)(1H-吡啶-3-基)甲酮(115mg,100%ee,173%产率,Rt 12.138min)和(R)-(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)(1H-吡啶-3-基)甲酮(135mg,96.7%ee,19%产率,Rt15.243min)。

[0548] 实施例4:手性合成(S)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(ARI-164;主要产物)和(R)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(ARI-165;次要产物)

[0549] 向1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙-1-酮(150mg,0.5mmol)在THF(20mL)中的冰冷溶液中添加(R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(oxazaborolidine)(1M在甲苯中,0.1mL,0.1mmol),随后逐滴添加BH₃-THF溶液(1M,0.5mL,0.5mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3h,使其升温至室温,并搅拌过夜。将混合物用丙酮(2mL)淬灭并浓缩以移除有机溶剂。接着将残余物用水(100mL)稀释,随后用EtOAc(100mL×4)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(己烷/EtOAc=3:1至1:1)纯化残余物,得到化合物(S)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(50mg,34%产率,手性HPLC纯度为93.5%)。

[0550] 实施例5:制备(S)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-甲氧基丙基)噻唑基)甲酮(PTC17341-138;ARI-184)

[0551]



PTC17341-138

[0552] 向(S)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(1.0g, 3.3mmol)和四氟硼酸(50%水溶液, 0.1mL)在THF(50mL)中的冰冷溶液中逐滴添加新制备的重氮甲烷溶液(在乙基醚中, 50mmol)。在完全耗尽起始物质后, 如通过TLC所指示, 将反应混合物用乙酸(0.5mL)淬灭并接着浓缩以移除有机溶剂。将所得残余物用水(100mL)稀释, 并接着用EtOAc(100mL×4)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(己烷/EtOAc=3:1至1:1)纯化残余物, 得到呈黄色固体的(S)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-甲氧基丙基)噻唑基)甲酮(550mg, 52%产率)。

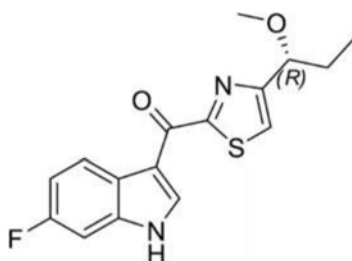
[0553] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.24 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.27~8.33 (dd, J=5.6和8.4Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.38~7.41 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.11~7.18 (m, 1H), 4.40~4.45 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.89~1.95 (m, 2H), 0.86~0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)。DEPT135 (100MHz, DMSO-d₆): δ 138.80, 123.00, 122.83, 111.32, 99.65, 99.39, 80.63, 66.79, 28.29, 10.13

[0554] LC-MS:m/z 318.9[M+H]⁺;

[0555] 手性-HPLC纯度:99.8% (Rt 24.148min)

[0556] 实施例6:制备(R)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-甲氧基丙基)噻唑-2-基)甲酮(PTC17341-139;ARI-178)

[0557]



PTC17341-139

[0558] 根据描述于实施例5中的方法合成(R)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-甲氧基丙基)噻唑-2-基)甲酮(450mg, 45%产率), 不同之处在于使用(R)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮代替(S)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮。

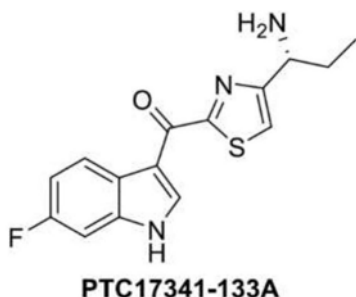
[0559] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.24 (bs, 1H), 9.04~9.06 (d, J=2.8, 1H), 8.27~8.30 (dd, J=6.0和8.8Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.38~7.41 (dd, J=2.8和9.2Hz, 1H), 7.11~7.18 (m, 1H), 4.40~4.43 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.89~1.95 (m, 2H), 0.86~0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)

[0560] LC-MS:m/z 316.9[M-H]⁻

[0561] 手性-HPLC纯度:98.1% (Rt 25.706min)

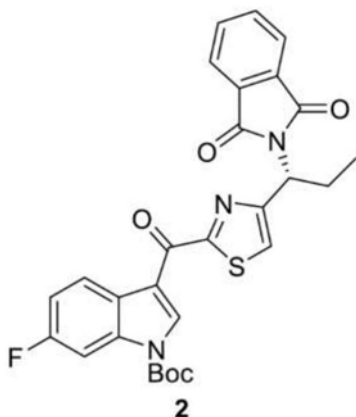
[0562] 实施例7:制备PTC17341-133A(R)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮(PTC17341-133A;ARI-187)

[0563]



[0564] 步骤1. 制备(R)-3-(4-(1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(1)

[0565]

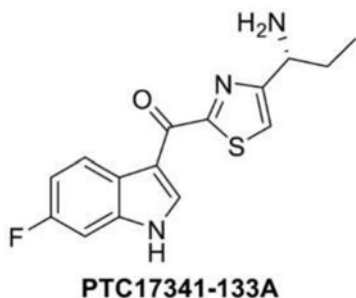


[0566] 将(S)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(1.6g, 5mmol)及Boc₂O(1.2g, 5.6mmol)溶解在THF(50mL)中,随后添加DMAP(20mg, cat.)和TEA(2mL)。在将所得混合物在室温下搅拌12h之后,将其用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。接着将合并的有机层用1N HCl水溶液(100mL×2)和盐水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,以得到Boc-ARI-165(1.65g),其不经进一步纯化即使用。

[0567] 随后,向三苯基膦(1.6g, 6.4mmol)、化合物Boc-ARI-165(1.65g, 4mmol)和邻苯二甲酰亚胺(0.8g, 5mmol)在THF(40mL)中的冰冷溶液中逐滴添加DIAD(1.2g, 6mmol)。在0℃下搅拌1h之后,将反应混合物升温至室温并进一步搅拌16h。此后,将反应混合物浓缩,用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(100mL×2)随后5%硫酸氢钠溶液(100mL×2)洗涤,干燥并浓缩至干燥。通过快速色谱法(己烷/EtOAc=5:1至3:1)纯化残余物,得到(R)-3-(4-(1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(520mg, 19%产率)。

[0568] 步骤2. 制备(R)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮(PTC17341-133A;ARI-187)

[0569]



[0570] 将(R)-3-(4-(1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(500mg, 0.94mmol)悬浮在水合肼(80%溶液, 60mL)和EtOH(15mL)中,并将

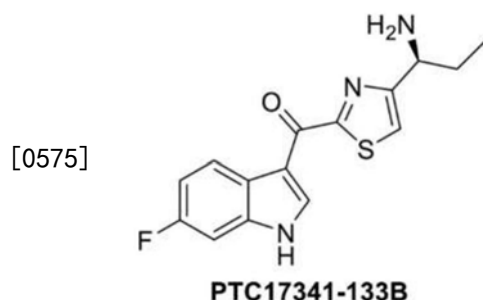
所得混合物在回流下加热10h。接着将反应混合物冷却至室温,随后过滤。将滤液浓缩至干,并用EtOAc/己烷研制残余物,得到呈黄色固体的化合物(R)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮(160mg,56%产率)。

[0571] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.26~8.33 (dd, $J=5.6$ 和 8.4Hz , 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34~7.39 (dd, $J=2.4$ 和 9.6Hz , 1H), 7.11~7.17 (m, 1H), 4.02~4.06 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.82~1.95 (m, 1H), 1.70~1.80 (m, 1H), 0.88~0.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)

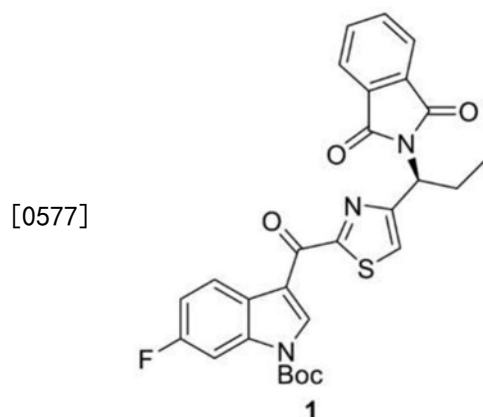
[0572] LC-MS: m/z 303.9[M+H] $^+$;

[0573] 手性-HPLC纯度:100% (R_t 12.890min)。

[0574] 实施例8:制备(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮(PTC17341-133B;ARI-186)



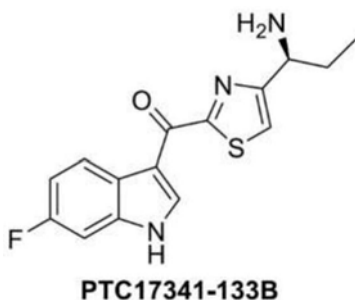
[0576] 步骤1.制备(S)-3-(4-(1-(1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)丙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(2)



[0578] 根据描述于实施例7的步骤1中的方法合成(S)-3-(4-(1-(1,3-二氧代异吡啶啉-2-基)丙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯,不同之处在于使用(R)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮代替(S)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮。

[0579] 步骤2.制备(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮(PTC17341-133B)

[0580]



[0581] 根据描述于实施例7的步骤3中的方法合成(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮(410mg,78%产率),不同之处在于使用(S)-3-(4-(1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯代替(R)-3-(4-(1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯。

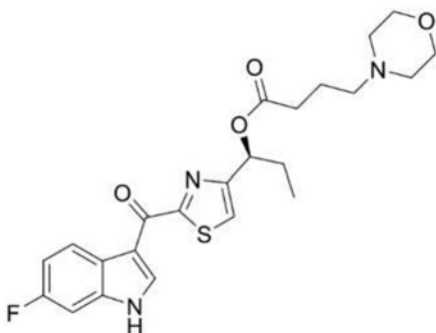
[0582] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ 9.11(s,1H),8.25~8.30(dd,J=5.6和8.8Hz,1H),7.90(s,1H),7.34~7.38(dd,J=2.4和9.6Hz,1H),7.08~7.14(m,1H),3.94~3.99(t,J=6.4Hz,2H),1.82~2.00(m,1H),1.68~1.74(m,1H),0.83~0.93(t,J=7.2Hz,3H);

[0583] LC-MS:m/z 304.0[M+H] $^+$

[0584] 手性-HPLC纯度:100%(Rt 11.890min)

[0585] 实施例9:制备4-吗啉代丁酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯盐酸盐(ARI-197)

[0586]



[0587] 历经5-10分钟内用注射器向(S)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(4.09g,13.44mmol)在THF(67.2mL)和吡啶(6.52mL,81mmol)中的冰冷溶液中逐滴添加4-溴丁酰氯(1.968mL,16.13mmol)。在5min之后,移除冷浴并使反应缓慢升温至环境温度。完成后,如通过LC-MS(ESI-MS:m/z 453/455[M+H] $^+$)所测定,在不加热的情况下将反应混合物在减压下浓缩,随后分配于EtOAc与饱和NaHCO₃水溶液之间。将有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩成黄色固体。将固体与两部分甲苯共蒸发,短暂置放于高真空中,并接着不经进一步纯化即使用。

[0588] 向粗4-溴丁酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯(13.44mmol)在DMF(25mL)中的溶液中添加吗啉(7.05mL,81mmol)。在反应完成后,如通过LC-MS(ESI-MS:m/z 460[M+H] $^+$)所测定,将反应混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液中并接着用EtOAc萃取。将有机相用水随后盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。将硅藻土添加到滤液中并将混合物浓缩至干燥。色谱分离(330g硅胶,CH₂Cl₂与40%80:18:2CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH)得到呈黄色固体的胺游离碱4-吗啉代丁酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯。将固体放置在高真空中若干小时并接着溶解在CH₂Cl₂(50mL)中。在搅拌下向此溶液中添加稍微过量的HCl(4N

在二噁烷中;3.70mL,14.78mmol) (通过pH试纸确认酸性)。将反应混合物在减压下浓缩至干燥以得到黄色固体。此时合并先前通过相同规程制备的较小批次(3.29mmol)的游离碱。将合并的批次溶解在水和乙腈中,通过0.2微米尼龙过滤器过滤,并接着冻干,以得到呈淡黄色固体的4-吗啉代丁酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯盐酸盐(7.53g,15.19mmol)。醇的总产率(总计16.73mmol)为90%。

[0589] ARI-197: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 10.07 (br. s, 1H), 9.03 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.29 (dd, $J=8.7, 5.7\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=9.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 5.95 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.68 (t, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 3.41 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.56 (app t, $J=7.07\text{Hz}$, 2H), 2.15-1.92 (m, 4H), 0.93 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H);

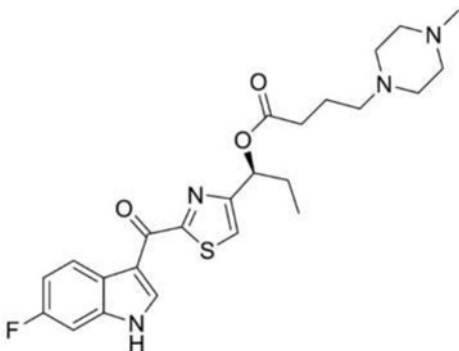
[0590] ^{19}F NMR (470MHz, D_2O) δ -118.22;

[0591] ESI-MS: m/z 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0592] 比旋光度: -67.8° (CH_3CN , $c=0.12$, 20°C)。

[0593] 实施例10: 制备4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯二盐酸盐(ARI-196)

[0594]



[0595] 根据描述于实施例9中的方法由(S)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(1.046g,3.44mmol)合成4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯二盐酸盐(902mg,1.65mmol),不同之处在于使用1-甲基哌嗪代替吗啉。

[0596] ARI-196: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ 8.68 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=8.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.28 (dd, $J=9.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 5.87 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.30 (br m, 9H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.50 (app t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H);

[0597] ^{19}F NMR (470MHz, D_2O) δ -118.24;

[0598] ESI-MS: m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0599] 比旋光度: -63.6° (CH_3CN , $c=0.055$, 20°C)。

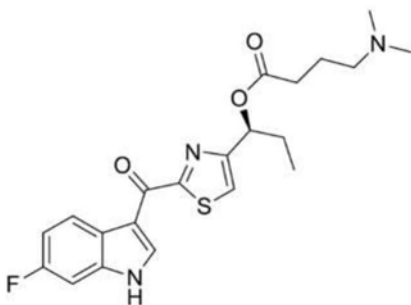
[0600] $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.45\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

[0601] 理论: C-50.43; H-5.98; Cl-12.4; N-9.8。

[0602] 实验: C-50.16; H-5.67; Cl-12.56; N-9.68。

[0603] 实施例11: 制备4-(二甲基氨基)丁酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯盐酸盐(ARI-198)

[0604]



[0605] 根据描述于实施例9中的方法由(S)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(0.512mmol)合成4-(二甲基氨基)丁酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯盐酸盐(125mg,0.275mmol,53%产率),不同之处在于使用二甲胺(2M在THF中)代替吗啉。

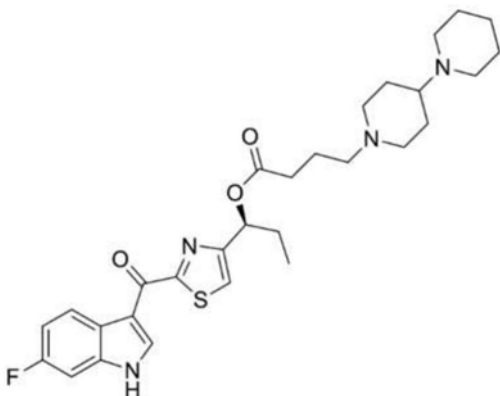
[0606] ARI-198:¹H NMR(500MHz,D₂O) δ8.65(s,1H),8.12(dd,J=8.9,5.4Hz,1H),7.81(s,1H),7.25(dd,J=11.8,2.2Hz,1H),7.10-7.06(m,1H),5.87(t,J=7.2Hz,1H),3.02(dd,J=9.4,6.8Hz,2H),2.72(s,6H),2.51(dt,J=10.4,2.8Hz,2H),2.06-2.01(m,2H),1.97-1.91(m,2H),0.88(t,J=7.4Hz,3H);

[0607] ¹⁹F NMR(470MHz,D₂O) δ-118.35;

[0608] ESI-MS:m/z 418[M+H]⁺。

[0609] 实施例12:制备4-([1,4'-二哌啶]-1'-基)丁酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯二盐酸盐(ARI-199)

[0610]



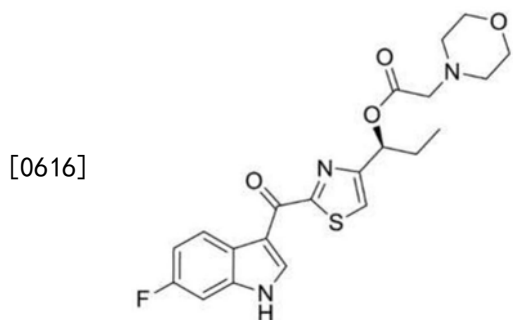
[0611] 根据描述于实施例9中的方法由(S)-(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(0.493mmol)合成4-(二甲基氨基)丁酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯二盐酸盐(204mg,0.329mmol,96%产率),不同之处在于使用4-哌啶基哌啶代替吗啉。

[0612] ARI-199:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.33(s,1H),10.23(br.s,1H),10.11(br.s,1H),9.03(d,J=3.1Hz,1H),8.29(dd,J=8.8,5.7Hz,1H),8.04(s,1H),7.40(dd,J=9.5,2.4Hz,1H),7.17-7.12(m,1H),5.95(t,J=6.6Hz,1H),3.61(d,J=11.0Hz,2H),3.42-3.34(m,2H),3.08-3.01(m,2H),2.98-2.85(m,4H),2.59-2.53(m,2H),2.26(d,J=13.1Hz,2H),2.15-1.94(m,6H),1.84-1.65(m,5H),1.46-1.35(m,1H),0.93(t,J=7.3Hz,3H);

[0613] ¹⁹F NMR(470MHz,DMSO-d₆) δ-118.59;

[0614] ESI-MS:m/z 541[M+H]⁺。

[0615] 实施例13:制备2-吗啉代乙酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯盐酸盐(ARI-205)



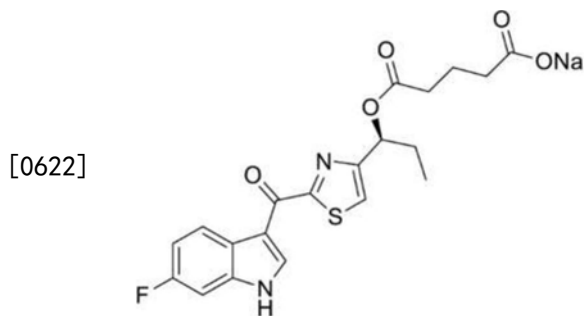
[0617] 根据描述于实施例9中的方法由(S)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮合成2-吗啉代乙酸(S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙酯盐酸盐,不同之处在于使用氯乙酰氯代替4-溴丁酰氯。

[0618] ARI-205: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (br. s, 1H), 10.79 (br. s, 1H), 9.03 (d, J = 3.2Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.8, 5.6Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 9.5, 2.2Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.12-6.02 (m, 1H), 4.63-2.94 (obs. m, 10H, 吗啉), 2.21-2.03 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.3Hz, 3H);

[0619] ^{19}F NMR (470MHz, DMSO-d₆) δ -118.58;

[0620] ESI MS m/z 430 [M-H]⁻.

[0621] 实施例14:制备(S)-5-(1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙氧基)-5-氧代戊酸钠(ARI-192)



[0623] 将吡啶(0.12mL, 1.484mmol)添加到(S)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(105mg, 0.345mmol)和戊二酸酐(39.4mg, 0.345mmol)的混合物中,并将所得溶液加热至60℃。完成后,将反应混合物用1:1MeOH/H₂O(10mL)处理,随后添加1.5mL饱和NaHCO₃水溶液。随后,浓缩溶液并使用MeOH将样品吸附在硅藻土上。色谱分离(100g C18, 10%CH₃CN/H₂O与CH₃CN+0.1%TFA,干式装载的硅藻土)得到被TFA污染的呈淡黄色固体的产物。接着将该物质与也被TFA污染的另一前述批次(50mg)合并。使用MeOH将合并的物质吸附在硅藻土上。进一步色谱分离(100g C18, 10%CH₃CN/H₂O与CH₃CN,干式装载的硅藻土)得到产物,接着将其溶解于1:1MeOH/H₂O中并穿过以Na⁺形式的Dowex 50Wx8, 50-100目离子交换树脂(1.5g, 0.191mmol)。将残余物浓缩并从H₂O/CH₃CN中冻干,以得到呈黄色固体的(S)-5-(1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙氧基)-5-氧代戊酸钠(84mg, 0.191mmol)。来自0.789mmol的醇的总产率为24%。

[0624] ARI-192: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (br. s, 0.5H), 12.08 (br. s, 0.5H), 9.04

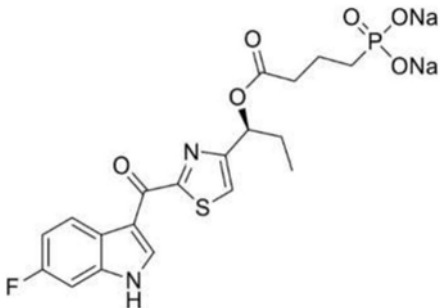
(s, 1H), 8.27 (dd, J=8.7, 5.6Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.37 (dd, J=9.6, 2.2Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 5.93 (dd, J=7.4, 5.6Hz, 1H), 2.47-2.44 (obscured m, 2H), 2.23 (app t, J=7.3Hz, 2H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H);

[0625] ^{19}F NMR (470MHz, D_2O) δ -118.38;

[0626] ESI-MS: m/z 419 [M+H]⁺.

[0627] 实施例15: 制备(S)-(4-(1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙氧基)-4-氧代丁基)膦酸钠(ARI-193)

[0628]



[0629] 步骤1. 向4-磷酸基丁酸(168mg, 0.999mmol)在 CH_2Cl_2 (5mL)中的冰冷悬浮液中添加草酰氯(0.338mL, 4.00mmol), 随后添加2滴DMF。在3小时之后, 停止起泡并将溶剂蒸发成固体。将固体与甲苯共蒸发, 在高真空下干燥, 并接着直接按原样使用。

[0630] 步骤2. 向(S)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟丙基)噻唑-2-基)甲酮(215mg, 0.706mmol)在THF(10mL)和吡啶(0.457mL, 5.65mmol)中的冰冷溶液中逐滴添加5.67mL在步骤1中制备的试剂(23.25mg/mL在3:1THF:DCM中)(132mg, 0.706mmol)。随后, 在LC-MS指示不完全反应时, 添加额外2mL在步骤1中制备的试剂(23.25mg/mL在3:1THF:DCM中)。完成后, 将反应混合物用水处理并将大部分溶剂在减压下浓缩。接着将残余物分配于EtOAc与1N HCl(水溶液)之间。由于有机层变成黏稠浆状, 因此将其用水随后盐水处理。接着使用布氏漏斗过滤乳液并将固体在过滤器上干燥过夜。将滤液的EtOAc层浓缩并使用MeOH将所得残余物与固体重组。在添加水和饱和 NaHCO_3 水溶液之后, 将混合物吸附在硅藻土上并接着浓缩至干燥。色谱分离(100g C18, 10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 与 CH_3CN , 干式装载硅藻土)得到在从水及乙腈中冻干之后呈黄色固体的(S)-(4-(1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙氧基)-4-氧代丁基)膦酸钠(143mg, 0.287mmol)。

[0631] ARI-193: ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ 8.61 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 5.85 (t, J=6.86Hz, 1H), 2.30 (app t, J=7.6Hz, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.3Hz, 3H);

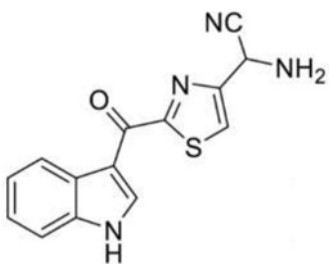
[0632] ^{31}P NMR (202MHz, D_2O) δ 21.47;

[0633] ^{19}F NMR (470MHz, D_2O) δ -118.50;

[0634] ESI-MS: m/z 453 [M-H]⁻.

[0635] 实施例16: 制备2-(2-(1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)-2-氨基乙腈

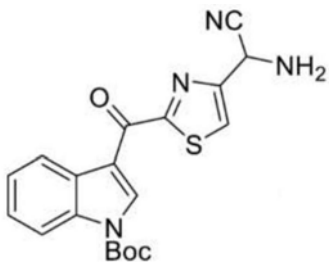
[0636]



ARI-075

[0637] 步骤1:制备3-(4-(氨基(氰基)甲基)噻唑-2-羰基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(93-1)

[0638]

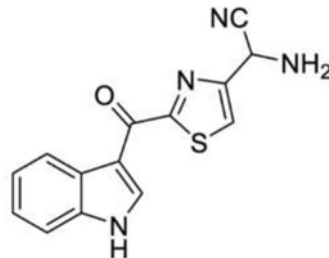


93-1

[0639] 在室温下,将氰化三甲基甲硅烷(0.74mL,5.5mmol)添加到3-(4-甲酰基噻唑-2-羰基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(1.40g,4mmol)在THF(5mL)和NH₃-MeOH(7M溶液,20mL)的溶液中。将混合物搅拌2h并接着浓缩至干燥,以得到化合物93-1(2.0g,约100%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0640] 步骤2:制备2-(2-(1H-吲哚-3-羰基)噻唑-4-基)-2-氨基乙腈(ARI-075)

[0641]



ARI-075

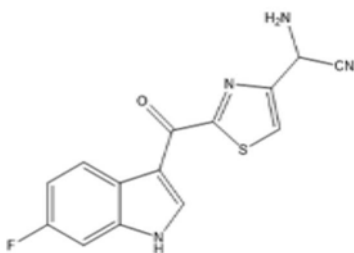
[0642] 在0℃下,将化合物93-1(2.00g,5mmol)溶解在TFA/DCM(10mL/10mL)中。接着将混合物升温至室温并搅拌2h。随后,将混合物浓缩至干燥。将残余物悬浮于饱和KHCO₃水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)中,搅拌0.5h,接着过滤以收集固体。将固体用水(30mL×3)和EtOAc(30mL×3)洗涤,并接着干燥以得到呈黄色固体的化合物ARI-075(680mg,43%产率)。

[0643] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ12.37(bs,1H),9.17(s,1H),8.31~8.35(m,1H),8.07(s,1H),7.56~7.59(d,J=6.0Hz,1H),7.28~7.33(m,2H),5.34~5.39(t,J=8.0Hz,1H),3.05~3.08(d,J=8.0Hz,1H)。

[0644] LC-MS:m/z 281.0[M-H]⁻。

[0645] 实施例17:制备2-氨基-2-(2-(6-氟-1H-吲哚-3-羰基)噻唑-4-基)乙腈(ARI-173)

[0646]



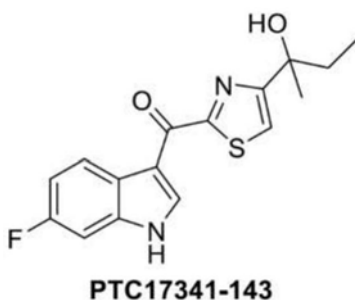
[0647] 根据描述于实施例16中的方法合成2-氨基-2-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)乙腈,不同之处在于使用3-(4-甲酰基噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯代替3-(4-甲酰基噻唑-2-羰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯。

[0648] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.15 (bs, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.28~8.32 (dd, $J=5.6$ 和8.8Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.37~7.41 (dd, $J=2.0$ 和8.8Hz, 1H), 7.12~7.19 (m, 1H), 5.33~5.39 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.06~3.08 (d, $J=8.4$, 2H)。

[0649] LC-MS: m/z 298.9[M-H] $^-$ 。

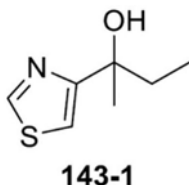
[0650] 实施例18:制备(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(2-羟基丁-2-基)噻唑-2-基)甲酮(PTC17341-143;ARI-209)

[0651]



[0652] 步骤1:制备2-(噻唑-4-基)丁-2-醇(143-1)

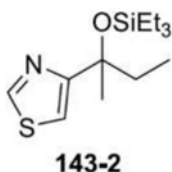
[0653]



[0654] 将1-(噻唑-4-基)丙-1-酮(3.0g, 21mmol)在THF(100mL)中的溶液搅拌并在 N_2 下冷却至 -10°C 。随后,在 $0\sim 10^\circ\text{C}$ 下历经30min逐滴添加 MeMgI (3M在 Et_2O 中, 33mL, 0.1mol)。将混合物升温至室温并搅拌2h,接着用饱和 NH_4Cl 水溶液(100mL)淬灭。将混合物用 EtOAc (100mL $\times 3$)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL $\times 2$)洗涤,干燥,并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法($\text{EtOAc}/\text{己烷}=1:5$)纯化并得到呈油状物的2-(噻唑-4-基)丁-2-醇(1.9g, 57%产率)。

[0655] 步骤2:制备(S)-4-(2-(三乙基甲硅烷基氧基)丁-2-基)噻唑(143-2)

[0656]

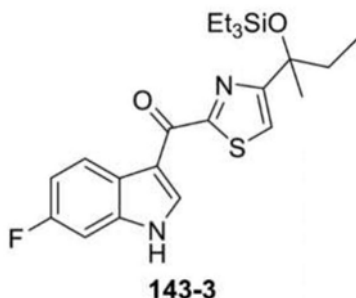


[0657] 将化合物143-1(1.9g, 12.08mmol)溶解在DCM(21mL)中并冷却至 0°C 。添加咪唑

(1.33g, 19.9mmol), 随后在0~20℃下逐滴添加TES-Cl (2.2g, 14.6mmol) 在DCM (8mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 接着用水、5%KHSO₄水溶液(×3)、饱和NaHCO₃水溶液(×3)和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩至干燥。将残余物在减压下通过蒸馏纯化, 以得到呈油状物的化合物143-2 (2.5g, 76%产率)。

[0658] 步骤3: 制备(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(2-(三乙基硅氧基)丁-2-基)噻唑-2-基)甲酮(143-3)

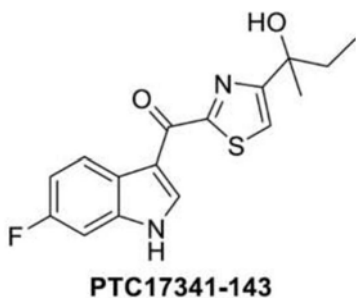
[0659]



[0660] 将143-2 (1.45g, 5.34mmol) 在THF (13mL) 和甲苯 (13mL) 中的溶液冷却至-78℃, 并在-78℃下历经10min逐滴添加sec-BuLi (1.3M溶液在己烷中, 5.1mL, 6.6mmol)。将混合物在此温度下搅拌0.5h, 接着历经10min逐滴添加化合物6-氟-3-(甲氧基(甲基)氨基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (2.15g, 6.68mmol) 在THF (14mL) 中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌1h, 接着升温至0℃并用10%NH₄Cl水溶液淬灭。收集有机相并用水(×2)、饱和NaHCO₃水溶液(×2)和盐水(×1)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩至干燥。将残余物溶解在MeOH中, 并添加K₂CO₃ (0.74g, 5.34mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。过滤混合物并将滤液浓缩至干燥。将残余物在EtOH中研制, 以得到化合物143-3 (1.5g, 65%产率)。

[0661] 步骤4: 制备(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(2-羟基丁-2-基)噻唑-2-基)甲酮(PTC17341-143; ARI-209)

[0662]



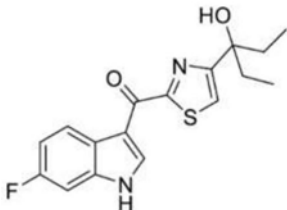
[0663] 在室温下, 将三水合四丁基氟化铵 (TBAF, 9.0g, 28.7mmol) 添加到化合物143-3 (1.5g, 3.5mmol) 在THF (15mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌10h并接着用H₂O淬灭。将混合物用EtOAc(×3)萃取。收集有机相并用水(×2)、饱和NaHCO₃水溶液(×2)和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩至干燥。将残余物用EtOH/H₂O (9:1) 再结晶, 以得到呈微黄色固体的化合物PTC17341-143 (ARI-209; 735mg, 66%产率)。

[0664] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.21 (bs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.28~8.32 (dd, J=5.6和8.8Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37~7.40 (dd, J=2.4和9.6Hz, 1H), 7.11~7.17 (m, 1H), 5.23 (bs, 1H), 1.81~2.00 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 0.75~0.80 (t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS:m/z 341.0 [M+Na]⁺。

[0665] 实施例19: 制备(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(3-羟基戊-3-基)噻唑-2-基)甲酮

(PTC17341-142;ARI-210)

[0666]

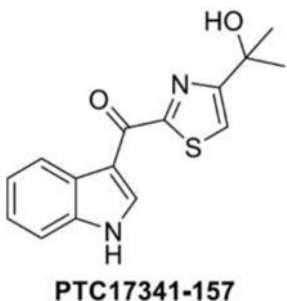


[0667] 根据描述于实施例18中的方法合成(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(3-羟基戊-3-基)噻唑-2-基)甲酮,不同之处在于使用EtMgI代替MeMgI。

[0668] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.19 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.29~8.32 (dd, J=5.6和8.8Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37~7.41 (dd, J=2.4和8.8Hz, 1H), 7.11~7.18 (m, 1H), 4.97 (bs, 1H), 1.91~2.00 (m, 2H), 1.77~1.87 (m, 2H), 0.72~0.77 (m, 6H)。

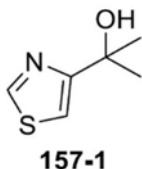
[0669] 实施例20:制备(1H-吲哚-3-基)(4-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)甲酮(PTC17341-157;ARI-215)

[0670]



[0671] 步骤1:制备噻唑-4-甲腈(157-1)

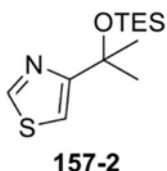
[0672]



[0673] 将N-甲氧基-N-甲基噻唑-4-甲酰胺(17.2g,0.10mol)在THF(500mL)中的溶液搅拌并在N₂下冷却至-10℃。随后,在0~10℃下历经30min逐滴添加MeMgI(3M在Et₂O中,200mL,0.60mol)。将混合物升温至室温并搅拌2h,接着用饱和NH₄Cl水溶液(500mL)淬灭。将混合物用EtOAc(500mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(500mL×2)洗涤,干燥,并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc/己烷=1:5)纯化并得到呈油状物的化合物157-1(9.3g,65%产率)。

[0674] 步骤2:制备4-(2-(三乙基甲硅烷基氧基)丙-2-基)噻唑(157-2)

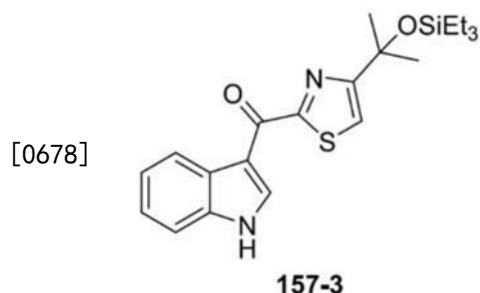
[0675]



[0676] 将157-1(9.4g,65.6mmol)溶解在DCM(113mL)中并冷却至0℃。添加咪唑(72.0g,1.06mol),并接着在0~20℃下逐滴添加TES-Cl(11.9g,79mmol)在DCM(85mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜,接着用水、5%KHSO₄水溶液(×3)、饱和NaHCO₃水溶液(×3)和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩至干燥。将残余物在减压下通过蒸馏纯化,以得到呈

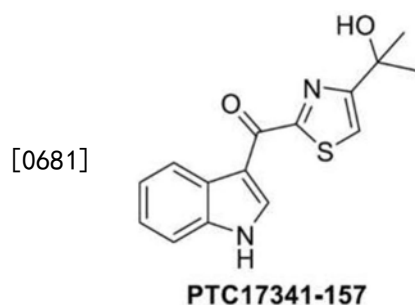
油状物的化合物157-2 (9.6g, 57%产率)。

[0677] 步骤3: 制备 (1H-吡啶-3-基) (4-(2-(三乙基硅氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)甲酮 (157-3)



[0679] 将4-(2-(三乙基硅氧基)丙-2-基)噻唑 (7.2g, 28mmol) 在THF (8mL) 和甲苯 (8mL) 中的溶液冷却至-78℃, 并在-78℃下历经10min逐滴添加sec-BuLi (1.3M溶液在己烷中, 28mL, 36.4mmol)。将混合物在此温度下搅拌0.5h, 接着历经10min逐滴添加3-(甲氧基(甲基)氨基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (10.65g, 35mmol) 在THF (100mL) 中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌1h, 并升温至0℃, 并用10%NH₄Cl水溶液淬灭。收集有机相并用水 (×2)、饱和NaHCO₃水溶液 (×2) 和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩至干燥。将残余物溶解在MeOH中, 并添加K₂CO₃ (3.87g, 28mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。过滤混合物并将滤液浓缩至干燥。将残余物在EtOH中研制, 以得到化合物157-3 (6.5g, 58%产率)。

[0680] 步骤4: 制备 (1H-吡啶-3-基) (4-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)甲酮 (PTC17341-157)



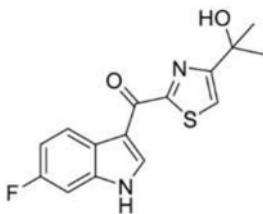
[0682] 在室温下将三水合四丁基氟化铵 (TBAF, 9.0g, 28.7mmol) 添加到化合物157-3 (4.8g, 11.5mmol) 在THF (50mL) 中的溶液中, 将混合物在室温下搅拌10h, 接着用H₂O (100mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (100mL × 3) 萃取。收集有机相并用水 (500mL × 2)、饱和NaHCO₃水溶液 (100mL × 2) 和盐水 (100mL × 1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩至干燥。将残余物用EtOH/H₂O (9:1, 300mL) 再结晶, 以得到呈微黄色固体的化合物PTC17341-157。

[0683] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.21 (bs, 1H), 9.14~9.15 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.31~8.34 (dd, J=4.0和8.4Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55~7.59 (m, 1H), 7.25~7.32 (m, 1H), 5.39 (bs, 1H), 1.58 (s, 6H)。

[0684] LC-MS: m/z 287.0 [M+H]⁺。

[0685] 实施例21: 制备 (6-氟-1H-吡啶-3-基) (4-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)甲酮 (ARI-220)

[0686]



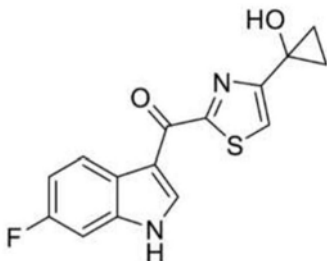
[0687] 根据描述在实施例20中描述的方法合成(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)甲酮,不同之处在于使用3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-6-氟-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯代替3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯。

[0688] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.19 (bs, 1H), 9.12~9.14 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.27~8.32 (dd, $J=5.6$ 和 8.8Hz , 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36~7.40 (dd, $J=2.4$ 和 8.8Hz , 1H), 7.10~7.17 (m, 1H), 5.37 (bs, 1H), 1.18 (s, 6H);

[0689] LC-MS: m/z 303.1 $[\text{M-H}]^-$ 。

[0690] 实施例22:制备(6-氟-1H-吲哚-3-基)(4-(1-羟基环丙基)噻唑-2-基)甲酮(PTC17341-158;ARI-221)

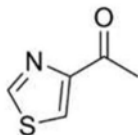
[0691]



PTC17341-158

[0692] 步骤1:制备1-(噻唑-4-基)乙酮(158-1)

[0693]

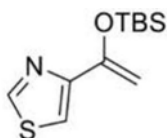


158-1

[0694] 将化合物N-甲氧基-N-甲基噻唑-4-甲酰胺(110.0g, 0.643mol)在THF(1L)中的溶液搅拌并在 N_2 下冷却至 -10°C ,在 $0\sim 10^\circ\text{C}$ 下历经1h逐滴添加MeMgBr(1M)。将混合物在此温度下搅拌2h,并接着用饱和 NH_4Cl 水溶液(500mL)淬灭。将混合物升温至室温,接着用EtOAc(1L \times 3)萃取。将合并的有机相用盐水(500mL \times 2)洗涤,干燥,浓缩至干燥。将残余物在减压下通过蒸馏纯化,以得到呈油状物的化合物158-1(12.1g, 69%产率)。

[0695] 步骤2:制备4-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙烯基)噻唑(158-2)

[0696]

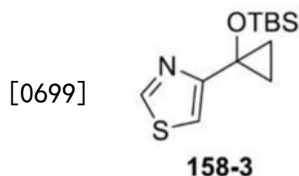


158-2

[0697] 在 0°C 下将三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷酯(TBS-OTf, 15mL, 56.3mmol)逐滴添加到化合物158-1(5.5g, 43.3mmol)和TEA(6.6g, 65mmol)在DCM(100mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,接着用水(50mL \times 1)和盐水(50mL \times 1)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并

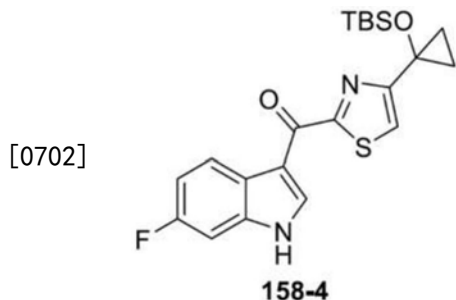
浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc/己烷=1:30) 纯化并得到呈油状物的化合物 158-2 (6.8g, 65% 产率)。

[0698] 步骤3: 制备4-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)环丙基)噻唑 (158-3)



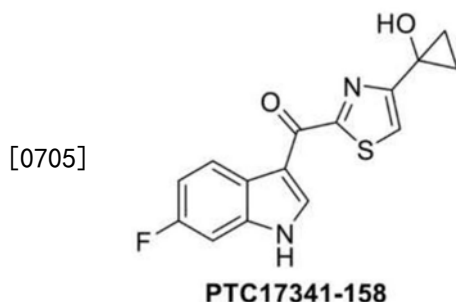
[0700] 在0℃下历经10min将二乙基锌溶液 (1.0M在己烷中, 15.6mL, 15.6mmol) 逐滴添加到化合物158-2 (780mg, 3.9mmol) 和二碘甲烷 (4.2g, 15.6mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液中。将该溶液在0℃下搅拌0.5h, 接着使其升温至室温。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (50mL) 淬灭并用DCM (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥, 并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc/己烷=1:20) 纯化并得到呈油状物的化合物158-3 (350mg, 45% 产率)。

[0701] 步骤4: 制备(4-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)环丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮 (158-4)



[0703] 将158-3 (3.23g, 12.7mmol) 在THF (44mL) 和甲苯 (44mL) 中的溶液冷却至-78℃, 并在-78℃下历经10min逐滴添加sec-BuLi (1.3M溶液在己烷中, 12.1mL, 15.7mmol)。将混合物在此温度下搅拌0.5h, 接着历经10min逐滴添加化合物6-氟-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (5.1g, 15.8mmol) 在THF (43mL) 中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌1h, 接着升温至0℃并用10%NH₄Cl水溶液淬灭。收集有机相并用水 (×2)、饱和NaHCO₃水溶液 (×2) 和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩至干燥。将残余物溶解在MeOH中, 并添加K₂CO₃ (1.75g, 12.7mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。过滤混合物并将滤液浓缩至干燥。将残余物在EtOH中研制, 以得到呈黄色固体的化合物158-4 (2.9g, 55% 产率)。

[0704] 步骤5: 制备(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-羟基环丙基)噻唑-2-基)甲酮 (PTC17341-158)



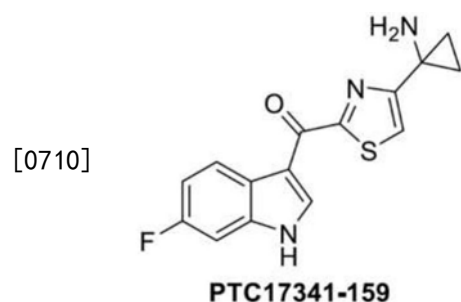
[0706] 在室温下将三水合四丁基氟化铵 (TBAF, 4.83g, 17.3mmol) 添加到化合物158-4

(2.88g, 6.91mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液中, 将混合物在室温下搅拌 10h, 接着用 H₂O 淬灭。将混合物用 EtOAc (×3) 萃取。收集有机相并用水 (×2)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (×2) 和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩至干燥。将残余物用 EtOH/H₂O (9:1) 再结晶, 以得到呈黄色固体的 PTC17341-158 (1.8g, 86% 产率)。

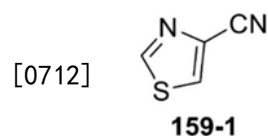
[0707] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.17 (bs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.26~8.30 (dd, J=5.6 和 8.8Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35~7.39 (dd, J=2.4 和 8.8Hz, 1H), 7.10~7.16 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 1.22~1.30 (m, 2H), 1.18~1.20 (m, 2H);

[0708] LC-MS: m/z 303.1 [M+H]⁺。

[0709] 实施例 23: 制备 (4-(1-氨基环丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮 (PTC17341-159; ARI-225)

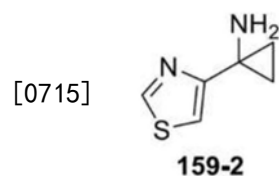


[0711] 步骤 1: 制备噻唑-4-甲腈 (159-1)



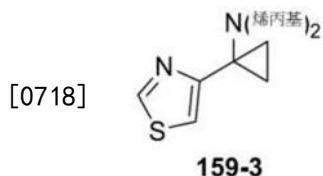
[0713] 在 0℃ 下, 将 TEA (76g, 748mmol) 和 TFAA (108g, 512mmol) 添加到噻唑-4-甲酸 (21.46g, 166.2mmol) 在 DCM (800mL) 中的悬浮液中。将混合物升温至室温并搅拌 6h, 接着用 H₂O 及 EtOAc 稀释。将混合物搅拌 0.5h, 接着过滤以收集固体。将固体用水 (×3) 和 EtOAc (×3) 洗涤, 干燥, 以得到呈油状物的化合物 159-1 (15.2g, 83% 产率)。

[0714] 步骤 2: 制备 1-(噻唑-4-基)环丙胺 (159-2)



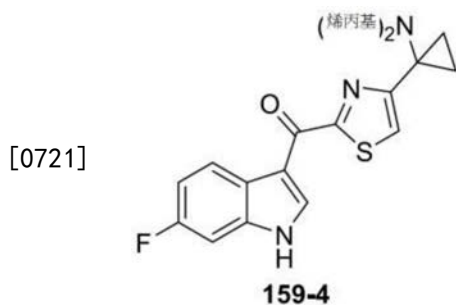
[0716] 在 0℃ 下, 将异丙醇钛 (IV) (15.1mL, 55mmol) 添加到化合物 159-1 (5.5g, 50mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液中。将混合物搅拌 15min, 接着在 0℃ 下历经 30min 逐滴添加 EtMgBr (2M Et₂O 溶液, 50mL, 0.1mol)。将深黑色溶液在室温下搅拌 2h, 接着逐滴添加 BF₃·Et₂O (12.5mL, 0.1mol) 并搅拌 15min。将反应用 1N HCl 水溶液 (18mL) 淬灭, 搅拌 30min, 接着用 1N NaOH 水溶液碱化至 pH 为 9。将混合物用 DCM (200mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥, 浓缩至干燥, 以得到呈油状物的粗化合物 159-2 (3.1g, 44% 产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0717] 步骤 3: 制备 N,N-二烯丙基-1-(噻唑-4-基)环丙胺 (159-3)



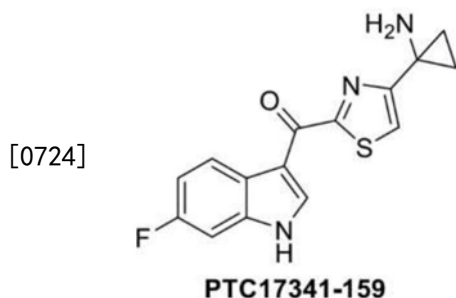
[0719] 将KOH (7.9g, 142mmol) 及烯丙基溴 (19.3g, 142mmol) 添加到化合物159-2 (3.1g, 22mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中。将反应混合物加热至60℃并搅拌4h。在冷却至室温之后, 将混合物用H₂O (50mL) 淬灭, 用DCM (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥, 浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc/己烷=1:3) 纯化并得到呈油状物的化合物159-3 (2.2g, 45%产率)。

[0720] 步骤4: 制备 (4- (1- (二烯丙基氨基) 环丙基) 噻唑-2-基) (6-氟-1H-吲哚-3-基) 甲酮 (159-4)



[0722] 将化合物159-3 (4.43g, 20.1mmol) 在THF (65mL) 和甲苯 (65mL) 中的溶液冷却至-78℃, 并在-78℃下历经10min逐滴添加sec-BuLi (1.3M溶液在己烷中, 19.2mL, 25mmol)。将混合物在此温度下搅拌0.5h, 接着历经10min逐滴添加化合物6-氟-3- (甲氧基 (甲基) 氨基甲酰基) -1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (8.1g, 25.1mmol) 在THF (68mL) 中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌1h, 接着升温至0℃并用10%NH₄Cl水溶液淬灭。收集有机相并用水 (×2)、饱和NaHCO₃水溶液 (×2) 和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩至干燥。将残余物溶解在MeOH中, 并添加K₂CO₃ (2.78g, 20.1mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。过滤混合物并将滤液浓缩至干燥。将残余物在EtOH中研制, 以得到呈黄色固体的化合物159-4 (3.3g, 43%产率)。

[0723] 步骤5: 制备 (4- (1-氨基环丙基) 噻唑-2-基) (6-氟-1H-吲哚-3-基) 甲酮 (PTC17341-159)



[0725] 将Pd (PPh₃)₄ (0) (1g) 添加到化合物159-4 (2.0g, 4.1mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中。添加哌啶 (2滴) 和AcOH (20滴), 接着在N₂下将混合物在回流下加热5h。在冷却至室温之后, 将混合物浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc/DCM/MeOH=10:10:1) 纯化并得到呈黄色固体形式的化合物PTC17341-159 (460mg, 28%产率)。

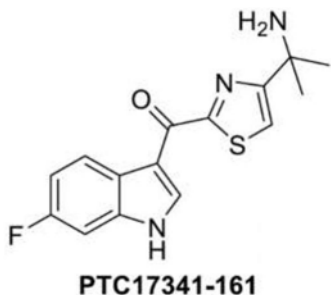
[0726] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.17 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.26~8.29 (dd, J=5.6

和8.8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.34~7.38 (dd, J=2.4和9.6Hz, 1H), 7.09~7.16 (m, 1H), 2.50 (bs, 2H) 1.74~1.78 (m, 2H), 1.05~1.10 (m, 2H);

[0727] LC-MS:m/z 302.0[M+H]⁺。

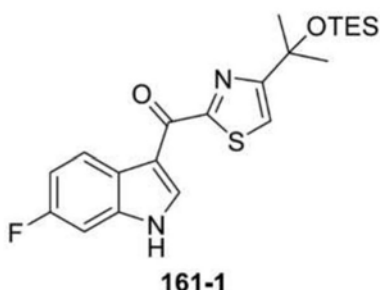
[0728] 实施例24: 制备(4-(2-氨基丙-2-基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮(PTC17341-161;ARI-226)

[0729]



[0730] 步骤1: 制备(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(2-(三乙基硅氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)甲酮(161-1)

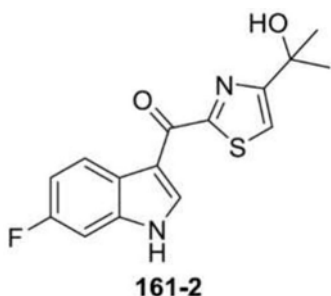
[0731]



[0732] 将4-(2-(三乙基硅氧基)丙-2-基)噻唑(10.1g, 39.3mmol)在THF(130mL)和甲苯(130mL)中的溶液冷却至-78℃,并在-78℃下历经10min逐滴添加sec-BuLi(1.3M溶液在己烷中,37.4mL,48.7mmol)。将混合物在此温度下搅拌0.5h,接着历经10min逐滴添加6-氟-3-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(15.8g,49.1mmol)在THF(130mL)中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌1h,接着升温至0℃并用10%NH₄Cl水溶液淬灭。收集有机相并用水(×2)、饱和NaHCO₃水溶液(×2)和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩至干燥。将残余物溶解在MeOH中,并添加K₂CO₃(5.4g,39.3mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。过滤混合物并将滤液浓缩至干燥。将残余物在EtOH中研制,以得到呈黄色固体的化合物161-1(11.0g,67%产率)。

[0733] 步骤2: 制备(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(2-羟基丙-2-基)噻唑-2-基)甲酮(161-2)

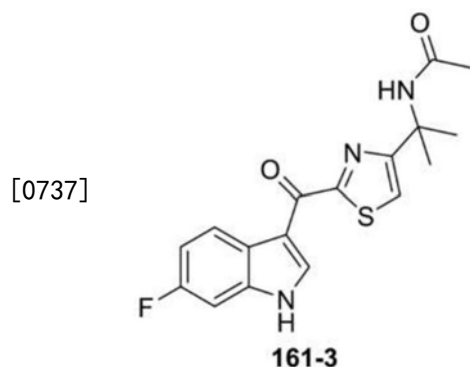
[0734]



[0735] 在室温下将三水合四丁基氟化铵(TBAF,9.0g,28.7mmol)添加到化合物161-1(4.8g,11.5mmol)在THF(50mL)中的溶液中,将混合物在室温下搅拌10h,接着用H₂O(100mL)淬灭。将混合物用EtOAc(100mL×3)萃取。收集有机相并用水(500mL×2)、饱和NaHCO₃水溶液

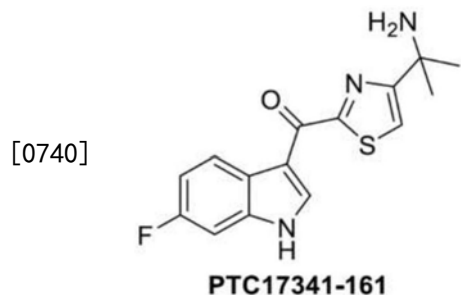
液 (100mL×2) 和盐水 (100mL×1) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩至干燥。将残余物用EtOH/ H_2O (9:1,300mL) 再结晶,以得到呈黄色固体的161-2 (4.9g,90%产率)。

[0736] 步骤3:制备N-(2-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙-2-基)乙酰胺 (161-3)



[0738] 将化合物161-2 (3.9g,7.5mmol) 在AcOH (40mL) 中的溶液冷却至0℃。添加乙腈 (1mL) 和浓 H_2SO_4 (20mL),接着将混合物加热至60℃并在 N_2 下搅拌5h。在冷却至室温之后,将混合物用 H_2O (100mL) 稀释,用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc/DCM/THF=3:3:1) 纯化并得到化合物161-3 (1.6g,62%产率)。

[0739] 步骤4:制备(4-(2-氨基丙-2-基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮 (PTC17341-161)



[0741] 将KOH (2.6g,46mmol) 添加到化合物161-3 (1.6g,4.6mmol) 在二醇 (50mL) 中的溶液中。将混合物加热到175℃并搅拌8h。在冷却至室温之后,将混合物用 H_2O (100mL) 稀释,用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc/DCM/THF/MeOH=3:3:1:1) 纯化并得到呈黄色固体的化合物PTC17341-161 (900mg,64%产率)。

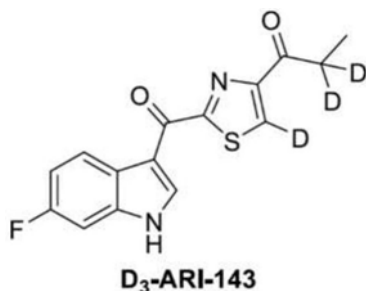
[0742] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.27~8.32 (dd, $J=5.6$ and 8.8Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36~7.39 (dd, $J=2.4$ and 9.6Hz, 1H), 7.10~7.16 (m, 1H), 1.49 (s, 6H);

[0743] LC-MS: m/z 326.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 。

[0744] 实施例25:制备 D_3 -ARI-164 (ARI-217)

[0745] 步骤1:制备 D_3 -ARI-143

[0746]



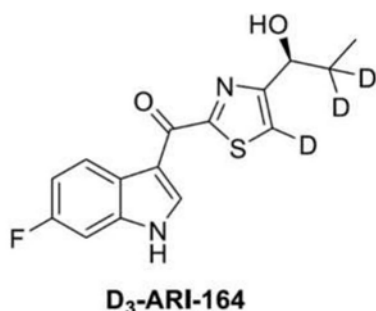
[0747] 将NaOH (2.65g, 66mmol) 添加到1-(2-(6-氟-1H-吡唑-3-羰基)噻唑-4-基)丙-1-酮 (2.0g, 6.6mmol) 在DMSO-d₆ (20mL) 和D₂O (3mL) 中的溶液中。将混合物加热至95℃并搅拌8h。在冷却至室温之后,将混合物用H₂O (100mL) 稀释。将固体收集,溶解于DMSO-d₆ (20mL) 和D₂O (3mL) 中,并添加NaOH (2.65g, 66mmol)。将混合物加热至95℃并搅拌8h。将此过程重复2-3次直至NMR指示氘化比率>99%。最后,将固体收集并用EtOAc洗涤,干燥,以得到呈黄色固体的D₃-ARI-143 (1.1g, 55%产率,通过NMR的氘化比率99%)。

[0748] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.35 (bs, 1H), 9.15~9.17 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.27~8.32 (dd, J=5.6和8.4Hz, 1H), 7.39~7.42 (dd, J=2.4和9.6Hz, 1H), 7.13~7.19 (m, 1H), 1.41 (s, 3H);

[0749] LC-MS:m/z 304.0 [M-H]⁻。

[0750] 步骤2:制备D₃-ARI-164

[0751]



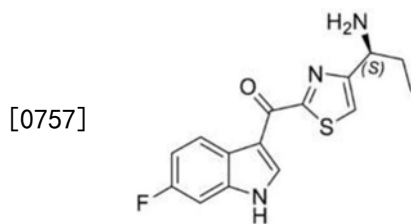
[0752] 将化合物D₃-ARI-143 (150g, 0.50mol) 溶解在THF (1L) 中。将混合物冷却至0℃,接着添加(R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷 (1M在甲苯中, 100mL, 0.1mol), 接着历经2h逐滴添加BH₃-THF溶液 (1M, 500mL, 0.5mol)。将混合物在0℃下搅拌3h,接着使其升温至室温并搅拌过夜。手性HPLC指示消耗约90%D₃-ARI-143并得到两种异构体(S:R=8:2)。将混合物通过添加丙酮 (200mL) 小心地淬灭,接着浓缩以移除有机溶剂,将残余物溶解在丙酮 (2L) 中,添加乙酸乙烯酯 (500mL) 和Novozym 435 (100.0g, 10000μ/g)。将所得悬浮液在40℃下搅拌48h。

[0753] 将此混合物过滤以收集Novozym 435 (待回收) 并浓缩滤液。将残余物用EtOAc/EtOH研制以得到呈黄色固体的D₃-ARI-164 (1.1g, 50%产率,通过手性HPLC, ee为98.2%,通过NMR,氘化比率为99%) 且母液通过硅胶柱色谱法 (DCM/EtOAc/THF=3:1:1) 进一步纯化以得到另一批次的D₃-ARI-164 (15.7g, 10%产率。两批得到80.2g, 呈53%产率) 及化合物Ac-D₃-ARI-164 (16.3g, 10%产率)。

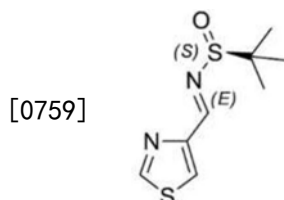
[0754] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.24—12.25 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.10—9.12 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.27—8.32 (dd, J=5.6和8.4Hz, 1H), 7.37—7.41 (dd, J=2.4和9.6Hz, 1H), 7.11—7.17 (m, 1H), 5.47 (bs, 1H), 4.73 (s, 1H), 0.91—0.93 (d, J=6.8Hz, 3H);

[0755] LC-MS:m/z 306.0 [M-H]⁻。

[0756] 实施例26:制备(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮 (ARI-186)



[0758] 步骤1:制备(S,E)-2-甲基-N-(噻唑-4-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺

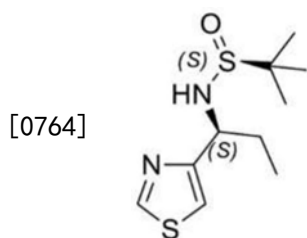


[0760] 在20mL微波容器中,将噻唑-4-甲醛(1.27g,11.23mmol)与(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.36g,11.23mmol)合并,接着添加异丙醇钛(6.65mL,22.45mmol)。将容器在微波反应器中加热至70℃持续15min。完成后,悬浮液已完全变成溶液。将冷却的反应混合物和平行反应混合物(先前衍生自18.83mmol的醛1)添加到300mL EtOAc和5mL饱和NaCl的快速搅拌溶液中。通过硅藻土垫过滤移除所得的精细白色ppt。TLC(EtOAc/庚烷)显示反应完成。吸附至硅藻土上,并接着浓缩至干燥。色谱法(40g硅胶,庚烷与80%EtOAc/庚烷)得到灰白色固体。将固体与CH₂Cl₂和庚烷共蒸发两次,接着置放于高真空上,以得到呈灰白色固体的(S,E)-2-甲基-N-(噻唑-4-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(5.46g,25.2mmol,84%产率)。

[0761] ¹H NMR(500MHz,CDC13) δ8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.74(s,1H),8.02(d,J=2.0Hz,1H),1.29(s,9H);

[0762] ESI MS m/z 217[M+H]⁺。

[0763] 步骤2:制备(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺



[0765] 向(S,E)-2-甲基-N-(噻唑-4-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(511mg,2.36mmol)在THF(24mL)中的-78℃溶液中逐滴添加溴化乙基镁(1.0M在THF中)(2.60mL,2.60mmol)。添加后溶液保持清澈且无色。使反应缓慢升温至室温过夜。在早晨,添加饱和NH₄Cl。HPLC指示5.69:1比率。此外,形成被鉴别为还原产物(S)-2-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)丙烷-2-亚磺酰胺的次要产物。通过添加饱和NH₄Cl,随后添加EtOAc来淬灭反应。将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。色谱法(24g硅胶,庚烷与EtOAc,干式装载硅胶)得到通过¹H NMR呈非对映异构体的混合物(5.8:1非对映体比率)及在与CH₂Cl₂/庚烷共蒸发之后呈白色固体的所需产物(493mg,85%)。针对结晶评估此混合物的一部分。向固体亚磺酰胺(304mg)中添加二氯甲烷(2mL)并在溶解后添加庚烷(8.00mL)。将无

色溶液在室温下于N₂下用排气针搅拌以使DCM缓慢逸出。边缘上开始形成固体。将混合物短暂声波处理(sonicate)以得到大量固体。在1小时之后,通过过滤分离固体以在真空干燥之后得到53.9mg。¹H NMR估计仅存在1%的次要非对映异构体。使用较慢结晶过程从浓缩滤液中分离第二批晶体。将过量CH₂Cl₂(10mL)与庚烷(25mL)合并。使其通过蒸发过夜缓慢浓缩。分离呈白色针状的所得固体(83.4mg)。¹H NMR估计仅存在1%的次要非对映异构体。将其与批次1合并以得到45%总产率。

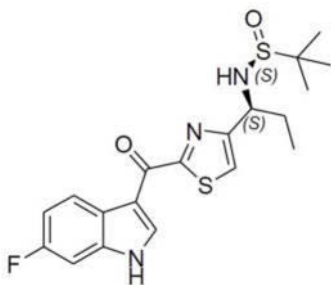
[0766] 主要非对映异构体:¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.78(d,J=2.0Hz,1H),7.27(d,J=2.0Hz,1H),4.43(app q,J=7.0Hz,1H),3.87(d,J=7.2Hz,1H),1.98(m,2H),1.24(s,9H),0.90(t,J=7.4Hz,3H);ESI MS m/z 247[M+H]⁺;

[0767] HPLC=4.74min,C18 Kinetex。

[0768] 次要非对映异构体(仅提供明显分离的信号用于参考):¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.79(d,J=2.0Hz,1H),7.19(d,J=2.0Hz,1H),4.54(m,1H),3.64(m,1H),1.18(s,9H)。HPLC=4.47min,C18 Kinetex。

[0769] 步骤3:制备(S)-N-((S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

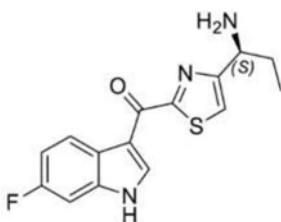
[0770]



[0771] 用气密注射器向(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺(59.5mg,0.241mmol)在500μL THF中的-78℃溶液中添加正丁基锂(1.6M在己烷中)(0.309mL,0.495mmol)。对于第一个1当量的BuLi,溶液保持清澈。在添加第二当量后,溶液变成淡黄色。将反应混合物历经40min升温至-40℃。将此溶液插管滴入(cannulated dropwise)至6-氟-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(89mg,0.276mmol)在THF(0.5mL)中的-15℃溶液中。将二价阴离子容器用500μL THF冲洗并经由插管转移至Weinreb容器中。在添加二价阴离子后,溶液变成翡翠绿。在约15min之后,绿色变成暗橄榄绿。在另一20min之后,将反应用饱和NH₄Cl淬灭并搅拌。随后,添加0.5mL之3N HCl以确保Weinreb中间体完全分解。处理溶液最终由橄榄绿变成黄色/橙色。将混合物用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到粗(S)-N-((S)-1-(2-(6-氟-1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(假设0.241mmol)。LCMS显示了所需Boc产物(ESI MS m/z 508[M+H]⁺)和des-Boc产物(ESI MS m/z 408[M+H]⁺)。产物不经进一步纯化即使用。

[0772] 步骤4:制备(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮

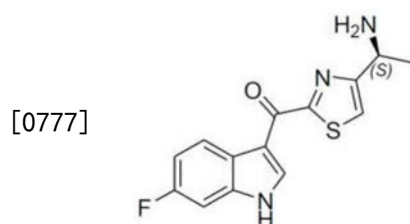
[0773]



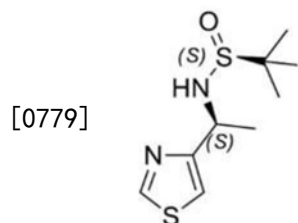
[0774] 向粗3-(4-(1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(122mg, 0.241mmol)中添加MeOH(10ml), 随后添加HCl(4M在二噁烷中)(1ml, 4.00mmol)。LCMS主要显示了亚磺酰胺去保护。将反应浓缩至干燥。将残余物用MeOH处理并添加1mL的2N NaOH。使用MeOH将残余物吸附至硅藻土, 接着浓缩至干燥。反相色谱法(30g C18, 10% $H_2O/CH_3CN+0.1\%NH_4OH$ 与50% CH_3CN , 干式装载)得到彻底分离, 以得到在冻干之后呈黄色固体的(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮(48.2mg, 66%)。

[0775] LCMS显示了所需Boc产物(ESI MS m/z 304[M+H]⁺)。主要非对映异构体保留时间=4.38min(ARI-186), 0J-X, 4.6×150mm, 5微米, 25%MeOH+0.05%DEA/CO₂等度, 2.2mL/min, 柱温度:35°C, 254nm uv及质量侦测。次要非对映异构体=4.13min(ARI-187)。

[0776] 实施例27:制备(S)-(4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮(ARI-232)



[0778] 步骤1:制备(S)-2-甲基-N-((S)-1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺



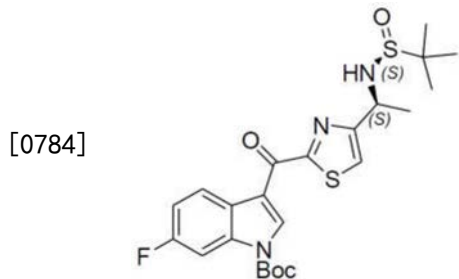
[0780] 向(S,E)-2-甲基-N-(噻唑-4-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(506mg, 2.339mmol)在 CH_2Cl_2 (20mL)中的-78°C溶液中逐滴添加溴化甲基镁(3.0M在 Et_2O 中)(0.858mL, 2.57mmol)。在添加后溶液变得越来越黄, 无明显放热。使反应缓慢升温至室温过夜。通过添加饱和 NH_4Cl 淬灭反应物。将水层用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。¹H NMR指示非对映异构体的8:1比率。假设格利雅(Grignard)表现得类似于EtMgBr情况, 试验性地指定立体化学。色谱法(24g硅胶, 庚烷与EtOAc, 干式装载硅胶)得到形状不佳的洗脱曲线。合并级分。使用 CH_2Cl_2 (15mL)溶解固体(466mg, 8:1非对映体比率), 接着添加50mL庚烷。连续搅拌得到晶体。通过过滤分离针状物(396.5mg, 73%产率)。¹H NMR估计存在3.8%的次要非对映异构体。将固体(396.5mg)溶解于最少 CH_2Cl_2 (约2mL)中, 接着添加8mL庚烷。将混合物搅拌。在5min内形成晶体。将混合物短暂声波处理以使晶体变小, 接着在容器封盖情况下搅拌过夜。通过过滤分离精细白色针状物, 以得到(S)-2-甲基-N-((S)-1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(318mg, 58.5%总产率)。¹H NMR估计存在<1%的次要非对映异构体。

[0781] 主要非对映异构体:¹H NMR(500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.04(d, $J=2.0Hz$, 1H), 7.55(dd, $J=0.9, 2.0Hz$, 1H), 5.61(d, $J=7.5Hz$, 1H), 4.53(app pentet, $J=6.9Hz$, 1H), 1.48(d, $J=6.8Hz$, 3H), 1.12(s, 9H); ESI MS m/z 233[M+H]⁺, HPLC=4.09min, C18 Kinetex;

[0782] 次要非对映异构体(仅选择明显分离的信号提供参考):¹H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ

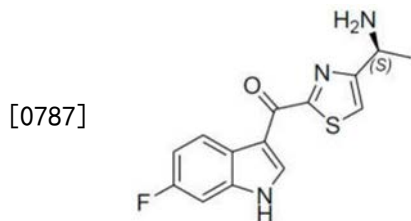
7.47 (dd, $J=0.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.44 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H); HPLC=3.78min, C18 Kinetex。

[0783] 步骤2: 制备3-(4-((S)-1-((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0785] 用注射器向(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(156mg, 0.671mmol)在1.5mL THF中的-78℃悬浮液中添加正丁基锂(1.6M在己烷中)(0.860mL, 1.376mmol)。在升温至-50℃之后悬浮液变成淡粉红并完全溶解。将此溶液插管滴入到6-氟-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(238mg, 0.738mmol)在THF(0.5mL)中的-35℃溶液中。将二价阴离子容器用500μL THF冲洗且经由插管转移至Weinreb容器中。在添加二价阴离子后,溶液变成橄榄绿接着变成翡翠绿。在约20min之后,绿色变成深橄榄绿(目前处于-15℃)。在另外20min之后,将反应用饱和NH₄Cl淬灭并搅拌。随后,添加0.5mL的3N HCl以确保Weinreb中间体完全分解。处理溶液最终由橄榄绿变成黄色/橙色。将混合物用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗3-(4-((S)-1-((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.671mmol)。LCMS显示所需Boc产物(ESI MS m/z 494[M+H]⁺)和des-Boc产物(ESI MS m/z 394[M+H]⁺)。产物不经进一步纯化即使用。

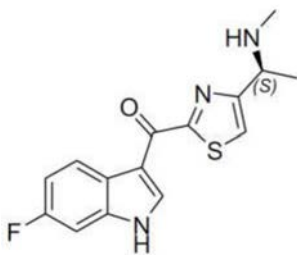
[0786] 步骤3: 制备(S)-4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮



[0788] 向粗3-(4-((S)-1-((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.671mmol)中添加MeOH(10ml),接着添加HCl(4M在二噁烷中)(1ml, 4.00mmol)。LCMS主要显示亚磺酰胺去保护。将反应浓缩至干燥。将残余物用MeOH(10mL)处理并添加1mL的2N NaOH。完成后,使用MeOH将残余物吸附到硅藻土,接着浓缩至干燥。反相色谱法(100g C18, 10% H₂O/CH₃CN+0.1% NH₄OH与50% CH₃CN, 干式装载)并接着通过正相色谱法(24g 硅胶, CH₂Cl₂与18:2:80 MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂, 干式装载)得到在冻干之后呈黄色固体的(S)-4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮(151mg, 78%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.28 (dd, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=9.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 1.43 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); ¹⁹F NMR (470MHz, DMSO-d₆) δ -118.87; ESI MS m/z 288[M-H]⁻

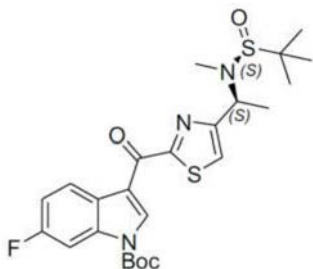
[0789] 实施例28: 制备(S)-4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮(ARI-233)

[0790]



[0791] 步骤1:制备3-(4-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)(甲基)氨基)乙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

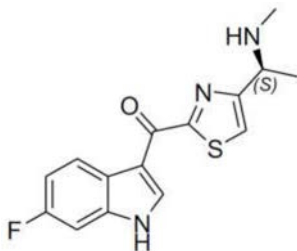
[0792]



[0793] 用注射器向(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(144mg, 0.620mmol)在2mL THF中的-78℃悬浮液中添加正丁基锂(1.6M在己烷中)(0.794mL, 1.27mmol)。将此黄色溶液历经40min缓慢升温至-40℃。将二价阴离子插管滴入至6-氟-3-(甲氧基(甲基)氨基)噻唑-2-羰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(220mg, 0.682mmol)在THF(0.5mL)中的-15℃溶液中。将二价阴离子容器用500μL THF冲洗并经由插管转移至Weinreb容器中。在添加二价阴离子后,溶液变成橄榄绿接着变成翡翠绿。在约15min之后,绿色变成深橄榄绿。在另一20min之后,在0℃下添加碘甲烷(0.039mL, 0.620mmol)。将反应升温至室温过夜并接着通过添加饱和NH₄Cl淬灭。将混合物搅拌。随后,添加0.5mL的3N HCl以确保Weinreb中间体完全分解。处理溶液最终由橄榄绿变成黄色/橙色。将混合物用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到粗3-(4-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)(甲基)氨基)乙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.620mmol)。LCMS显示所需Boc产物(ESI MS m/z 508[M+H]⁺)和des-Boc产物(ESI MS m/z 408[M+H]⁺)。产物不经进一步纯化即使用。

[0794] 步骤2:制备(S)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-(甲基氨基)乙基)噻唑-2-基)甲酮

[0795]



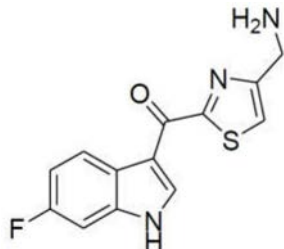
[0796] 向粗3-(4-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)(甲基)氨基)乙基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.621mmol)中添加MeOH(10mL),随后添加HCl(4M在二噁烷中)(2mL, 8.00mmol)。LCMS主要显示亚磺酰胺去保护。将反应浓缩至干燥。将残余物用MeOH(10mL)处理并添加2mL的2N NaOH。完成后(<1小时),使用MeOH将残余物吸附至硅胶,接着浓缩至干燥。色谱法(40g硅胶,CH₂Cl₂与18:2:80MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂,干式装载)得到在从乙腈和水中冻干之后呈黄色固体的(S)-(6-氟-1H-吡啶-3-基)(4-(1-(甲基氨基)乙基)噻唑-2-基)甲酮(68.4mg, 36%)。

[0797] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.29 (dd, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=9.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 3.88 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.40 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (470MHz, DMSO- d_6) δ -118.86;

[0798] ESI MS m/z 302 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

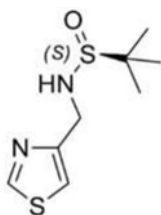
[0799] 实施例29: 制备(4-(氨基甲基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吲哚-3-基)甲酮 (ARI-234)

[0800]



[0801] 步骤1: 制备(S)-2-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0802]



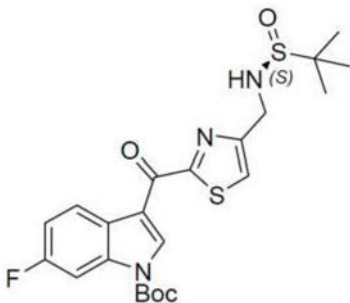
[0803] 向(S,E)-2-甲基-N-(噻唑-4-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(361mg, 1.669mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加硼氢化钠(126mg, 3.34mmol)。在1小时之后,添加水(5mL)并与来自平行反应的粗材料合并,该平行反应使用0.328mmol的(S,E)-2-甲基-N-(噻唑-4-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺。在搅拌1小时之后,将反应浓缩至干燥,接着使用MeOH吸附至硅胶上,并接着浓缩至干燥。色谱法(24g硅胶, CH_2Cl_2 与80:18:2 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH , 干式装载)得到在与 CH_2Cl_2 /庚烷共蒸发之后呈白色固体的(S)-2-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(415mg, 95%)。

[0804] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.51 (ABq, $J=3.1, 14.6\text{Hz}$, 2H), 3.74 (bs, 1H), 1.24 (s, 9H);

[0805] ESI MS m/z 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0806] 步骤2: 制备(S)-3-(4-(((叔丁基亚磺酰基)氨基)甲基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

[0807]

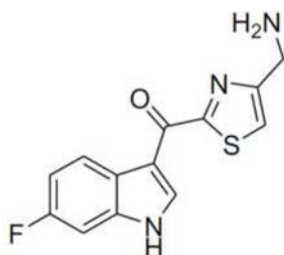


[0808] 用注射器向(S)-2-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(415mg, 1.901mmol)在5mL THF中的-78 $^\circ\text{C}$ 溶液中添加正丁基锂(1.6M在己烷中)(2.435mL, 3.90mmol)。溶液变成淡粉红并接着黄色。在历经40min升温至-40 $^\circ\text{C}$ 之后,将此溶液插管滴入到6-氟-3-(甲氧基(甲基)氨基羰基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(674mg, 2.091mmol)在THF

(3mL) 中的 -15°C 溶液中。将二价阴离子容器用 2mL THF 冲洗并经由插管转移至 Weinreb 容器中。在添加二价阴离子后, 溶液变成橄榄绿。在约 15min 之后, 反应变成橙棕色。在 1 小时内使反应升温至 5°C , 接着将反应物用饱和 NH_4Cl 淬灭。随后, 添加 1mL 的 3N HCl 以确保 Weinreb 中间体完全分解。将混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到粗 (S)-3-(4-(((叔丁基亚磺酰基)氨基)甲基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (1.901mmol)。LCMS 显示所需 Boc 产物 (ESI MS m/z 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$) 和 des-Boc 产物 (ESI MS m/z 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。产物不经进一步纯化即使用。

[0809] 步骤3: 制备 (4-(氨基甲基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮

[0810]

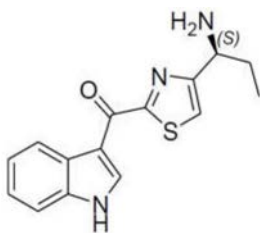


[0811] 向粗 (S)-3-(4-(((叔丁基亚磺酰基)氨基)甲基)噻唑-2-羰基)-6-氟-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (1.901mmol) 中添加 MeOH (10mL), 接着添加 HCl (4M 在二噁烷中) (2mL, 8.00mmol)。LCMS 主要显示亚磺酰胺去保护。完成后 (<1 小时), 将反应浓缩至干燥。将残余物用 MeOH (15mL) 处理并添加 4mL 的 2N NaOH。完成后 (<1 小时), 使用 MeOH 将残余物吸附至硅胶, 接着浓缩至干燥。色谱法 (40g 硅胶, CH_2Cl_2 与 18:2:80 MeOH: NH_4OH : CH_2Cl_2 , 干式装载) 得到黄色固体。将固体溶解于热 MeOH 中, 接着用活性炭处理。过滤得到在从乙腈和水中冻干之后呈黄色固体的 (4-(氨基甲基)噻唑-2-基)(6-氟-1H-吡啶-3-基)甲酮 (404mg, 77%)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.14 (s, 1H), 8.29 (dd, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.36 (dd, $J=9.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 3.95 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 2H); ^{19}F NMR (470MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -118.89;

[0812] ESI MS m/z 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

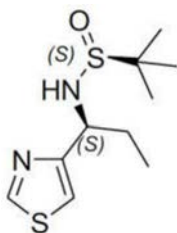
[0813] 实施例30: 制备 (S)-4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基(1H-吡啶-3-基)甲酮 (ARI-235)

[0814]



[0815] 步骤1: 制备 (S)-2-甲基-N-((S)-1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0816]



[0817] 将甲基溴化镁 (3M 在二乙醚中) (1.200mL, 3.60mmol) 和二乙基锌 (15wt% 在甲苯中) (1.079mL, 1.200mmol) 的混合物在室温下搅拌 10min, 接着冷却至 -78°C 。接着历经 40min

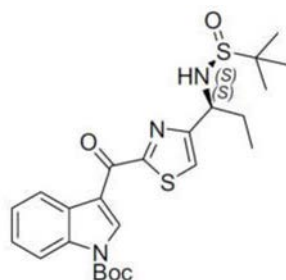
缓慢地逐滴添加 (S,E)-2-甲基-N-(噻唑-4-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺 (519mg, 2.399mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液,并在 -78°C 下搅拌另外 20min。添加饱和 NH_4Cl 并移除浴。添加 EtOAc 并分离各层。将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩以得到 581mg 白色固体,其由 5.8:1 比率的所需 (S,S) 与 (S:R) 产物和仅 1.7% 的还原亚胺 (即 (S)-2-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)丙烷-2-亚磺酰胺) 组成。将粗固体用沸腾庚烷 (50mL) 溶解。移除热源并搅拌混合物。随后出现白色固体。将混合物短暂声波处理并通过过滤收集固体以得到 430mg。 ^1H NMR 主要显示了 (S,S) 非对映异构体加 1.9% 的 (S,R) 非对映异构体和痕量的 (S)-2-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)丙烷-2-亚磺酰胺。第二次结晶通过用沸腾庚烷 (10mL) 处理白色固体 (430mg) 实现。使热溶液冷却至环境温度。将所得固体短暂声波处理,接着通过真空过滤分离,以得到呈白色固体的 (S)-2-甲基-N-((S)-1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺 (399mg, 67% 产率)。 ^1H NMR 指示 <1% 的 (S,R) 非对映异构体。

[0818] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.43 (app q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.90 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H);

[0819] ESI MS m/z 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0820] 步骤2: 制备 3-(4-((S)-1-((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙基)噻唑-2-羰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

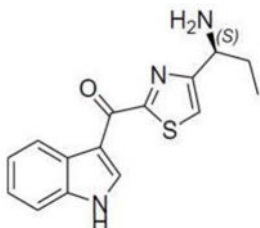
[0821]



[0822] 用注射器向 (S)-2-甲基-N-((S)-1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺 (658mg, 2.67mmol) 在 8mL THF 中的 -78°C 悬浮液中添加正丁基锂 (1.6M 在己烷中) (3.42mL, 5.48mmol)。悬浮液变成黄色溶液并在历经 40min 升温至 -40°C 之后,将此溶液插管滴入至 3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (895mg, 2.94mmol) 在 THF (3mL) 中的 -15°C 溶液中。将二价阴离子容器用 2mL THF 冲洗并经由插管转移至 Weinreb 容器中。在添加二价阴离子后,溶液变成绿色。在约 15min 之后,反应变成橙棕色。历经 1 小时使反应升温至 5°C,然后将反应用饱和 NH_4Cl 淬灭。随后,添加 1mL 的 3N HCl 以确保 Weinreb 中间体完全分解。将混合物用 EtOAc 萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,以得到粗 3-(4-((S)-1-((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙基)噻唑-2-羰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (2.67mmol)。LCMS 显示所需 Boc 产物 (ESI MS m/z 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$) 和 des-Boc 产物 (ESI MS m/z 388 $[\text{M}-\text{H}]^-$)。产物不经进一步纯化即使用。

[0823] 步骤3: 制备 (S)-4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基(1H-吡啶-3-基)甲酮

[0824]

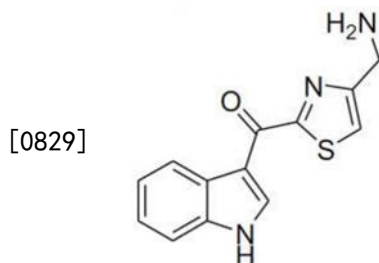


[0825] 向粗3-(4-((S)-1-((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)丙基)噻唑-2-羰基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(2.67mmol)中添加MeOH(15ml),接着添加HCl(4M在二噁烷中)(3ml,12.00mmol)。LCMS主要显示亚磺酰胺去保护。完成后(<1小时),将反应浓缩至干燥。将残余物用MeOH(15mL)处理并添加4mL的2N NaOH。完成后,将残余物用3N HCl处理直至中性。将溶剂浓缩至干燥。接着使用MeOH将粗物质吸附至硅胶,接着浓缩至干燥。色谱法(40g硅胶,CH₂Cl₂与18:2:80MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂,干式装载)得到在从乙腈和水中冻干之后呈黄色固体的(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(1H-吡啶-3-基)甲酮。

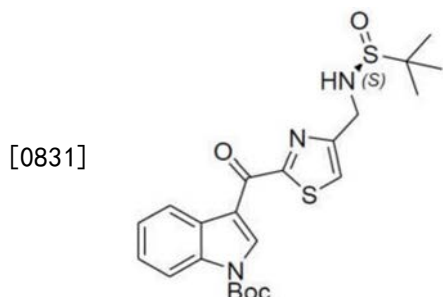
[0826] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.18(bs,1H),9.12(s,1H),8.32-8.30(m,1H),7.80(d,J=0.6Hz,1H),7.57-7.55(m,1H),7.29-7.24(m,2H),3.98(app t,J=6.5Hz,1H),2.20(bs,2H),1.90-1.82(m,1H),1.75-1.66(m,1H),0.90(t,J=7.3Hz,3H);

[0827] ESI MS m/z 284[M-H]⁻。

[0828] 实施例31:制备(S)-N-((2-(1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(ARI-236)



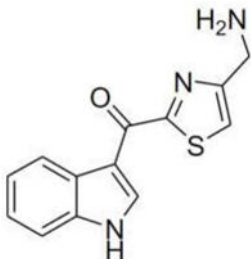
[0830] 步骤1:制备(S)-N-((2-(1H-吡啶-3-羰基)噻唑-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[0832] 向(S)-2-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(298mg,1.365mmol)在THF(3900μl)中的-78℃悬浮液中添加正丁基锂(1.6M在己烷中)(1749μl,2.80mmol)。悬浮液变成淡黄色溶液并历经40min升温至-40℃。分别地,将在THF(4mL)中的N-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺(307mg,1.501mmol)在室温下用氢化钠(85mg,2.125mmol)处理以得到灰色固体的黏稠悬浮液。将此混合物冷却至-40℃并接着通过插管添加先前上文所制备的二价阴离子。使反应混合物在搅拌下升温至室温过夜。用饱和NH₄Cl处理所得的棕褐色溶液。添加EtOAc和3N HCl(1mL)并分离各层。将有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩成固体(1.365mmol;ESI MS m/z 362[M+H]⁺)。粗产物按原样获得。

[0833] 步骤2:制备(4-(氨基甲基)噻唑-2-基)(1H-吡啶-3-基)甲酮

[0834]



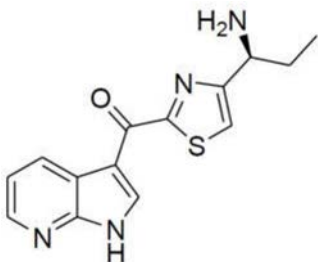
[0835] 向粗(S)-N-((2-(1H-吲哚-3-基)噻唑-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.365mmol)中添加MeOH(15ml),接着添加HCl(4M在二噁烷中,3ml,12.00mmol)。完成后(<1小时),将反应浓缩至干燥。将残余物用MeOH(15mL)处理并添加饱和NaHCO₃直至中性。将溶剂浓缩至干燥。接着使用MeOH将粗物质吸附至硅胶,接着浓缩至干燥。色谱法(25g硅胶,CH₂Cl₂与18:2:80MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂,干式装载)得到在从乙腈和水中冻干之后呈黄色固体的(4-(氨基甲基)噻唑-2-基)(1H-吲哚-3-基)甲酮(231mg,65%产率)。

[0836] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.20(bs,1H),9.14(s,1H),8.32-8.30(m,1H),7.80(s,1H),7.57-7.55(m,1H),7.29-7.24(m,2H),3.94(app d,J=0.9Hz,2H),2.07(bs,2H);

[0837] ESI MS m/z 258[M+H]⁺。

[0838] 实施例32:制备(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮

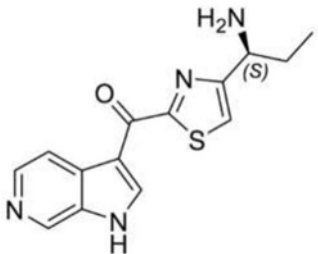
[0839]



[0840] 可根据描述于实施例31中的方法由(S)-2-甲基-N-((S)-1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺和N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酰胺来合成(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮,不同之处在于将使用N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酰胺代替N-甲氧基-N-甲基-1H-吲哚-3-甲酰胺。

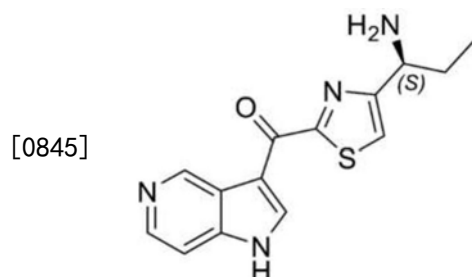
[0841] 实施例33:制备(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮

[0842]



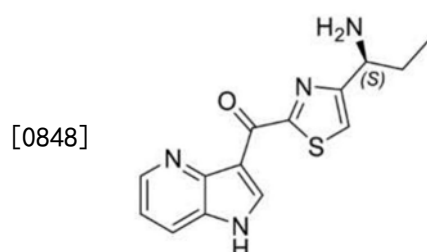
[0843] 可根据描述于实施例31中的方法由(S)-2-甲基-N-((S)-1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺和N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺来合成(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮,不同之处在于将使用N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺代替N-甲氧基-N-甲基-1H-吲哚-3-甲酰胺。

[0844] 实施例34:制备(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮



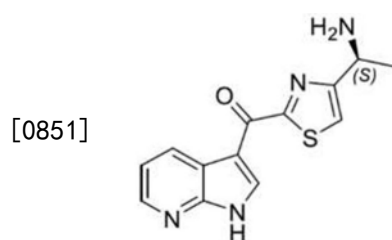
[0846] 可根据描述于实施例31中的方法由(S)-2-甲基-N-((S)-1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺和N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酰胺来合成(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮,不同之处在于将使用N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酰胺代替N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺。

[0847] 实施例35:制备(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲酮



[0849] 可根据描述于实施例31中的方法由(S)-2-甲基-N-((S)-1-(噻唑-4-基)丙基)丙烷-2-亚磺酰胺和N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺来合成(S)-(4-(1-氨基丙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲酮,不同之处在于将使用N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺代替N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺。

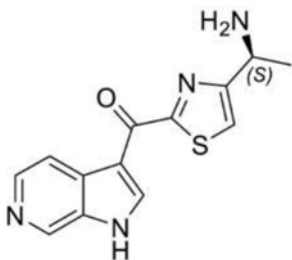
[0850] 实施例36:制备(S)-(4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮



[0852] 可根据描述于实施例31中的方法由(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺和N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酰胺来制备(S)-(4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮,不同之处在于将使用N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酰胺代替N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺。

[0853] 实施例37:制备(S)-(4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮

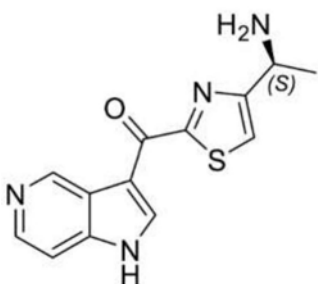
[0854]



[0855] 可根据描述于实施例31中的方法由(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺和N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺来制备(S)-(4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮,不同之处在于将使用N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺代替N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺。

[0856] 实施例38:制备(S)-(4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮

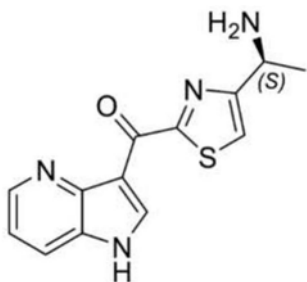
[0857]



[0858] 可根据描述于实施例31中的方法由(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺和N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酰胺来制备(S)-(4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮,不同之处在于将使用N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酰胺代替N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酰胺。

[0859] 实施例39:制备(S)-(4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲酮

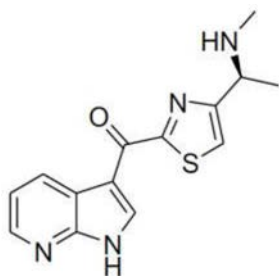
[0860]



[0861] 可根据描述于实施例31中的方法由(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺和N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺来制备(S)-(4-(1-氨基乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲酮,不同之处在于将使用N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺代替N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺。

[0862] 实施例40:制备(4-((S)-1-(氨基甲基)乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮

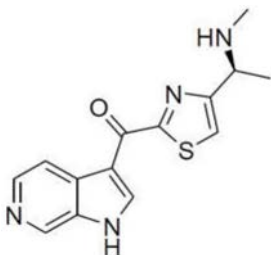
[0863]



[0864] 将(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺溶解于冷却至-20℃的无水THF中并将向其中添加一当量的氢化钠。将溶液搅拌10min并接着将向其中添加1.2当量的甲基碘。将溶液搅拌2小时,接着蒸发至干燥,并接着再溶解于无水THF中并将溶液在氮气氛围下过滤。接着将THF溶液冷却至-78℃并将向其中添加1.1当量的n-BuLi。接着将溶液升温至-40℃。通过插管将此溶液添加到保持处于-15℃的预先形成的N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酰胺在THF中的钠盐溶液(通过将1当量的氢化钠添加到(4-(氨基甲基)噻唑-2-基)(1H-吡咯-3-基)甲酮的THF溶液中来制备)。在过夜升温至室温之后,将如实施例31中所描述处理溶液。

[0865] 实施例41:制备(4-((S)-1-(甲基氨基)乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲酮

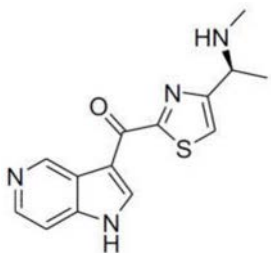
[0866]



[0867] (S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺将溶解于冷却至-20℃的无水THF中并将向其中添加一当量的氢化钠。将溶液搅拌10min并接着将向其中添加1.2当量的甲基碘。将溶液搅拌2小时,接着蒸发至干燥,并接着再溶解于无水THF中并将溶液在氮气氛围下过滤。接着将THF溶液冷却至-78℃并将向其中添加1.1当量的n-BuLi。接着将溶液升温至-40℃。通过插管将此溶液添加到保持处于-15℃的预先形成的N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲酰胺在THF中的钠盐溶液(通过将1当量的氢化钠添加到(4-(氨基甲基)噻唑-2-基)(1H-吡咯-3-基)甲酮的THF溶液中来制备)。在过夜升温至室温之后,将如实施例31中所描述处理溶液。

[0868] 实施例42:制备(4-((S)-1-(甲基氨基)乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮

[0869]

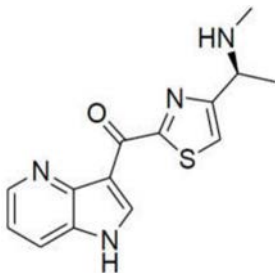


[0870] 将(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺溶解于冷却至-20℃的

无水THF中并将向其中添加一当量的氢化钠。将溶液搅拌10min并接着将向其中添加1.2当量的甲基碘。将溶液搅拌2小时,接着蒸发至干燥,并接着再溶解于无水THF中并将溶液在氮气氛围下过滤。接着将THF溶液冷却至-78℃并将向其中添加1.1当量的n-BuLi。接着将溶液升温至-40℃。通过插管将此溶液添加到保持处于-15℃的预先形成的N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酰胺在THF中的钠盐溶液(通过将1当量的氢化钠添加到(4-(氨基甲基)噻唑-2-基)(1H-吡咯-3-基)甲酮的THF溶液中来制备)。在过夜升温至室温之后,如实施例31中所描述处理溶液。

[0871] 实施例43:制备(4-((S)-1-(甲基氨基)乙基)噻唑-2-基)(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲酮

[0872]



[0873] 将(S)-2-甲基-N-(1-(噻唑-4-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺溶解于冷却至-20℃的无水THF中并将向其中添加一当量的氢化钠。将溶液搅拌10min并接着将向其中添加1.2当量的甲基碘。将溶液搅拌2小时,接着蒸发至干燥,并接着再溶解于无水THF中并将溶液在氮气氛围下过滤。接着将THF溶液冷却至-78℃并将向其中添加1.1当量的n-BuLi。接着将溶液升温至-40℃。通过插管将此溶液添加到保持处于-15℃的预先形成的N-甲氧基-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺在THF中的钠盐溶液(通过将1当量的氢化钠添加到(4-(氨基甲基)噻唑-2-基)(1H-吡咯-3-基)甲酮的THF溶液中来制备)。在过夜升温至室温之后,将如实施例31中所描述处理溶液。

[0874] 实施例44:刺激人类HepG2细胞中的CYP1A1

[0875] CYP1A1诱导受AhR信号通路的控制。本实施例描述了评估本文所描述的吡咯化合物的AhR调节活性的体外试验(7-乙氧基-试卤灵-0-脱乙基酶(EROD)试验)。在此试验中,将吡咯化合物与人类HepG2细胞或小鼠Hepa1-6细胞一起孵育。CYP1A1在细胞中的活性通过基质7-乙氧基试卤灵的转化来测量,读数为与转化产物相关的荧光信号。测定吡咯化合物的EC₅₀值以及其在试验中诱导的最大发光。

[0876] 材料

[0877] 人类HepG2细胞获自Sigma Aldrich(目录85011430-1VL)。

[0878] 方法

[0879] 人类HepG2在组织培养瓶中生长至60-80%汇合(confluency),用非酶细胞解离溶液(细胞剥离剂)提取,以每孔5,000个细胞接种于384孔板中,用测试化合物处理,并在37℃下孵育20小时过夜。移除处理介质,并添加基质7-乙氧基试卤灵(ETX)溶液以引发反应。将该板在37℃下孵育30分钟。随后通过添加回火甲醇(tempered methanol)终止反应。在FLEXSTATION III仪器(Molecular Devices)中在530nm激发下,在590nm下测量荧光发射。

[0880] 结果

[0881] 表2显示了使用人类HepG2细胞的ARI-001(ITE)、ARI-143、ARI-145、ARI-146、ARI-

164、ARI-186、ARI-187、ARI-194、ARI-195、ARI-210、ARI-211、ARI-212、ARI-213、ARI-214、ARI-215、ARI-218、ARI-219、ARI-220、ARI-221、ARI-222、ARI-223、ARI-224、ARI-225、ARI-226、ARI-228和ARI-229衍生物的EROD试验数据。

[0882] 表2. 人类HepG2细胞中的EROD试验数据

板 1			板 2		
化合物 ID	EC ₅₀ nM	EC ₉₀ nM	化合物 ID	EC ₅₀ nM	EC ₉₀ nM
ARI-186	5.8	7.4	ARI-143	95.2	347.1
ARI-187	55.6	152.3	ARI-218	6.3	7.9
ARI-194	409.2	517.4	ARI-219	124.1	418.8
ARI-195	289.3	847.3	ARI-220	371.8	475.9
ARI-210	240.5	626.6	ARI-221	26.1	34.5
ARI-211	35.9	183.0	ARI-222	32.7	218.2
ARI-212	21.9	149.6	ARI-223	22.6	102.6
ARI-213	476.3	671.7	ARI-224	33.7	151.9
ARI-214	581.6	2,806.0	ARI-225	46.8	108.7
ARI-215	119.0	135.1	ARI-226	24.6	33.0
ARI-145	19.3	80.3	ARI-228	65.6	216.7
ARI-146	52.0	152.7	ARI-229	50.3	204.3
ARI-001 (ITE)	4,442.0	13,220.0	ARI-001 (ITE)	28,950.0	457,900.0
ARI-164	104.1	133.6	ARI-164	103.7	138.2

[0884] 来自上表的结果显示,若干手性醇和手性胺显示出效能以及手性优选,尤其在人类HepG2细胞中:

[0885] ●根据EC₅₀显示ARI-186比ARI-187强9.5×,且根据EC₉₀显示比ARI-187强20.5×;

[0886] ●根据EC₅₀显示ARI-186比ARI-164强17.8×,且根据EC₉₀显示比ARI-187强18.0×;

[0887] ●根据EC₅₀显示ARI-224比ARI-164强3.1×,且根据EC₉₀显示是ARI-164的0.90×; 并且

[0888] ●根据EC₅₀显示ARI-226比ARI-164强4.2×,且根据EC₉₀显示比ARI-187强4.2×。

[0889] 令人惊讶地,在若干情况中,维持S vs R的手性优选。例如,根据EC₅₀显示ARI-186比ARI-187强9.6×,且根据EC₉₀显示强20.6×。类似地,根据EC₅₀显示ARI-218比ARI-219强19.7×,且根据EC₉₀显示强53×。

[0890] 实施例45:测定吡啶化合物的代谢稳定性

[0891] 肝脏为体内药物代谢的重要器官。此实施例描述使用人类及大鼠肝细胞的肝细胞固有清除率试验来评估本文公开的吡啶化合物的代谢稳定性。测量的参数包括t_{1/2}(半衰期)、CL_{int}(固有清除率)及E_H(肝脏提取率)。

[0892] 材料

[0893] 睾酮(批号FE111011-01)获自Cerilliant(Round Rock, TX)。7-羟基香豆素(批号

11631ED) 获自Sigma Aldrich (St.Louis,MO)。自十名男性供体汇集的冷冻保存的人类肝细胞(X008001)、冷冻保存的雄性IRC/CD-1小鼠肝细胞(M005052)、INVITROGRO HI培养基(孵育)及INVITROGRO HT培养基(解冻)均获自Bioreclamation IVT (Baltimore,MD)。所有溶剂均自商业来源获得且未经进一步纯化即使用。

[0894] 方法

[0895] 肝细胞的代谢稳定性

[0896] 将各测试化合物制备为DMSO中的1mM储备溶液。在INVITROGRO HI培养基(孵育)中制备2 μ M测试化合物的溶液和阳性对照。这样的溶液在设定成维持37 $^{\circ}$ C、5%CO₂和98%湿度的无菌孵育箱中预温热。在孵育培养基中以2 $\times 10^6$ 个活细胞/mL的浓度制备冷冻保存的肝细胞,并在孵育箱中预温热。接着,将化合物溶液与肝细胞混合物以1:1(v:v)的比率组合。反应混合物的最终体积为750 μ L,含有1 μ M测试化合物(对于7-羟基香豆素为10 μ M)和1 $\times 10^6$ 个细胞。将反应混合物置放于板震荡器上的孵育箱中。在孵育0、15、30、60、90和120分钟后,自孵育板中移除100 μ L反应混合物并在96孔碰撞板的指定孔中与150 μ L的冰冷乙腈混合。将96孔碰撞板置放于冰上15分钟,并将样品离心(3,600RPM,10min,4 $^{\circ}$ C)以沉淀蛋白质。在96孔浅注射板中,用含有0.15 μ M维拉帕米和/或1 μ M甲苯磺丁脲(分别为正模式和负模式的内标)的水1:1(v:v)稀释上清液。将此板密封以用于LC-MS试验。所有测量均一式两份地进行。

[0897] LC-MS试验

[0898] 液相色谱法

[0899] 柱:Waters Atlantis T3柱,100 \AA ,3 μ m,2.1mm \times 50mm(部件号186003717)。流动相A:含有0.1%甲酸的水。流动相B:含有0.1%甲酸的乙腈。流速:0.7mL/分钟。梯度程序:

时间(min)	%A	%B
0.0	90	10
0.4	90	10
1.2	10	90
2.0	10	90
2.1	90	10
3.0	90	10

[0901] 总运行时间:3分钟。自动进样器:10 μ L注射体积。自动进样器洗涤:A:90%水,10%乙腈;B:90%乙腈,10%水。

[0902] 质谱仪

[0903] 仪器:AB SCIEX API4000。界面:Turbo Ionspray。模式:Q1多离子。

[0904] 方法:3.0分钟持续时间。质谱仪源设置:

IS	TEM	CUR	GS1	GS2
5500	550	20	50	50

[0906] 数据及计算

[0907] 在60分钟时测定 $t_{1/2}$ 、 CL_{int} 、 E_H 和%R

[0908] 通过与零时间点比较,根据LC-MS峰面积测定剩余的残余化合物(%R)。根据ln(%R)相对于时间的曲线的斜率和孵育中存在的肝细胞的浓度来计算代谢半衰期($t_{1/2}$)和固有

清除率(CL_{int})值。通过将60分钟值插入由剩余时间点百分比产生的斜率方程中来计算在60分钟时剩余的百分比。

[0909] 计算体内肝脏清除率

[0910] 使用充分搅拌的肝脏模型根据以下方程来计算体内肝脏清除率 CL_H :

$$[0911] \quad CL_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot CL'_{int}}{Q_H + f_u \cdot CL'_{int}},$$

[0912] 其中 Q_H 为总肝脏血流量, f_u 为药物的未结合分率,且 CL'_{int} 定义如下:

[0913] $CL'_{int} = CL_{int} \times (10^6 \text{个细胞/g肝脏重量}) \times (\text{g肝脏重量/kg体重})$ 。

[0914] 在本研究中使用的第一个近似值中, $f_u = 1$ 。

[0915] 使用以下方程计算肝脏提取率 E_H :

$$[0916] \quad E_H = \frac{CL_H}{Q_H}$$

[0917] 所有物种的用于计算的相应生理学参数显示在下表3中。

[0918] 表3.用于计算 CL_H 的哺乳动物物种的生理学参数

物种	g 肝脏重量/kg 体重	10^6 个细胞/g 肝脏重量	Q_H (mL/min/kg 体重)
人类	26	99	21
小鼠	55	128	120

[0920] 结果

[0921] 表4显示了如在人类和大鼠肝细胞中所测定的本文所描述的各种吡啶化合物的 $t_{1/2}$ 、 CL_{int} 和 E_H 。

[0922] 表4.吡啶化合物的代谢

化合物 ID	人类肝细胞			大鼠肝细胞		
	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ 个细胞)	E_H (%)	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ 个细胞)	E_H (%)
批次 1, 部分 1						

化合物 ID	人类肝细胞			大鼠肝细胞		
	t _{1/2} (min)	CL _{int} (μL/min/10 ⁶ 个细胞)	E _H (%)	t _{1/2} (min)	CL _{int} (μL/min/10 ⁶ 个细胞)	E _H (%)
ARI088	0.9	12.366	24.1	1.0	11.594	43.7
ARI100	46.1	0.251	1.9	1.3	8.733	36.9
ARI143	0.6	18.494	26.1	0.8	13.820	48.0
ARI164	0.7	15.696	25.3	1.5	7.454	33.3
ARI186	7.9	1.453	8.7	2.8	4.127	21.6
ARI187	18.6	0.621	4.4	2.3	4.926	24.8
ARI194	0.6	20.465	26.5	0.6	18.246	55.0
ARI195	0.6	20.584	26.5	1.3	9.164	38.0
批次 1, 部分 2						
ARI143	0.7	16.203	25.5	0.8	13.708	47.8
ARI164	0.9	13.556	24.6	1.5	7.900	34.6
ARI209	0.8	14.727	25.0	0.9	12.167	44.9
ARI210	0.7	16.016	25.4	0.4	29.925	66.7
ARI211	1.0	11.349	23.6	3.6	3.208	17.7
ARI212	0.3	44.086	28.9	3.0	3.850	20.5
ARI213	0.8	13.989	24.7	0.8	13.881	48.1
ARI214	0.5	21.539	26.7	1.4	8.005	34.9
ARI215	0.6	17.944	25.9	0.9	13.439	47.3
批次 2, 部分 1						
ARI143	0.6	18.445	26.1	0.8	14.086	48.5
ARI164	0.7	15.446	25.2	1.9	6.042	28.8
ARI001	0.0	767.365	31.3	0.1	89.786	85.7
ARI218	1.3	9.165	22.2	1.0	11.067	42.5
ARI219	5.3	2.174	11.5	0.5	21.417	58.9
ARI220	1.4	8.330	21.6	2.4	4.774	24.2
ARI221	0.5	25.251	27.3	2.1	5.550	27.1
ARI222	0.4	27.669	27.6	0.7	16.981	53.2
批次 2, 部分 2						
ARI143	0.7	16.920	25.7	0.8	14.792	49.7
ARI164	0.8	13.712	24.6	1.4	8.050	35.0
ARI223	1.0	11.626	23.7	0.5	25.589	63.1
ARI224	3.0	3.850	15.8	1.9	6.123	29.0
ARI225	2.3	4.965	17.8	0.5	23.158	60.8

[0924]

化合物 ID	人类肝细胞			大鼠肝细胞		
	t _{1/2} (min)	CL _{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ 个细胞)	E _H (%)	t _{1/2} (min)	CL _{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ 个细胞)	E _H (%)
ARI226	3.0	3.850	15.8	1.8	6.540	30.4
ARI227	0.8	13.943	24.7	0.3	42.587	74.0
批次 2, 部分 3						
ARI143	0.3	43.661	26.1	0.3	43.829	74.6
ARI164	0.8	15.383	19.9	0.8	14.236	48.8
ARI228	0.2	64.371	27.6	0.1	112.145	88.2
ARI229	2.3	5.028	11.4	1.0	11.728	43.9

[0926] 这些结果指示,在大鼠中,发现ARI-186具有极低清除率,其中CL_{int}为4.1 $\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ 个细胞且肝提取率为21.6%。此CL_{int}值比ARI-164的值低1.8 \times 。在人类中,AR-186也具有低清除率,其中CL_{int}为1.5 $\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ 个细胞且肝提取率8.7%。此CL_{int}值比ARI-164的值低10.8 \times 。在大鼠中,ARI-224和ARI-226的值略低于ARI-164。然而,在人类细胞中,与ARI-164相比,在CL_{int}方面两种化合物具有至少4 \times 的改善。

[0927] 实施例46:吡啶化合物的CYP概述

[0928] 为研究CYP1A2及CYP3A4对本公开内容的化合物的代谢的贡献,将人类肝脏微粒体与测试化合物在选择性化学抑制剂咪拉茶碱(1A2)和酮康唑(3A4)的存在下一起孵育30分钟。

[0929] 结果:

[0930] 表5显示了测试化合物的代谢周转率。

[0931] 表5. 吡啶化合物的CYP概述

HLM				相对于阴性对照的抑制%	
化合物 ID	在 30 min 时的化合物代谢%			1A2	3A4
	无抑制剂	CYP1A2 抑制剂	CYP3A4 抑制剂		
批次 1					
非那西丁	31%	1%	-	97%	N/A
咪达唑仑	97%	-	0%	N/A	100%

	ARI-100	2%	0%	8%	100%	无
	ARI-143	69%	32%	82%	54%	无
	ARI-186	13%	10%	12%	23%	8%
	ARI-187	4%	7%	3%	无	25%
	ARI-211	50%	67%	59%	无	无
	ARI-212	43%	51%	24%	无	44%
	批次 2					
	非那西丁	36%	3%	23%	92%	36%
	咪达唑仑	98%	96%	1%	2%	99%
[0933]	ARI-143	91%	17%	92%	81%	无
	ARI-164	37%	4%	34%	89%	8%
	ARI-218	16%	17%	0%	无	100%
	ARI-219	13%	5%	23%	62%	无
	ARI-220	41%	0%	27%	100%	34%
	ARI-221	95%	28%	82%	71%	14%
	ARI-223	79%	12%	42%	85%	47%
	ARI-224	9%	7%	8%	22%	11%
	ARI-225	39%	10%	29%	74%	26%
	ARI-226	6%	16%	11%	无	无
	ARI-228	89%	23%	75%	74%	16%
	ARI-229	0%	0%	0%	无	无

[0934] 证实先前研究,显示ARI-164在30分钟内具有代谢周转,其中37%被代谢。在呋拉茶碱的存在下,仅4%的ARI-164被代谢,从而表明89%通过1A2抑制剂抑制。然而,在酮康唑的存在下,仅存在8%抑制作用。因此,ARI-164通过CYP1A2选择性代谢。

[0935] ARI-186显示为极低周转化合物,其中仅13%在30分钟内代谢。重要的是,呋拉茶碱或酮康唑对ARI-186代谢均无过多影响。

[0936] ARI-224及ARI-226类似地为低周转,其中在呋拉茶碱或酮康唑的存在下对代谢几乎无影响。

[0937] 因此,ARI-186、ARI-224和ARI-226为似乎选择性地除去CYP1A1/1A2介导的ARI-164的氧化,同时保持或提高效能的化合物。

[0938] 出人意料地,若干手性对似乎显示在周转和CYP代谢易患性(liability)方面的明显差异。例如,ARI-223为具有CYP1A2代谢贡献的高周转,而ARI-224则不是。类似地,ARI-225为具有CYP1A2代谢贡献的高周转,而ARI-226则不是。此外,ARI-228为具有CYP1A2代谢贡献的高周转,而ARI-229则不是。

[0939] 实施例47:小鼠及大鼠中的体内药物动力学研究

[0940] 此实施例描述ARI-164、ARI-165、ARI-186、ARI-224和ARI-226在小鼠和大鼠中的药物动力学(PK)研究。在本研究中,将测试化合物以2mg/kg经静脉内(IV)或以10、30及40mg/kg经口服(PO)给予至小鼠和/或大鼠的组(各组中N=3只)。将ARI-186、ARI-224和ARI-226以10mg/kg QD口服给予至大鼠持续5天以评价对CYP1A1/1A2代谢的易感性降低是

否会引起积累增加。IV给药在DMSO中配制,而PO给药在PEG400和Tween 80的50/50混合物(对于ARI-164、ARI-165、ARI-186、ARI-224、ARI-226的单次给药小鼠和大鼠研究)或PEG400/Kolliphor HS15/油酸45/45/10(ARI-164重复给药大鼠研究)中配制。在给药前及给药后经24小时的时段收集血液样品。通过HPLC测定测试化合物的血浆浓度。

[0941] 结果:

[0942] 下文表6a-h显示了关于所选化合物在大鼠和小鼠中的PK研究的结果。

[0943] 表6a

[0944] ARI-164的2mg/kg IV给药或10mg/kg口服给药后大鼠中的单次给药PK研究

ARI-164PK 参数

给药的化合物	瓶_ID	途径	剂量 (mg/kg)	动物_ID	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	MRTlast (hr)	MRT1nf (hr)	AUClast (hr*ng/mL)	AUC1nf (hr*ng/mL)	Cl (mL/hr/kg)	Vss (mL/kg)
ARI-164	1	IV	2	1	0.083	44500	2.24	1.03	1.04	21000	21000	95.1	98.6
				2	0.083	42200	3.91	1.38	1.53	20300	20500	97.8	149
				3	0.083	35400	2.39	2.49	2.5	23000	23000	87.1	218
				平均值	0.083	40700	2.85	1.63	1.69	21400	21500	93.3	155
				SD	0	4730	0.926	0.76	0.744	1350	1310	5.56	59.7
				CV%	0	11.6	32.5	46.5	44.1	6.3	6.11	5.95	38.5

[0945]

给药的化合物	瓶_ID	途径	剂量 (mg/kg)	动物_ID	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	MRTlast (hr)	MRT1nf (hr)	AUClast (hr*ng/mL)	AUC1nf (hr*ng/mL)	F (%)
ARI-164	2	PO	10	4	2	532	0.56	2.64	2.65	2110	2110	
				5	2	646	0.746	3.02	3.05	2650	2660	
				6	1	354	2.82	2.88	2.92	1500	1500	
				平均值	1.67	511	1.37	2.85	2.87	2090	2090	1.94
				SD	0.577	147	1.25	0.19	0.203	574	578	
				CV%	34.6	28.8	91.2	6.68	7.07	27.5	27.6	

F%: 生物利用度

[0946] 表6b

[0947] ARI-165的2mg/kg IV给药或10mg/kg口服给药后大鼠中的单次给药PK研究

ARI-164PK 参数

给药的化合物	瓶_ID	途径	剂量 (mg/kg)	动物_ID	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	MRTlast (hr)	MRT1nf (hr)	AUClast (hr*ng/mL)	AUC1nf (hr*ng/mL)	Cl (mL/hr/kg)	Vss (mL/kg)
ARI-165	1	IV	2	1	0.083	3880	0.83	0.8	0.91	2620	2690	744	677
				2	0.083	36500	1.07	0.79	0.81	19500	19500	103	83.2
				3	0.083	17100	2.11	1.28	1.61	15700	16300	123	198
				平均值	0.083	19200	1.33	0.959	1.11	12600	12800	323	320
				SD	0	16400	0.68	0.28	0.436	8840	8930	365	315
				CV%	0	85.6	51.1	29.2	39.2	70.2	69.6	113	98.7

[0948]

给药的化合物	瓶_ID	途径	剂量 (mg/kg)	动物_ID	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	MRTlast (hr)	MRT1nf (hr)	AUClast (hr*ng/mL)	AUC1nf (hr*ng/mL)	F (%)
ARI-165	2	PO	10	4	2	1250	1.87	2.71	3.41	4260	4680	
				5	2	1070	0.541	3.12	3.12	4640	4650	
				6	2	1040	0.87	2.64	2.71	3560	3620	
				平均值	2	1120	1.09	2.82	3.08	4160	4310	6.73
				SD	0	114	0.692	0.259	0.355	548	604	
				CV%	0	10.1	63.2	9.17	11.5	13.2	14	

F%: 生物利用度

[0949] 表6c

[0950] ARI-164的30mg/kg口服给药后大鼠中的重复给药PK研究

分析物	剂量 (mg/kg)	天数	性别	统计学	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /剂量 (kg*ng/mL/mg)	T _{max} ^a (hr)	T _{last} ^a (hr)	AUC _{Tlast} (hr*ng/mL)	AUC _{0-24hr} (hr*ng/mL)	AUC _{0-24hr} /剂量 (hr*kg*ng/mL/mg)	R ^b	R ^c	F:M ^d
ARI-164	30	1	雄	N	5	5	5	5	5	5	5	NA	NA	NA
平均值					499	16.6	1	8	1430	1510	50.3	NA	NA	NA
SD					445	14.8	(1-1)	(8-8)	1120	1110	37.1	NA	NA	NA
CV%					89.1	89.1	NA	NA	78.5	73.7	73.7	NA	NA	NA
ARI-164	30	7	雄	N	5	2	2	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
平均值					2.93	0.245	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SD					5.29	NA	(1-1)	(1-4)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CV%					180	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[0951] 表6d

[0952] ARI-186的10mg/kg口服给药后大鼠中的重复给药PK研究

化合物	天数	途径	剂量 (mg/kg)	动物_ID	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	MRT _{last} (hr)	MRT _{inf} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)
ARI-186	1	PO	10	1	8	397	6.44	8.14	10.5	6260	6920
				2	8	359	6.45	8.40	10.9	5400	6000
				3	4	441	5.22	7.63	8.93	6150	6510

平均值					6.67	399	6.04	8.06	10.1	5940	6480
SD					2.31	41	0.71	0.395	1.04	469	461
CV%					34.6	10.3	11.8	4.9	10.3	7.89	7.11

[0953]

化合物	天数	途径	剂量 (mg/kg)	动物_ID	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	MRT _{last} (hr)	MRT _{inf} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)
ARI-186	5	PO	10	1	2	1610	NC	11.6	NC	33600	NC
				2	8	1310	NC	11.6	NC	24600	NC
				3	4	1810	NC	11.4	NC	29100	NC
平均值					4.67	1580	NC	11.5	NC	29100	NC
SD					3.06	252		0.116		4480	
CV%					65.5	16		1.01		15.4	

[0954] 表6e

[0955] ARI-164的40mg/kg口服给药后小鼠中的单次给药PK研究

[0956]

时间 (hr)	M1	M2	M3	平均值		S.D.	CV (%)
0.083	330	202	88	206.7	±	121	58.6
0.25	1780	1740	1350	1623	±	238	14.6
0.5	1960	2020	1620	1867	±	216	11.6
1	1050	1600	930	1193	±	357	29.9
2	463	572	482	506	±	58	11.5
4	101	79.3	68.2	82.8	±	16.7	20.1
8	7.1	BLQ	BLQ	7.1	±	NA	NA

12	7.5	BLQ	5.6	6.5	±	1.35	20.7
24	BLQ	BLQ	BLQ	NA	±	NA	NA
$t_{1/2}$ (hr)				1.4			
T_{max} (hr)				0.5			
C_{max} (ng/mL)				1867			
AUC_{0-t} (ng · hr/mL)				3008			
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)				3021			
生物利用度 (%)				15.1%			

[0957] 表6f

[0958] ARI-186在小鼠中的单次给药PK研究

化合物	组 ID	途径	剂量	Tmax	Cmax	T1/2	MRTlast	MRTinf	AUClast	AUCinf	Cl	Vss	F*
			(mg/kg)	(hr)	(ng/mL)	(hr)	(hr)	(hr)	(hr*ng/g/mL)	(hr*ng/mL)	(mL/hr/kg)	(mL/kg)	(%)
ARI-186	1	IV	5	0.083	2130	7.62	6.99	9.55	12200	13500	371	3550	
ARI-186	2	PO	10	2	1380	5.56	6.76	8.21	16100	17000			63.0
ARI-186	3	PO	40	2	5000	NC	9.35	NC	73900	NC			75.7 **
ARI-186	4	IP	40	0.5	6230	NC	11.2	NC	79400	NC			81.4 **

[0960] 表6g

[0961] ARI-224的10mg/kg口服给药后大鼠中的重复给药PK研究

化合物	途径	剂量 (mg/kg)	天数	动物_ID	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	MRTlast (hr)	MRTinf (hr)	AUClast (hr*ng/mL)	AUCinf (hr*ng/mL)
ARI-224	PO	10	1	1	1	699	2.05	2.66	3.23	1990	2140
				2	2	1090	1.04	2.42	2.48	4030	4070
				3	1	587	1.57	2.36	2.66	1770	1840
				平均值	1.33	792	1.55	2.48	2.79	2600	2680
				SD	0.577	264	0.507	0.159	0.389	1250	1210
				CV%	43.3	33.3	32.6	6.4	14	48.1	45.2
ARI-224	PO	10	5	1	0.5	5.53	NA	3.29	NA	11.9	NA
				2	0.25	8.36	NA	8.95	NA	14.9	NA
				3	0.25	3.98	1.28	1.44	1.95	7.28	8.24
				平均值	0.333	5.96	1.28	4.56	1.95	11.4	8.24
				SD	0.144	2.22	NA	3.91	NA	3.84	NA
				CV%	43.3	37.3	NA	85.7	NA	33.7	NA

[0963] 表6h

[0964] ARI-226的10mg/kg口服给药后大鼠中的重复给药PK研究

化合物	途径	剂量	天 数	动物 ID	Tmax	Cmax	T1/2	MRTlast	MRTinf	AUClast	AUCinf
		(mg/kg)			(hr)	(ng/mL)	(hr)	(hr)	(hr)	(hr)	(hr*ng/mL)
ARI-226	PO	10	1	4	4	188	2.55	5.18	5.23	1280	1280

[0965]

				5	4	28.4	2.39	5.96	5.99	253	253	
				6	4	119	1.89	6.21	6.22	963	963	
				平均值	4	112	2.28	5.78	5.81	831	832	
				SD	0	80	0.342	0.537	0.517	525	526	
				CV%	0	71.6	15.0	9.28	8.90	63.2	63.2	
[0966]	化合物	途径	剂量	动物	Tmax	Cmax	T1/2	MRTlast	MRTinf	AUClast	AUCinf	
			天数									
			(mg/kg)	ID	(hr)	(ng/mL)	(hr)	(hr)	(hr)	(hr*ng/mL)	(hr*ng/mL)	
	ARI-226	PO	10	5	4	1	5.33	1.05	1.56	1.89	13.0	14.2
					5	2	13.2	1.87	2.76	3.31	50.9	54.7
					6	2	10.8	2.01	3.15	3.82	43.2	47.3
					平均值	1.67	9.78	1.64	2.49	3.01	35.7	38.7
					SD	0.577	4.03	0.519	0.831	1	20.0	21.5
					CV%	34.6	41.3	31.6	33.4	33.2	56.1	55.6

[0967] 此研究显示令人惊讶地,在ARI-186的单次40mg/kg口服给药之后,AUC为73,900ng*hr/ml,口服生物利用度为75.7%(表6f)。这是相对于ARI-164的单次40mg/kg口服给药的重大改善,ARI-164的单次40mg/kg口服给药仅达到3,008ng*hr/m和15.1%的口服生物利用度(表6e)。这是AUC的24.6×改善和口服生物利用度的5.0×改善。ARI-186的半衰期在7.6小时范围内,显著长于1.4小时的小鼠中的ARI-164半衰期。

[0968] 还令人惊讶的是,尽管在大鼠中以30mg/kg QD重复口服给药之后,ARI-164显示暴露量降低了90%以上,但ARI-186从第1天的5,940ng*hr/ml到第5天的29,100ng*hr/ml发现有4.9×积累,从而证实了ARI-186的体外结果并表明ARI-186在5次给药之后实现稳态的药物动力学。

[0969] 此外,尽管ARI-186在重复给药5天之后显示朝向稳态的积累,但令人惊讶地,ARI-224和ARI-226并不如此(表6g和6h)。实际上,ARI-224和ARI-226在CYP1A1/1A2的诱导之后显示增加的消除。这表明,尽管此类化合物中的每一个具有相同6-氟吡啶部分以及相同手性氨基,但是分子的噻唑末端上的结构变化对这些分子的CYP代谢概况有显著贡献。

[0970] 实施例48:ARI-143、ARI-164和ARI-165在动物模型中的抗肿瘤活性

[0971] 本实施例描述了评估ARI-143、ARI-164、ARI-165和ARI-186在同基因型小鼠肿瘤模型中的抗癌功效的体内研究。用ARI-143、ARI-164、ARI-165、ARI-186或媒介物对照治疗皮下植入有EMT-6或Pan02癌细胞的小鼠,如下文所述。

[0972] 材料和方法

[0973] 细胞培养

[0974] 在37℃,5%CO₂氛围中,在补充有10%胎牛血清的DMEM或RPMI1640培养基中体外维持肿瘤细胞的单层培养。收获指数生长期的细胞,并在肿瘤接种前通过细胞计数器定量。使用的细胞系描述于下表中。

[0975]	细胞系	癌症类型	培养基
	EMT-6	乳腺癌	DMEM+10%FBS
	Pan02	胰腺癌	RPMI1640+10%FBS

[0976] 皮下同基因型小鼠肿瘤模型

[0977] 通过将雌性BALB/C或C57BL/6小鼠在其右下或前侧接种癌细胞产生两种皮下同基因型小鼠肿瘤模型,如下表中详述:

[0978]	细胞系	细胞数目	接种部位	小鼠品系
	EMT-6	5×10^5	右下侧	BALB/C
	Pan02	3×10^6	右前侧	C57BL/6

[0979] 各小鼠皮下接种0.1mL PBS中的肿瘤细胞。当平均肿瘤大小达到大约80-120mm³ (约100mm³)时,开始治疗。研究设计中显示了各研究组中测试化合物的施用和动物数目。肿瘤细胞接种日期表示为第0天。

[0980] 测试化合物的配制

[0981] 将ARI-143、ARI-164和ARI-165溶解于DMSO中,最终浓度为26.7mg/ml,并在室温下储存。在ARI-164和ARI-186的Pan02研究中,将两种化合物溶解于100%PEG400中。

[0982] 研究设计

[0983] 当平均肿瘤大小达到大约90mm³时,开始动物随机分组以形成小鼠研究组。使用多任务方法(StudyDirector™软件,版本3.1.399.19)/随机区组设计,基于“匹配分布”方法进行随机分组。通过腹膜内(i.p.)注射以20-80mg/kg的剂量用媒介物(DMSO或PEG400)或测试化合物治疗小鼠组(各组十只),QD持续28天或更长时间。

[0984] 观察及数据收集

[0985] 在肿瘤细胞接种后,每日检查小鼠的发病率和死亡率。在常规监测期间,检查小鼠的肿瘤生长及治疗对行为的任何影响,所述行为诸如活动性、食物和水消耗、体重增加/减少(在随机分组后每周两次测量体重)、眼/毛缠结及任何其他异常。详细记录个体小鼠的死亡率和观察到的临床症状。

[0986] 使用测径规在两个维度中每周两次测量肿瘤体积,且使用下式以mm³表示体积:

[0987] $V = (L \times W \times W) / 2,$

[0988] 其中V为肿瘤体积,L为肿瘤长度(最长肿瘤维度)且W为肿瘤宽度(垂直于L的最长肿瘤维度)。在超净台中进行给药以及肿瘤和体重测量。通过使用StudyDirector™软件(版本3.1.399.19)测量体重和肿瘤体积。

[0989] 给药假期

[0990] 在一次测量体重减轻(BWL) >30%后,给予小鼠给药假期。给药假期的长度长至足以使体重恢复至BWL <30%,此时恢复治疗。在给药假期期间,小鼠未被喂食任何额外的营养补充剂。

[0991] 实验终止

[0992] 肿瘤生长抑制百分比(TGI%)为药物化合物抗肿瘤活性的指标,且表示为:

[0993] $TGI(\%) = 100 \times (1 - T/C),$

[0994] 其中T和C分别为治疗组和对照组在给定日的平均肿瘤体积(或重量)。使用在媒介物组的平均肿瘤体积(MTV)达到人道终点的当天收集的数据进行组间MTV差异的统计分析,从而可得到研究登记的所有或大多数小鼠的TGI。

[0995] 在整个研究中监测所有动物的体重,且若其相对于研究开始时的重量损失超过其体重的20%且不能在72小时内恢复,则对动物实施安乐死。

[0996] 当MTV达至2000mm³时,将处死同一组中的所有小鼠,或当肿瘤体积达至3000mm³时,

将处死个体小鼠。

[0997] 为阻止同类相残 (cannibalization), 任何展现出溃疡或坏死肿瘤的动物将被立即分开并单独饲养并在动物实施安乐死之前每日监测或每日监测直至肿瘤消退完成。肿瘤表面上具有大约25%或更大的肿瘤溃疡的小鼠将被安乐死。

[0998] 统计分析

[0999] 对于两组之间的比较, 进行学生t检验。使用SPSS 18.0和/或GraphPad Prism 5.0分析所有数据。P<0.05视为统计学上显著的。

[1000] 结果

[1001] 在上文描述的同基因型小鼠肿瘤模型中进行体内研究以评估ARI-143、ARI-164、ARI-165及ARI-186的抗肿瘤活性。

[1002] 表7. TGI数据-ARI-164vsARI-165

	研究天数							
	6	10	13	17	20	24	27	31
[1003] ARI-164, 40 mg/kg, IP	0.1%	-10.8%	-2.4%	20.8%	41.6%	54.7%	54.3%	56.2%
ARI-165, 40 mg/kg, IP	0.0%	-7.9%	-8.6%	14.5%	23.1%	25.8%	12.5%	9.1%

[1004] 表8. TGI数据-ARI-143vs ARI-164vs ARI-165

	研究天数							
	6	10	13	17	20	24	27	31
[1005] ARI-164, 40 mg/kg, IP	0.1%	-10.8%	-2.4%	20.8%	41.6%	54.7%	54.3%	56.2%
ARI-165, 40 mg/kg, IP	0.0%	-7.9%	-8.6%	14.5%	23.1%	25.8%	12.5%	9.1%
[1006] ARI-143 (悬浮液), 40 mg/kg, IP	0.1%	-10.1%	0.6%	30.9%	41.0%	53.2%	51.8%	54.8%

[1007] 表9. TGI数据-ARI-164vs ARI-186

	研究天数					
	0	4	7	11	14	18
[1008] ARI-164, 80 mg/kg, IP	-0.6%	-4.4%	-8.4%	26.6%	40.6%	35.3%
ARI-186, 20 mg/kg, IP	-2.0%	-13.0%	-0.3%	27.0%	49.5%	61.9%

[1009] 令人惊讶地, ARI-186在20mpk时比ARI-164在80mpk时更有效地抑制Pan02肿瘤。在研究第18天时, 相比于ARI-164 80mpk (其相对于媒介物产生35%肿瘤抑制), ARI-186 20mpk相对于媒介物产生62%肿瘤抑制 (图20C)。

[1010] 实施例49: ARI-164与抗PD-1抗体组合的体内抗肿瘤活性

[1011] 在此实施例中, 使用一组七种皮下同基因型小鼠肿瘤模型评估ARI-164与抗PD-1抗体的组合的体内抗肿瘤功效。

[1012] 材料和方法

[1013] 皮下同基因型小鼠肿瘤模型

[1014] 通过将雌性BALB/C或C57BL/6小鼠在其右下侧或右前侧接种癌细胞, 产生七种皮

下同基因型小鼠肿瘤模型,然后进行随机分组,如下表10中详述:

[1015] 表10

小鼠品系	细胞系	癌症类型	细胞数目	接种部位	肿瘤接种时的年龄(周)	在当天随机分组
BALB/C	4T-1	乳腺癌	3×10^5	乳房原位	7-9	8
BALB/C	A20	淋巴瘤	5×10^5	右下侧	7-9	12
BALB/C	EMT-6	乳腺癌	5×10^5	右下侧	7-9	6
C57BL/6	Pan02	胰腺癌	3×10^6	右前侧	6-8	4
BALB/C	H22	肝癌	1×10^6	右前侧	6-8	5
C57BL/6	LL/2	肺癌	3×10^5	右下侧	7-9	16

C57BL/6	MC38	结肠癌	1×10^6	右下侧	7-9	9
---------	------	-----	-----------------	-----	-----	---

[1018] 抗PD-1抗体、ARI-164的配制

[1019] 自BioXcell (体内MAb抗小鼠PD-1 (CD279), 克隆RMP1-14, 目录号BE0146)) 获得浓度为6.61mg/ml的大鼠单克隆抗小鼠PD-1抗体 (同种型IgG_{2a}, κ) 的溶液, 并在4℃下储存。用PBS稀释抗体溶液以获得1mg/ml给药溶液。

[1020] ARI-164粉末在-20℃下储存。将化合物的粉末溶解于DMSO中以获得26.7mg/ml的给药溶液用于以40mg/kg分别施用于小鼠。

[1021] 研究设计和随机分组

[1022] 使用七种皮下同基因型小鼠肿瘤模型进行七轮研究。在各研究中, 纳入80只小鼠且随机分配至八个不同研究组, 各研究组中10只小鼠。随机分组时平均肿瘤大小为大约80-120mm³ (约100mm³)。随机分组是基于“匹配分布”随机分组方法 (StudyDirector™软件, 版本3.1.399.19) 进行。表6显示了研究设计和实际给药频率及给药次数。所有药物合媒介物对照均腹膜内注射至小鼠。

[1023] 表11

[1024]

组编号	治疗	给药 (mg/kg)	给药体积 (ml/kg)	给药频率&次数
研究1 - 4T-1				
1	媒介物(DMSO)	0	10	QD x 23次给药
2	抗 PD-1	10	10	BIW x 7次给药
3	ARI-164	40	1.5	QD x 23次给药
4	抗 PD-1	10	10	BIW x 7次给药
	ARI-164	40	1.5	QD x 21次给药
研究2 - A20				
1	媒介物(DMSO)	0	10	QD x 17次给药
2	抗 PD-1	10	10	BIW x 6次给药
3	ARI-164	40	1.5	QD x 17次给药
4	抗 PD-1	10	10	BIW x 6次给药
	ARI-164	40	1.5	QD x 17次给药
研究3 - EMT-6				
1	媒介物(DMSO)	0	10	QD x 24次给药
2	抗 PD-1	10	10	BIW x 8次给药
3	ARI-164	40	1.5	QD x 24次给药

[1025]

4	抗 PD-1	10	10	BIW x 8次给药
	ARI-164	40	1.5	QD x 24次给药
研究4 – Pan02				
1	媒介物(DMSO)	0	10	QD x 49次给药
2	抗 PD-1	10	10	BIW x 14次给药
3	ARI-164	40	1.5	QD x 49次给药
4	抗 PD-1	10	10	BIW x 14次给药
	ARI-164	40	1.5	QD x 49次给药
研究5 – H22				
1	媒介物(DMSO)	0	10	QD x 18次给药
2	抗 PD-1	10	10	BIW x 6次给药
3	ARI-164	40	1.5	QD x 18次给药
4	抗 PD-1	10	10	BIW x 6次给药
	ARI-164	40	1.5	QD x 18次给药
研究6 – LL/2				
1	媒介物(DMSO)	0	10	QD x 20次给药
2	抗 PD-1	10	10	BIW x 6次给药
3	ARI-164	40	1.5	QD x 20次给药
4	抗 PD-1	10	10	BIW x 6次给药
	ARI-164	40	1.5	QD x 20次给药
研究7 - MC38				
1	媒介物(DMSO)	0	10	QD x 20次给药
2	抗 PD-1	10	10	BIW x 4次给药
3	ARI-164	160	1.5	QD x 20次给药
4	抗 PD-1	10	10	BIW x 4次给药
	ARI-164	160	1.5	QD x 20次给药

[1026] 如上文实施例48中所描述收集并分析数据。

[1027] 结果

[1028] 肿瘤生长抑制

[1029] 图21A-图G为分别显示如根据研究1至7所指示的研究组中不同研究日的平均肿瘤体积的图。TGI数据概述于表12中。

[1030] 表11. 肿瘤模型中的TGI

[1031]

组	治疗	TGI (%)						
		4T-1	A20	EMT-6	Pan02	H22	LL/2	MC38
1	媒介物	-	-	-	-	-	-	-

组	治疗	TGI (%)						
		4T-1	A20	EMT-6	Pan02	H22	LL/2	MC38
[1032]	(PBS)							
2	抗 PD-1	4.8	3.7	55.5	23.8	50.1	1.3	29.0
3	ARI-164	45.3	28.1	57.2	61.1	46.9	42.5	18.8
4	抗 PD-1+ ARI-164	64.6	68.9	91.6	75.4	82.9	43.0	59.1

[1033] 4T-1为对抗PD-1具有抗性的极具侵袭性的乳房系。令人惊讶地,不仅ARI-164推迟肿瘤生长,有此改善存活曲线,而且其与抗PD-1抗体的组合在研究第31天时产生肿瘤生长抑制的统计学上显著的 Δ (图21A)。

[1034] 在A20模型中的研究第28天,ARI-164与抗PD-1抗体的组合引起显著的肿瘤抑制(图21B)。

[1035] 在EMT-6模型中的研究第30天,ARI-164与抗PD-1抗体的组合引起显著的肿瘤抑制(图21C)。

[1036] 在Pan02中的研究第55天,ARI-164与抗PD-1抗体的组合引起肿瘤抑制的增加,尽管给予的Pan02对抗PD-1几乎完全不敏感,但此活性的绝大部分可能归因于ARI-164 (图21D)。

[1037] 在H22模型中的研究第24天,ARI-164与抗PD-1抗体的组合引起显著的肿瘤抑制(图21E)。

[1038] 在研究第32天,ARI-164与抗PD-1抗体的组合引起肿瘤抑制,但此活性的绝大部分可能归因于ARI-164 (图21F)。

[1039] 在MC38模型中的研究第27天,ARI-164与抗PD-1抗体的组合引起显著的肿瘤抑制(图21G)。

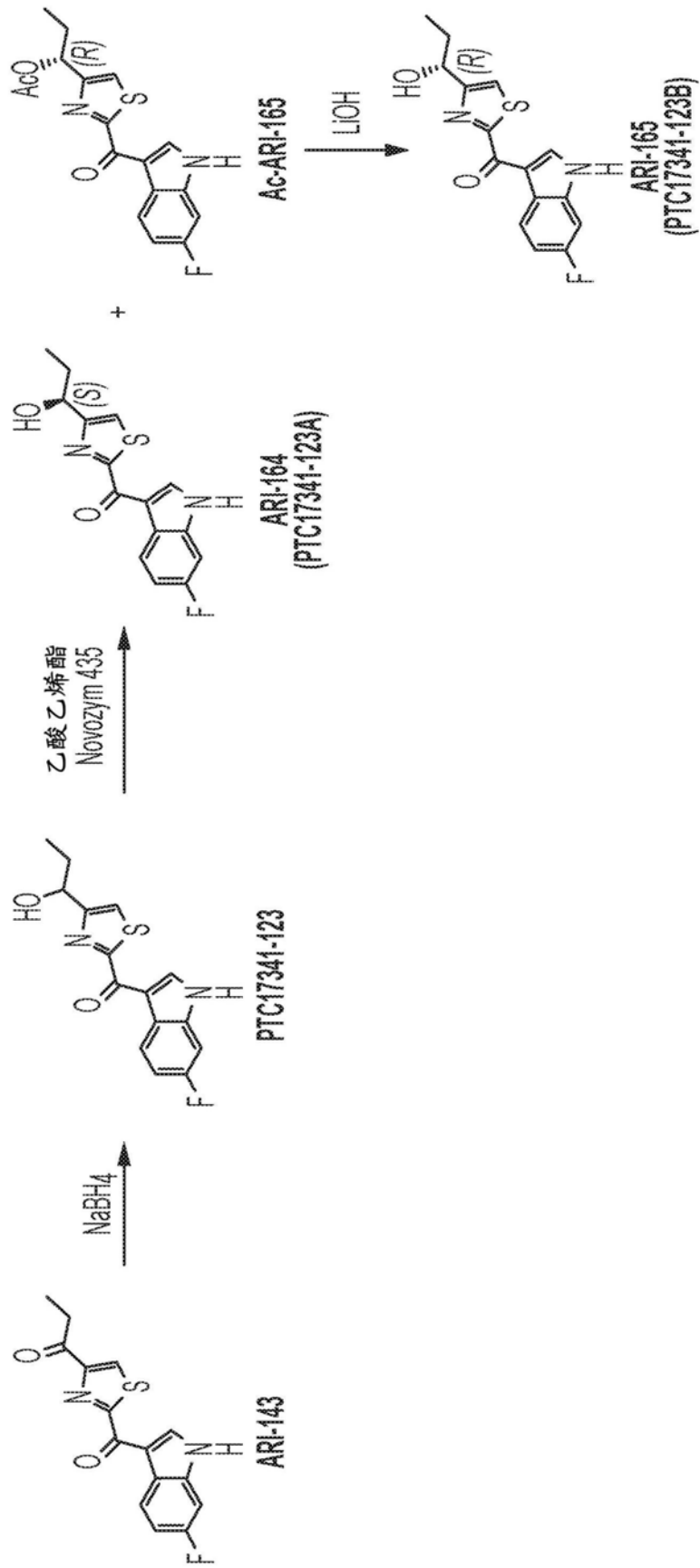


图1

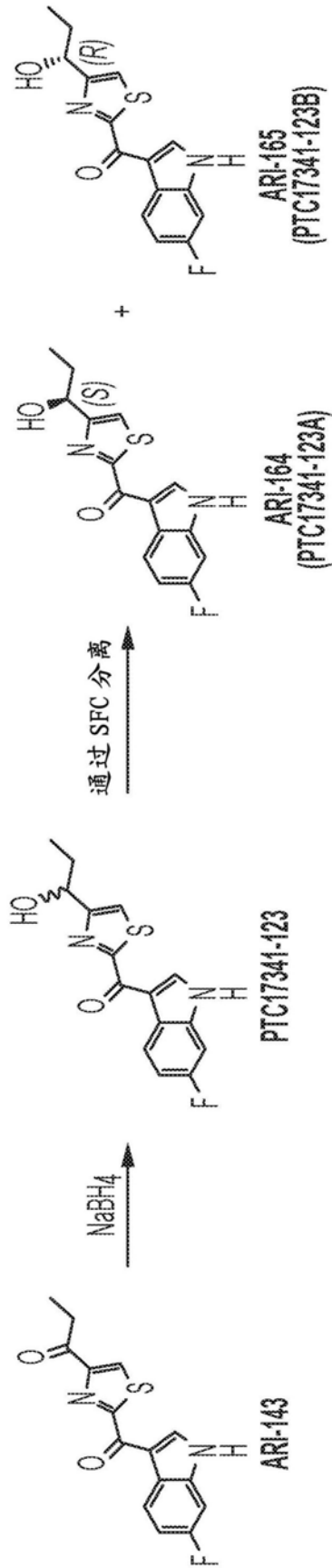


图2

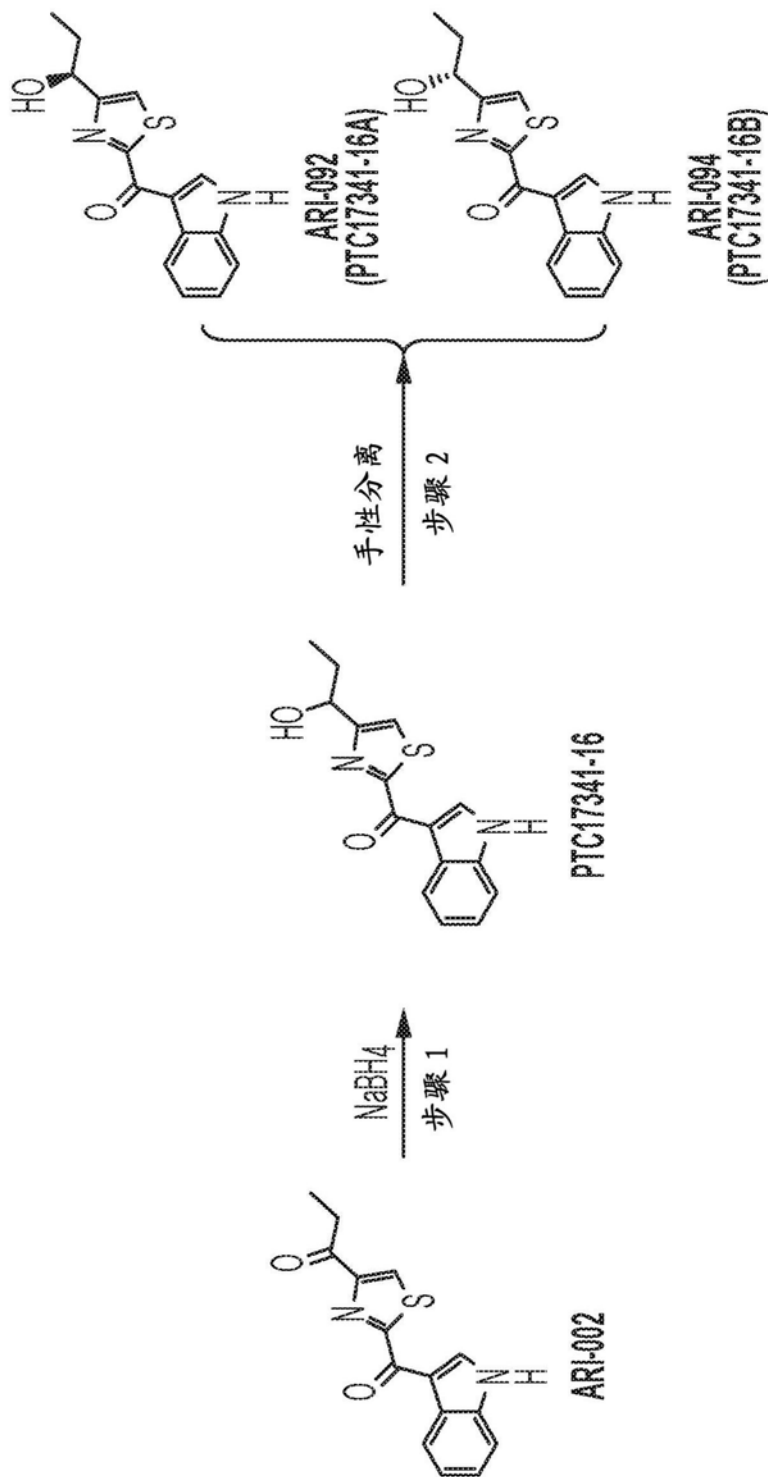


图3

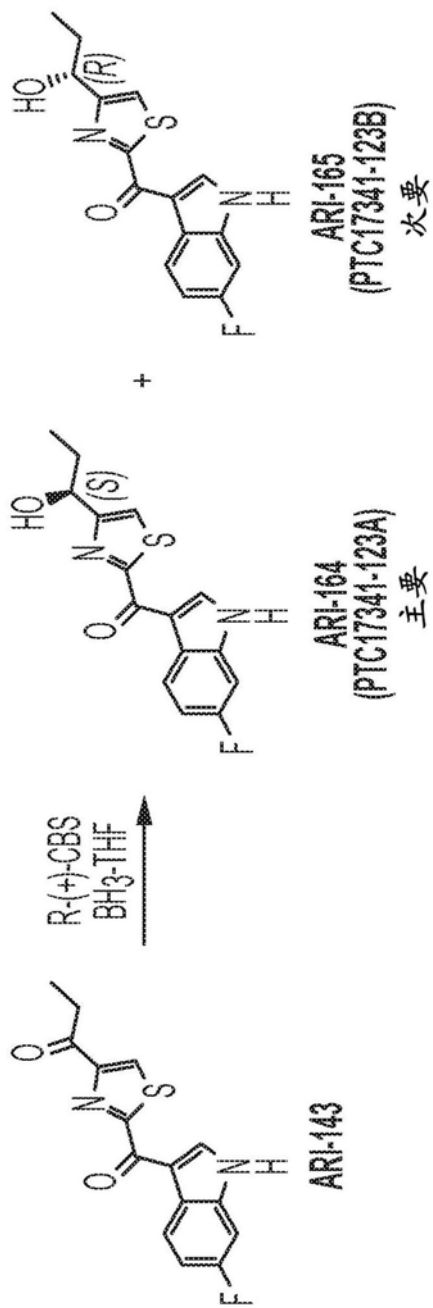


图4

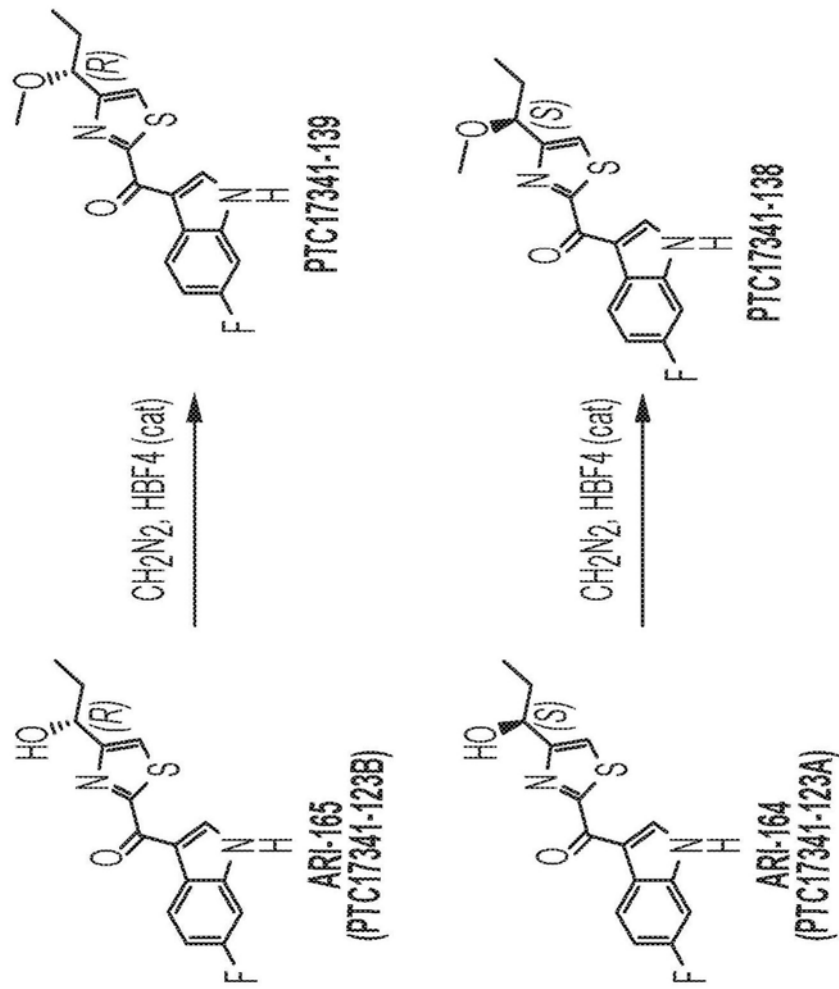


图5

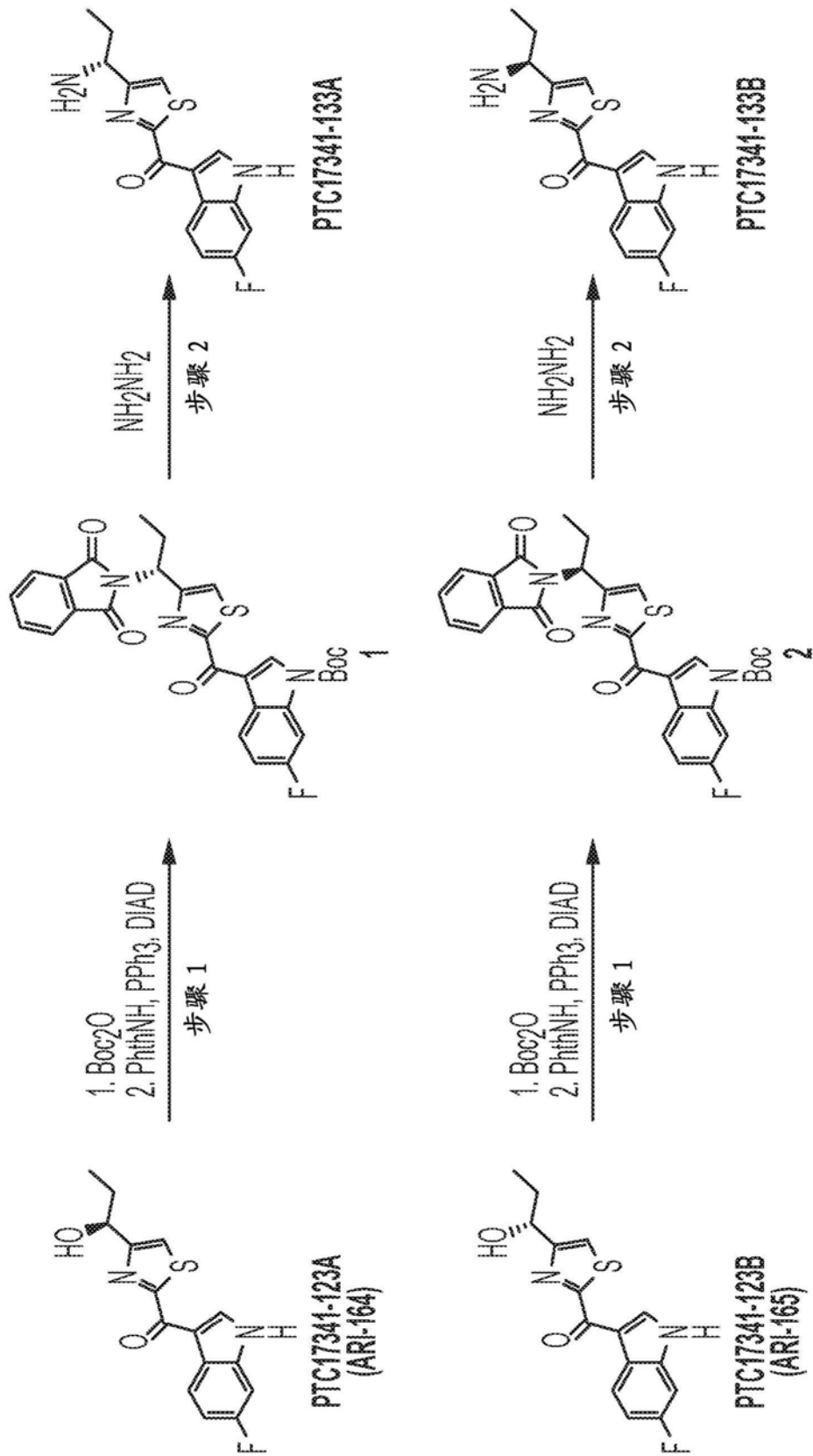


图6

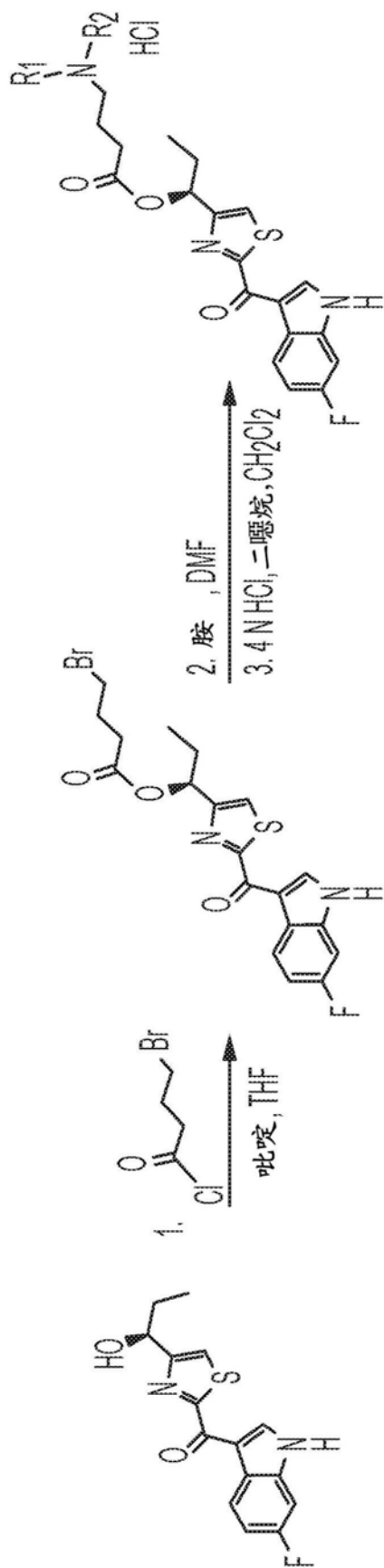


图7A

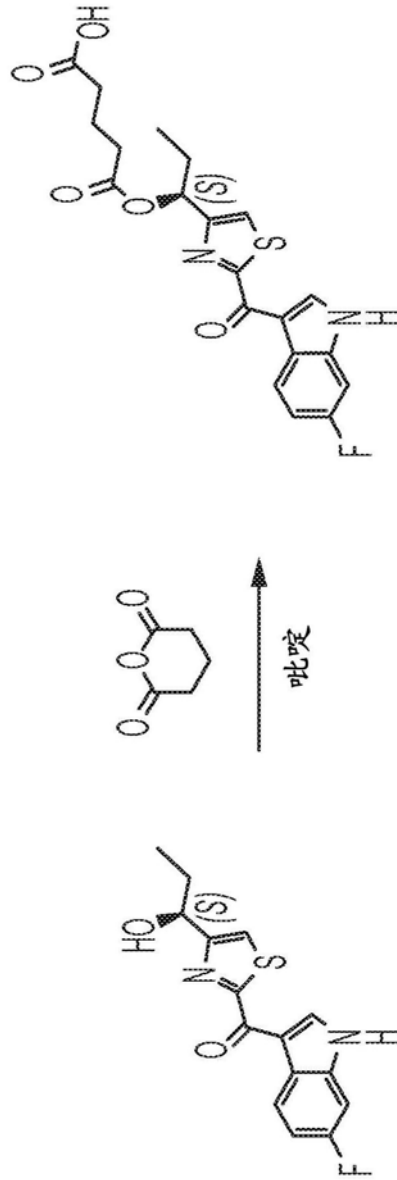


图7B

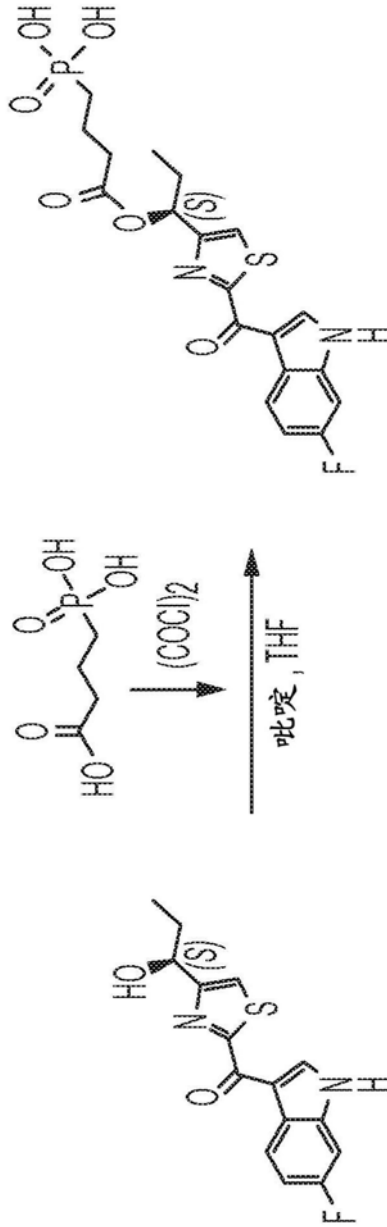


图7C

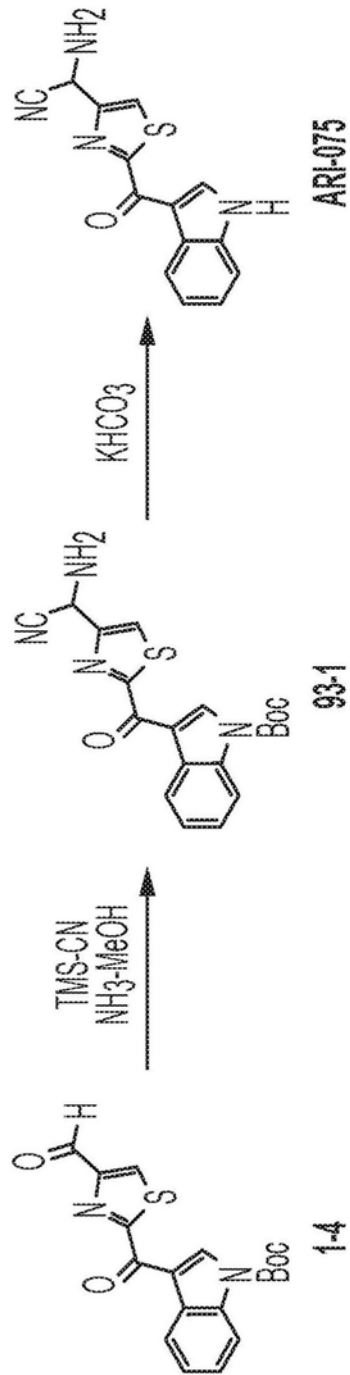


图8

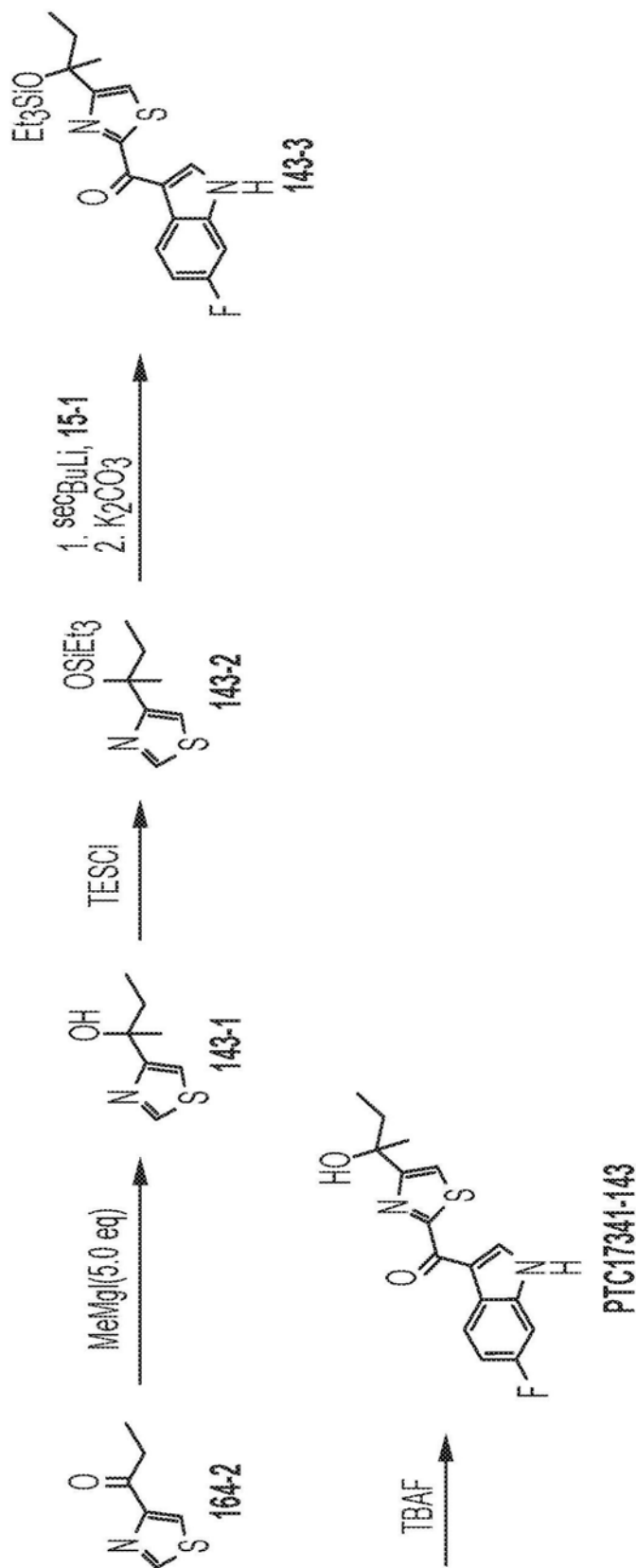


图9

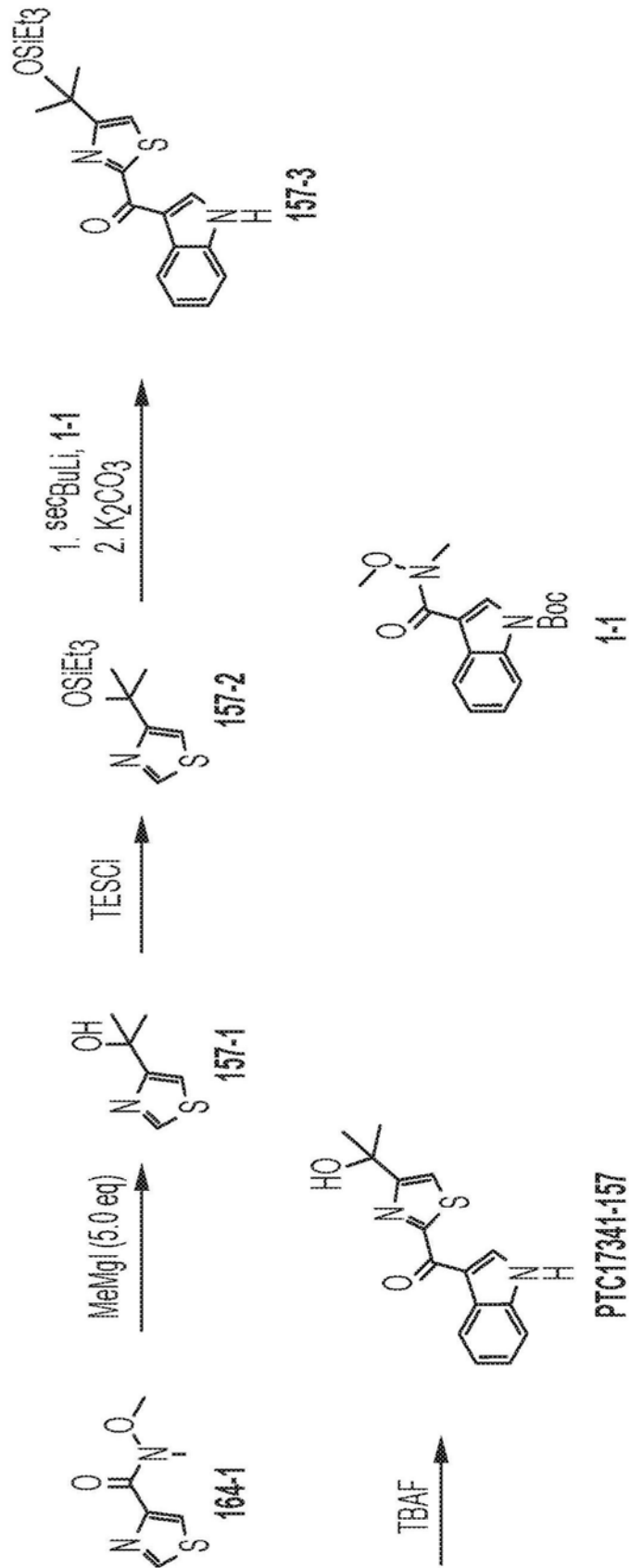


图10

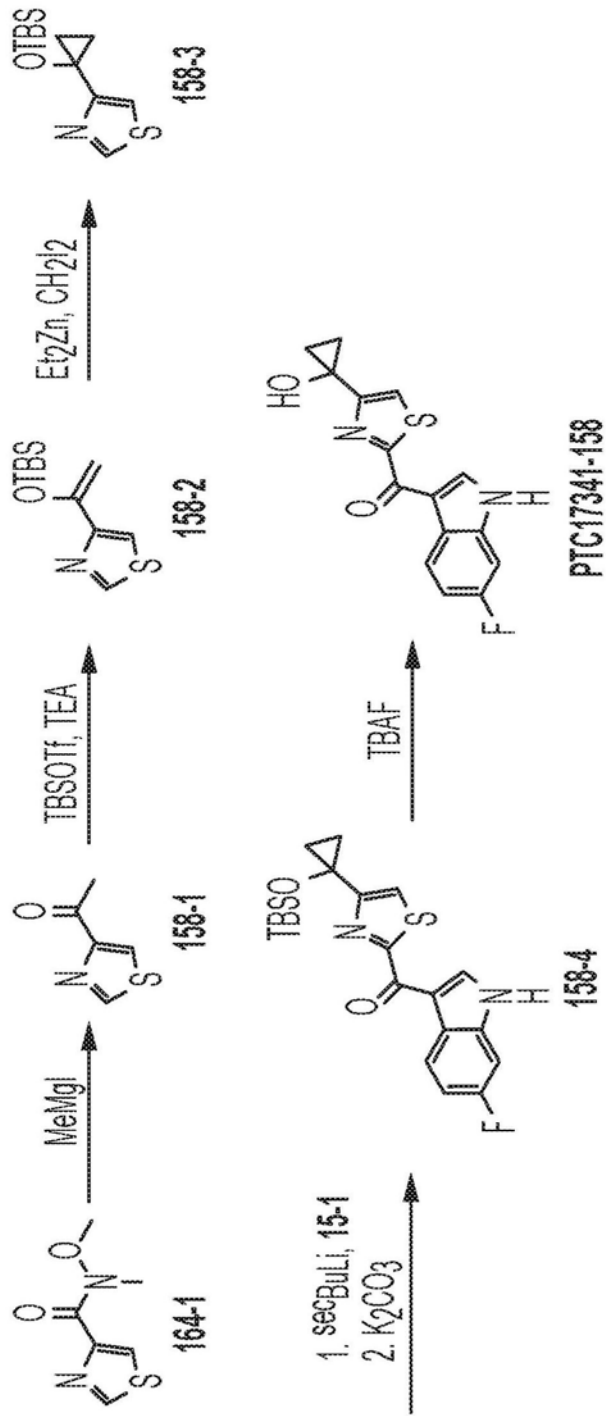


图11

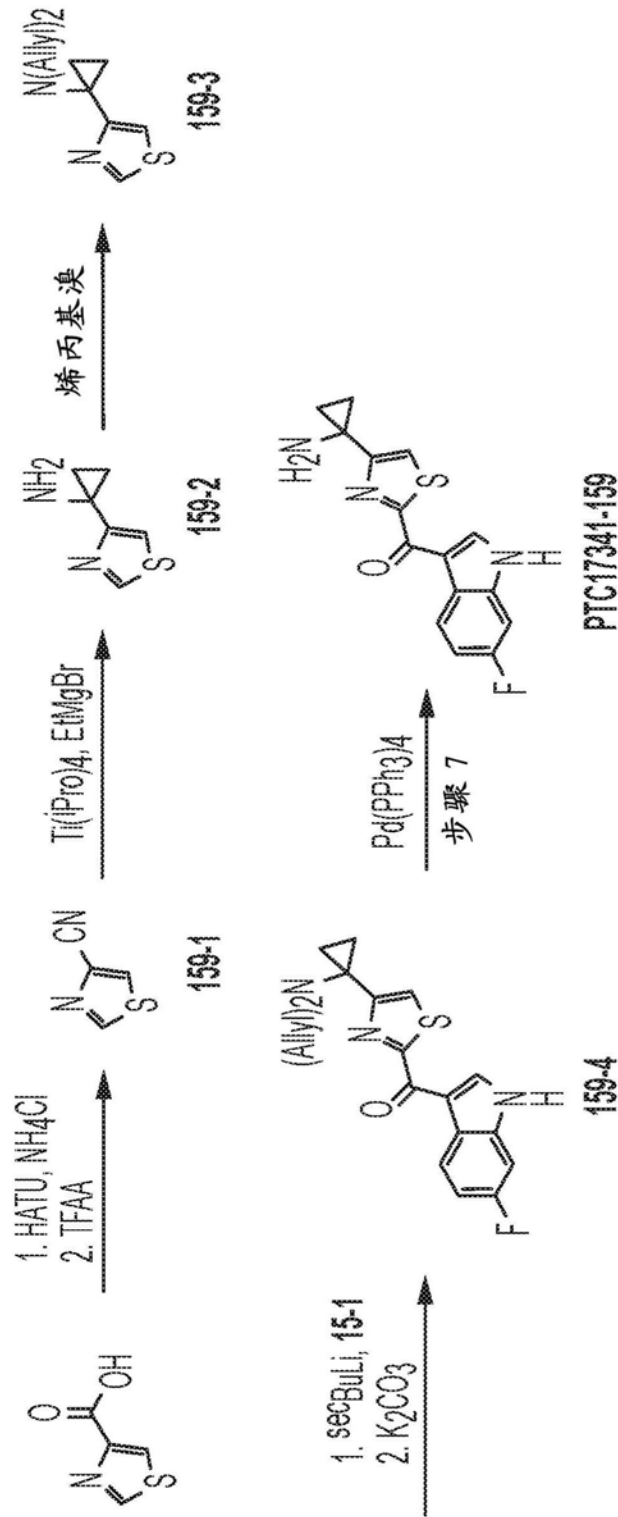


图12

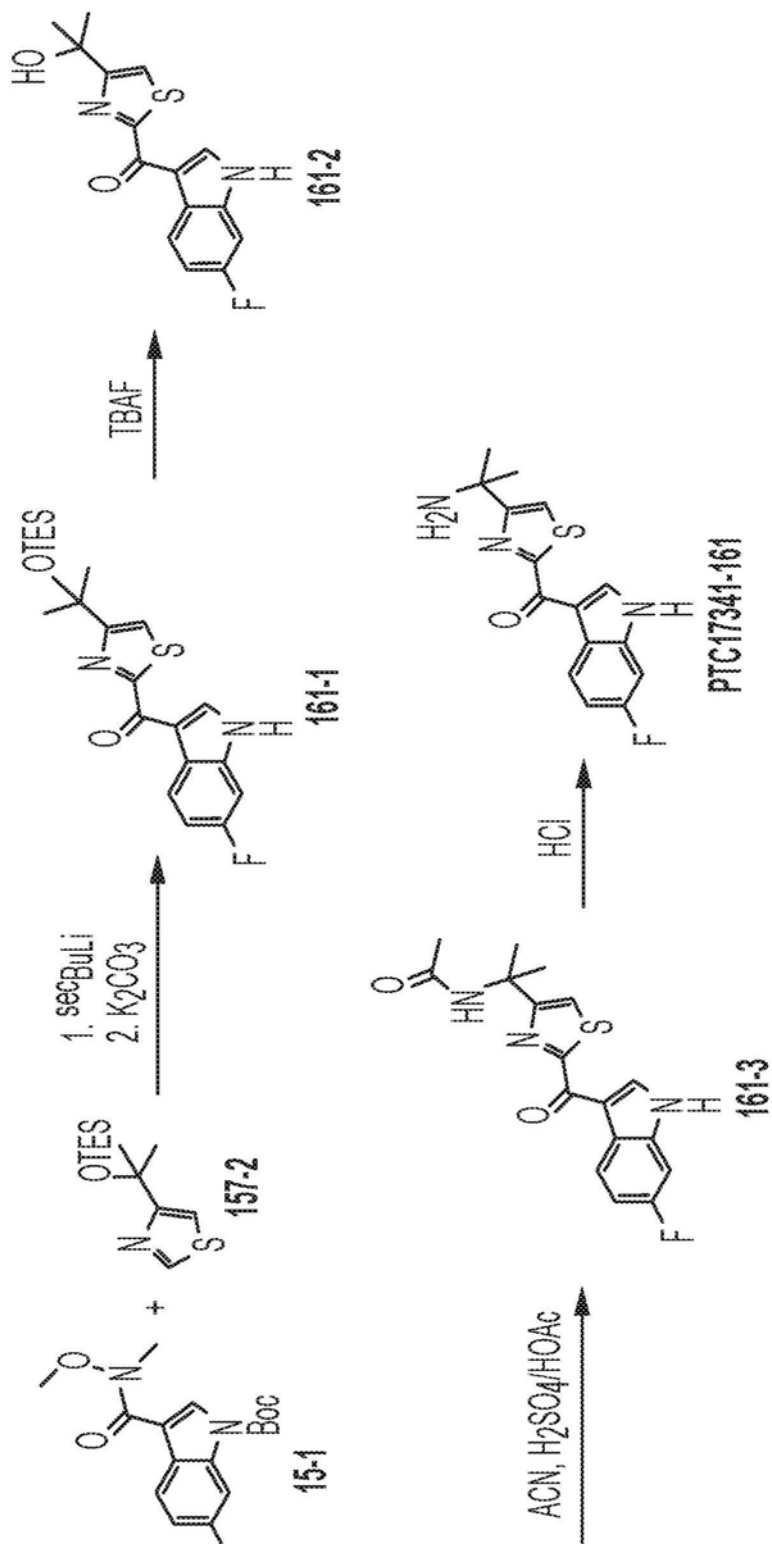


图13

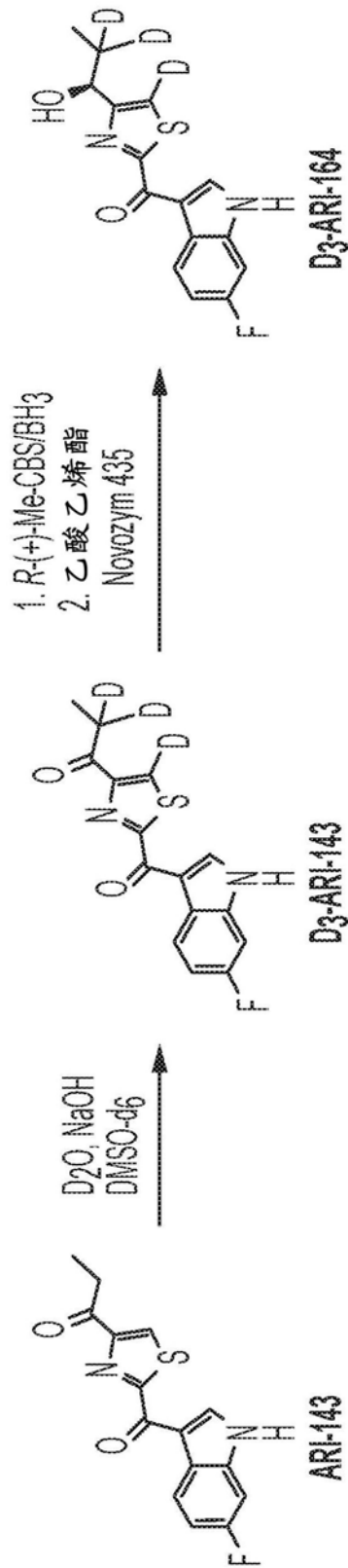


图14

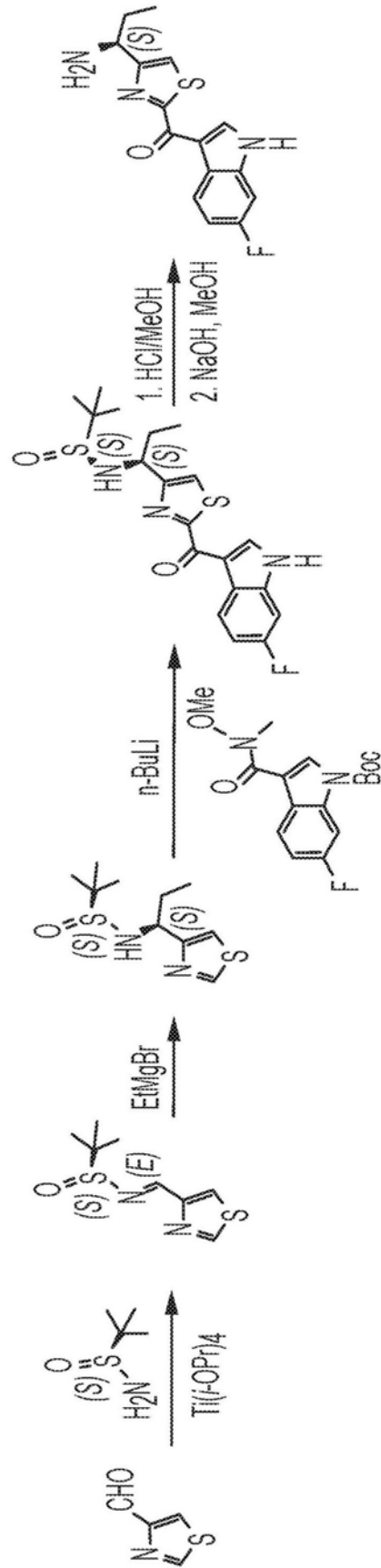


图15A

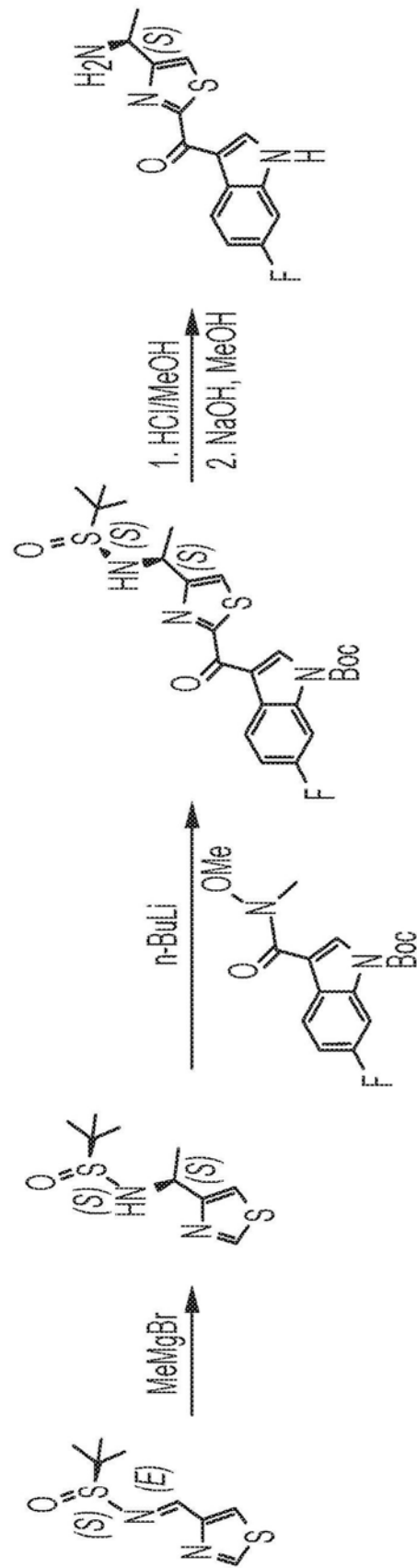


图15B

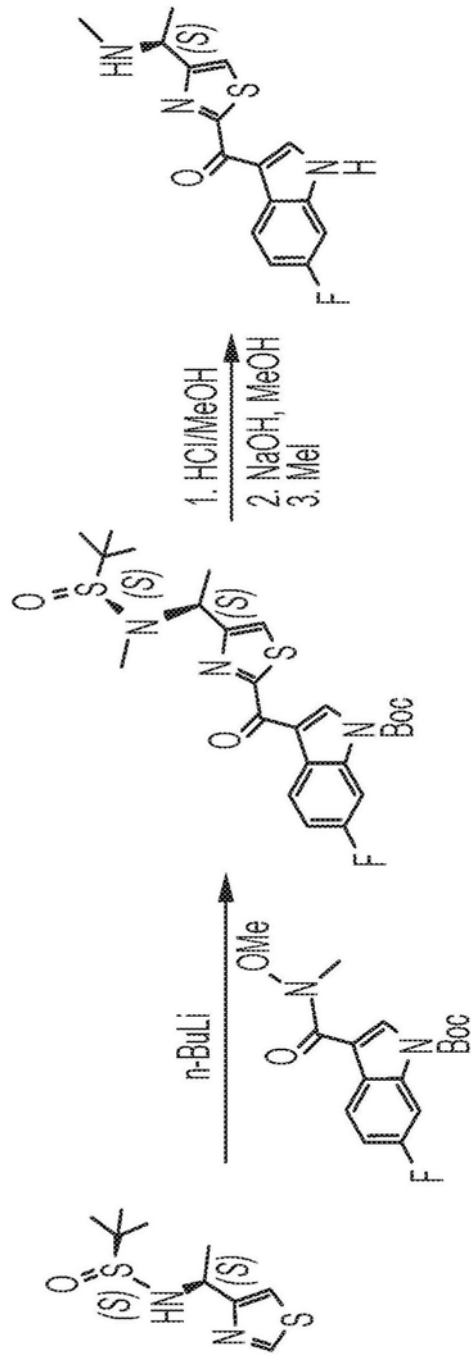


图15C

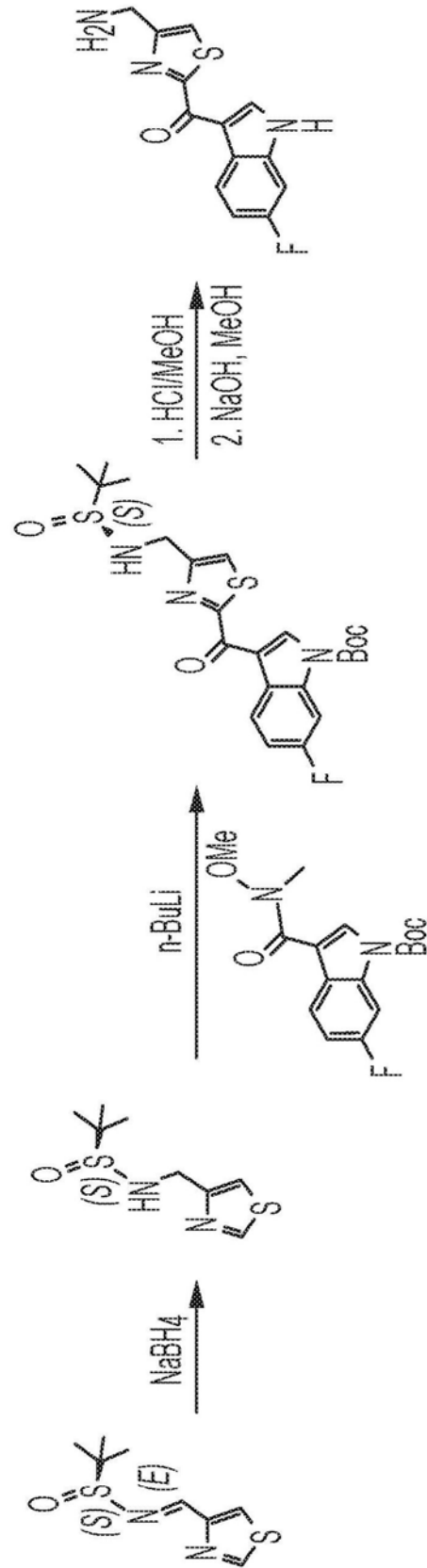


图15D

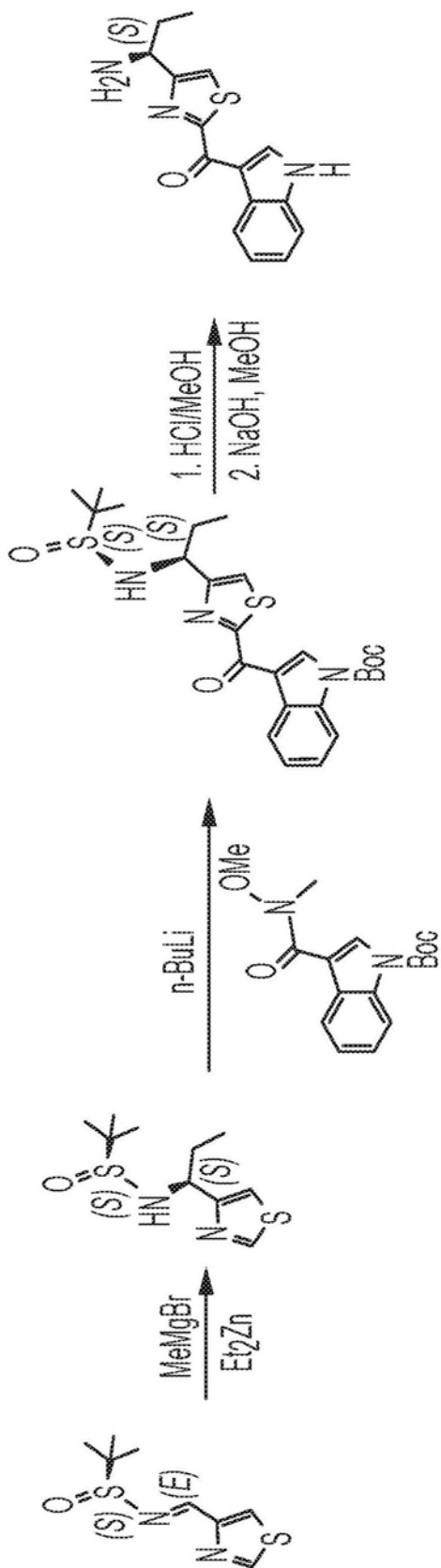


图15E

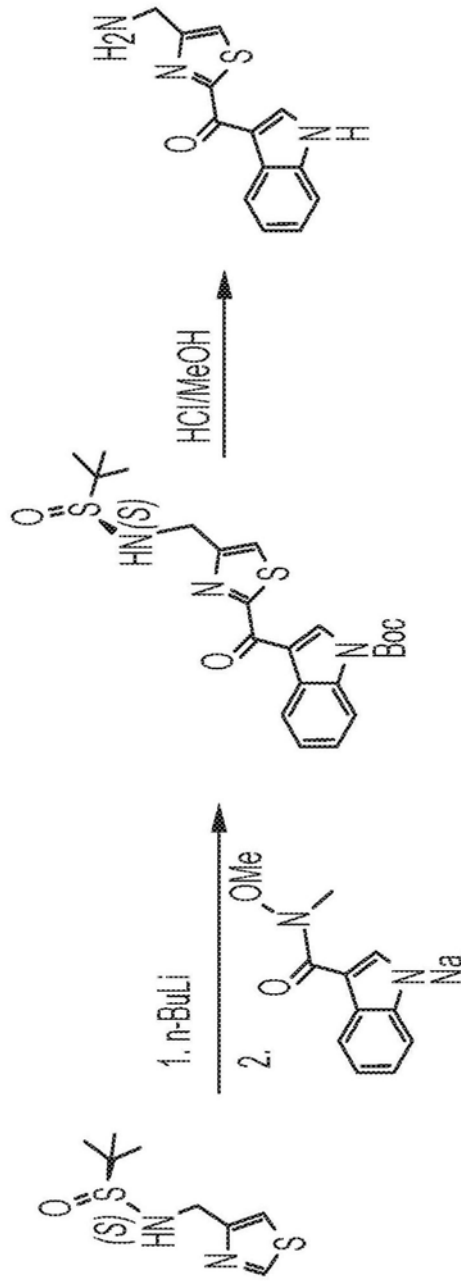


图15F

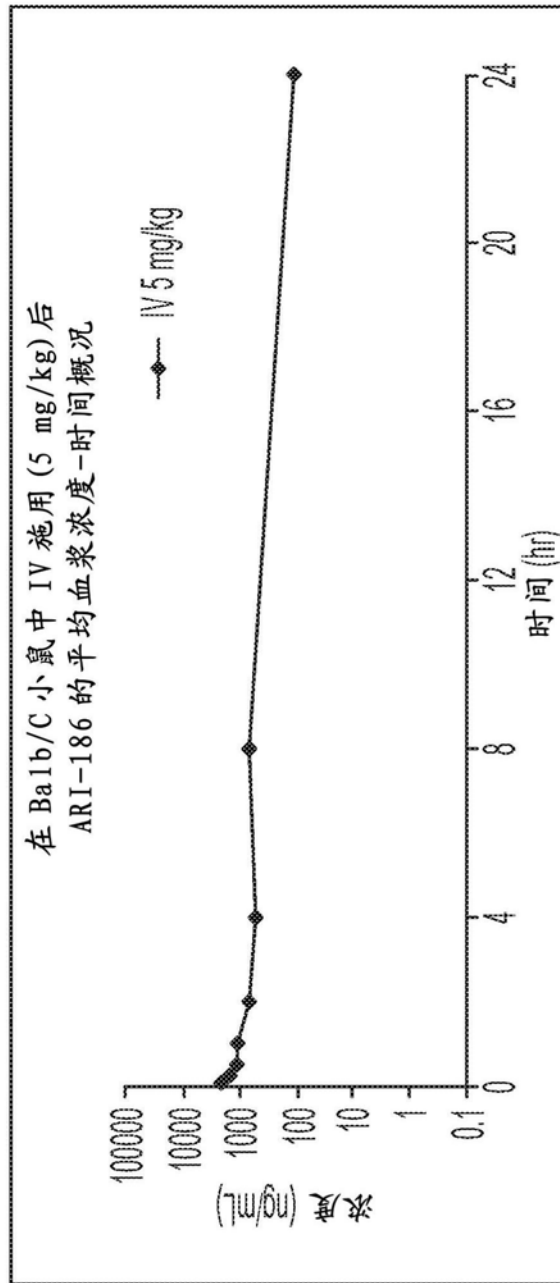


图16A

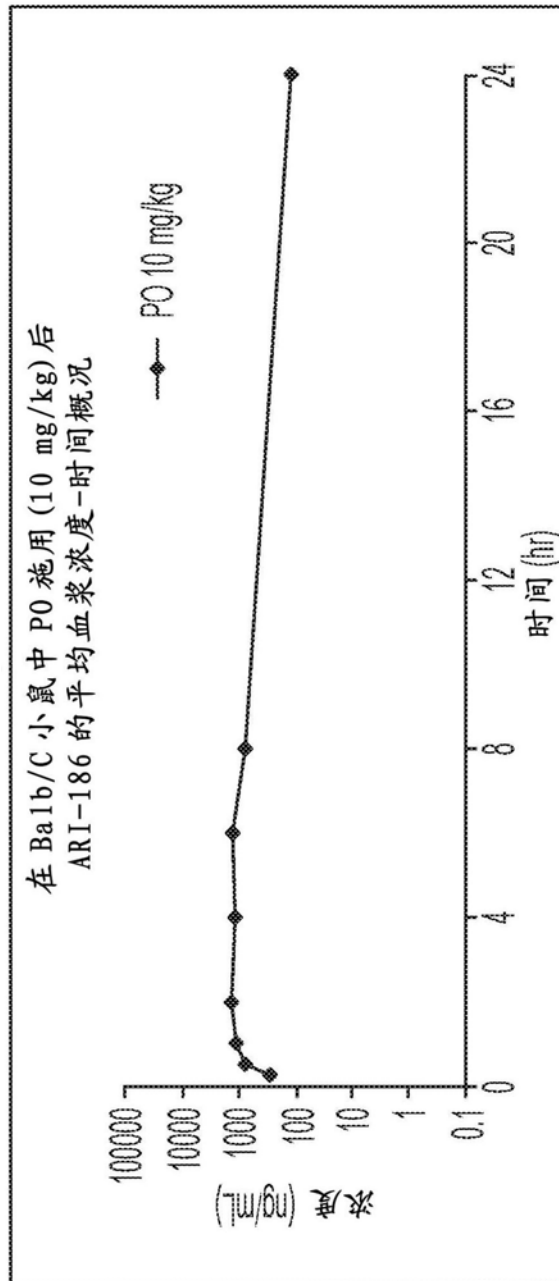


图16B

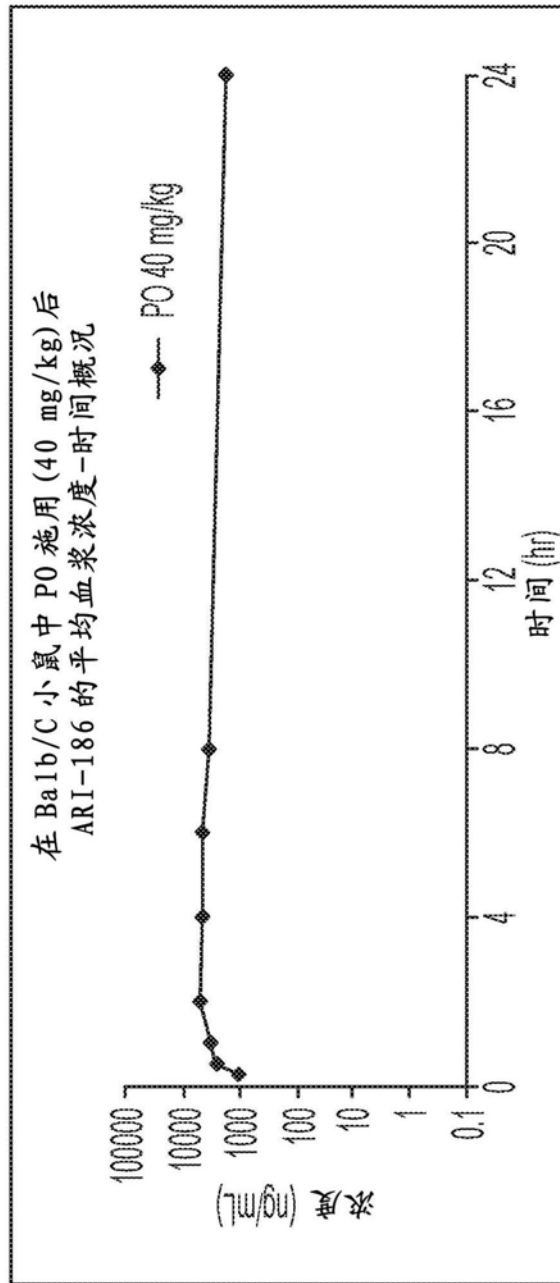


图16C

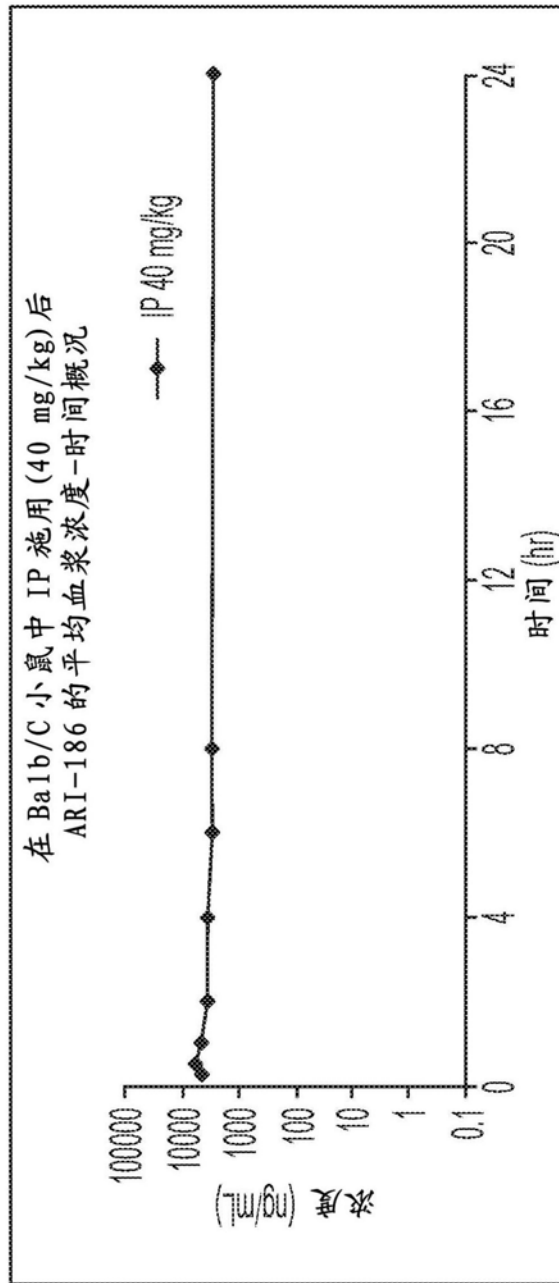


图16D

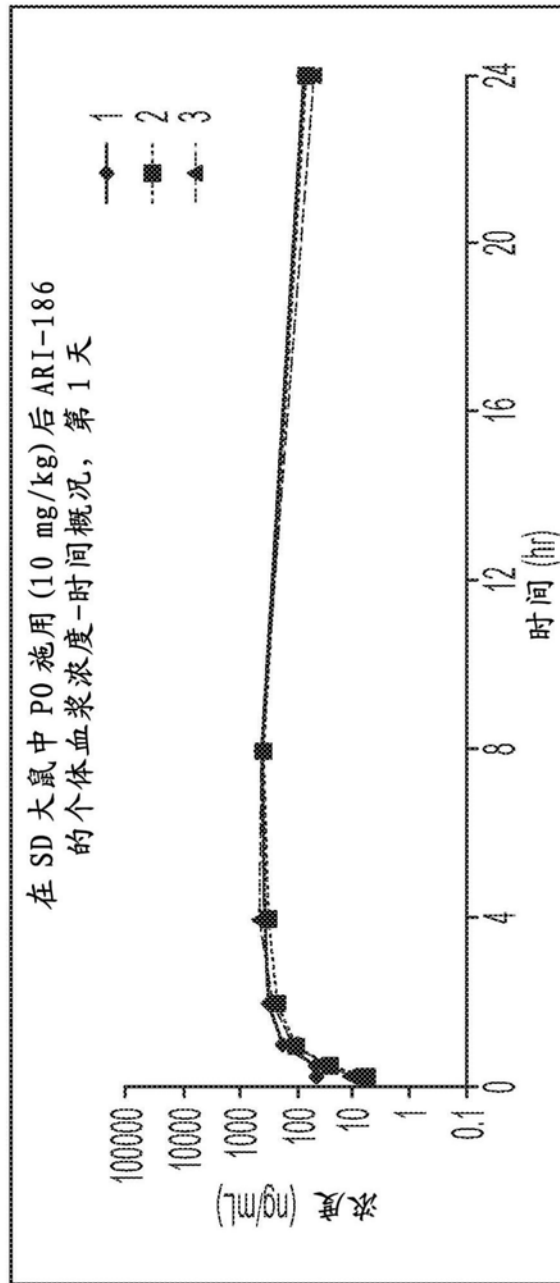


图17A

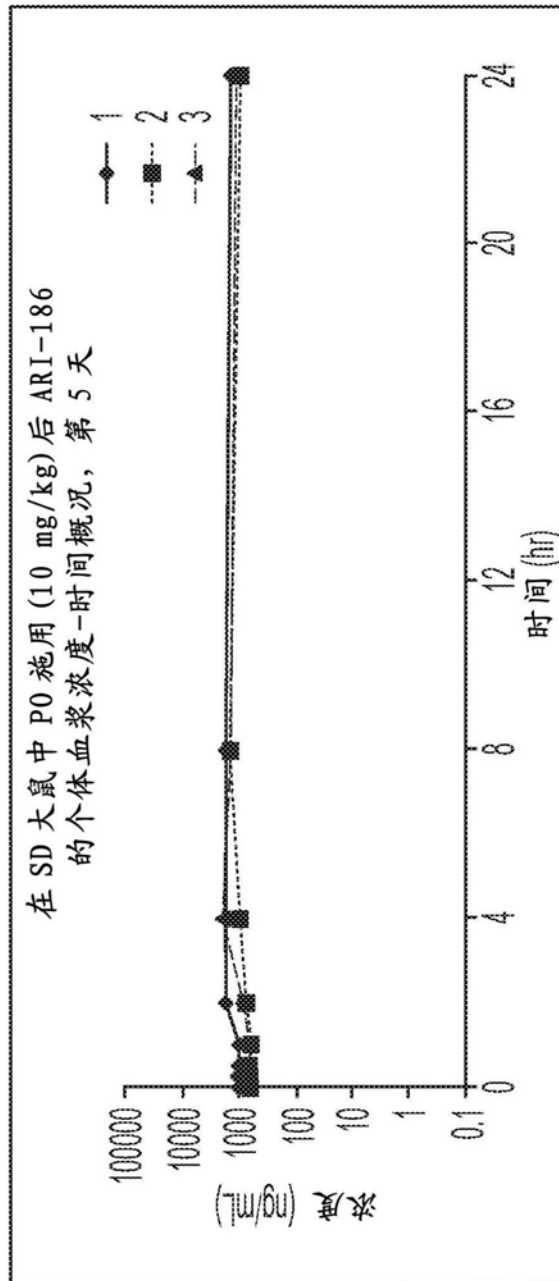


图17B

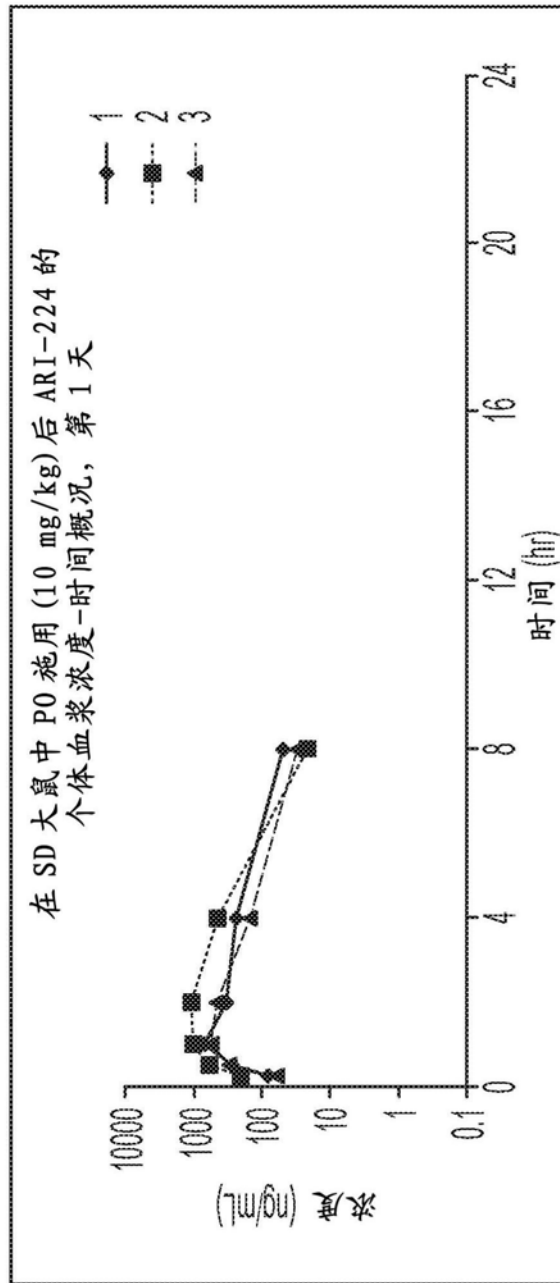


图18A

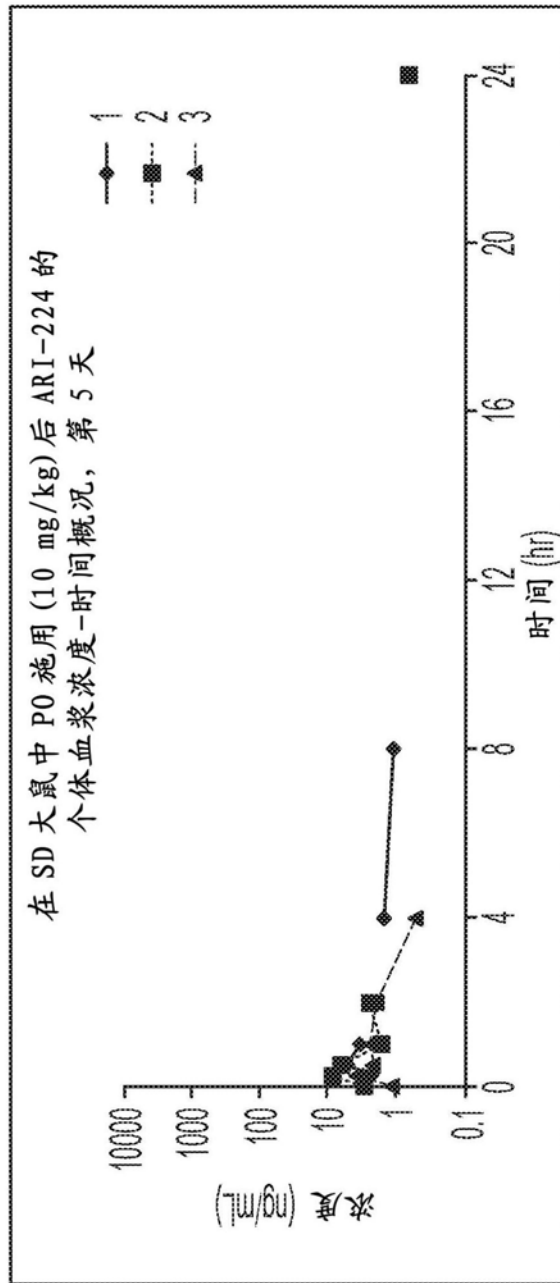


图18B

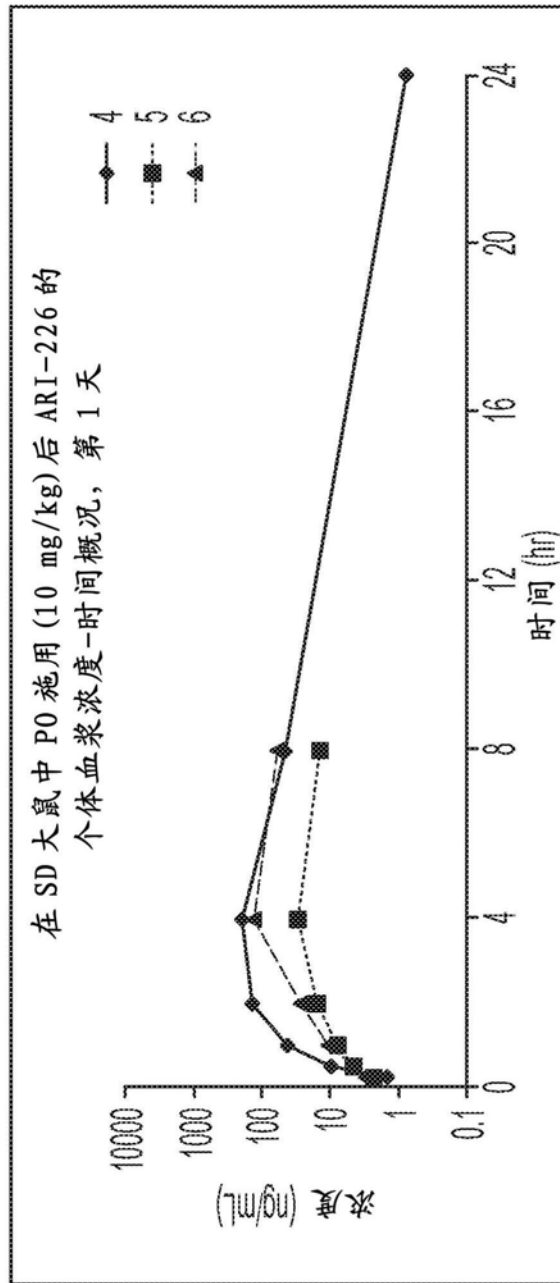


图19A

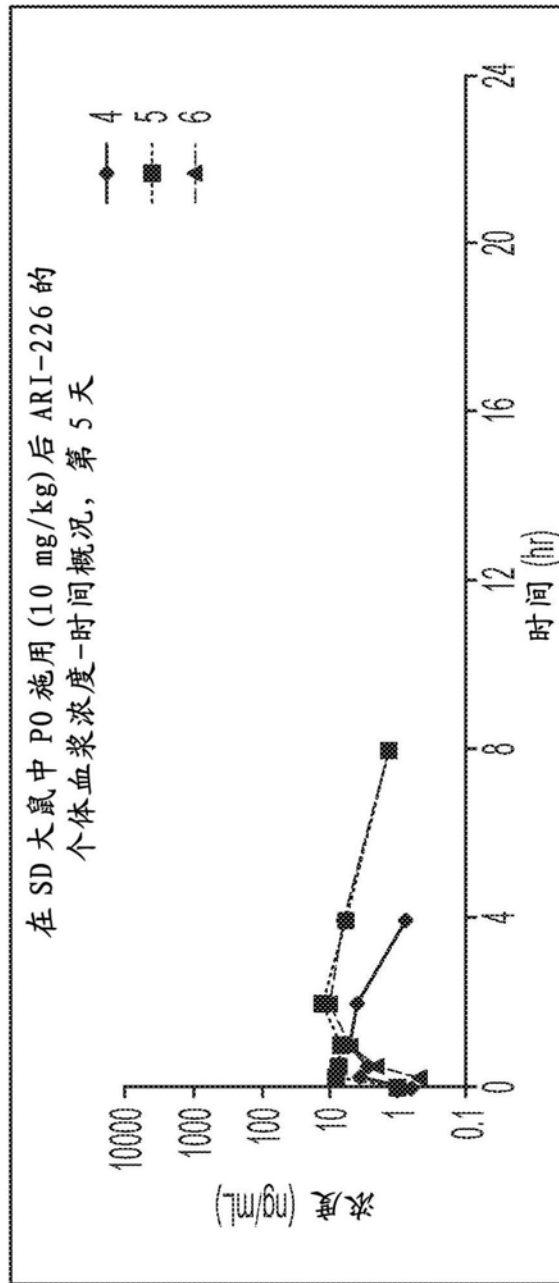


图19B

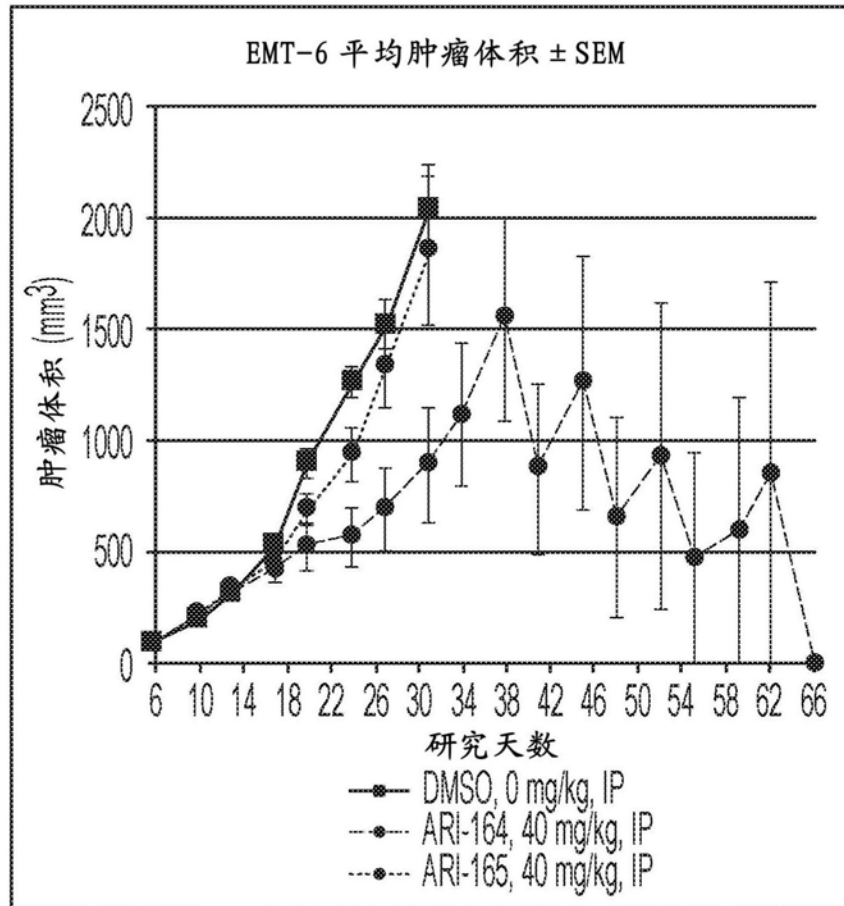


图20A

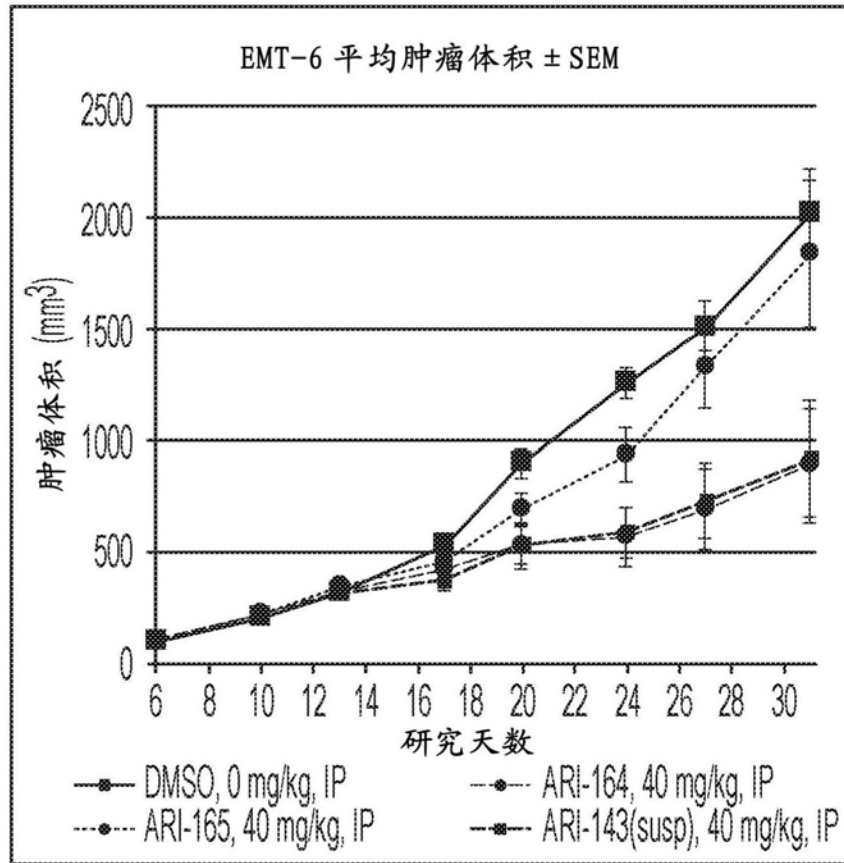


图20B

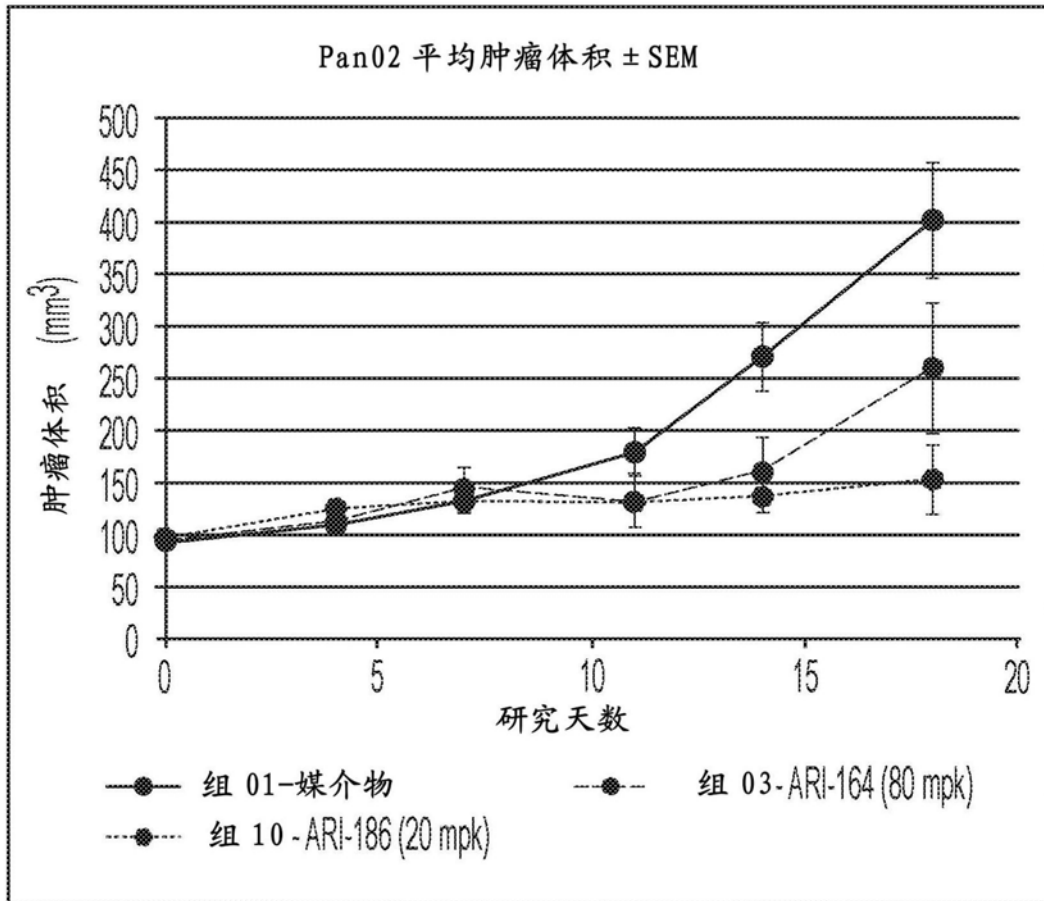


图20C

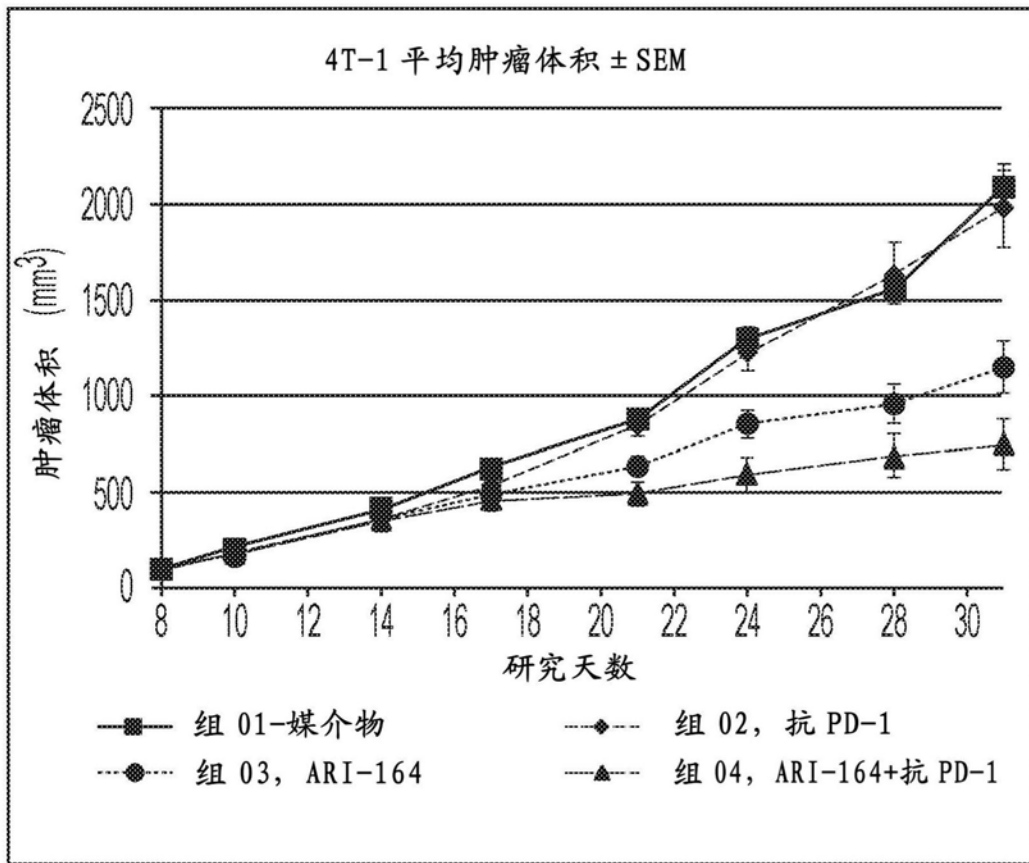


图21A

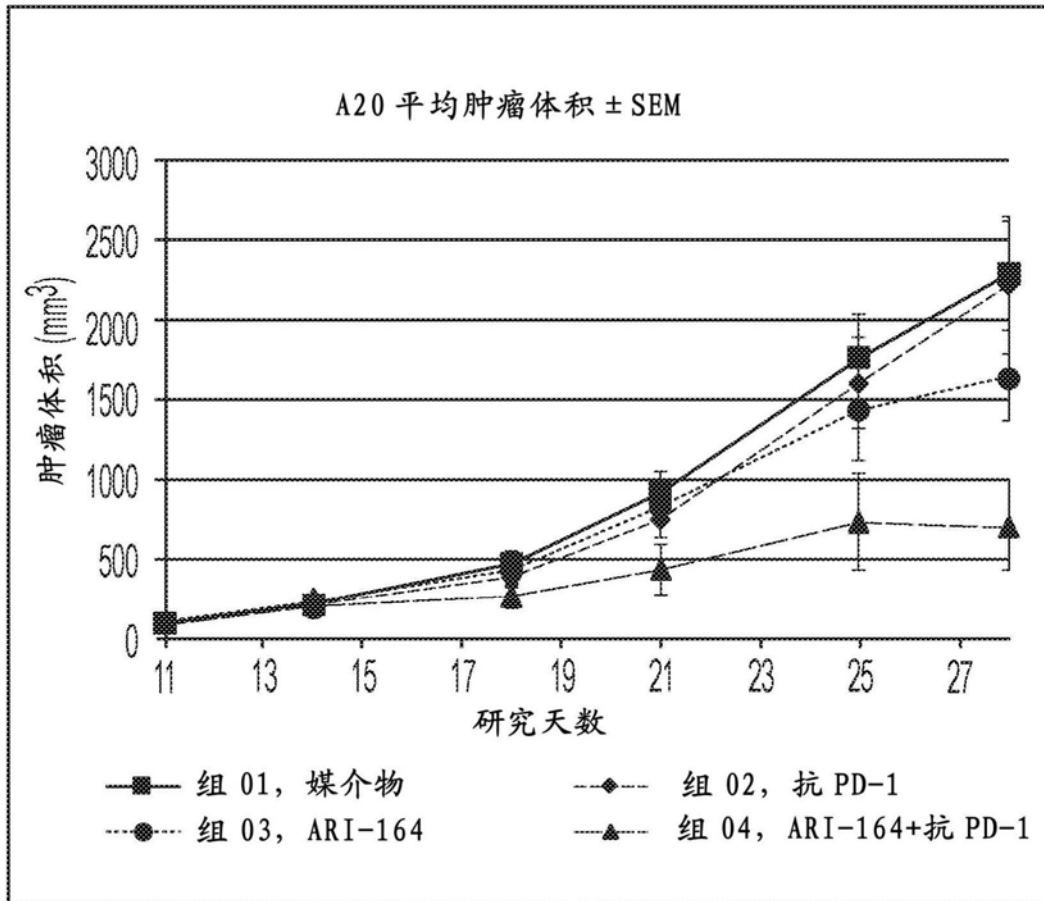


图21B

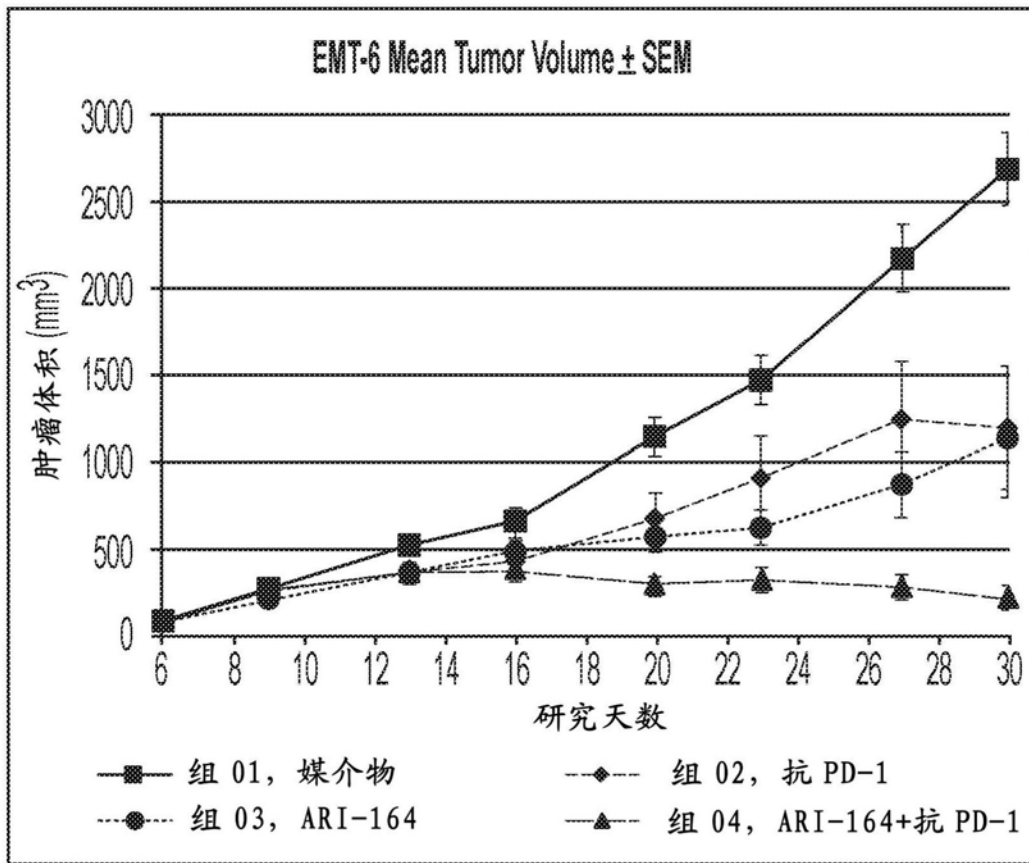


图21C

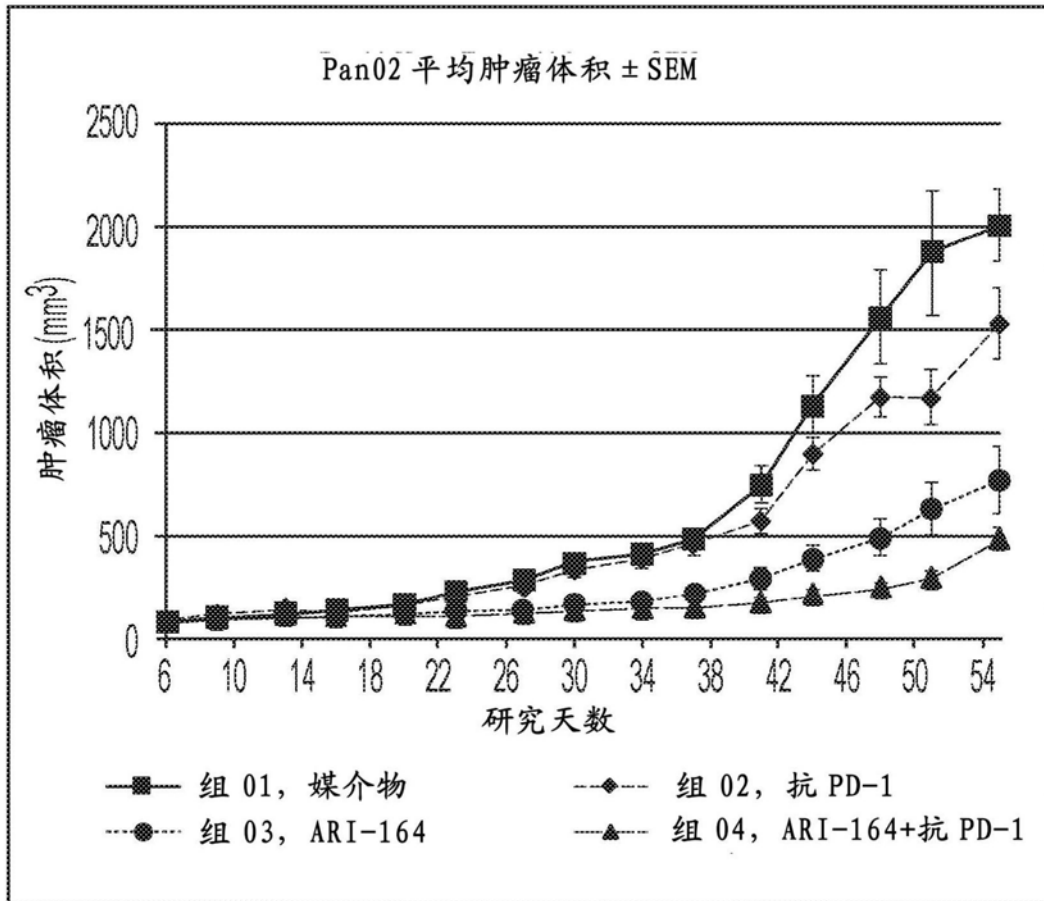


图21D

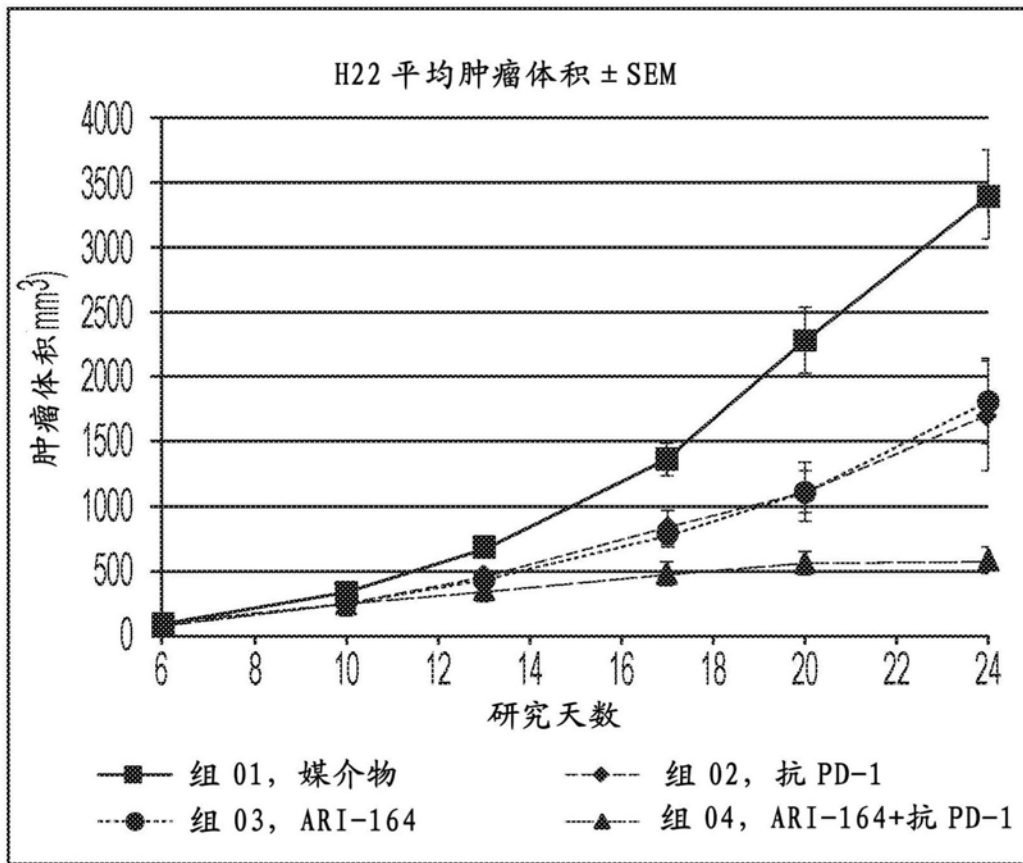


图21E

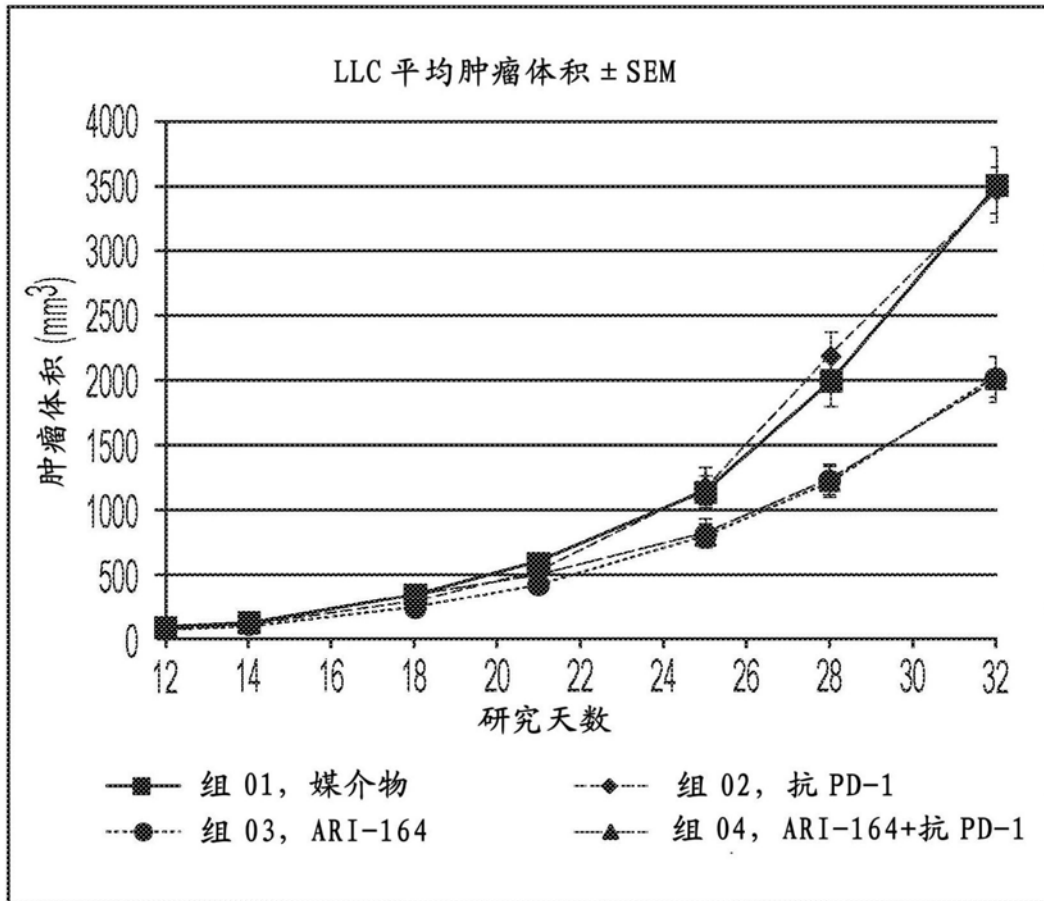


图21F

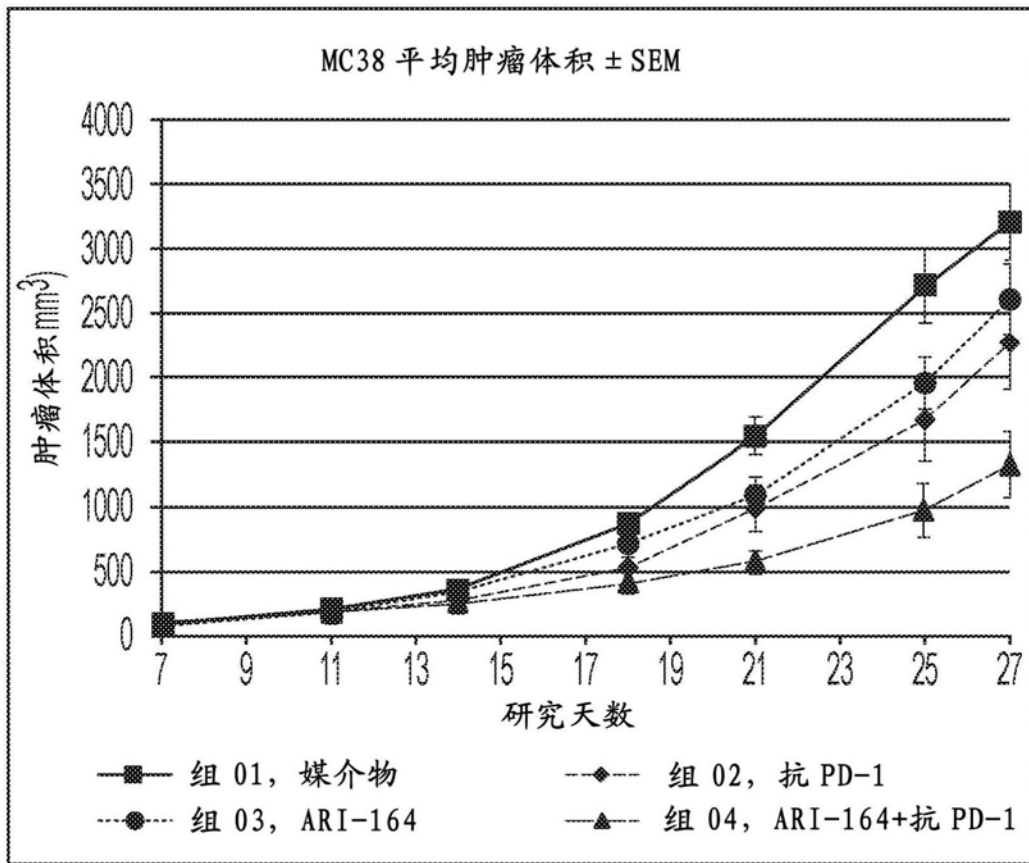


图21G