



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109071423 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201780009388.3

(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225

(22)申请日 2017.02.08

代理人 严彩霞 李雪芹

(30)优先权数据

62/293,219 2016.02.09 US

62/362,875 2016.07.15 US

(51)Int.Cl.

C07C 275/28(2006.01)

C07C 275/30(2006.01)

C07C 275/40(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/017063 2017.02.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/139414 EN 2017.08.17

(71)申请人 益方生物科技(上海)有限公司

地址 上海市浦东新区张衡路1000弄63号

申请人 代星 王耀林

(72)发明人 代星 王耀林

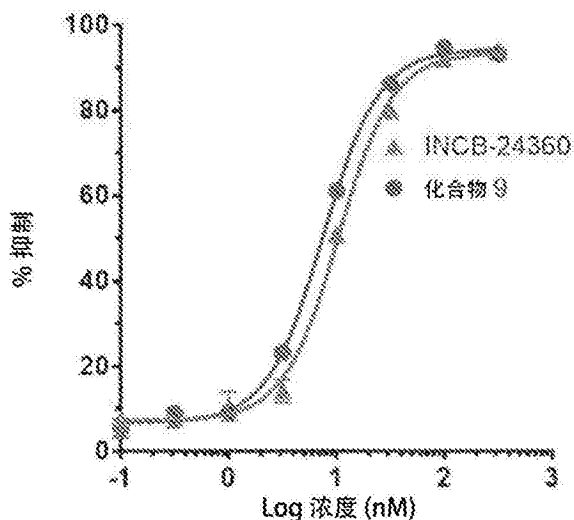
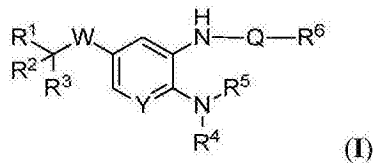
权利要求书10页 说明书133页 附图4页

(54)发明名称

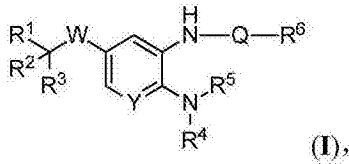
吡啶胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂

(57)摘要

本公开提供了式(I)的化合物。本文所述的化合物可用于治疗与IDO相关的疾病,例如癌症或传染性疾病(例如病毒或细菌传染性疾病)。此外,本公开中提供了包括或使用本文所述化合物的药物组合物、试剂盒、方法和用途。



1. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

W为-O-、-S-、或键;

Q为-C(=O)NH-或键;

在化合价允许的情况下, Y为-CR⁸=或-N=,

R¹为-C(=O)OH、-C(=O)OR¹⁰、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂芳基、-NHSO₂R⁹、-C(=O)NHSO₂R⁹、-C(=O)NHC(=O)OR¹⁰或-SO₂NHC(=O)R¹⁰;

R²和R³各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基,或R²和R³连接形成取代或未取代的3至8元碳环或者取代或未取代的3至8元杂环;

R⁴和R⁵各自独立地为氢、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₅-C₈环烯基、取代或未取代的C₂-C₁₀炔基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至12元杂环基、取代或未取代的5至6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、取代或未取代的芳基、或芳基磺酰基;或者R⁴和R⁵与它们所连接的N连接在一起形成任选取代的单环或双环杂环基;

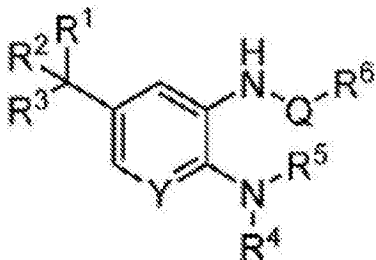
R⁶为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、取代或未取代的C₅-C₈环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的4至7元单环杂环基、取代或未取代的7至10元双环杂环基、取代或未取代的5至6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的芳氧基、或-C(=O)R⁷;

R⁷为氢、取代或未取代的C₁-C₆烷基或者取代或未取代的芳基;

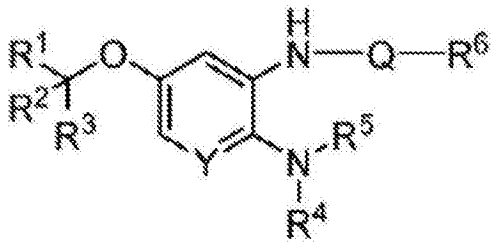
R⁸为氢、卤素、-CN、-OH、取代或未取代的C₁-C₆烷基或者取代或未取代的C₁-C₆烷氧基;以及

R⁹和R¹⁰各自独立地为氢、取代或未取代的C₁-C₆烷基或者取代或未取代的C₂-C₆烯基。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为式(II)的化合物:

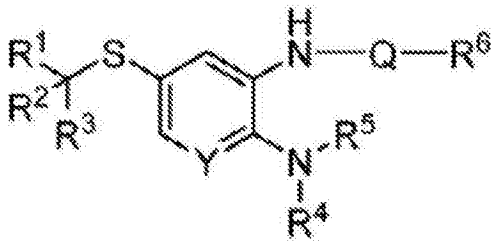


3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为式(III)的化合物:



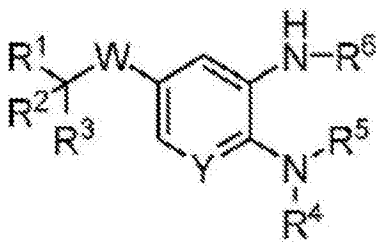
(III)。

4. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为式(IV)的化合物:



(IV)。

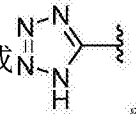
5. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为式(V)的化合物:



(V)。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中,Y为 $-CR^8-$,其任选地为 $-CH-$ 。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中, R^1 为 $-C(=O)OH$ 或



8. 如权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中, R^2 和 R^3 各自独立地为氢或取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。

9. 如权利要求8所述的化合物,其中, R^2 和 R^3 各自独立地为甲基或乙基。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中, R^2 和 R^3 连接形成取代或未取代的3至6元碳环或者取代或未取代的3至8元杂环。

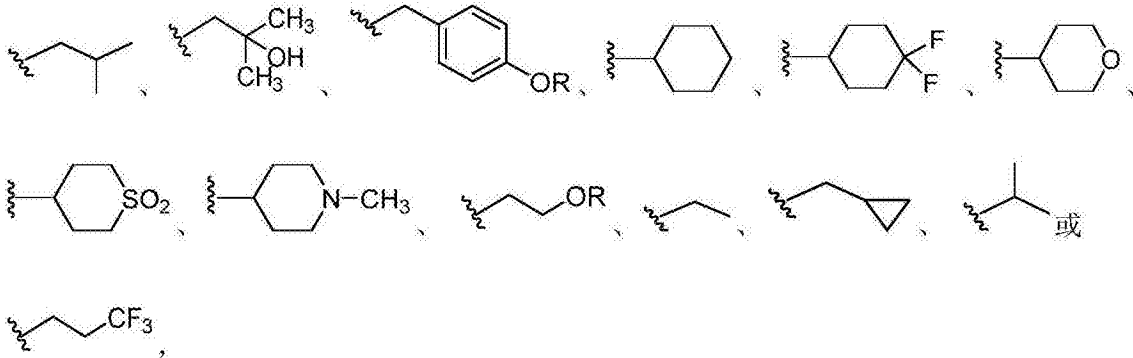
11. 如权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中, R^2 和 R^3 连接形成取代或未取代的环丙基环、取代或未取代的环丁基环、取代或未取代的环戊基环、或者取代或未取代的环己基环。

12. 如权利要求11所述的化合物,其中, R^2 和 R^3 连接形成未取代的环丙基环、未取代的环丁基环或未取代的环戊基环。

13. 如权利要求10所述的化合物,其中, R^2 和 R^3 连接形成取代或未取代的四氢吡喃环。

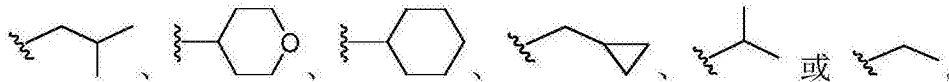
14. 如权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中, R^4 和 R^5 各自独立地为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基或者取代或未取代的3至12元杂环基。

15. 如权利要求14所述的化合物,其中, R^4 和 R^5 各自独立地为以下式:



其中R为取代或未取代的C₁-C₆烷基。

16. 如权利要求15所述的化合物,其中,R⁴和R⁵各自独立地为以下式:

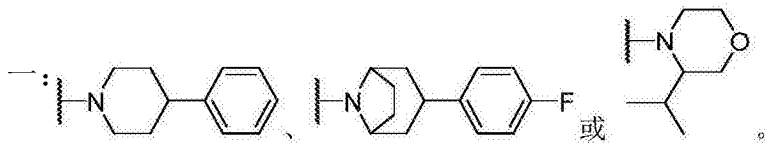


17. 如权利要求16所述的化合物,其中,R⁴和R⁵各自独立地为以下式:



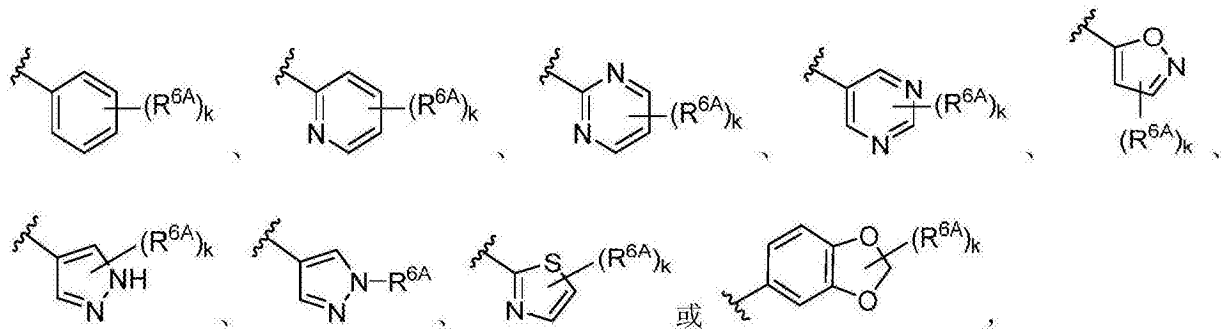
18. 如权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中,R⁴和R⁵连接形成任选取代的单环或双环杂环。

19. 如权利要求18所述的化合物,其中,R⁴和R⁵与它们所连接的N连接在一起形成以下之



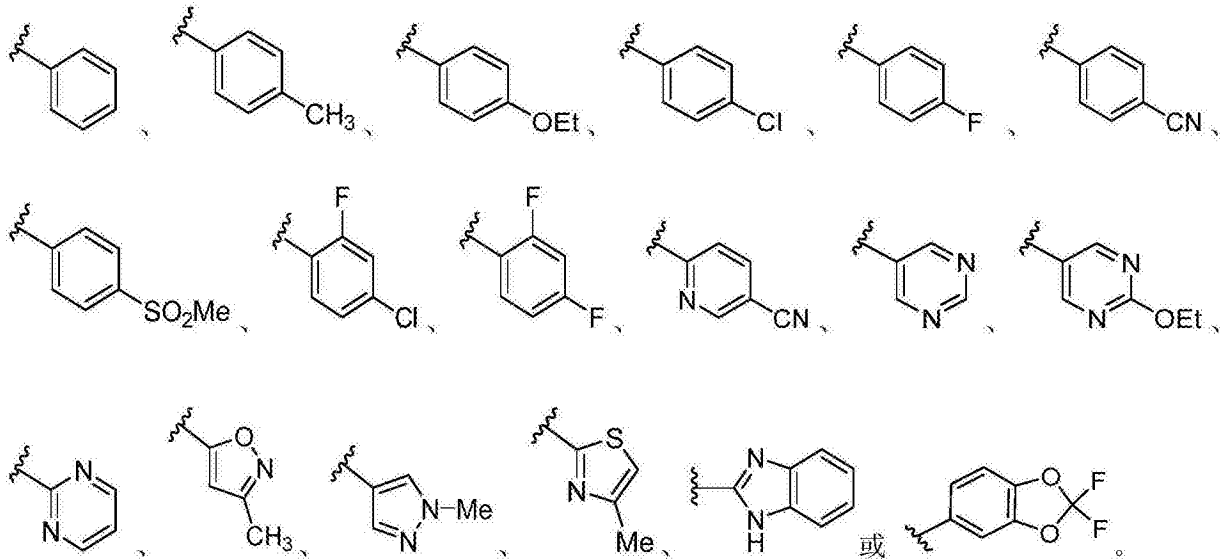
20. 如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中,R⁶选自取代或未取代的苄基、取代或未取代的苯甲酰基、取代或未取代的5至7元单环杂环基、取代或未取代的5至6元单环杂芳基及取代或未取代的7至10元双环杂环基。

21. 如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中,R⁶为以下式:

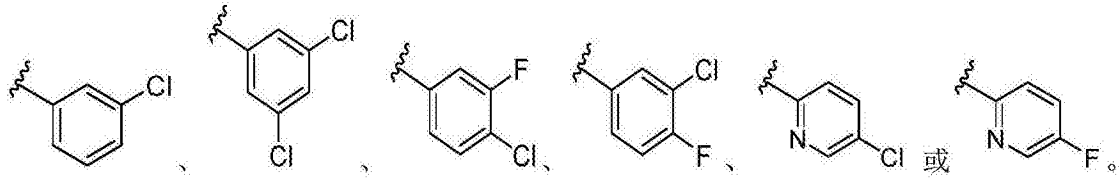


其中R^{6A}为氢、取代或未取代的C₁-C₆烷基、卤素、-CN、-OR^{6a},或取代或未取代的磺酰基;
其中R^{6a}为氢,或取代或未取代的C₁-C₆烷基;以及
k为0、1或2。

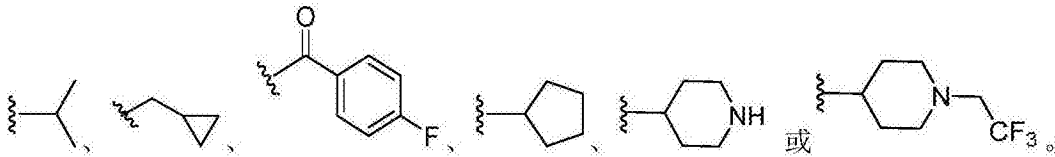
22. 如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中,R⁶为以下式:



23. 如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中,R⁶为以下式:

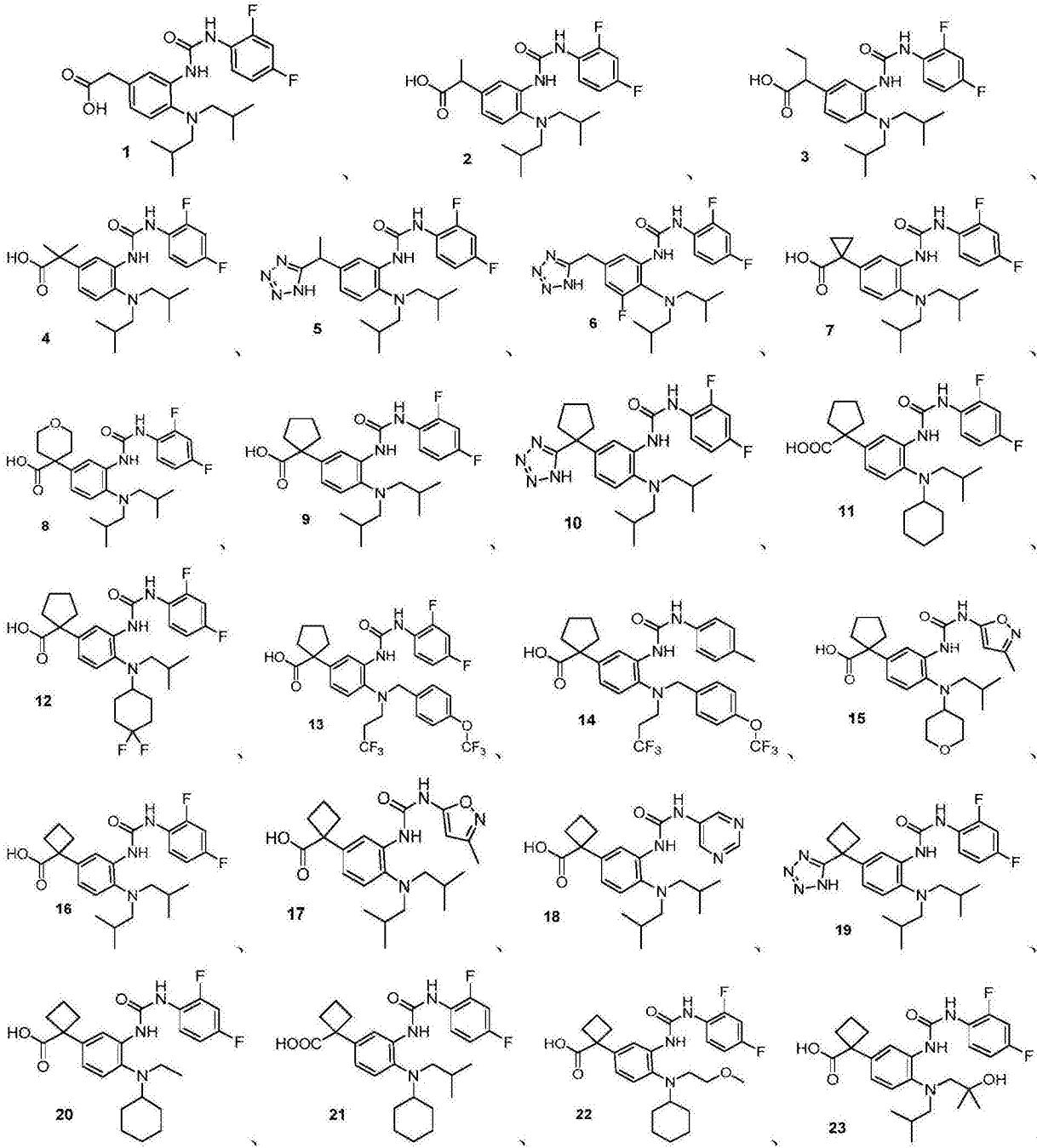


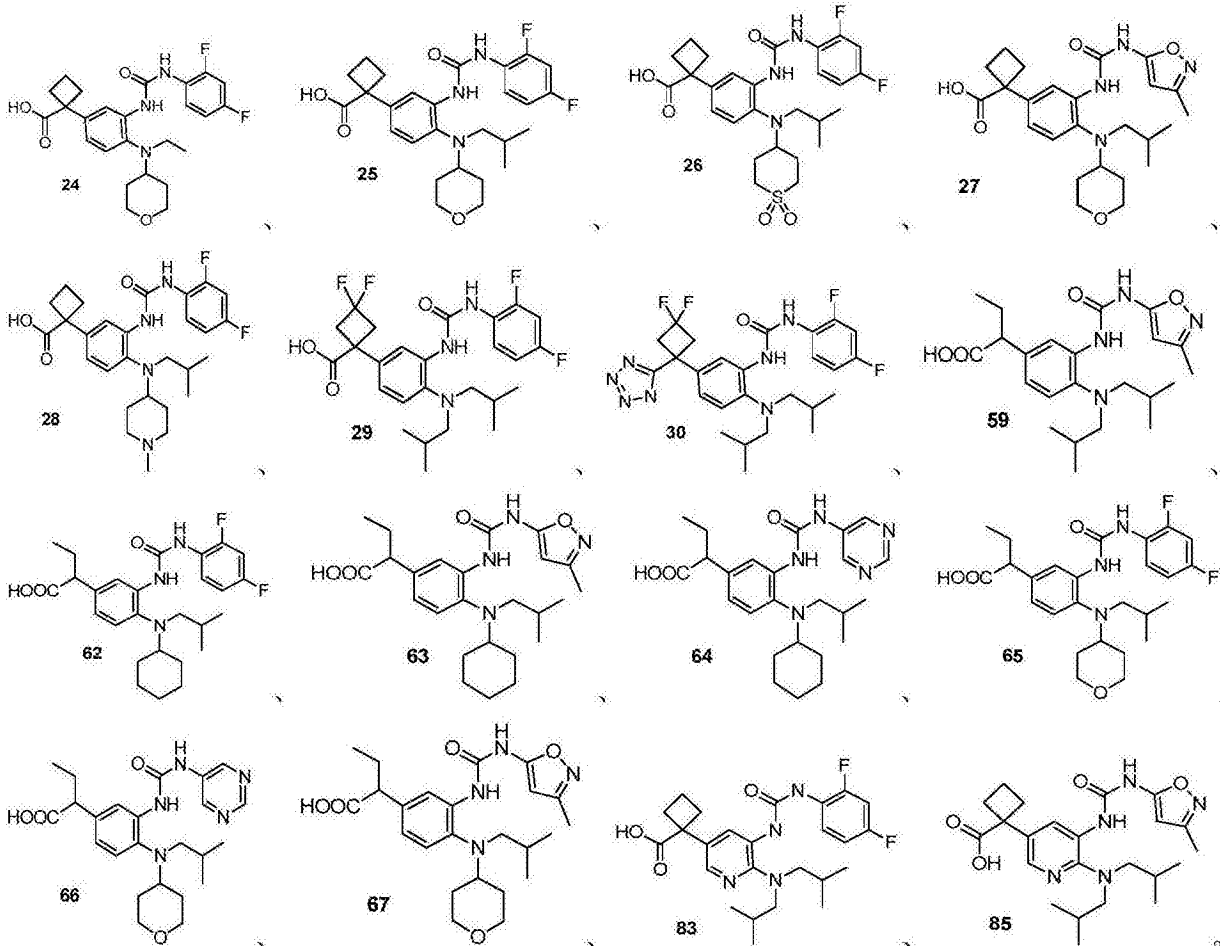
24. 如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中,R⁶为以下式:



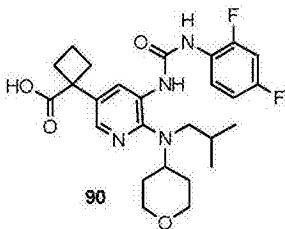
25. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中,R⁹和R¹⁰各自独立地为氢。

26. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为:

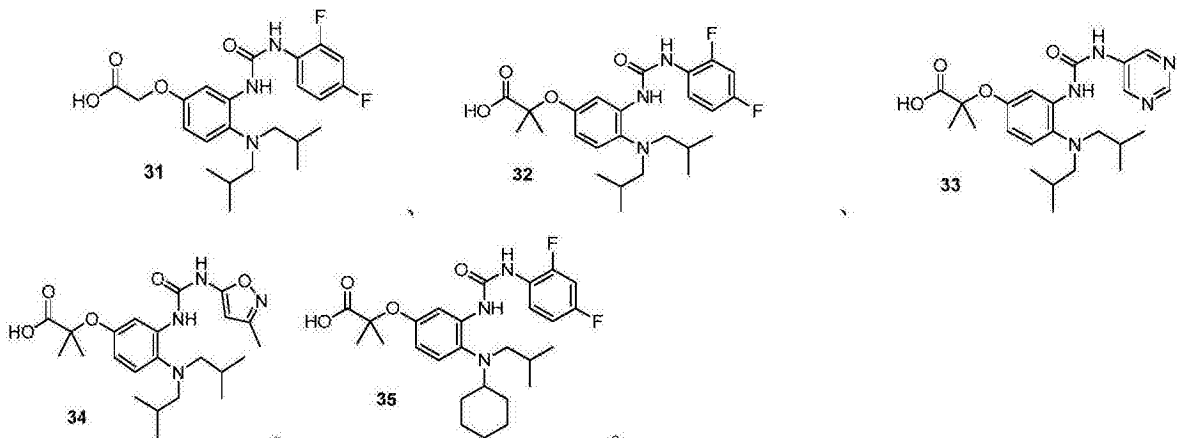




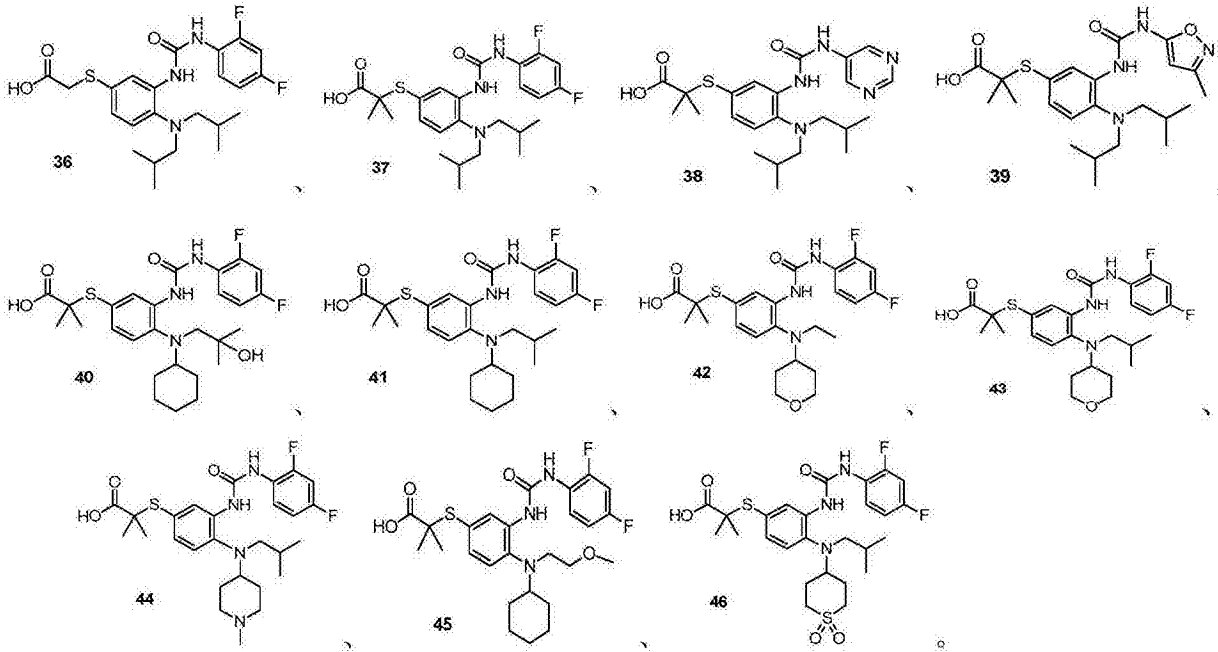
27. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为:



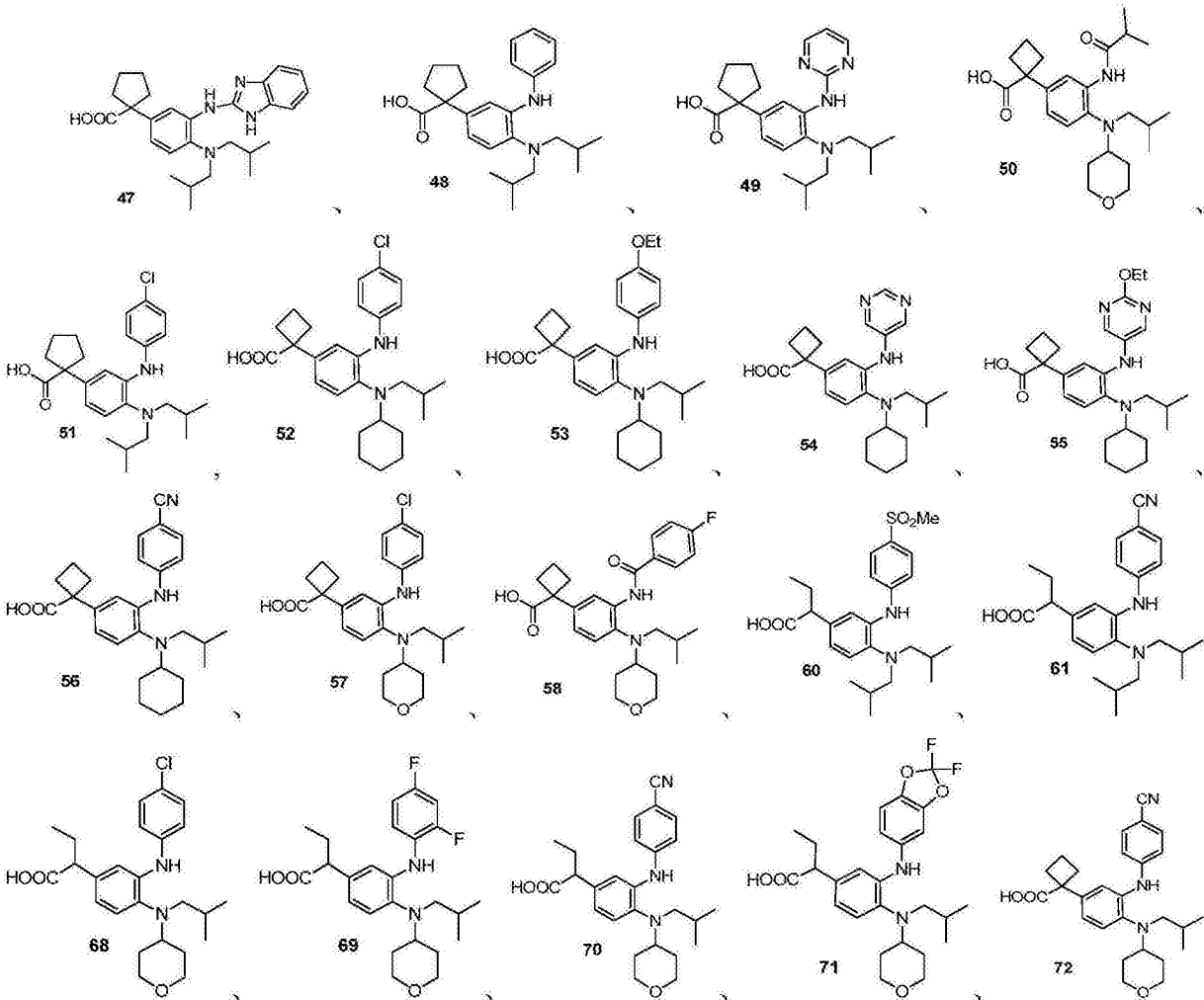
28. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为:

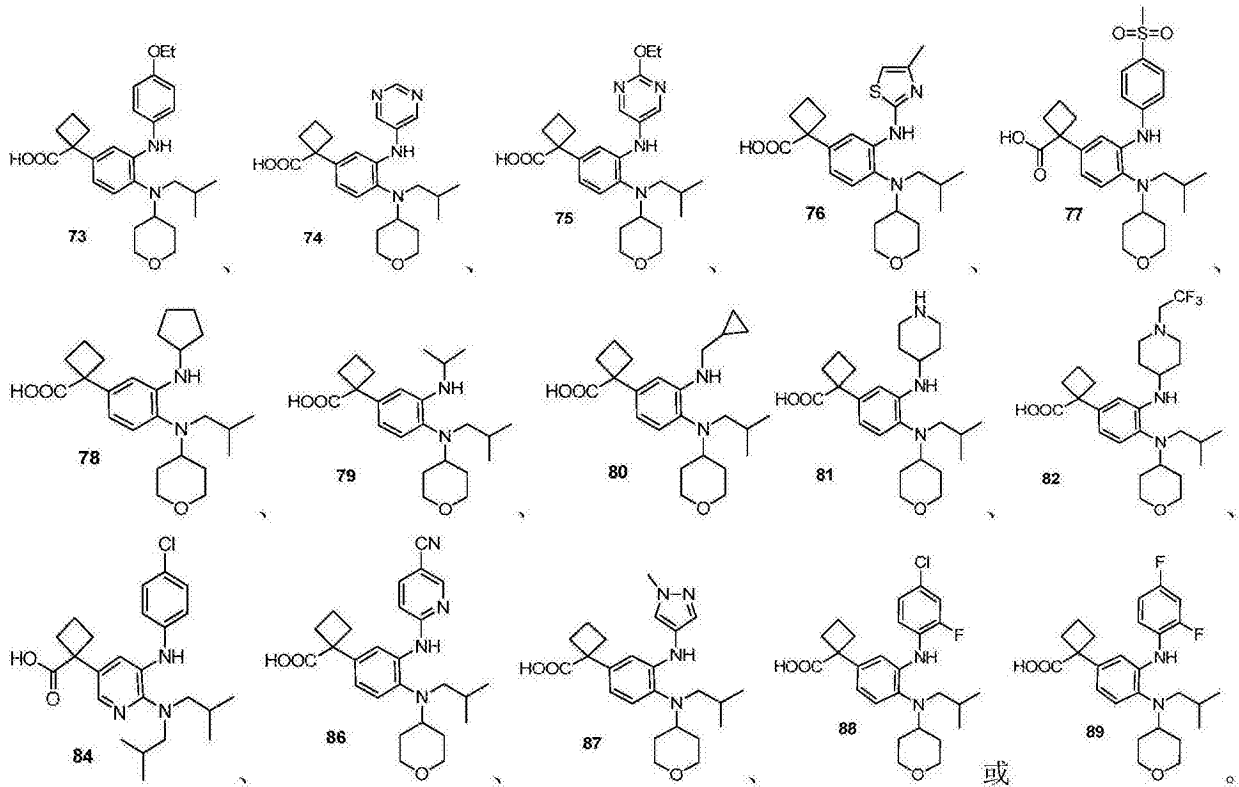


29. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为:

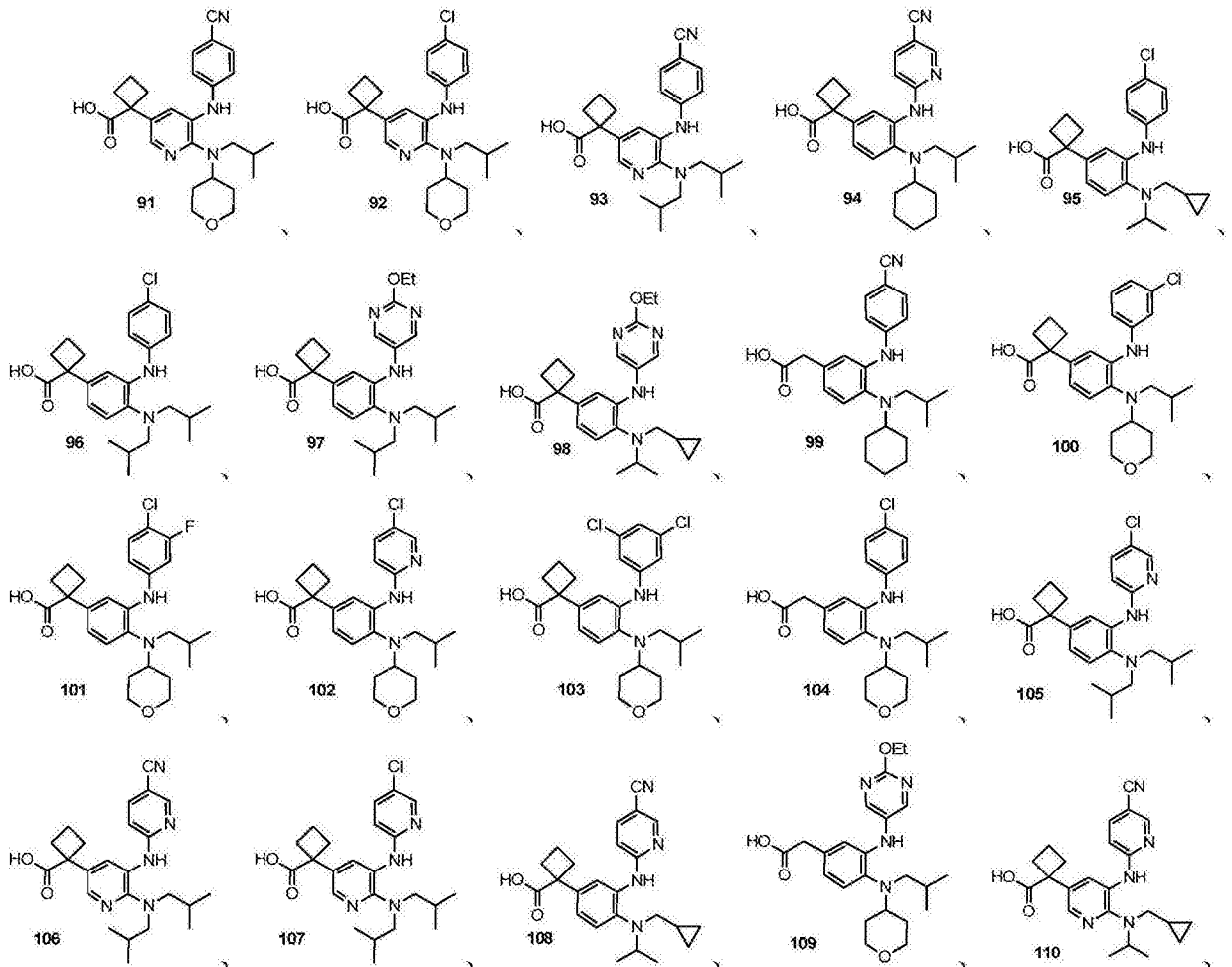


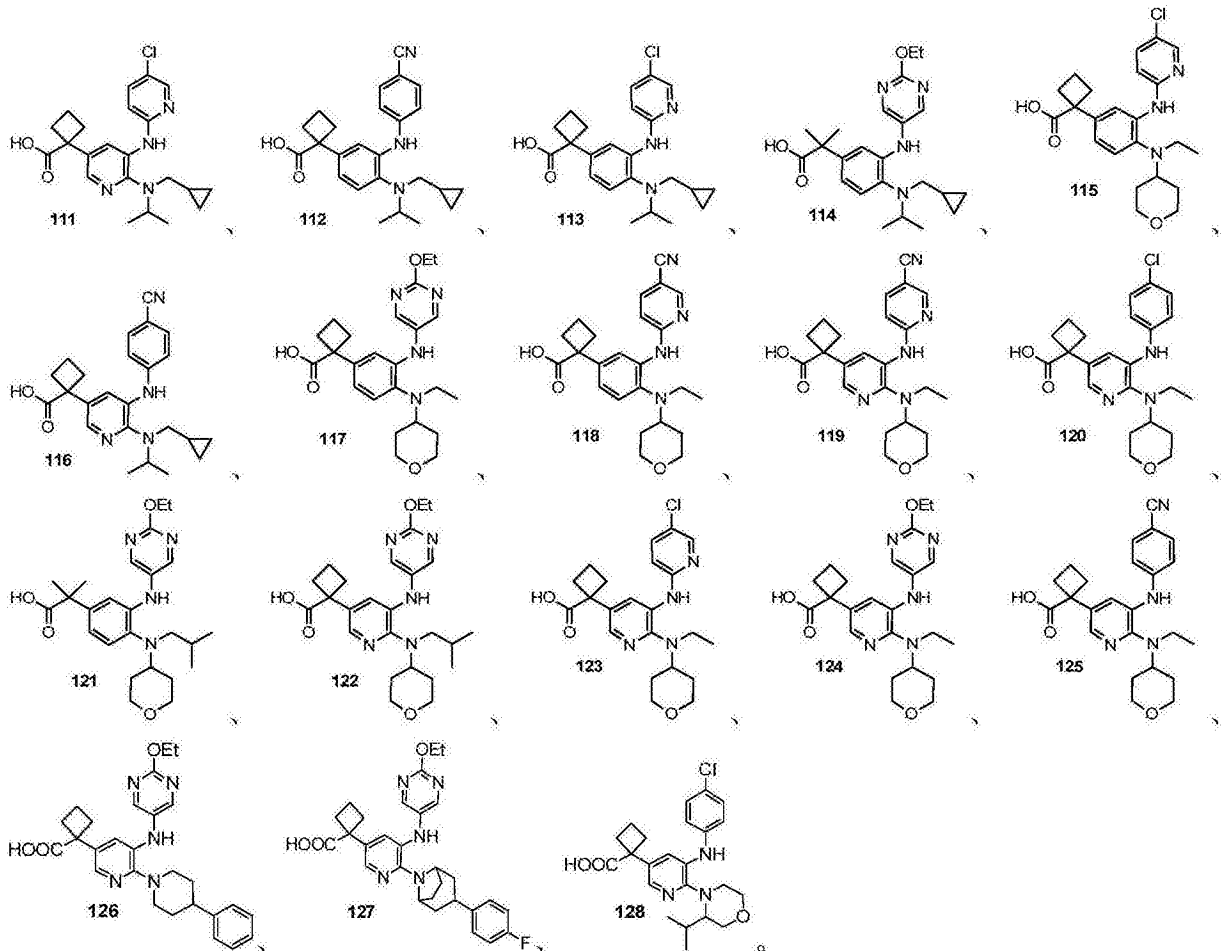
30. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为:





31. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为:





32. 一种药物组合物,其包含权利要求1至31任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

33. 一种治疗与IDO相关的疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的权利要求1至31任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或权利要求32所述的药物组合物。

34. 如权利要求33所述的方法,其中,所述与IDO相关的疾病为癌症或传染性疾病。

35. 如权利要求33所述的方法,其中,所述与IDO相关的疾病为癌症,其选自肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、食道癌、胰腺癌、脑癌、胃肠道癌症、肝癌、白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、尤文氏肉瘤和骨肉瘤。

36. 如权利要求33至35任一项所述的方法,进一步包括用另一种抗癌疗法治疗所述受试者。

37. 如权利要求36所述的方法,其中,所述抗癌疗法是免疫疗法、放射疗法、化学疗法、细胞疗法或手术。

38. 如权利要求36所述的方法,其中,所述抗癌疗法涉及抗癌剂。

39. 如权利要求33所述的方法,其中,所述与IDO相关的疾病为传染性疾病。

40. 如权利要求39所述的方法,其中,所述传染性疾病为病毒感染且进一步用另一种抗病毒疗法治疗所述受试者。

41. 如权利要求40所述的方法,其中,所述另一种抗病毒疗法涉及另一种抗病毒剂或抗病毒疫苗。

42. 一种试剂盒,其包含:

权利要求1至31任一项所述的化合物,其药学上可接受的盐,或权利要求32所述的药物组合物;以及

使用所述化合物或药物组合物的说明书。

吡啶胺-2,3-双加氧酶 (IDO) 抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 根据35U.S.C. §119 (e), 本申请要求于2016年2月9日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.62/293,219及于2016年7月15日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.62/362,875的优先权,其各自的全部内容通过引用并入本文。

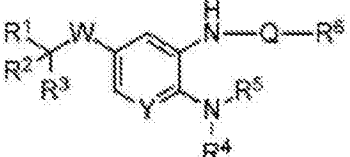
背景技术

[0003] 吡啶胺2,3-双加氧酶 (IDO), 例如吡啶胺2,3-双加氧酶1 (IDO1), 是一种催化必需氨基酸L-色氨酸降解为N-甲酰基犬尿氨酸的含血红素酶家族。其在色氨酸分解的起始和限速步骤中起着重要作用。

[0004] 已经报道IDO (例如IDO1), 一种由IFN γ 诱导的酶, 是各种生理和病理环境中免疫应答的中心调节物之一。IDO通过肿瘤微环境中色氨酸的分解导致免疫抑制。(Selvan等, *Curr. Cancer Drug Targets*, 2015; Baren and Eynde *Cancer Immunology Research*, 2015)。在各种肿瘤 (例如结肠直肠癌、卵巢癌和乳腺癌) 中观察到IDO的过度表达, 这被认为能够使肿瘤细胞逃避免疫监视。[Godin-Ethier等, *Clinical Cancer Research*, 2011年11月15日; 17 (22): 6985-91]。还发现Treg细胞调节树突细胞中IDO介导的色氨酸分解代谢。(Fallarino等, *Nature Immunology* 2003)。此外, IDO还与其他疾病有关, 如病毒感染和阿尔茨海默症。因此, IDO是癌症 (例如癌症免疫疗法) 以及其他疾病 (例如传染性疾病和阿尔茨海默症) 的有希望的靶标。

发明内容

[0005] 本公开提供了化合物, 例如式 (I) 的化合物, 其抑制IDO, 例如IDO1并因此抑制肿瘤微环境和周围淋巴结中色氨酸分解代谢以及犬尿氨酸减少。本文所述的化合物可用于治疗增殖性疾病, 例如癌症 (例如, 非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、胰腺癌、脑癌、胃肠道癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、尤因氏肉瘤、骨肉瘤和神经母细胞瘤) 和传染性疾病, 如病毒或细菌传染性疾病 (例如肝炎和HIV)。还提供了本文所述的任何化合物的药物组合物、试剂盒、方法和用途。

[0006] 一方面, 本发明提供式 (I)  的化合物, 或药学上可接受的

盐, 其中在化合价允许的情况下, W为-O-、-S-、或键; Q为-C(=O)NH-或键; Y为-CR⁸=或-N=。此外,

[0007] R¹为-C(=O)OH、-C(=O)OR¹⁰、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂芳基、-NHSO₂R⁹、-C(=O)NHSO₂R⁹、-C(=O)NHC(=O)OR¹⁰、或-SO₂NHC(=O)R¹⁰;

[0008] R²和R³各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基, 或者R²和R³连接形成取代或未取代的3至8元碳环或者取代或未取代的3至8元杂环;

[0009] R^4 和 R^5 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 烯基、取代或未取代的 C_5 - C_8 环烯基、取代或未取代的 C_2 - C_{10} 炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至12元杂环基(例如杂环烷基)、取代或未取代的5至6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、或芳基磺酰基;或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的N连接在一起形成任选取代的杂环基,其可以是单环或双环。

[0010] R^6 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_6 炔基、或取代或未取代的 C_5 - C_8 环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的4至7元单环杂环基(例如,杂环烷基)、取代或未取代的7至10元双环杂环基、取代或未取代的5至6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的芳氧基,或 $-C(=O)R^7$;

[0011] R^7 为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的芳基;

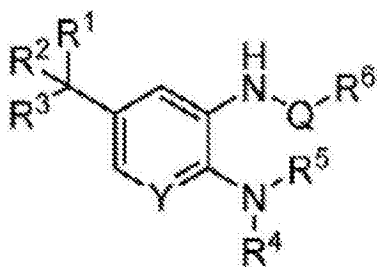
[0012] R^8 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或者取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基;以及

[0013] R^9 和 R^{10} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 烯基;或药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、Y和Q如本文所定义。

[0014] 在某些实施方案中, R^1 为 $-C(=O)OH$ 、取代或未取代的杂环基、 $-NHSO_2R^9$ 、 $-C(=O)NHSO_2R^9$ 、 $-C(=O)NHC(=O)OR^{10}$ 或 $-SO_2NHC(=O)R^{10}$ 。

[0015] 在某些实施方案中, R^4 和 R^5 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 烯基、取代或未取代的 C_5 - C_8 环烯基、取代或未取代的 C_2 - C_{10} 炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至12元杂环基(例如,杂环烷基)、取代或未取代的5至6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、取代或未取代的芳基或芳基磺酰基。

[0016] 在某些实施方案中,式(I)的化合物是式(II)的化合物:



[0017]

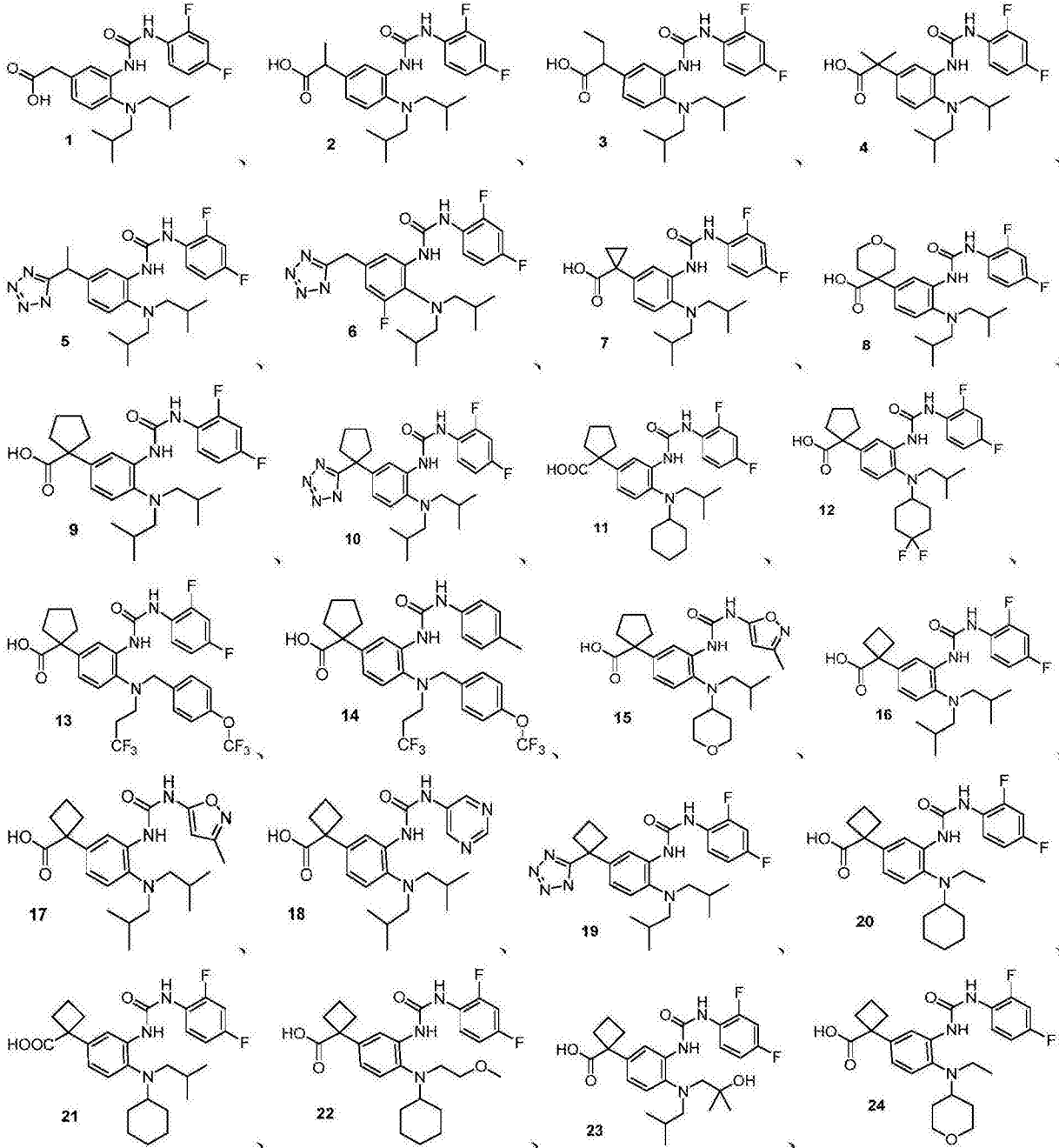
或药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Y和

(II),

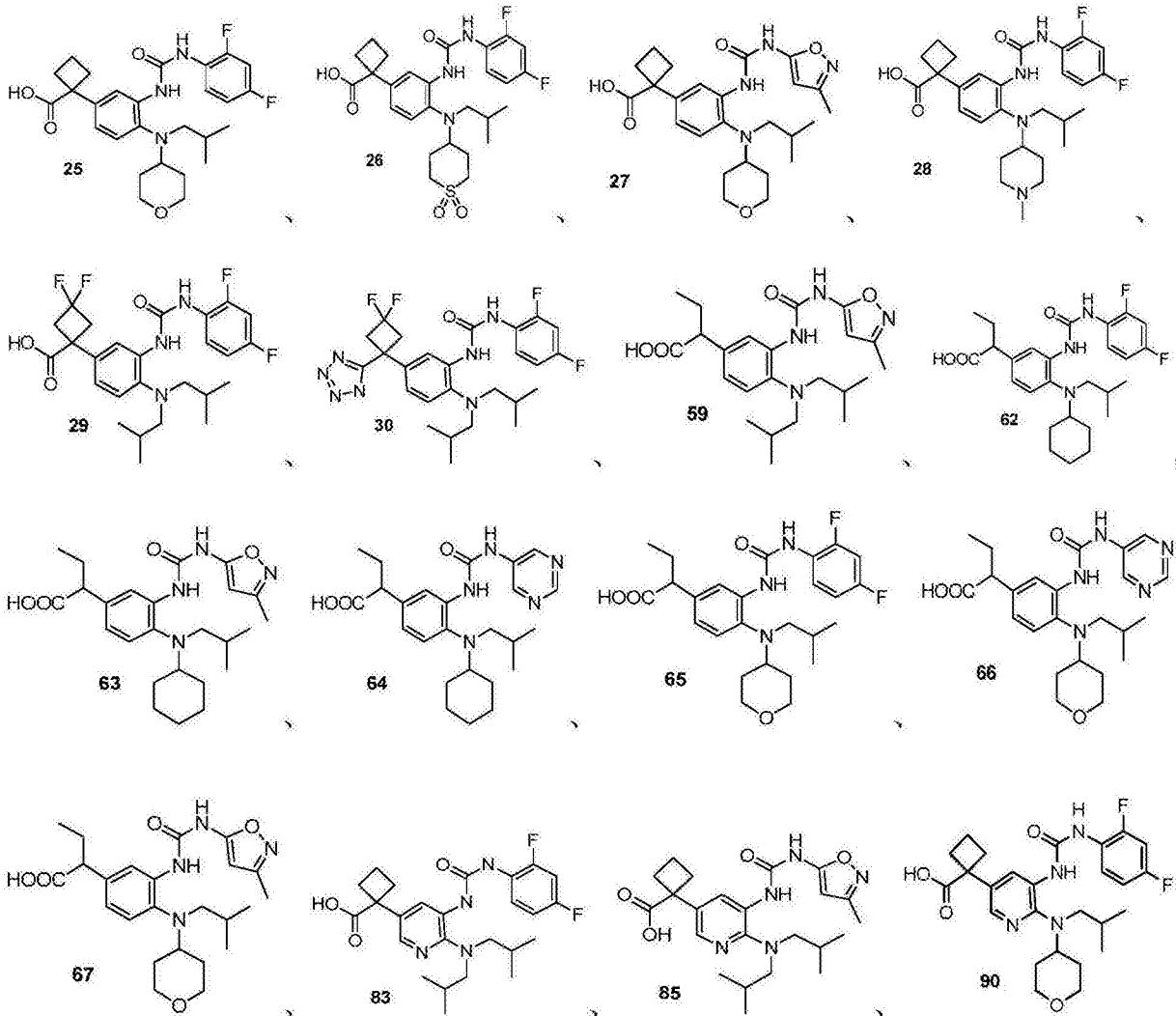
Q如本文所定义。

[0018] 式(II)的示例性化合物包括,但不限于:

[0019]

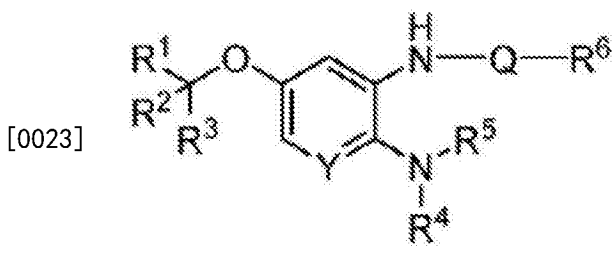


[0020]



[0021] 及药学上可接受的盐。

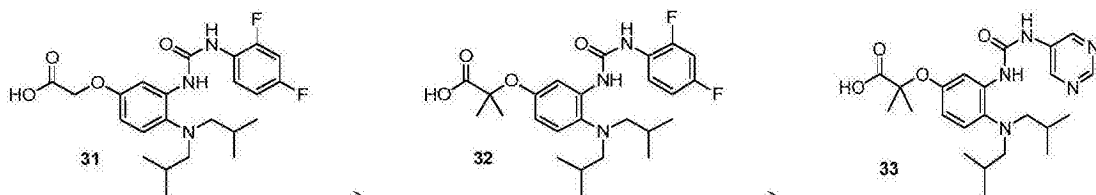
[0022] 在某些实施方案中,式(I)的化合物是式(III)的化合物:

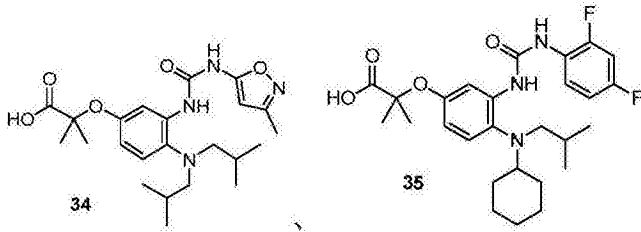


[0024] 或药学上可接受的盐,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y和Q如本文所定义。

[0025] 式(III)的示例性化合物还包括,但不限于:

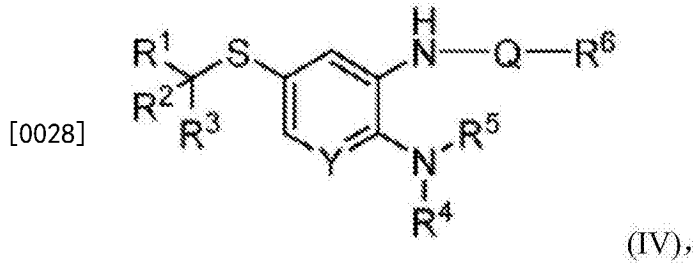
[0026]





及药学上可接受的盐。

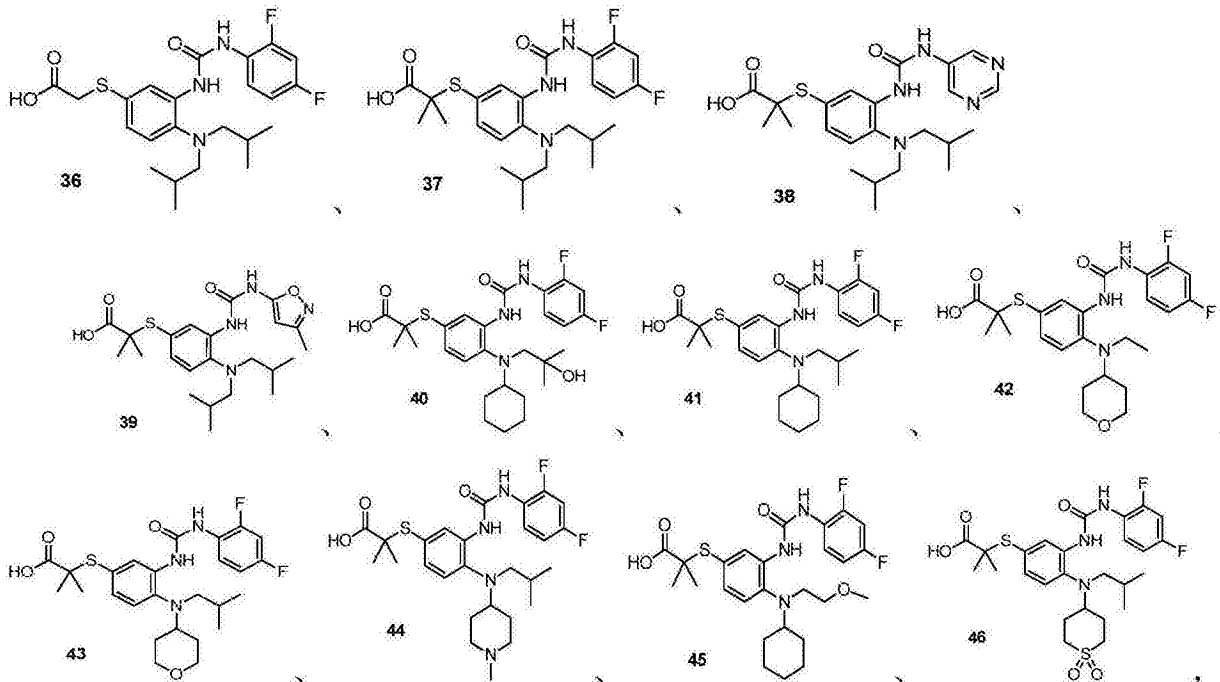
[0027] 在某些实施方案中,式(I)的化合物是式(IV)的化合物:



[0029] 或药学上可接受的盐,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y和Q如本文所定义。

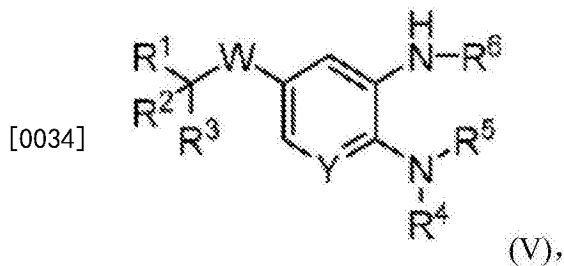
[0030] 式(IV)的示例性化合物包括,但不限于:

[0031]



[0032] 及药学上可接受的盐。

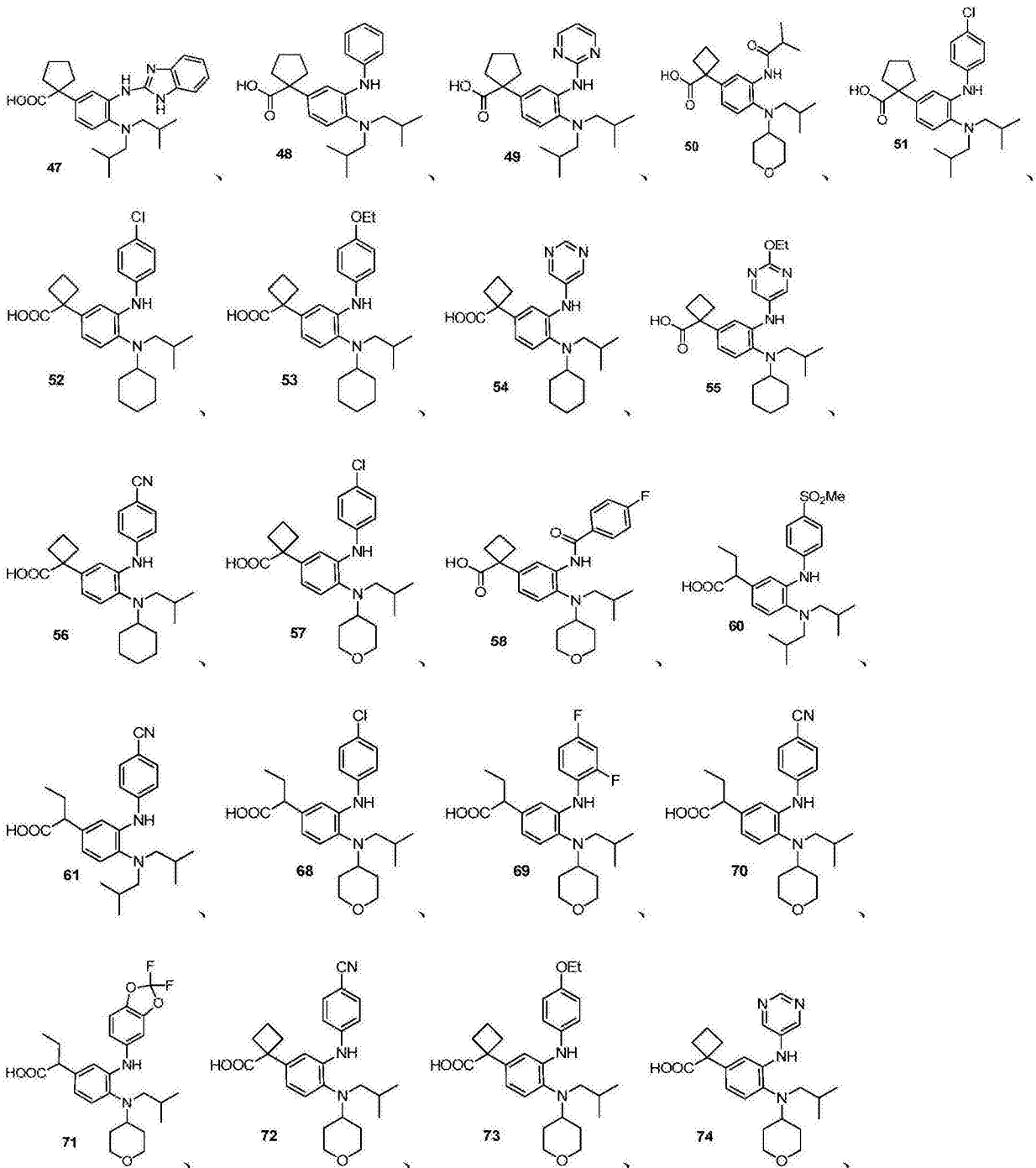
[0033] 在某些实施方案中,式(I)的化合物是式(V)的化合物:



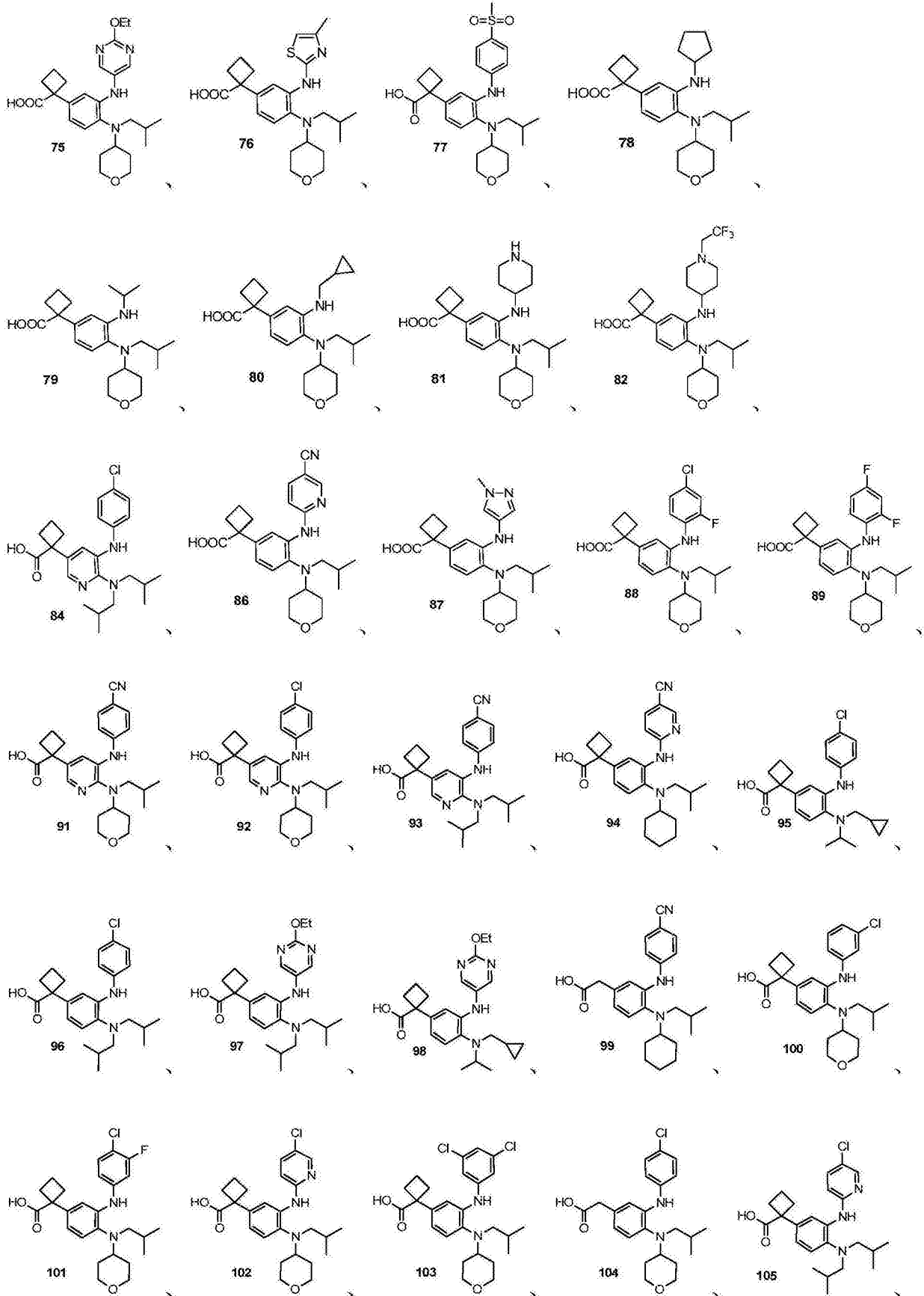
[0035] 或药学上可接受的盐,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、W和Y如本文所定义。

[0036] 式(V)的示例性化合物包括,但不限于:

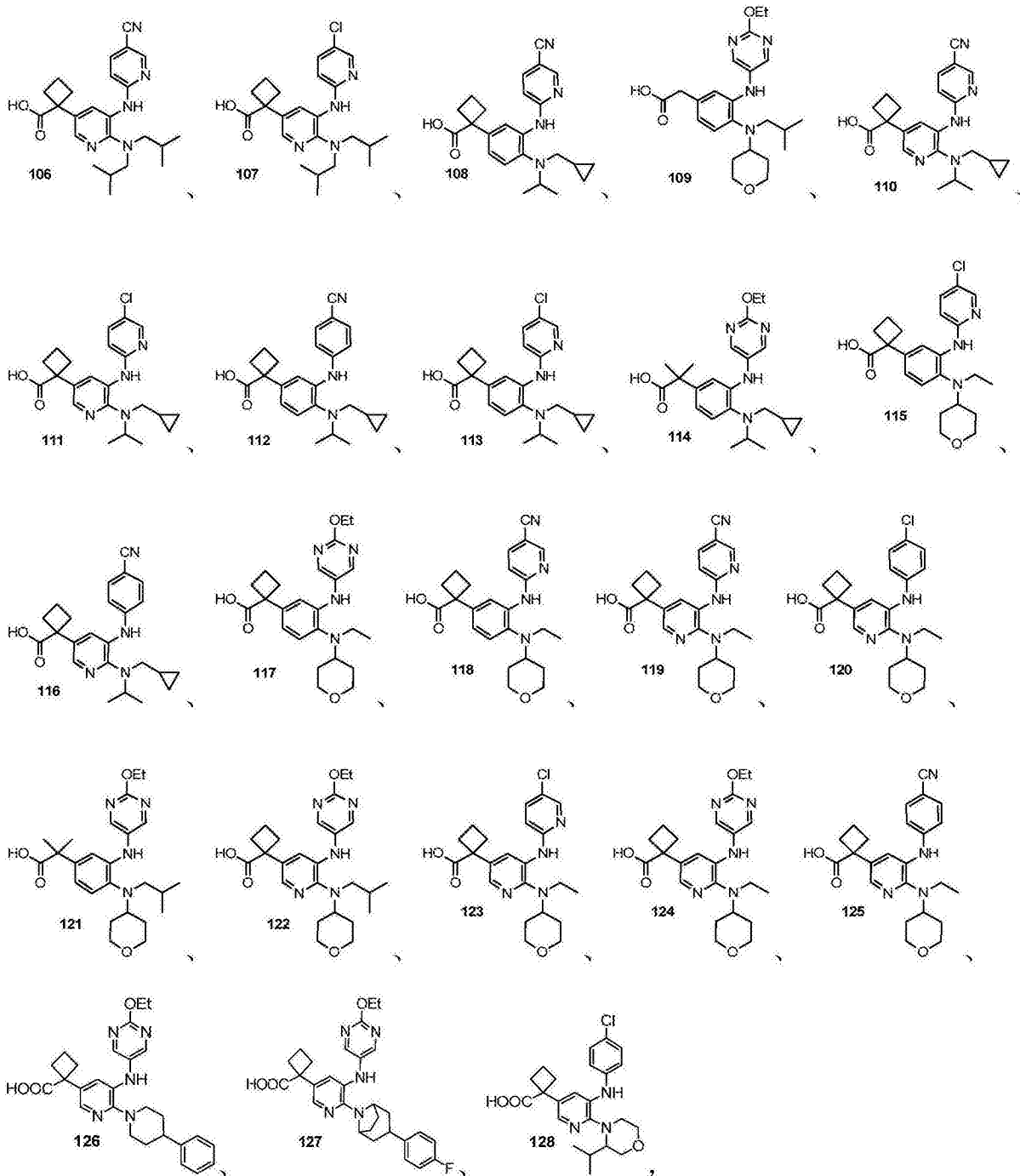
[0037]



[0038]



[0039]



[0040] 及药学上可接受的盐。

[0041] 另一方面,本公开提供了药物组合物,其包含本文所述的一种或多种化合物和药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,本文所述的药物组合物包含有效量的本文所述的化合物用于抑制IDO和色氨酸的分解代谢,导致犬尿氨酸水平降低。本文所述的有效量可以是治疗有效量或预防有效量。

[0042] 又一方面,本公开提供了用于治疗与IDO相关的疾病(例如癌症或传染性疾病)的方法,所述方法包括向需要所述治疗的受试者施用有效量的本文所述的任何药物组合物。

[0043] 在某些实施方案中,目标癌症包括但不限于非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、胰腺癌、脑癌、胃肠道癌、肝癌、白血病、淋巴

瘤、黑素瘤、多发性骨髓瘤、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、神经母细胞瘤。

[0044] 在某些实施方案中,所治疗的受试者是哺乳动物(例如人或非人哺乳动物)。

[0045] 在某些实施方案中,本公开提供了对癌症患者使用本文所述的IDO抑制化合物和另一种抗癌疗法的联合疗法,所述另一种抗癌疗法包括但不限于免疫疗法、放射疗法、手术、化学疗法和细胞疗法。在一些实例中,其他抗癌疗法涉及使用一种或多种抗癌剂。

[0046] 本公开的另一方面涉及包含含有如本文所述的化合物或其药物组合物的容器的试剂盒。本文所述的试剂盒可以包括单剂量或多剂量的所述化合物或药物组合物。所述试剂盒可用于本公开的方法中。在某些实施方案中,所述试剂盒还包括使用该化合物或药物组合物的说明书。

[0047] 又一方面,本公开提供了本文所述的化合物和药物组合物在治疗增殖性疾病(如本文所述的癌症)和/或用于制备治疗目标疾病的药物的用途。

[0048] 本文阐述了本公开的一个或多个实施方案的细节。本公开的其他特征、目的和优点将由具体实施方式、实施例和权利要求书而变得显而易见。

附图说明

[0049] 本公开的非限制性实施方式将通过参考附图的实施例进行描述,附图是示意性的并且并不是有意按比例绘制。在附图中,所示的每个相同或几乎相同的部件通常由单个数字表示。为了清楚起见,在图示对于本领域的普通技术人员来说理解本发明不是必要的情况下,并非每个部件都标注在每个附图中,并且本发明的每个实施方式的每个部件也不是都示出。

[0050] 图1是显示化合物9和INCB-24360抑制SKOV-3细胞中犬尿氨酸产生的图。

[0051] 图2是显示存在或不存在化合物9时LPS诱导的小鼠血浆犬尿氨酸水平的图。

[0052] 图3包括显示化合物处理后人全血样品中犬尿氨酸减少的图。A图:作为每种化合物浓度的函数,化合物84和化合物INCB-24360分别对犬尿氨酸/色氨酸比例的抑制百分比。B图:作为每种化合物浓度的函数,化合物84和化合物INCB-24360分别对犬尿氨酸的抑制百分比。

[0053] 图4是显示下述内容的图:IDO抑制剂增加T细胞和HeLa细胞共培养基中IFN- γ 的产生,表明IDO抑制剂激活T细胞。该测定中INCB-24360和化合物120的EC₅₀分别为41nM和9.1nM。

[0054] 定义

[0055] 下面更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。化学元素根据CAS版,《化学和物理手册》,第75版,内封面的元素周期表来确定,且特定官能团通常如其中所述定义。此外,有机化学的一般原理以及特定的官能部分和反应性在以下各书中描述:Thomas Sorrell,《有机化学》,大学科学丛书,索萨利托,1999年(Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999);Smith和March,《March的高级有机化学》,第5版,John Wiley&Sons公司,纽约,2001年(Smith and March,March's Advanced Organic Chemistry,5th Edition,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001);Larock,《有机官能团转换》,VCH出版公司,纽约,1989年(Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989);和Carruthers,《一些现代有机

合成方法》，第3版，剑桥大学出版社，剑桥，1987年 (Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987)。本发明不意图以任何方式被本文所述的取代基的示例性列表所限制。

[0056] 本文描述的化合物可以包含一个或多个不对称中心，并且因此可以以各种异构体形式存在，例如对映异构体和/或非对映异构体。例如，本文所述的化合物可以是单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式，或者可以是立体异构体混合物的形式，包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离异构体，包括手性高压液相色谱 (HPLC) 和手性盐的形成和结晶；或优选地，异构体可以通过不对称合成来制备。例如参见Jacques等人，《对映异构体，外消旋体和拆分》(Enantiomers, Racemates and Resolutions) (Wiley Interscience, New York, 1981年)；Wilen等人，四面体 (Tetrahedron) 33:2725 (1977)；Eliel，《碳化合物的立体化学》(Stereochemistry of Carbon Compounds) (McGraw-Hill, NY, 1962)；和Wilen，《拆分剂和光学拆分表》(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions)，第268页 (E.L. Eliel, 编辑, 巴黎圣母院大学出版社, 巴黎圣母院, IN 1972)。本公开另外涵盖本文所述的化合物为基本上不含其它异构体的单独异构体，或者为各种异构体的混合物。


[0057] 当列出一系列值时，意图涵盖该范围内的每个值和子范围。例如，“C₁₋₆”旨在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆。

[0058] 术语“脂肪族”包括饱和和不饱和的直链(即，无支链)、支链、无环、环状或多环脂肪族烃，它们任选地被一个或多个官能团所取代。如本领域普通技术人员将理解的，“脂肪族”在本文中旨在包括但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基和环炔基部分。因此，术语“烷基”包括直链、支链和环状烷基。类似的惯例适用于其他通用术语，例如“烯基”、“炔基”等。此外，术语“烷基”、“烯基”，“炔基”等包括取代的和未取代的基团。在某些实施方案中，“低级烷基”用于指代具有1-6个碳原子的那些烷基(环状、无环、取代、未取代、支链或非支链)。

[0059] 在某些实施方案中，本公开中使用的烷基、烯基和炔基含有1-20个脂肪族碳原子。在某些其他实施方案中，本公开中使用的烷基、烯基和炔基含有1-10个脂肪族碳原子。在其他实施方案中，本公开中使用的烷基、烯基和炔基含有1-8个脂肪族碳原子。在其他实施方案中，本公开中使用的烷基、烯基和炔基含有1-6个脂肪族碳原子。还有其他的实施方案中，本公开中使用的烷基、烯基和炔基含有1-4个碳原子。因此，示例性的脂肪族基团包括但不限于，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、-CH₂-环丙基、乙烯基、烯丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、-CH₂-环丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基、环戊基、-CH₂-环戊基、正己基、仲己基、环己基、-CH₂-环己基部分等，它们可以再带有一个或多个取代基。烯基包括但不限于，例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。代表性的炔基包括但不限于乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等。

[0060] 术语“烷基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中，烷基具有1至2个碳原

子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(C₁),乙基(C₂),丙基(C₃) (例如正丙基、异丙基),丁基(C₄) (例如正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基),戊基(C₅) (例如正戊基、3-戊基、新戊基、3-甲基-2-丁基、叔戊基)和己基(C₆) (例如正己基)。烷基的另外的实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另有说明,烷基的每个实例独立地未被取代(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基(例如卤素,如F)所取代(“取代的烷基”)。在某些实施方案中,烷基是未取代的C₁₋₁₀烷基(例如未取代的C₁₋₆烷基,如-CH₃)。在某些实施方案中,烷基为取代的C₁₋₁₀烷基(例如取代的C₁₋₆烷基,如-CF₃)。

[0061] “烯基”是指具有2至20个碳原子,一个或多个碳-碳双键且无三键的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可以在内部(例如在2-丁烯基中)或末端(例如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括前述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的另外的实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(octatrienyl)(C₈)等。除非另有说明,烯基的每个实例独立地任选被取代,即未取代(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基所取代(“取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未取代的C₂₋₁₀烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的C₂₋₁₀烯基。在烯基中,未指定立体化学的C=C双键(例如,-CH=CHCH₃或)可以是(E)-或(Z)-双键。

[0062] “炔基”是指具有2至20个碳原子,一个或多个碳-碳三键和任选的一个或多个双键的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。所述一个或多个碳-碳三键可以在内部(例如在2-丁炔基中)或末端(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括但不限于乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括上述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的另外的实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另有说明,炔基的每个实例独立地任选被取代,即未取代(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基所取代(“取代的炔基”)。在某些实施方案中,炔基是未取代的C₂₋₁₀炔基。在某些实施方案中,炔基是取代的C₂₋₁₀炔基。

[0063] “碳环基”或“碳环的”是指非芳族环系中具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀碳环基”)和

零个杂原子的非芳族环烃基的基团。在一些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基包括但不限于环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性的C₃₋₈碳环基包括但不限于上述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、双环[2.2.1]庚基(C₇)、双环[2.2.2]辛基(C₈)等。示例性的C₃₋₁₀碳环基包括但不限于上述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如前述实例所示,在某些实施方案中,碳环基为单环(“单环碳环基”)或含有稠环、桥环或螺环系,如双环系(“双环碳环基”)并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。“碳环基”还包括其中如上定义的碳环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合的连接点在碳环上的环系,并且在这种情况下,碳数继续指代碳环系中的碳数。除非另有说明,碳环基基团的每个实例独立地任选被取代,即未取代(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基所取代(“取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未取代的C₃₋₁₀碳环基。在某些实施方案中,碳环基是取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0064] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括前述的C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括前述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另有说明,环烷基的每个实例独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基所取代(“取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,环烷基是取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0065] “杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳族环系的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,只要化合价所允许,连接点可以是碳原子或氮原子。杂环基可以是单环(“单环杂环基”)或稠环、桥环或螺环系,例如双环系(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基双环系可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上所定义的杂环与一个或多个碳环基基团稠合的连接点在碳环基或杂环上的环系,或如上所定义的杂环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合的连接点在杂环上的环系,并且在这种情况下,环成员的数目继续指代杂环系中环成员的数目。除非另有说明,杂环基的每个实例独立地任选地被取代,即未取代(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基所取代(“取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是取代的3-10元杂环基。

[0066] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系,其中每个杂原子独立地

选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0067] 示例性的含有一个杂原子的3元杂环基包括但不限于氮杂环丙烷基(azirdinyl)、氧杂环丙烷基(oxiranyl)、硫杂环丙烷基(thiiranyl)。示例性的含有一个杂原子的4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基(azetidiny)l、氧杂环丁烷基(oxetanyl)和硫杂环丁烷基(thietanyl)。示例性的含有一个杂原子的5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的含有两个杂原子的5元杂环基包括但不限于二氧戊环基(dioxolanyl)、氧杂硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮(oxazolidin-2-one)。示例性的含有三个杂原子的5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己基(thianyl)。示例性的含有两个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基,二硫杂环己基(dithianyl)和二氧杂环己基。示例性的含有两个杂原子的6元杂环基包括但不限于三嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)和硫杂环庚烷基(thiepanyl)。示例性的含有一个杂原子的8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基(azocanyl)、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。示例性的5元杂环基与C₆芳基环稠合的基团(在本文中也称为5,6-双环杂环)包括但不限于二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。示例性的6元杂环基与芳环稠合的基团(在本文中也称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0068] “芳基”是指具有在芳族环系中提供的6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环(例如,二环或三环)4n+2芳族环系(例如,具有在环状阵列中共享的6、10或14个π电子)的基团(“C₆₋₁₄芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“C₆芳基”;例如苯基)。在一些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如萘基,如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“C₁₄芳基”;例如蒽基)。“芳基”还包括其中如上定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的其中基团或连接点在芳环上的环系,并且在这种情况下,碳原子的数目继续指代芳族环系中的碳原子数目。除非另有说明,芳基的每个实例独立地任选被取代,即未取代(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基所取代(“取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中,芳基是取代的C₆₋₁₄芳基。

[0069] “芳烷基”是烷基和芳基的子集并且是指被任选取代的芳基取代的任选取代的烷基。在某些实施方案中,芳烷基是任选取代的苄基。在某些实施方案中,芳烷基是苄基。在某些实施方案中,芳烷基是任选取代的苯乙基。在某些实施方案中,芳烷基是苯乙基。

[0070] “杂芳基”是指具有在芳族环系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环4n+2芳族环系(例如,具有在环状阵列中共享的6或10个π电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,只要

化合价允许,连接点可以是碳原子或氮原子。杂芳基双环系可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的其中连接点在杂芳基环上的环系,并且在这种情况下,环成员的数目继续指代杂芳基环系中的环成员的数目。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的其中连接点在芳基或杂芳基环上的环系,并且在这种情况下,环成员的数目指代稠合(芳基/杂芳基)环系中的环成员数目。其中一个环不含杂原子的双环杂芳基(例如吡啶基、喹啉基、咪唑基等),连接点可以在任一个环上,即带有杂原子的环(例如2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如5-吡啶基)。

[0071] 在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳族环系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳族环系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳族环系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另外指明,杂芳基的每个实例独立地任选地被取代,即未取代(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基所取代(“取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是取代的5-14元杂芳基。

[0072] 示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于吡嗪基、氧杂环庚三烯基(oxepinyl)和硫杂环庚三烯基(thiepinyl)。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡啶嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹啉基。

[0073] “杂芳烷基”是烷基和杂芳基的子集,并且是指被任选取代的杂芳基取代的任选取代的烷基。

[0074] “不饱和的”或“部分不饱和的”是指包含至少一个双键或三键的基团。“部分不饱和的”环系还旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包括芳香族基团(例如,芳基或杂芳基)。同样,“饱和”是指不含双键或三键的基团,即全部含单键。

[0075] 使用后缀-ene来进一步指代作为二价桥基的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,例如亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚碳环基、亚杂环基、亚芳基和亚杂芳基。

[0076] 除非另外明确地提供,只要化合价允许,本文所述的原子、部分或基团可以是未取

代的或取代的。术语“任选取代的”是指取代的或未取代的。

[0077] 除非另有明确规定,否则基团任选被取代。术语“任选取代的”是指被取代或未被取代的。在某些实施方案中,烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被取代(例如“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基,或者“取代的”或“未取代的”杂芳基)。通常,术语“取代的”,无论之前是否有术语“任选地”,意指存在于基团(例如,碳或氮原子)上的至少一个氢被可允许的取代基取代,例如取代基在取代后会形成稳定的化合物,例如,不会(如通过重排、环化、消除或其他反应)自发地发生转化的化合物。除非另外指明,否则“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代的位置上具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置被取代时,取代基在每个位置处相同或不同。预期术语“取代的”包括用有机化合物的所有可允许的取代基,任何导致形成稳定化合物的本文所述的取代基所取代。本公开预期任何和所有这些组合以获得稳定的化合物。为了本公开的目的,如氮的杂原子可以具有氢取代基和/或如本文所述的满足杂原子的化合价并导致形成稳定的部分的任何合适的取代基。在某些实施方案中,取代基是碳原子取代基。在某些实施方案中,取代基是氮原子取代基。在某些实施方案中,取代基是氧原子取代基。在某些实施方案中,取代基是硫原子取代基。

[0078] 示例性的碳原子取代基包括但不限于卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_4$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_4$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;其中 X^- 是平衡离子;

[0079] 或者在碳原子上的两个偕氢被基团 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{bb}}$ 或 $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ 所取代;

[0080] R^{aa} 的每个实例独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,或两个 R^{aa} 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0081] R^{bb} 的每个实例独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})$

(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{bb}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;其中X⁻是平衡离子;

[0082] R^{cc}的每个实例独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0083] R^{dd}的每个实例独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)(OR^{ee})₂、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;或两个偕R^{dd}取代基可以连接形成=O或=S;其中X⁻是平衡离子;

[0084] R^{ee}的每个实例独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;

[0085] R^{ff}的每个实例独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,或两个R^{ff}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;以及

[0086] R^{gg}的每个实例独立地为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHC₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基和5-10元杂芳基;或两个偕R^{gg}取代基可以连接

形成=O或=S;其中X⁻是平衡离子;

[0087] R^{sg}的每个实例独立地为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHC₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个偕R^{sg}取代基可以连接形成=O或=S;其中X⁻是平衡离子。

[0088] “平衡离子”或“阴离子平衡离子”是与带正电荷的基团相关的带负电荷的基团以便保持电子中性。阴离子平衡离子可以是单价的(即包括一个形式负电荷)。阴离子平衡离子也可以是多价的(即包括多于一个的形式负电荷),例如二价或三价。示例性的平衡离子包括卤离子(例如F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻)、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、磺酸根离子(例如甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)、羧酸根离子(例如乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根、葡萄糖酸根等)、BF₄⁻、PF₄⁻、PF₆⁻、AsF₆⁻、SbF₆⁻、B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄⁻、BPh₄⁻、Al(OC(CF₃)₃)₄⁻和碳硼烷阴离子(例如CB₁₁H₁₂⁻或(HCB₁₁Me₅Br₆)⁻)。可以是多价的示例性平衡离子包括CO₃²⁻、HPO₄²⁻、PO₄³⁻、B₄O₇²⁻、SO₄²⁻、S₂O₃²⁻、羧酸根阴离子(例如酒石酸根、柠檬酸根、富马酸根、马来酸根、苹果酸根、丙二酸根、葡萄糖酸根、琥珀酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、水杨酸根、邻苯二甲酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根等)和碳硼烷类。

[0089] “卤代”或“卤素”是指氟(氟代,-F)、氯(氯代,-Cl)、溴(溴代,-Br)或碘(碘代,-I)。

[0090] “酰基”是指选自以下各项的部分:-C(=O)R^{aa}、-CHO、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}或-C(=S)SR^{aa},其中R^{aa}和R^{bb}如本文所定义。

[0091] 只要化学价允许,氮原子可以是取代或未取代的,并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者连接至氮原子的两个R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立

地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上所定义。

[0092] 在某些实施方案中,存在于氮原子上的取代基是氮保护基(也称为氨基保护基)。氮保护基包括但不限于-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基(例如芳烷基、杂芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如本文所定义。氮保护基在本领域中是公知的,并且包括在《有机合成中的保护基团》,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999年(Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley&Sons,1999)中详细描述的那些,在此通过引入并入本文。

[0093] 例如,氮保护基,如酰胺基(如-C(=O)R^{aa}),包括但不限于甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶酰胺、N-苯甲酰苯丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0094] 氮保护基,例如氨基甲酸酯基(例如-C(=O)OR^{aa}),包括但不限于氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-硫)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基氨基甲酸酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙基酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基酰胺)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC或Boc)、氨基甲酸1-金刚烷酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉酯、氨基甲酸N-羟基吡啶酯、二硫代氨基甲酸烷基酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴苄酯、氨基甲酸对氯苄酯、氨基甲酸2,4-二氯苄酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苄酯(Msz)、氨基甲酸9-蒎基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲基硫乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基硫苯基酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基硫苯基酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷鎓基乙酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷鎓基异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯对酰氧基苄酯、氨基甲酸对(二羟基硼基)苄酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苄酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻硝基苄酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻硝基

苯基) 甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸S-苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸氧苄酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基酰胺)苄酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基酰胺)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟酯、氨基甲酸对-(对'-甲氧基苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对(苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯。

[0095] 氮保护基,例如,磺酰胺基(如, $-S(=O)_2R^{aa}$)包括但不限于,对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲氧基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBs)、苄磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

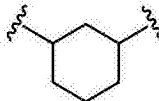
[0096] 其他氮保护基包括但不限于,吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苄基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰苯丙氨酸衍生物、N-乙酰甲硫氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二噁琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代1,3-二苄-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙基胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲基胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲基胺(Tr)、N-[4-甲氧基苯基]二苯基甲基胺(MMTr)、N-9-苯基苄胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-皮考基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫亚甲基胺、N-苯亚甲基胺、N-对甲氧基苯亚甲基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[2-吡啶基]三甲苯基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙二胺、N-对硝基苯亚甲基胺、N-亚水杨胺、N-5-氯亚水杨胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己胺、N-(5,5-二甲基-3-氧-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝胺、N-亚硝胺、N-氧化胺、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫膦酰胺(Mpt)、二苯基硫膦酰胺(Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺、和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0097] 示例性的氧原子取代基包括但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,其中 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如在本文中所定义。在某些实施方案中,存在于氧原子

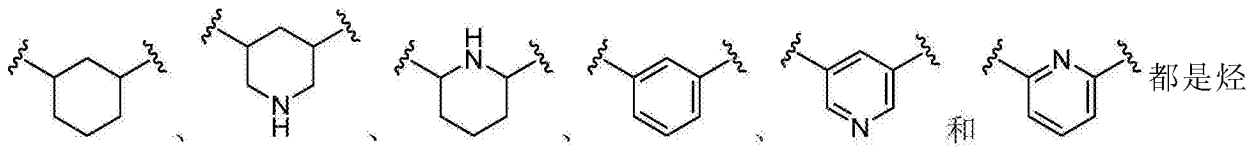
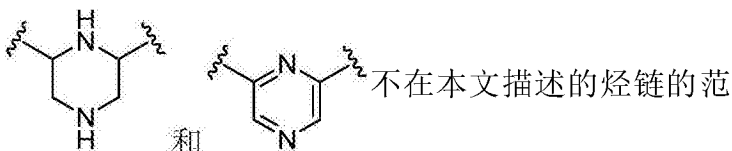
上的氧原子取代基是氧保护基(也称为羟基保护基)。氧保护基是本领域公知的那些并且包括在《有机合成中的保护基》, T.W.Greene和P.G.M.Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999年(Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 3rd edition, John Wiley&Sons, 1999)中详细描述的那些, 其通过引用并入本文。示例性的氧保护基包括但不限于, 甲基、叔丁基氧羰基(Boc或Boc)、甲氧基甲基(MOM)、甲硫甲基(MTM)、叔丁硫甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧甲基(BOM)、对甲氧基苄氧甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木基甲基(GUM)、叔丁氧甲基、4-戊烯基氧甲基(POM)、甲硅烷氧甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢硫吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢硫吡喃基、4-甲氧基四氢硫吡喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲醇苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧乙基、1-甲基-1-苄氧-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苄基、对甲氧基苄基、2,4-二硝基苄基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-皮考基、4-皮考基、3-甲基-2-皮考基N-氧基、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯基甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)二(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-二(4-甲氧基苯基)-1'-茈基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧)蒎基、1,3-苯并二硫戊环-2-基(1,3-benzodisulfuran-2-yl)、S,S-二氧基苯并异噻唑基、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TEs)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基(dimethylhexylsilyl)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫)戊酸酯(乙酰丙酸二硫缩醛)、新戊酸酯(pivaloate)、金刚烷酸酯(adamantoate)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(mesitoate)、碳酸烷基甲基酯、碳酸9-苄基酯(Fmoc)、碳酸烷基乙基酯、碳酸烷基2,2,2-三氯乙基酯(Troc)、碳酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(TMSEC)、碳酸2-(苯基磺酰基)乙酯(Psec)、碳酸2-(三苯基磷鎓基)乙酯(Peoc)、碳酸烷基异丁酯、碳酸烷基乙烯酯、碳酸烷基烯丙酯、碳酸烷基对硝基苯酯、碳酸烷基苄酯、碳酸烷基对甲氧基苄酯、碳酸烷基3,4-二甲氧基苄酯、碳酸烷基邻硝基苄酯、碳酸烷基对硝基苄酯、硫酸烷基S-苄酯、碳酸4-乙氧基-1-萘酯、二硫碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫甲氧基)乙基、4-(甲基硫甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基

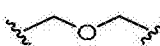
乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸烷基酯(alkyl N,N,N',N'-tetramethylphosphorodiamidate)、N-苯基氨基甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基硫磷基、2,4-二硝基苯基亚磺酸烷基酯、硫酸酯、甲磺酸酯(mesylate)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0098] “烃链”是指取代或未取代的二价烷基、烯基或炔基。烃链包括(1)紧接在烃链的两个基团之间的一个或多个碳原子链；(2)任选地在碳原子链上的一个或多个氢原子；和(3)任选地在碳原子链上的一个或多个取代基(“非链取代基”，其不是氢)。碳原子链由连续连接的碳原子(“链原子”或“碳单元”)组成，并且不包括氢原子或杂原子。然而，烃链的非链取代基可以包括任何原子，包括氢原子、碳原子和杂原子。例如，烃链 $-C^A H(C^B H_2 C^C H_3)-$ 包括一个链原子 C^A 、 C^A 上的一个氢原子和非链取代基 $-(C^B H_2 C^C H_3)$ 。术语“ C_x 烃链”，其中x是正整数，是指烃链的两个基团之间包括x个链原子的烃链。如果x的可能值不止一个，x的最小可能值用于定义烃链。例如， $-CH(C_2H_5)-$ 是 C_1 烃链，而

 是 C_3 烃链。当使用一系列值时，范围

的含义如本文所述。例如， C_{3-10} 烃链是指烃链的两个基团之间紧邻的碳原子的最短链的链原子数为3、4、5、6、7、8、9或10的烃链。烃链可以是饱和的(例如 $-(CH_2)_4-$)。烃链也可以是不饱和的并且在烃链的任何地方包括一个或多个 $C=C$ 和/或 $C\equiv C$ 键。例如， $-CH=CH-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 和 $-C\equiv C-CH=CH-$ 都是未取代和不饱和烃链的例子。在某些实施方案中，烃链是未取代的(例如， $-C\equiv C-$ 或 $-(CH_2)_4-$)。在某些实施方案中，烃链被取代(例如， $-CH(C_2H_5)-$ 和 $-CF_2-$)。烃链上的任何两个取代基可以连接形成任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环。例如，

 都是烃链的实例。相反，在某些实施方案中， 不在本文描述的烃链的范

围内。当 C_x 烃链的链原子被杂原子置换时，所得基团被称为其中链原子被杂原子置换的 C_x 烃链，而不是 C_{x-1} 烃链。例如， 是其中一个链原子被氧原子置换的 C_3 烃链。

[0099] 术语“离去基团”具有在合成有机化学领域中的普通含义，并且是指能够被亲核试剂置换的原子或基团。例如参见Smith,《March高等有机化学》，第6版，(501-502) (Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502))。合适的离去基团的实例包括但不限于卤素(如F、Cl、Br或I(碘))、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、烷磺酰氧基、芳基磺酰氧基(arenesulfonyloxy)、烷基羰基氧基(例如乙酰氧基)、芳基羰基氧基、芳氧基、甲氧基、N,O-二甲基羟基氨基、9-苯基咕吨(pixyl)和卤代甲酸酯。在一些情况下，离去基团是活化的取代的羟基(例如 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})$)

R^{aa} 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ ，其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义)。在一些情况下，离去基团是磺酸酯，例如甲苯磺酸酯(tosylate, $-OTs$)、甲磺酸酯(mesylate, $-OMs$)、对溴苯磺酰氧基(对溴苯磺酸酯(brosylate), $-OBs$)、 $-OS(=O)_2(CF_2)_3CF_3$ (全氟丁磺酸根(nonaflate), $-ONf$)或三氟甲磺酸酯(triflate, $-OTf$)。在一些情况下，离去基团是溴苯磺酸酯，如对溴苯磺酰氧基。在一些情况下，离去基团是硝基苯磺酸酯(nosylate)，如2-硝基苯磺酰氧基。在一些实施方案中，离去基团是含磺酸酯的基团。在一些实施方案中，离去基团是甲苯磺酸酯(tosylate)。离去基团也可以是氧化膦(例如，在Mitsunobu反应期间形成)或内部离去基团，如环氧化物或环状硫酸酯。离去基团的其他非限制性实例是水、氨、醇、醚部分、硫醚部分、卤化锌、镁部分、重氮盐和铜部分。

[0100] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的利益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域中是公知的。例如，Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中详细描述了药学上可接受的盐，通过引用并入本文。本文所述的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机酸和有机酸和碱的那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为用无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或用有机酸(乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域已知的其他方法(如离子交换)形成的氨基盐。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、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、碘氢、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、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、戊酸盐等。由合适的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}烷基)_4^-$ 盐。代表性的碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。合适时，其他药学上可接受的盐包括使用平衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子，所述平衡离子如卤离子、氢氧根离子、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0101] 术语“溶剂合物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂结合的化合物形式。这种物理结合可以包括氢键。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可以例如以晶体形式制备，并且可以是溶剂化的。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物，并且还包含化学计量溶剂合物和非化学计量溶剂合物。在某些情况下，例如，当一种或多种溶剂分子被掺入到结晶固体的晶格中时，溶剂合物将能够分离。“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇盐和甲醇盐。

[0102] 术语“水合物”是指与水结合的化合物。通常，化合物的水合物中包含的水分子数与水合物中化合物的分子数成一定比例。因此，化合物的水合物可以，例如，由通式 $R \cdot xH_2O$ 表示，其中R是化合物，并且x是大于0的数。给出的化合物可以形成多于一种类型的水合

物,包括例如一水合物(x 为1),较低水合物(x 是大于0且小于1的数,例如半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多水合物(x 是大于1的数,如,二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0103] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由氢原子的至少一个正式迁移和化合价的至少一种变化(例如,单键变成双键,三键变成单键,反之亦然)产生的两种以上相互转化的化合物。互变异构体的确切比例取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构反应(即提供互变异构对的反应)可以由酸或碱催化。示例性的互变异构反应包括酮-烯醇、酰胺-酰亚胺、内酰胺-内酰亚胺、烯胺-亚胺和烯胺-(不同的烯胺)互变异构反应。

[0104] 还应理解,具有相同分子式但性质或其原子的键合顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物被称为“异构体”。原子空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0105] 彼此不是镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,彼此不可重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,它与四个不同的基团键合,可能存在一对对映异构体。对映异构体可以通过其不对称中心的绝对构型来表征,并且由Cahn和Prelog的R-和S-顺序规则或者通过分子旋转偏振光平面的方式来描述,并被表示为右旋或左旋(即,分别为(+)-或(-)-异构体)。手性化合物可以作为单独的对映异构体或作为其混合物存在。含有等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0106] 术语“多晶型物”是指化合物(或其盐、水合物或溶剂合物)以特定晶体堆积排列的晶体形式。所有多晶型物具有相同的元素组成。不同的晶体形式通常具有不同的X射线衍射图案、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、保存温度和其它因素可能导致一种晶型占主导。化合物的各种多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0107] 术语“前药”是指具有可裂解基团并且通过溶剂分解或在生理条件下变成本文所述化合物的化合物,其在体内具有药物活性。这样的例子包括但不限于胆碱酯衍生物等,N-烷基吗啉酯等。本文所述化合物的其它衍生物,其酸和酸衍生物形式都具有活性,但是酸敏感形式通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见Bundgard,H.,《前药的设计》(Design of of Prodrugs),第7-9页、第21-24页,Elsevier, Amsterdam 1985年)。前药包括本领域技术人员公知的酸衍生物,例如,通过母体酸与合适的醇反应制备的酯,或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺反应制备的酰胺,或酸酐或混合酸酐。衍生自本文所述化合物侧基酸性基团的简单脂族或芳族酯、酰胺和酸酐是特定的前药。在一些情况下,需要制备双酯型前药,如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。可能优选的是本文所述化合物的 C_1 - C_8 烷基酯、 C_2 - C_8 烯基酯、 C_2 - C_8 炔基酯、芳基酯、 C_7 - C_{12} 取代的芳基酯和 C_7 - C_{12} 芳基烷基酯。

[0108] 术语“抑制”或“抑制剂”是指化合物降低、减慢、阻止或防止特定生物过程的活性(例如细胞中的IDO酶相对于载体的活性)的能力。

[0109] 当化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒被称为“选择性地”、“特异地”或“竞争地”抑制IDO酶的活性时,与不同于IDO酶的至少一种蛋白质的活性相比,该化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒在更大程度上(例如,不小于约2倍,不小于约5倍,不小于约10倍,不小于约30倍,不小于约100倍,不小于约1,000倍或不小于约10,000倍)抑制IDO酶的活性。

[0110] 术语“异常活性”是指偏离正常活性的活性。术语“增加的活性”是指比正常活性高的活性。

[0111] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0112] 预期施用的“受试者”是指人(即任何年龄组的男性或女性,例如儿科受试者(例如婴儿、儿童或青少年)或成年受试者(例如年轻人、中年人或老年人))。“患者”是指需要治疗疾病的人类受试者。

[0113] 术语“生物样品”是指包括组织样品(例如组织的组织切片和针头活组织标本);细胞样品(例如细胞学涂片(如巴氏涂片或血涂片)或通过显微切割获得的细胞样品);整个生物体的样品(如酵母或细菌样品);或细胞部分、碎片或细胞器(例如通过裂解细胞并通过离心或其他方式分离其组分获得)的任何样品。生物样品的其他实例包括血液、血清、尿液、精液、粪便物、脑脊髓液、间质液、粘液、泪液、汗液、脓液、活检组织(例如通过手术活检或针活检获得)、乳头吸出物、乳液、阴道液、唾液、拭子(例如口腔拭子)或含有源自第一生物样品的生物分子的任何材料。

[0114] 术语“施用”是指将本文所述的化合物或其组合物植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其他方式引入受试者中或受试者上。

[0115] 术语“治疗”是指逆转、减轻、延迟本文所述疾病的发作或抑制本文所述疾病的发展。在一些实施方案中,可以在疾病的一种或多种体征或症状已发展或已被观察到之后施用治疗。在其他实施方案中,可以在没有疾病的体征或症状的情况下施用治疗。例如,可以在症状发作之前对易感受试者施用治疗(例如,根据症状的历史和/或根据暴露于病原体的情况)以延迟或预防疾病发生。例如为延迟或预防复发,症状消退后,也可以继续进行治疗。

[0116] 术语“病症(condition)”、“疾病(disease)”和“病(disorder)”可互换使用。

[0117] 本文所述化合物的“有效量”是指足以引起所需生物反应(即治疗病症)的量。如本领域普通技术人员将理解的,本文描述的化合物的有效量可以根据诸如期望的生物学终点,化合物的药代动力学,被治疗的病症,给药方式和受试者的年龄和健康状况等因素而有所变化。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是预防性治疗。在某些实施方案中,有效量是本文描述的化合物在单剂量中的量。在某些实施方案中,有效量是本文所述的化合物在多剂量中的组合量。

[0118] 本文所述化合物的“治疗有效量”是足以在治疗病症中提供治疗益处或延迟与所述病症相关的一种或多种症状或使与所述病症相关的一种或多种症状最小化的量。化合物的治疗有效量是指单独或与其他疗法组合,在治疗该病症中提供治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可以包括改善整体治疗,减少或避免症状、体征或病因,和/或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0119] 本文所述化合物的“预防有效量”是足以预防病症、或与该病症相关的一种或多种症状或预防其复发的量。化合物的预防有效量意指单独或与其他药剂组合,在预防该病症中提供预防益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0120] “增殖性疾病”是指由于细胞的异常生长或由增殖引起的扩散而发生的疾病(Walker,《剑桥生物词典》,剑桥大学出版社:剑桥,英国,1990年(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990))。增殖性疾病可能与下列各项相关:1)正常休眠细胞的病理性增殖;2)细胞从其正常位置的病理性迁移(例如,肿瘤细胞转移);3)蛋白水解酶,例如基质金属蛋白酶(如胶原酶、明胶酶和弹性蛋

白酶)的病理表达;或4)如增殖性视网膜病和肿瘤转移中的病理性血管生成。示例性增殖性疾病包括癌症(即“恶性肿瘤”)、良性肿瘤、血管生成、炎症疾病和自身免疫性疾病。

[0121] 术语“肿瘤(neoplasm)”和“肿瘤(tumor)”在本文中可互换使用,并且是指其中肿块的生长超过正常组织的生长并且与正常组织的生长不协调的组织的异常肿块。根据以下特征,肿瘤可能是“良性的”或“恶性的”:细胞分化程度(包括形态和功能),生长速度,局部浸润和转移。“良性肿瘤”通常分化良好,具有比恶性肿瘤特征性更慢的生长,并且仍然局限于起源部位。另外,良性肿瘤不具有浸润,侵入或转移至远处部位的能力。示例性的良性肿瘤包括但不限于脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、皮脂溢性角化病、雀斑和皮脂腺增生。在某些情况下,某些“良性”肿瘤后来可能会引起恶性肿瘤,这可能是由肿瘤的肿瘤细胞亚群中其他的遗传变化引起的,这些肿瘤被称为“前恶性肿瘤(pre-malignant neoplasms)”。示例性的前恶性肿瘤是畸胎瘤。相反,“恶性肿瘤”通常分化不良(退行发育),并且具有伴随着周围组织的渐进浸润,侵入和破坏的特征性快速生长。此外,恶性肿瘤通常具有转移至远处部位的能力。术语“转移(metastasis)”、“转移的(metastatic)”或“转移(metastasize)”是指癌细胞从原发性或原始肿瘤扩散或迁移到另一个器官或组织,并且通常可以通过原发性或原始肿瘤的组织类型的“继发性肿瘤”或“继发性细胞团”的存在而不是继发性(转移性)肿瘤所在的器官或组织的组织类型的存在来鉴定。例如,已经迁移到骨骼的前列腺癌被认为是转移的前列腺癌,并且包括在骨组织中生长的癌性前列腺癌细胞。

[0122] 术语“癌症”是指特征在于异常细胞发育的一类疾病,该异常细胞不受控制地增殖并具有浸润和破坏正常身体组织的能力。参见,例如,斯特德曼医学词典,第25版;Hensyl编;威廉姆斯和威尔金斯出版社,费城,1990年(Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams&Wilkins: Philadelphia, 1990)。示例性癌症包括(但不限于)血液恶性肿瘤。其他示例性的癌症包括但不限于听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(例如淋巴管肉瘤、淋巴内皮肉瘤、血管内皮瘤);阑尾癌;良性单克隆丙球蛋白病;胆癌(例如胆管癌);膀胱癌;乳癌(例如乳房的腺癌、乳房的乳头状癌、乳腺癌、乳腺髓样癌);脑癌(例如脑膜瘤、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤(例如星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、神经管胚细胞瘤);支气管癌;类癌;宫颈癌(例如宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结肠直肠癌(例如结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌);结缔组织癌;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多数特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如子宫癌、子宫肉瘤);食道癌(例如食道腺癌、巴雷特腺癌(Barrett's adenocarcinoma));尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma);眼癌(例如眼内黑色素瘤、成视网膜细胞瘤);家族性嗜伊红细胞增多(familial hypereosinophilia);胆囊癌;胃癌(例如胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头颈癌(例如头颈部鳞状细胞癌、口腔癌(例如口腔鳞状细胞癌)、咽喉癌(例如喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌));重链病(例如 α 链病、 γ 链病、 μ 链病);成血管细胞瘤;下咽癌;炎症性肌纤维母细胞肿瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如也称为韦尔姆斯氏瘤(Wilms' tumor)的肾胚细胞瘤、肾细胞癌);肝癌(例如肝细胞癌(HCC)、恶性肝癌);肺癌(例如支气管癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如全身性肥大细胞增多症);肌肉癌;骨髓发育不良综合症(MDS);间皮瘤;骨髓增生性病征(MPD)(例如真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、也称为骨髓纤维化(MF)的原因不明性骨髓细胞化生(AMM)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病

(CML)、慢性嗜中性白血病(CNL)、嗜酸性粒细胞增多综合症(HES));神经母细胞瘤;神经纤维瘤(例如1型或2型神经纤维瘤(NF)、许旺细胞瘤病(schwannomatosis));神经内分泌癌(例如胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌);骨肉瘤(例如骨癌);卵巢癌(例如囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰脏癌(例如胰脏腺癌、导管内乳头状粘液性肿瘤(IPMN)、胰岛细胞瘤);阴茎癌(例如阴茎和阴囊的佩吉特氏病);松果体瘤;原始神经外胚层瘤(PNT);浆细胞瘤;副肿瘤综合症;上皮内赘瘤;前列腺癌(例如前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;唾液腺癌;皮肤癌(例如鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC));小肠癌(small bowel cancer,例如阑尾癌);软组织肉瘤(例如恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、脂肪瘤、恶性外周神经鞘膜瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤);皮脂腺癌;小肠癌(small intestine cancer);汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌(例如精原细胞瘤、睾丸胚胎癌);甲状腺癌(例如甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌(PTC)、甲状腺髓样癌);尿道癌;阴道癌;和外阴癌(例如外阴的佩吉特氏病)。

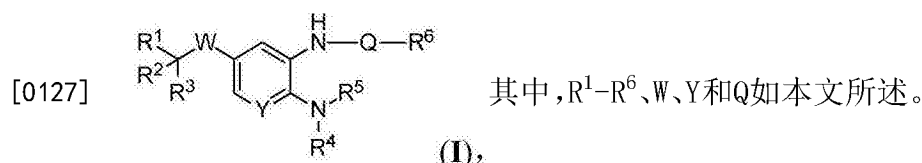
具体实施方式

[0123] 本公开提供吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂,例如式(I)的化合物。本文所述的化合物通过抑制IDO和抑制色氨酸分解代谢导致犬尿氨酸水平降低,可用于治疗和/或预防增殖性疾病(例如癌症)。本文所述的示例性IDO抑制化合物成功地表现出体外效力和体内功效。此外,与本领域已知的其他IDO抑制剂,例如INCB-24360及在W02014150677和W02014150646中公开的其他化合物相比,这些化合物显示出更好的效力和/或更低的人肝细胞清除率。本公开还提供了药物组合物,试剂盒,使用本文所述的IDO抑制剂治疗增殖性疾病(如癌症)的方法。

[0124] IDO抑制化合物

[0125] 本公开的一个方面涉及如本文所述的IDO抑制化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。这些化合物可用于治疗和/或预防受试者的增殖性疾病。

[0126] 在某些实施方案中,本文所述的化合物是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药:



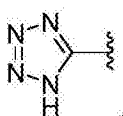
[0128] 式(I)包括将取代基R¹、R²和R³与含Y的芳环连接的连接基W。在一些实施方案中,W可以是-O-。在一些实施例中,W可以是-S-。在一些实施方案中,W可以是键。

[0129] 此外,式(I)包括将取代基R⁶与连接到含Y的芳环的-NH-连接基连接的连接基Q。在一些实施方案中,Q可以是-C(=O)NH-。在一些实施方案中,Q可以是键。在一些实施方案中,



[0130] 在式(I)中,Y在芳环中。在一些实施方案中,Y是 $-CR^8=$,其中 R^8 如其中所定义。在一些实施方案中, R^8 可以是氢。在一些实施方案中, R^8 可以是卤素(例如F、Cl、Br或I)。在一些实施方案中, R^8 可以是 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^8 可以是 $-OH$ 。在一些实施方案中, R^8 可以是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基或丁基)。在一些实施方案中, R^8 可以是取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基(例如取代或未取代的甲氧基或乙氧基)。在一个实例中,Y可以是 $-CH=$ 。

[0131] 在一些实施方案中,式(I)中的 R^1 可以是 $-C(=O)OH$ 。在一些实施方案中, R^1 可以是取代或未取代的杂环基(例如,取代或未取代的3至9元单环杂环基,其在杂环体系中包含0个,1个或2个双键,其中在杂环体系中的1个,2个,3个或4个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^1 可为取代或未取代的杂芳基(例如,取代或未取代的5至6元单环杂芳基,其中在所述杂芳环体系中的1个,2个,3个或4个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^1 是取代或未取代的5元杂芳基。在某些实施方案中, R^1 是取代或未取代的6元杂芳基。在

一些实施方案中, R^1 可以是下式: 在一些实施方案中, R^1 可以是 $-NHSO_2R^9$ 或 $-C(=O)$

$NHSO_2R^9$,其中 R^9 如本文所定义。在一些实施方案中, R^9 可以是氢。在一些实施方案中, R^9 可以是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基或丁基)。在一些实施方案中, R^9 可以是取代或未取代的 C_2-C_6 烯基。

[0132] 在一些实施方案中, R^1 可以是 $-C(=O)NHC(=O)OR^{10}$ 或 $-SO_2NHC(=O)R^{10}$,其中 R^{10} 如本文所定义。在一些实施方案中, R^{10} 可以是氢。在一些实施方案中, R^{10} 可以是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基或丁基)。在一些实施方案中, R^{10} 可以是取代或未取代的 C_2-C_6 烯基。

[0133] 在一些实施方案中, R^1 为 $-C(=O)OR^{10}$,其中 R^{10} 如本文所定义。例如, R^1 可以是任选取代的 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基。

[0134] 在一些实施方案中,式(I)中的 R^2 和/或 R^3 可以是氢。在一些实施方案中, R^2 和/或 R^3 可以是卤素(例如F、Cl、Br或I)。在一些实施方案中, R^2 和/或 R^3 可以是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如,取代或未取代的,甲基、乙基、丙基或丁基)。在一些实施方案中, R^2 和/或 R^3 可以是取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基(例如取代或未取代的甲氧基或乙氧基)。

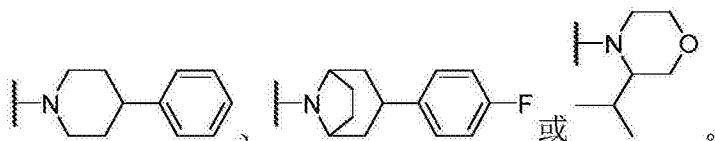
[0135] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可以连接形成取代或未取代的单环或双环3至8元碳环。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可以连接形成取代或未取代的单环或双环3至6元碳环(例如取代或未取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可以连接形成取代或未取代的环丙基环。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可以连接形成未取代的环丙基环。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可以连接形成取代或未取代的环丁基环。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可以连接形成未取代的环丁基环。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可以连接形成取代的环丁基

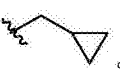
环。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可以连接形成下式的取代的环丁基环: 在一些实施方

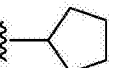
案中, R^2 和 R^3 可以连接形成取代或未取代的环戊基环。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可以连接形成未取代的环戊基环。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可以连接形成取代或未取代的单环或双

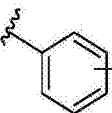


[0141] 在一些实施方案中, R^4 和 R^5 可以与它们所连接的N连接在一起以形成任选取代的单环或双环杂环基。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 可以与它们所连接的N连接在一起以形成任选取代的5至7元杂环基。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 可以与它们连接的N连接在一起以形成任选取代的6元杂环基。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 可以与它们所连接的N连接在一起以形成含有1个或2个独立地选自N、S和O的杂原子的任选取代的6元杂环基。在某些实施方案中, R^4 和 R^5 可以与它们所连接的N连接在一起形成任选取代的哌啶。在某些实施方案中, R^4 和 R^5 可以与它们所连接的N连接在一起以形成任选取代的吗啉。例如, 在某些实施方案中, R^4 和 R^5 可以与它们所连接的N连接在一起以形成以下之一:

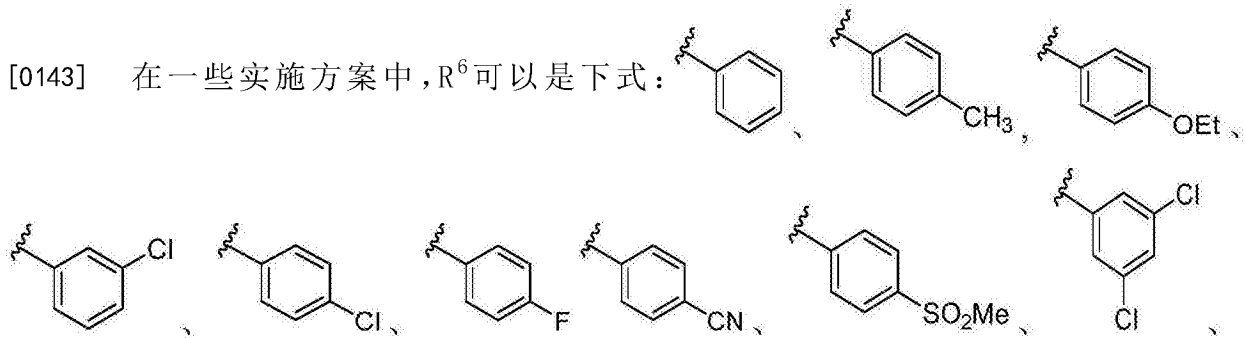


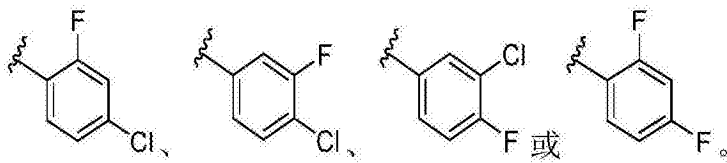
[0142] 在一些实施方案中, 式(I)中的 R^6 可以是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如取代或未取代的, 甲基、乙基、丙基或丁基)。在一些实施方案中, R^6 可以是异丙基。在一些实施方案中, R^6 可以是取代的甲基。在一些实施方案中, R^6 可以是 。在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基(例如, 取代或未取代的, 环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。

在一些实施方案中, R^6 可以是 。在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的苯甲酰基。在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的 C_2-C_6 烯基。在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的 C_2-C_6 炔基。在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的 C_5-C_8 环烯基。在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的芳基(例如苯基或苄基)。

在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的苄基。在一些实施方案中, R^6 可以是下式:  其中 R^{6A} 可以

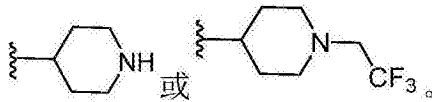
是氢、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、卤素、-CN、-OR^{6a}或取代或未取代的磺酰基, 其中 R^{6a} 可以是氢或者取代或未取代的 C_1-C_6 烷基; 并且k可以是0, 1或2。在一些实施方案中, R^{6a} 可以是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基、丙基或丁基)。在一些实施方案中, R^{6A} 可以是卤素(例如F、Cl、Br或I)。在一些实施方案中, R^{6a} 可以是-CN。在一些实施方案中, k可以是0。在一些实施方案中, k可以是1。在一些实施方案中, k可以是2。





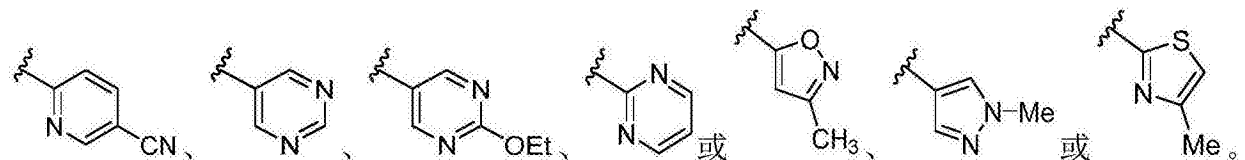
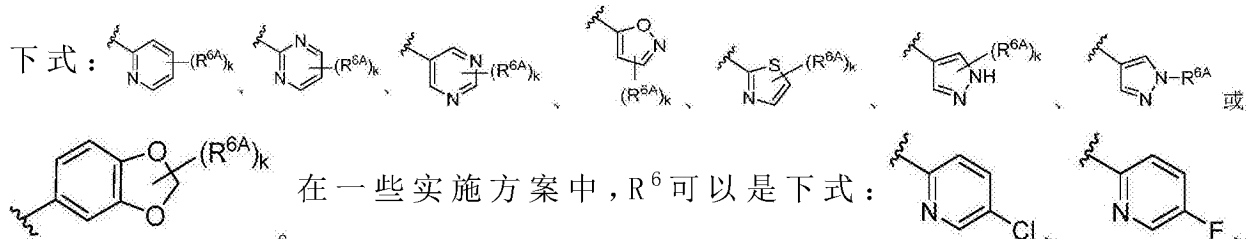
在一些实施方案中, R^6 可以是取代或

未取代的4至7元(例如4,5,6或7)单环杂环基,其在杂环体系中包含0个,1个或2个双键,其中杂环体系中的1个,2个,或3个原子独立地为氮、氧或硫。在一些实施方案中, R^6 可以是

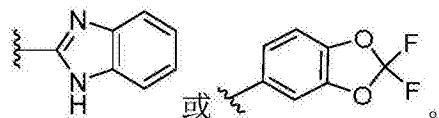


在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的7至10元双环

杂环基,其在杂环体系中包含0个,1个或2个双键,其中杂环体系中的1个,2个或3个原子独立地为氮、氧或硫。在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的5至6元单环杂芳基,其中杂芳环体系中的1个,2个,3个或4个原子独立地为氮、氧或硫。在一些实施方案中, R^6 可以是

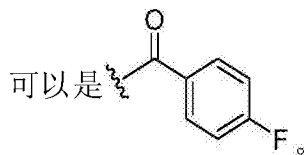


在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的8至10元双环杂芳基,其中杂芳环体系中的1个,2个,3个或4个原子独立地为氮、氧或硫。在一些实施方案中, R^6 可以是下式:



在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基

(例如取代或未取代的甲氧基或乙氧基)。在一些实施方案中, R^6 可以是取代或未取代的芳氧基。在一些实施方案中, R^6 可以是 $-C(=O)R^7$, 其中 R^7 如本文所定义。在一些实施方案中, R^6



[0144] 在一些实施方案中,式(I)化合物可以为下式之一的化合物:式(II)、式(III)、式(IV)、式(V),或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0145] 在一些实施方案中,式(II)化合物可是式1-30、59、62-67、83、85、90的化合物,本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0146] 在一些实施方案中,式(III)化合物可以是式31-35的化合物,本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同

位素标记的衍生物或前药。

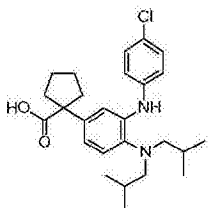
[0147] 在一些实施方案中,式(IV)化合物可以是式36-46的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0148] 在一些实施方案中,式(V)的化合物可以是本文所述的化合物47-58、60-61、68-82、84、86-89、91-125和126-128,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

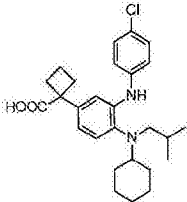
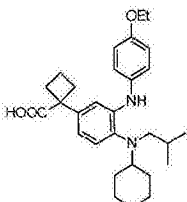
[0149] 如本文所述的示例性IDO抑制化合物及其表征在下表1中提供:

[0150] 表1. 式(I)化合物的表征

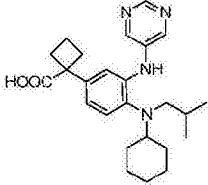
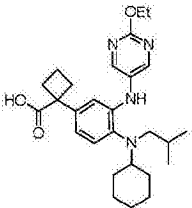
[0151]

化合物编号	结构	[M+H] ⁺	¹ H-NMR
51		443.3	H-NMR (400MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.35 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 3H), 6.90 (dd, <i>J</i> =2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.57-2.55 (m, 6H), 1.79-1.62 (m, 8H), 0.86 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 12H).

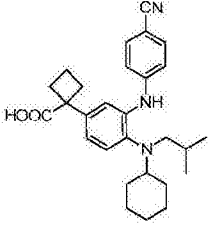
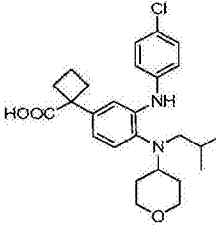
[0152]

52		455.2	<p>HNMR: (400MHz, DMSO d₆, ppm): δ 11.80 (brs, 1H), 6.78 (d, <i>J</i>=8.8Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 1H), 6.60-6.59 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.32 (dd, <i>J</i>₁=8.0Hz, <i>J</i>₂=2.0Hz, 1H), 2.30 (d, <i>J</i>=6.8Hz, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i>=11.6Hz, 2H), 1.17-1.16 (m, 2H), 0.98 (s, 1H), 0.89-0.77 (m, 3H), 0.50-0.49 (m, 3H), 0.34 (d, <i>J</i>=6.8Hz, 6H).</p>
53		465.3	<p>HNMR: (400MHz, DMSO d₆, ppm): δ 7.06 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i>=8.8Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i>=1.6Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i>=8.8Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i>₁=8.0Hz, <i>J</i>₂=1.6Hz, 1H), 3.95 (q, <i>J</i>=7.2Hz, 2H), 2.74 (d, <i>J</i>=4.8Hz, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.47 (s, 1H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.27 (t, <i>J</i>=7.2Hz, 3H), 1.19 (s, 1H), 1.07-0.95 (m, 3H), 0.78 (d, <i>J</i>=6.8Hz, 6H).</p>

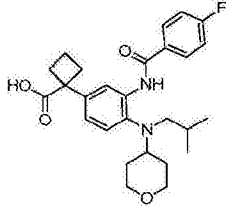
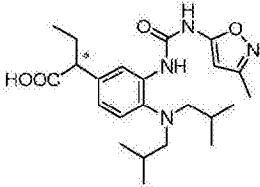
[0153]

54		423.1 HNMR: (400MHz, DMSO d_6 , ppm): δ 12.30 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.66-2.57 (m, 3H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.41-1.40 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.27-1.20 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 3H), 0.78 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).
55		467.2 HNMR: (400MHz, DMSO d_6 , ppm): δ 8.37 (s, 2H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 3H), 2.32-2.27 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 4H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.47-1.46 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 6H), 1.07-0.95 (m, 3H), 0.78 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

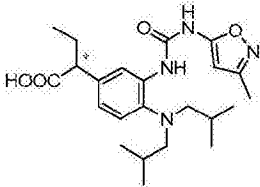
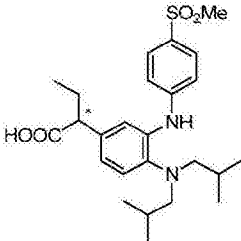
[0154]

56		446.2 HNMR: (400MHz, DMSO d_6 , ppm): δ 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 3H), 2.72 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.66-2.54 (m, 3H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.58 (t, $J=12$ Hz, 4H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H), 0.93-0.91 (m, 1H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.77 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).
57		457.1 HNMR: (400MHz, DMSO d_6 , ppm): δ 12.26 (brs, 1H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 3H), 6.77 (dd, $J=8.0$ Hz, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.05 (t, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.81-2.73 (m, 3H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 1H), 0.78 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

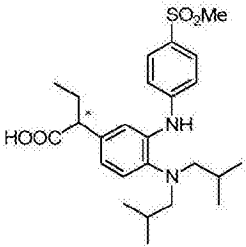
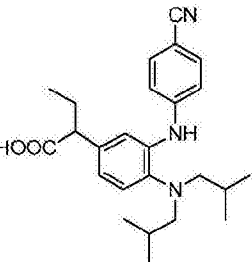
[0155]

58		469.1	<p>HNMR: (400MHz, DMSO d_6, ppm): δ 12.33 (brs, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=8.8$ Hz, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 3H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 1H), 0.77 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).</p>
59A		431.3	<p>手性 HPLC [柱: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 5% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 10.98 min. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3, ppm) δ 8.54 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.09 (s, 1H), 3.51 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 2.61 (d, $J = 6$ Hz, 4 H), 2.19-2.10 (m, 2 H), 1.89-1.80 (m, 2 H), 1.73 (s, 2 H), 0.96-0.91 (m, 15 H).</p>

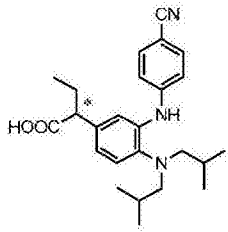
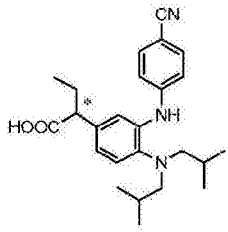
[0156]

59B		<p>431.3</p> <p>手性 HPLC [柱: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 5% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 13.14 min.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.54 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.09 (s, 1H), 3.51 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 2.61 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 4 H), 2.19-2.10 (m, 2 H), 1.89-1.80 (m, 2 H), 1.73 (s, 2 H), 0.96-0.89 (m, 15 H)</p>
60A		<p>461.2</p> <p>手性 HPLC [柱: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/EtOH; 梯度: 20% EtOH; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 3.24 min.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.79 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.23-7.10 (m, 3H), 7.02-6.85 (m, 1H), 3.46 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.86-2.37 (m, 3H), 2.21-2.00 (m, 1H), 1.93-1.51 (m, 3H), 1.03-0.51 (m, 16H).</p>

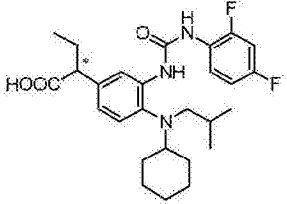
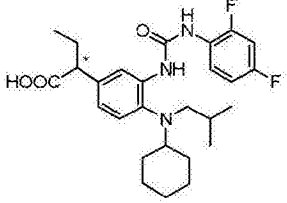
[0157]

<p>60B</p>		<p>461.2</p> <p>手性 HPLC [柱: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/EtOH; 梯度: 20% EtOH; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 3.69 min.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.79 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.23-7.10 (m, 3H), 7.02-6.85 (m, 1H), 3.45 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.86-2.40 (m, 3H), 2.21-2.00 (m, 1H), 1.93-1.56 (m, 3H), 1.03-0.57 (m, 16H).</p>
<p>61</p>		<p>408.4</p> <p>¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm) δ 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 3H), 3.33 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 3H), 0.84-0.75 (m, 15H).</p>

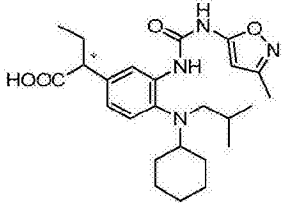
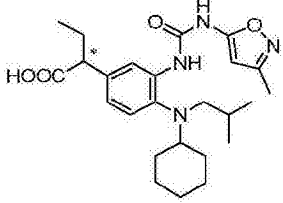
[0158]

61A		408.4	<p>手性 HPLC [柱: IA-3, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 20% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 3.30 min.</p> <p>H-NMR (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.53 – 7.42 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.68 – 2.45 (m, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 4H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 – 0.86 (m, 12H).</p>
61B		408.4	<p>手性 HPLC [柱: IA-3, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 20% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 2.81 min.</p> <p>H-NMR (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (dd, $J = 8.1$, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.68 – 2.45 (m, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 4H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 – 0.86 (m, 12H).</p>

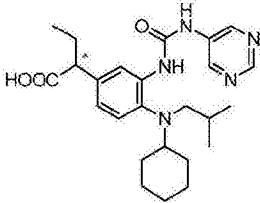
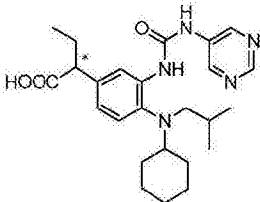
[0159]

<p>62A</p>		<p>488.3</p> <p>手性 HPLC [柱: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/EtOH; 梯度: 30% EtOH; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 2.73 min.</p> <p>¹HNMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 12.18 (brs, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.91-7.85 (m, 2 H), 7.34-7.26 (m, 1 H), 7.14-7.02 (m, 2 H), 6.87 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 3.31-3.27 (m, 1 H), 2.87-2.75 (m, 2 H), 2.54-2.43 (m, 1 H), 1.97-1.86 (m, 3 H), 1.70-1.57 (m, 3 H), 1.53-1.50 (m, <i>J</i> = 9, 1 H), 1.34-0.97 (m, 6 H), 0.86-0.80 (m, 9 H).</p>
<p>62B</p>		<p>488.3</p> <p>手性 HPLC [柱: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/EtOH; 梯度: 30% EtOH; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 3.17 min.</p> <p>¹HNMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 9.36 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.94-7.85 (m, 2 H), 7.34-7.27 (m, 1 H), 7.14-7.05 (m, 2 H), 6.88(d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 3.33-3.28 (m, 1 H), 2.77-2.76 (m, 2 H), 2.54-2.50 (m, 1 H), 1.95-1.86 (m, 3 H), 1.70-1.49 (m, 4 H), 1.34-1.03(m, 6 H), 0.86-0.80 (m, 9 H).</p>

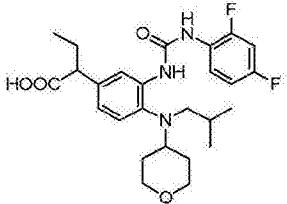
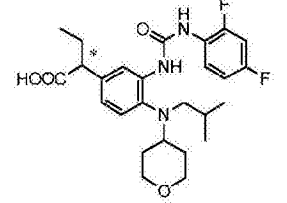
[0160]

63A		<p>手性 HPLC [柱: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/EtOH; 梯度: 10% EtOH; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 2.98 min.</p> <p>¹HNMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 11.25 (brs, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 3.35-3.30 (m, 1 H), 2.78-2.73 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.98-1.89 (m, 3 H), 1.71-1.58 (m, 3 H), 1.53-1.50 (m, 1 H), 1.31-0.98 (m, 6 H), 0.91-0.80 (m, 9 H).</p>
63B		<p>手性 HPLC [柱: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/EtOH; 梯度: 10% EtOH; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 3.39 min.</p> <p>¹HNMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 11.26 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 3.35-3.30 (m, 1 H), 2.78-2.73 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.98-1.89 (m, 3 H), 1.71-1.58 (m, 3 H), 1.54-1.50 (m, 1 H), 1.32-1.00 (m, 6 H), 0.86-0.80 (m, 9 H).</p>

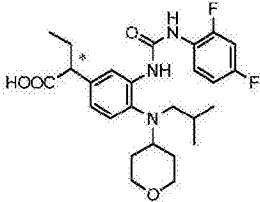
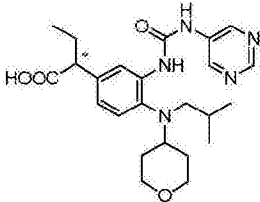
[0161]

64A		<p>手性 HPLC [柱: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 30% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 2.16 min.</p> <p>¹HNMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.96 (s, 1 H), 8.93 (s, 2 H), 8.82 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.91-6.89 (m, 1 H), 3.36-3.31 (m, 1 H), 2.81-2.73 (s, 2 H), 2.60-2.51 (m, 1 H), 1.99-1.92 (m, 3 H), 1.71-1.50 (m, 4 H), 1.34-1.01 (m, 6 H), 0.86-0.67 (m, 9 H).</p>
64B		<p>手性 HPLC [柱: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 30% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 2.68 min.</p> <p>¹HNMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 12.26 (brs, 1 H), 9.95 (s, 1 H), 8.93 (s, 2 H), 8.82 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.03 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 6.92-6.89 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 2 H), 2.96-2.73 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 1 H), 2.01-1.92 (m, 3 H), 1.71-1.50(m, 4 H), 1.34-0.92 (m, 6 H), 0.87-0.68 (m, 9 H).</p>

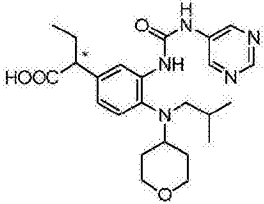
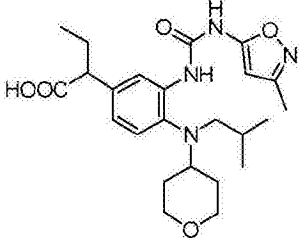
[0162]

65		490.4	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm) δ 8.06 (m, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.24 - 6.98 (m, 4H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.54 - 3.38(m, 3H), 2.88 - 2.84 (m, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 5H), 1.47 - 1.39 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 9H).
65A		490.4	<p>手性 HPLC [柱: AD-3, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 10% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 11.59 min.</p> <p>H-NMR (300MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.02 (s,1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 3H), 3.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.68-3.31 (m, 2H), 2.99-2.69 (m, 3H), 2.30-1.95 (m, 1H), 1.93-1.50 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 2H), 1.15-0.70 (m, 9H).</p>

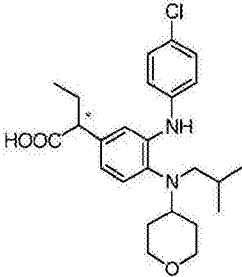
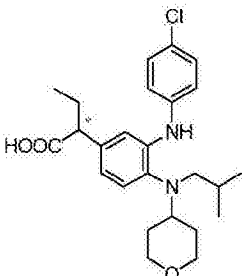
[0163]

<p>65B</p>		<p>490.4</p> <p>手性 HPLC [柱: AD-3, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 10% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 13.85 min.</p> <p>¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.02 (s,1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 3H), 3.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.58-3.31 (m, 2H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.28-1.95 (m, 1H), 1.93-1.50 (m, 5H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 1H), 1.10-0.75 (m, 9H).</p>
<p>66A</p>		<p>456.2</p> <p>手性 HPLC [柱: IC, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 10% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 23.48 min.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.99 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 3H), 3.07-2.85 (m, 3H), 2.01-2.03 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 1H), 0.96-0.86 (m, 9H).</p>

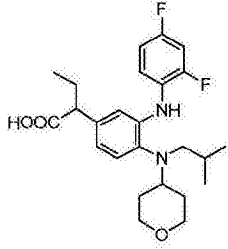
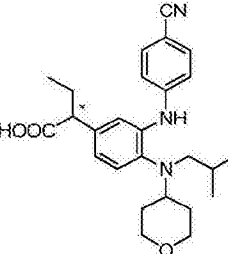
[0164]

66B		<p>手性 HPLC [柱: IC, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 10% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 18.91 min.</p> <p>^1HNMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 3H), 3.07-2.85 (m, 3H), 2.01-2.03 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 1H), 0.96-0.86 (m, 9H).</p>
67		<p>^1HNMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.17 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.94 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 3H), 2.86 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 3H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).</p>

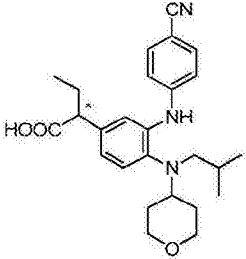
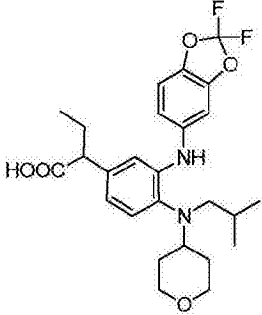
[0165]

68A		<p>手性 HPLC [柱: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 5% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 6.12 min.</p> <p>^1HNMR: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) : δ 7.33-7.07 (m, 7 H), 6.81-6.79 (m, 1 H), 3.81-3.79 (m, 2 H), 3.35-3.30 (m, 1 H), 3.14-3.10 (m, 2 H), 2.96-2.74 (m, 3 H), 1.95-1.86 (m, 1 H), 1.66-1.32 (m, 5 H), 0.86-0.80 (m, 9 H).</p>
68B		<p>手性 HPLC [柱: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/IPA; 梯度: 5% IPA; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 6.40 min.</p> <p>^1HNMR: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) : δ 7.33-7.07 (m, 7 H), 6.82-6.79 (m, 1 H), 3.81-3.78 (m, 2 H), 3.35-3.30 (m, 1 H), 3.14-3.06 (m, 2 H), 2.96-2.73 (m, 3 H), 1.95-1.86 (m, 1 H), 1.66-1.23 (m, 5 H), 0.86-0.80 (m, 9 H).</p>

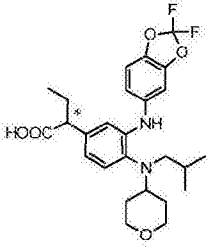
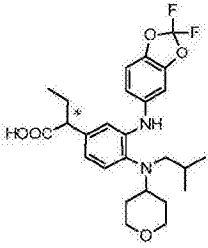
[0166]

69		447.2	¹ HNMR: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) : δ 7.43-7.29 (m, 2 H), 7.20-7.17 (m, 2 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 3.83-3.76 (m, 2 H), 3.45-3.12 (m, 4 H), 2.93-2.79 (m, 3 H), 1.94-1.82 (m, 1 H), 1.67-1.32 (m, 5 H), 0.89-0.73 (m, 9 H).
70A		436.2	手性 HPLC [柱: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/EtOH; 梯 度: 10% EtOH; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 5.61 min. ¹ HNMR: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) : 87.76 (s, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.30-7.13 (m, 2 H), 7.08-6.90 (m, 3 H), 3.78-3.76 (m, 2 H), 3.40-3.35 (m, 1 H), 3.04-2.91 (m, 2 H), 2.77-2.69 (m, 2 H), 1.97-1.86 (m, 1 H), 1.69-1.31 (m, 7 H), 0.84-0.79 (m, 9 H).

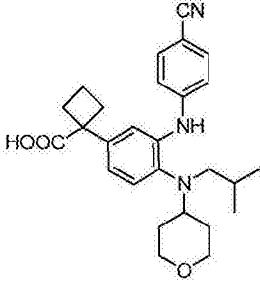
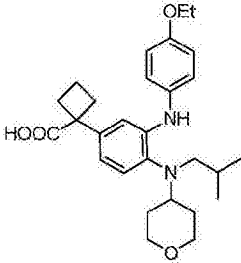
[0167]

70B		436.2	<p>手性 HPLC [柱: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/EtOH; 梯度: 10% EtOH; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 6.10 min.</p> <p>^1HNMR: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) : δ 7.76 (s, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.30-7.12 (m, 2 H), 7.04-6.90 (m, 3 H), 3.78 (m, 2 H), 3.40-3.35 (m, 1 H), 3.04-2.91 (m, 2 H), 2.77-2.69 (m, 2 H), 1.97-1.86 (m, 1 H), 1.69-1.31 (m, 7 H), 0.84-0.79 (m, 9 H).</p>
71		491.2	<p>^1HNMR(300 MHz, CD$_3$OD, ppm) δ 7.22-7.19 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 2H), 3.92 (dd, $J = 3.9$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.40 – 3.25 (m, 3H), 2.95 – 2.86 (m, 3H), 2.11 – 1.95 (m, 1H), 1.81 -1.41 (m, 6H), 0.95 – 0.88 (m, 9H).</p>

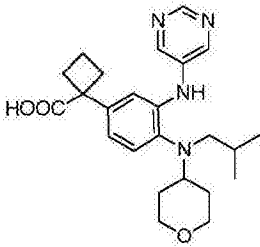
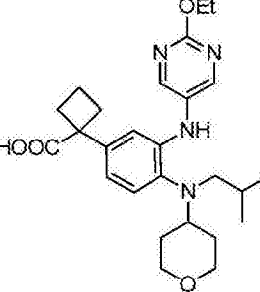
[0168]

71A		491.2	<p>手性 HPLC [柱:YMC-SB, 150 mm, 4.6 mm, 1 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/EtOH; 梯度: 5% EtOH; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 6.29 min.</p> <p>H-NMR (300MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.17-7.15 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.86-6.78 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 3H), 2.90-2.86 (m, 1 H), 2.83 (d, J = 3.9 Hz, 2 H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 5 H), 1.48-1.40 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 9H).</p>
71B		491.2	<p>手性 HPLC [柱:YMC-SB, 150 mm, 4.6 mm, 1 mL/min, 流动相: 己烷 (0.1% TFA)/EtOH; 梯度: 5% EtOH; 检测器: 254 nm], 保留时间 = 6.78 min.</p> <p>H-NMR (300MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.19-7.16 (m, 2 H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.87-6.80 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 3H), 2.90-2.86 (m, 1 H), 2.83 (d, J = 3.9 Hz, 2 H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 5 H), 1.47-1.40 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 9H).</p>

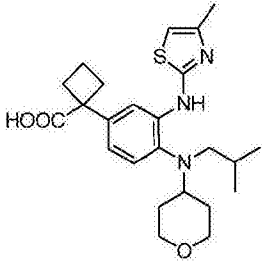
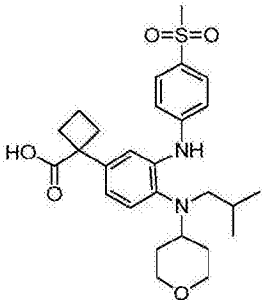
[0169]

72		448.2 ¹ HNMR: (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =2.0Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 6.94 (dd, <i>J</i> ₁ =8.4Hz, <i>J</i> ₂ =2.0Hz, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> =11.2Hz, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.72 (d, <i>J</i> =6.8Hz, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.49 (s, 4H), 1.37-1.30 (m, 1H), 0.75 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 6H).
73		467.2 ¹ HNMR: (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.17 (brs, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.89-6.88 (m, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.62 (dd, <i>J</i> ₁ =8.0 Hz, <i>J</i> ₂ =2.0 Hz, 1H), 3.95 (q, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 3H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 3H), 0.80 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6H).

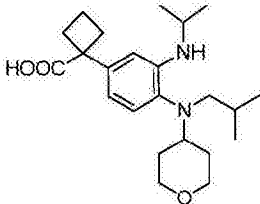
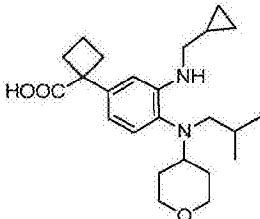
[0170]

74		<p>¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i>=1.2 Hz, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 1H), 0.78 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 6H).</p>
75		<p>¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.22 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.13 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 1H), 4.27 (q, <i>J</i>=7.2Hz, 2H), 3.79 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 2H), 3.14 (t, <i>J</i>=11.6Hz, 2H), 2.84 (t, <i>J</i>=11.2Hz, 1H), 2.75 (d, <i>J</i>=6.0Hz, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 1H), 1.29 (t, <i>J</i>=7.2Hz, 3H), 0.79 (d, <i>J</i>=6.4Hz, 6H).</p>

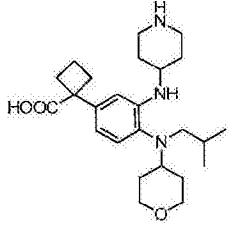
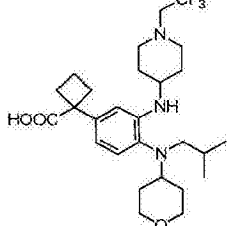
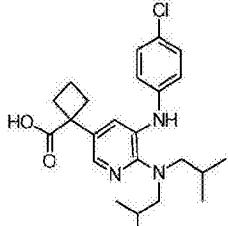
[0171]

76		444.2 ¹ HNMR: (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.28 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> ₁ =8.4 Hz, <i>J</i> ₂ =2.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.14 (t, <i>J</i> =11.2 Hz, 2H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.95-1.74 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 1H), 0.79 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 6H).
77		501.3 ¹ HNMR: (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.31 (brs, 1H), 7.67-7.63 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 6.92 (dd, <i>J</i> ₁ =8.4Hz, <i>J</i> ₂ =1.6Hz, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> =10.8Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.98 (t, <i>J</i> =10.0Hz, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> =6.8Hz, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 4H), 1.39-1.30 (m, 1H), 0.77 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 6H).

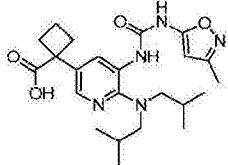
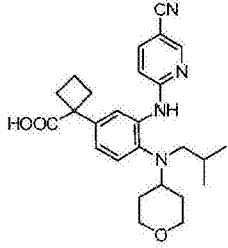
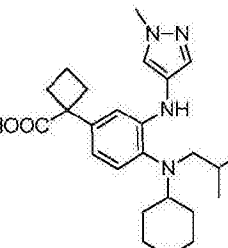
[0172]

79		389.3	¹ HNMR: (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 7.02 (d, <i>J</i> =7.6Hz, 1H), 6.57-6.55 (m, 2H), 3.91(dd, <i>J</i> ₁ =11.2 Hz, <i>J</i> ₂ =3.2Hz, 2H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.32-3.26(m, 1H), 3.26-3.21(m, 1H), 2.96 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 3H), 2.58-2.42 (m, 3H), 1.96-1.37 (m, 7H), 1.21(dd, <i>J</i> ₁ =36.0Hz, <i>J</i> ₂ =6.4Hz, 6H), 0.83(dd, <i>J</i> ₁ =32.8Hz, <i>J</i> ₂ =6.4Hz, 6H).
80		401.2	¹ HNMR: (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 7.02 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 6.59-6.57 (m, 2H), 3.92(d, <i>J</i> =11.2 Hz, 2H), 3.36-3.23 (m, 2H), 3.08-2.98(m, 2H), 2.84-2.71 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.42-1.38 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 1H), 0.83(dd, <i>J</i> ₁ =29.6Hz, <i>J</i> ₂ =6.4Hz, 6H), 0.51(dd, <i>J</i> ₁ =8.0Hz, <i>J</i> ₂ =1.2Hz, 2H), 0.23-0.20 (m, 2H).

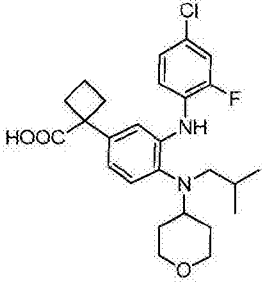
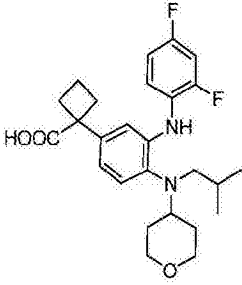
[0173]

81		430.3 ¹ HNMR: (400MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.10 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.66-6.62 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.38-3.30(m, 2H), 3.21-3.12(m, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 3H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.01-1.40 (m, 9H), 0.88 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 3H), 0.80 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 3H).
82		512.3 ¹ HNMR: (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.15 (brs, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 6.44-6.41 (m, 2H), 4.84 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.18-3.11(m, 4H), 2.90-2.82 (m, 3H), 2.66-2.61 (m, 3H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.87-1.59 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 3H), 1.27-1.20 (m, 2H), 0.80 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 3H), 0.74 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 3H).
84		430.2 ¹ HNMR: (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.36 (brs, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =2.0 Hz,1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =2.0 Hz,1H), 7.14 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 3.02 (d, <i>J</i> =7.2Hz, 4H), 2.63-2.56 (m 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H),1.80-1.64 (m, 3H), 0.70 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 12H).

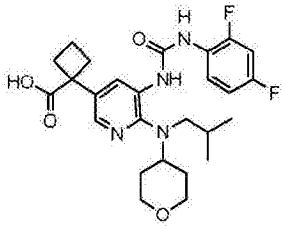
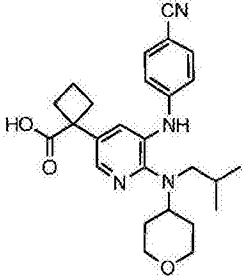
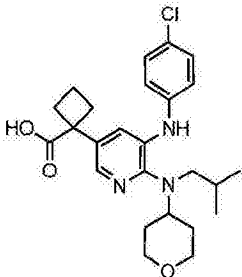
[0174]

85		444.3 ¹ HNMR: (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.28 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 4H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.43-2.36(m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 2H), 0.83 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 12H).
86		449.3 ¹ HNMR: (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.30 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.97(d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.87(dd, <i>J</i> ₁ =8.4 Hz, <i>J</i> ₂ =2.0 Hz, 1H), 7.21(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.09-3.04 (m 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.76(d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 1H), 0.77 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6H).
87		427.3 ¹ HNMR: (400MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 6.67(dd, <i>J</i> ₁ =8.0 Hz, <i>J</i> ₂ =2.0 Hz, 1H), 3.90(d, <i>J</i> =11.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.34-3.31 (m, 2H), 2.86-2.67 (m, 5H), 2.43-2.36 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.82-1.42 (m, 6H), 0.85 (s, 6H).

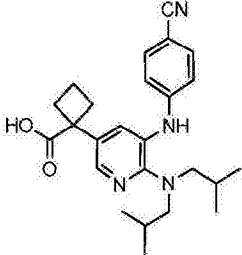
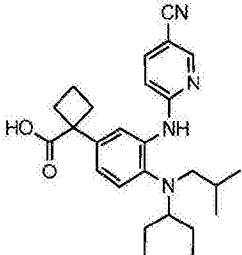
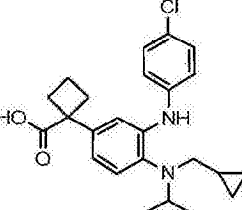
[0175]

88		475.3 ¹ HNMR: (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 7.44 (d, <i>J</i> =10.8Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> ₁ =8.0Hz, <i>J</i> ₂ =1.6Hz, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> =11.6Hz, 2H), 2.81-2.76 (m, 3H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 1H), 0.78 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 6H).
89		459.3 ¹ HNMR: (400MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.40-7.34 (m, 1H), 7.18(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> =2.0Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> ₁ =8.0Hz, <i>J</i> ₂ =1.6Hz, 1H), 3.88 (dd, <i>J</i> ₁ =11.2Hz, <i>J</i> ₂ =3.6Hz, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 3H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 1H), 0.85 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 6H).

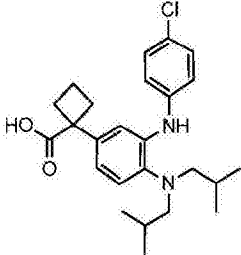
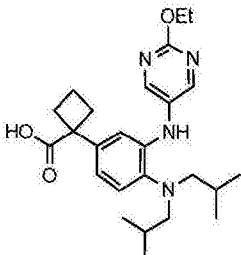
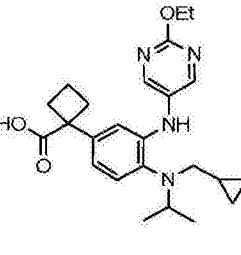
[0176]

90		503.3	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.48 (s, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 3.79 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.21-2.19(m, 2H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 5H), 1.27-1.24 (m, 1H), 0.76 (d, <i>J</i>=7.2 Hz, 6H).</p>
91		449.3	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.00-7.97 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.78 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 3.74 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 3.10-2.90 (m, 5H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.29-2.23(m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.56-1.34 (m, 5H), 0.74 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 6H).</p>
92		458.3	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.84 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 3H), 6.88 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 5H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.33-2.26(m, 2H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 3H), 0.76 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 6H).</p>

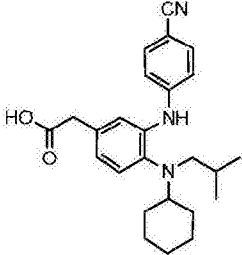
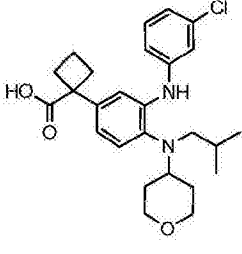
[0177]

93		421.3 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =2.0Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> =2.4Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 3.09 (d, <i>J</i> =6.8Hz, 4H), 2.65-2.58(m 2H), 2.37-2.30(m, 2H), 1.95-1.65 (m, 4H), 0.68(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 12H).
94		447.3 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.51 (s, 2H), 7.86(dd, <i>J</i> ₁ =8.8Hz, <i>J</i> ₂ =2.0Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 2.75 (d, <i>J</i> =6.8Hz, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> =11.6Hz, 2H), 1.60-1.59 (m, 2H), 1.42-1.40 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 3H), 0.93-0.90 (m, 3H), 0.77 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 6H).
95		413.3 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 7.39 (s, 1H), 7.22 -7.19 (m, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 7.06-7.05 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> ₁ =8.4Hz, <i>J</i> ₂ =2.0Hz, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> =6.8Hz, 6H), 0.69-0.59 (m, 1H), 0.26-0.22 (m, 2H), 0.02-0.01 (m, 2H).

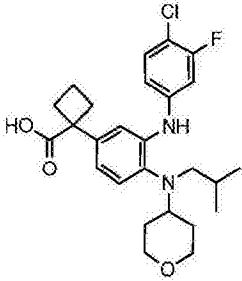
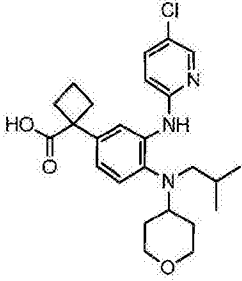
[0178]

96		429.3	<p>H-NMR (400MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.23-7.16 (m, 4H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.83 (dd, <i>J</i>₁=8.0Hz, <i>J</i>₂=2.0Hz, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.61 (d, <i>J</i>=7.2 Hz, 4H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 2H), 0.89 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 12H).</p>
97		441.3	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.33 (s, 2H), 7.13(d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i>=2.0Hz, 1H), 6.73 (dd, <i>J</i>₁=8.0 Hz, <i>J</i>₂=2.0 Hz, 1H), 4.25 (q, <i>J</i>=7.2Hz, 2H), 2.60-2.47 (m, 6H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.86-1.58 (m, 4H), 1.28 (t, <i>J</i>=7.2Hz, 3H), 0.80 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 12H).</p>
98		425.3	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.38 (s, 2H), 7.20 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i>=2.0Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i>₁=8.0Hz, <i>J</i>₂=2.0Hz, 1H), 4.37(q, <i>J</i>=7.2Hz, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.82 (d, <i>J</i>=6.8Hz, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.38 (t, <i>J</i>=7.2Hz, 3H), 1.02 (d, <i>J</i>=6.4Hz, 6H), 0.74-0.68 (m, 1H), 0.31-0.26 (m, 2H), 0.02-0.00 (m, 2H).</p>

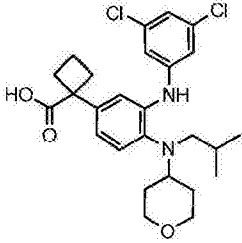
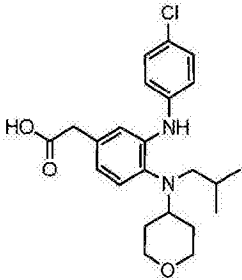
[0179]

99		406.3	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.57-7.52 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.89 (d, <i>J</i>=7.6Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.74-2.72 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.40-1.34 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 2H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.77 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 6H).</p>
100		457.3	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.23 (s, 1H), 7.18(t, <i>J</i>=8.0Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i>=8.4Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i>=1.6Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 2H), 3.76 (dd, <i>J</i>₁=11.2Hz, <i>J</i>₂=3.2Hz, 2H), 3.03 (t, <i>J</i>=11.2Hz, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.73 (d, <i>J</i>=6.4Hz, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 1H), 0.77 (d, <i>J</i>=6.8Hz, 6H).</p>

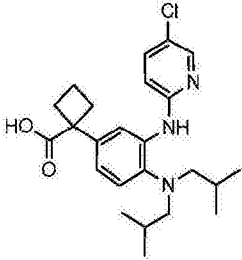
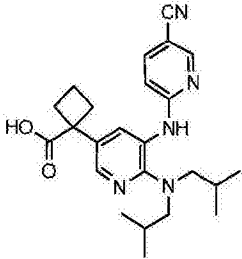
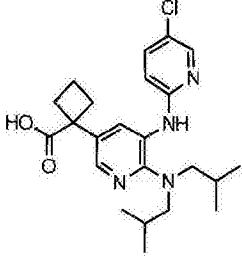
[0180]

101		<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.14(d, <i>J</i>=8.4Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i>=2.0Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i>₁=12.4Hz, <i>J</i>₂=2.4Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 3.76 (dd, <i>J</i>₁=10.8Hz, <i>J</i>₂=2.8Hz, 2H), 3.02 (t, <i>J</i>=6.4Hz, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.73 (d, <i>J</i>=6.4Hz, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 4H), 1.35-1.29 (m, 1H), 0.76 (d, <i>J</i>=6.4Hz, 6H).</p>
102		<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.18 (s, 1H), 8.15(d, <i>J</i>=2.8Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i>=2.0Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i>₁=8.8Hz, <i>J</i>₂=2.8Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i>=8.4Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i>=8.8Hz, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i>₁=8.0Hz, <i>J</i>₂=2.0Hz, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i>=10.8Hz, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.76 (d, <i>J</i>=6.8Hz, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 1H), 0.79 (d, <i>J</i>=6.4Hz, 6H).</p>

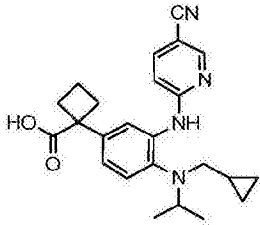
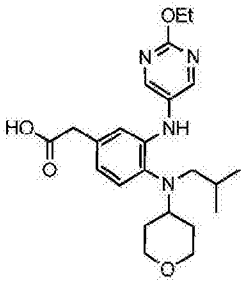
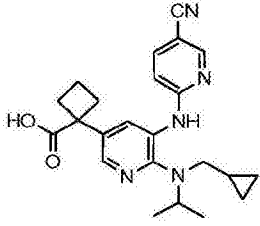
[0181]

103		491.2 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.31 (brs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =1.2Hz, 2H), 6.90 (dd, <i>J</i> =8.0 Hz, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.77(d, <i>J</i> =10.8 Hz, 2H), 3.05-2.99(m, 2H), 2.92-2.85(m, 1H), 2.72 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.67-2.61(m, 2H), 2.37-2.30(m, 2H), 1.91-1.84(m, 1H), 1.80-1.74(m, 1H), 1.56-1.47(m, 4H), 1.36-1.29(m, 1H), 0.76(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6H).
104		417.2 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.26 (brs, 1H), 7.24-7.20(m, 3H), 7.13-7.08(m, 4H), 6.73 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> =11.2 Hz, 2H), 2.81-2.74(m, 3H), 1.62-1.59(m, 2H), 1.51-1.43(m, 2H), 1.36-1.31(m, 1H), 0.78(d, <i>J</i> =6.0 Hz, 6H).

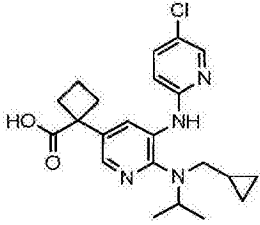
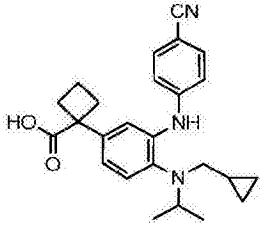
[0182]

105		<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.22 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i>=2.8Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i>=2.0Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i>₁=8.8Hz, <i>J</i>₂=2.8Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i>₁=8.0Hz, <i>J</i>₂=2.0Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i>=8.8Hz, 1H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.56 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 4H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.77-1.76 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 0.83 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 12H).</p>
106		<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i>=2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 3.09 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 4H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.38-2.31(m, 2H), 1.93-1.68 (m, 4H), 0.70 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 12H).</p>
107		<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i>=2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i>=2.8Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 3.02 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 4H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.39-2.32(m, 2H), 1.91-1.67 (m, 4H), 0.74 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 12H).</p>

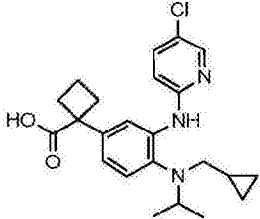
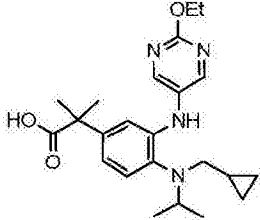
[0183]

108		405.3 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.90 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =2.4Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> ₁ =2.4Hz, <i>J</i> ₂ =8.4Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 6.94-6.92 (dd, <i>J</i> ₁ =2.0Hz, <i>J</i> ₂ =8.0Hz, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.75 (d, <i>J</i> =6.8Hz, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 6H), 0.63-0.59 (m, 1H), 0.26-0.21 (m, 2H), 0.03-0.00 (m, 2H).
109		429.3 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.41 (s, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.28 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 3.81-3.78(m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.14(t, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 2.83-2.76(m, 3H), 1.72-1.67(m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 4H), 0.79(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6H).
110		406.3 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 9.01 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 2.98 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 0.91 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 6H), 0.81-0.76 (m, 1H), 0.29-0.25 (m, 2H), 0.02-0.00 (m, 2H).

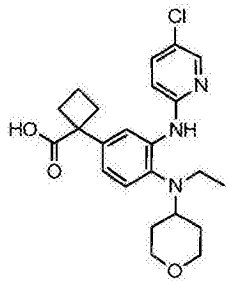
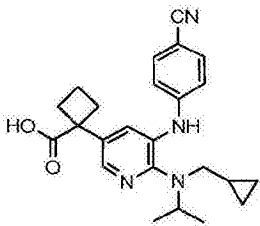
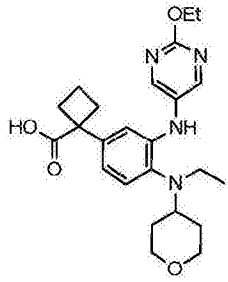
[0184]

111		415.2 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.48 (s, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> =2.0 Hz, 5.6 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> =2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 2.99 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 2H), 0.96 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6H), 0.76-0.71 (m, 1H), 0.27-0.22 (m, 2H), 0.03-0.00 (m, 2H).
112		404.3 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.01 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 0.85 (d, <i>J</i> =6.4Hz, 6H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.28-0.26 (m, 2H), 0.01-0.00 (m, 2H).

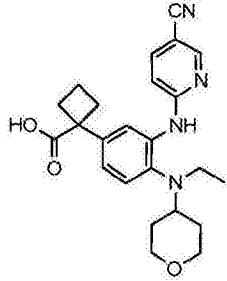
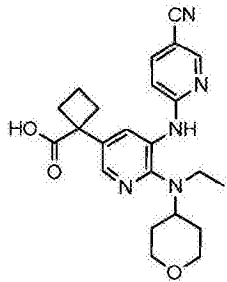
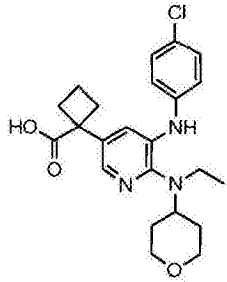
[0185]

113		414.2	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.41 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i>=2.4Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i>=2.0Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i>₁=2.4Hz, <i>J</i>₂=8.8Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i>=8.8Hz, 1H), 6.83-6.81 (dd, <i>J</i>₁=2.0Hz, <i>J</i>₂=8.0Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.75 (d, <i>J</i>=6.8Hz, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 0.94 (d, <i>J</i>=6.4Hz, 6H), 0.62-0.58 (m, 1H), 0.23-0.21 (m, 2H), 0.02-0.00 (m, 2H).</p>
114		413.3	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.32 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i>=8.4Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i>=2.0Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i>₁=2.0Hz, <i>J</i>₂=8.4Hz, 1H), 4.25 (q, <i>J</i>=7.2Hz, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i>=6.8Hz, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.28 (t, <i>J</i>=7.2Hz, 3H), 0.90 (d, <i>J</i>=6.4Hz, 6H), 0.69-0.64 (m, 1H), 0.27-0.23 (m, 2H), 0.02-0.01 (m, 2H).</p>

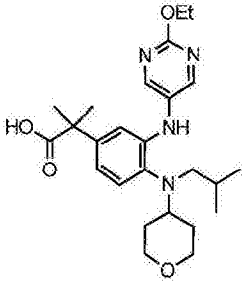
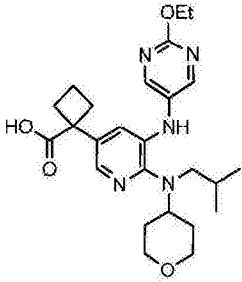
[0186]

115		430.2	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.62 (dd, <i>J</i>=8.8 Hz, <i>J</i>=2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.15 (t, <i>J</i>=11.2 Hz, 2H), 3.00-2.91 (m, 3H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 3H).</p>
116		405.2	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.76 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2H), 3.87-3.80 (m, 1H), 2.98 (d, <i>J</i>=6.0 Hz, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 2H), 0.94-0.85 (m, 1H), 0.81 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 6H), 0.35-0.33 (m, 2H), 0.05-0.03 (m, 2H).</p>
117		441.3	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.2 (brs, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 4.29-4.24 (m, 2H), 3.78 (d, <i>J</i>=11.2 Hz, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 3H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 1.87-1.62 (m, 4H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 3H), 0.83-0.80 (m, 3H).</p>

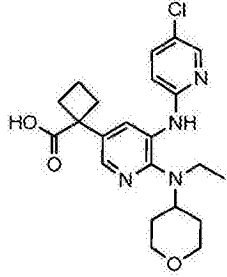
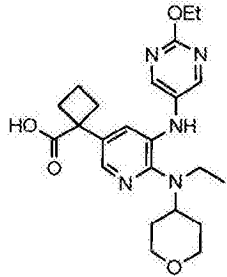
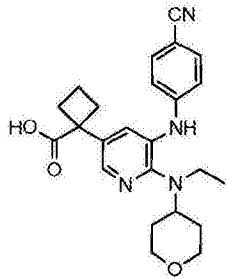
[0187]

118		421.2 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.89 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> =8.8 Hz, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 2H), 3.15-3.04 (m, 5H), 2.70-2.63(m, 2H), 2.41-2.33(m, 2H), 1.92-1.73(m, 2H), 1.61-1.59(m, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 3H).
119		422.2 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 9.01 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.98-7.97 (m, 2H), 7.87 (dd, <i>J</i> =8.8 Hz, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 3.78-3.76 (m, 3H), 3.17-3.05 (m, 4H), 2.70-2.64(m, 2H), 2.42-2.35(m, 2H), 1.95-1.78(m, 2H), 1.61-1.54(m, 2H), 1.49-1.46 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 3H).
120		430.2 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 7.85 (d, <i>J</i> =2.4Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> =2.0Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 4H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 0.83 (t, <i>J</i> =7.2Hz, 3H).

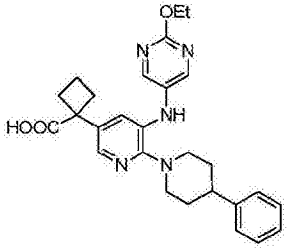
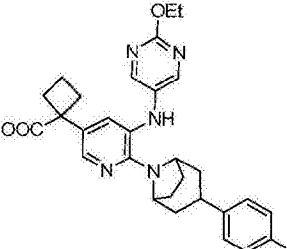
[0188]

121		457.3	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.36 (s, 2H), 7.12 (d, <i>J</i>=8.4Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i>=1.6Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i>=7.6Hz, 1H), 4.26 (q, <i>J</i>₁=7.2Hz, 2H), 3.79-3.76 (dd, <i>J</i>₁=3.2Hz, <i>J</i>₂=10.8Hz, 2H), 3.12 (t, <i>J</i>=11.2Hz, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.75-2.73 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.32-1.30 (m, 1H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 3H), 0.78 (d, <i>J</i> = 6.8Hz, 6H).</p>
122		470.3	<p>H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.31 (s, 2H), 7.76 (d, <i>J</i>=2.0Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 4.27 (q, <i>J</i>=7.2Hz, 2H), 3.80 (d, <i>J</i>=10.4Hz, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.96 (d, <i>J</i>=6.8Hz, 2H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.30 (t, <i>J</i>=7.2Hz, 3H), 0.79 (d, <i>J</i>=6.4Hz, 6H).</p>

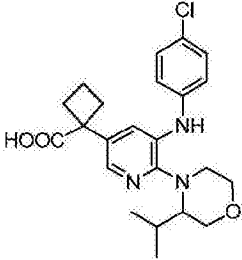
[0189]

123		431.2 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> =2.4Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> =2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 4H), 0.82 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).
124		442.3 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.26 (s, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 4.26 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 3.11 (q, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.27 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 0.86 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).
125		421.2 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.16 (q, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 2H), 0.86 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).

[0190]

126		474.1 H-NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.16 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 4.28 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.64 (tt, <i>J</i> = 15.3, 6.1 Hz, 2H), 2.54 (dd, <i>J</i> = 25.6, 13.4 Hz, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 2H), 1.94 (ddd, <i>J</i> = 23.8, 13.4, 7.4 Hz, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 1.38 – 1.22 (m, 5H).
127		518.1 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.38 (brs, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.16-7.11(m, 3H), 7.04-6.99(m, 2H), 4.41(s, 2H), 4.24 (q, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), 2.65-2.59 (m 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.28-1.24 (t, <i>J</i> =7.2Hz, 3H), 1.20 (s, 1H).

[0191]

128		430.1 H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.40 (brs, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 6.80 – 6.78 (m, 2H), 3.70 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 11.1, 4.4 Hz, 1H), 3.58-3.30 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.62 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 8.8, 5.5 Hz, 2H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 2H), 0.72 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.59 (d, <i>J</i> = 6.8Hz, 3H).
-----	---	---

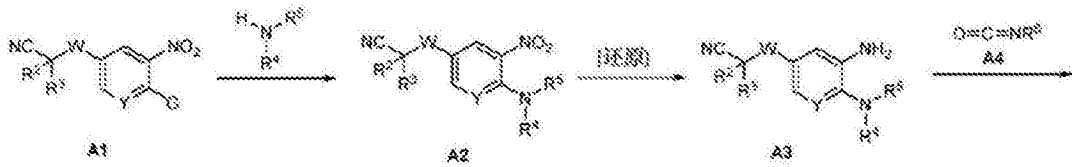
[0192] 本文所述的化合物可以使用本领域已知的方法由容易获得的原料制备。应该理解的是,在给出典型或优选的工艺条件(即反应温度,时间,反应物的摩尔比,溶剂和压力等)的情况下,除非另有说明,否则也可以使用其它工艺条件。最佳反应条件可以随所用的特定反应物或溶剂而变化,但是这些条件可由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。在上述合成路线中使用的化学品可以包括例如溶剂、试剂、催化剂、保护基和脱保护基试剂。上述方法还可以在本文具体描述的步骤之前或之后另外包括添加或除去合适的保护基的步骤,以便最终合成所述化合物。另外,各种合成步骤可以按照不同的次序或顺序进行以得到期望的化合物。用于合成适用化合物的合成化学转化和保护基团方法(保护和脱保护)是本领域已知的,并且包括例如在下列图书中所描述的那些:R.Larock,《综合有机转化》(Comprehensive Organic Transformations),VCH Publishers(1989);T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis),3rd Ed.,John Wiley and Sons(1999);L.Fieser和M.Fieser,《Fieser和Fieser的有机合成试剂》(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis),John Wiley and Sons(1994);及L.Paquette编著,《有机合成试剂百科全书》(Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis),John Wiley and Sons(1995)及其后续版本。

[0193] 本文提供的式(I)化合物可以使用以下通用方法和程序由容易获得的原料制备。下文提供了用于合成本文所述的本发明化合物的示例性示意图。在给出典型或优选的工艺条件(即反应温度,时间,反应物的摩尔比,溶剂,压力等)的情况下,除非另有说明,否则也可以使用其它工艺条件。最佳反应条件可以随所用的特定反应物或溶剂而变化,但是这些条件可由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。

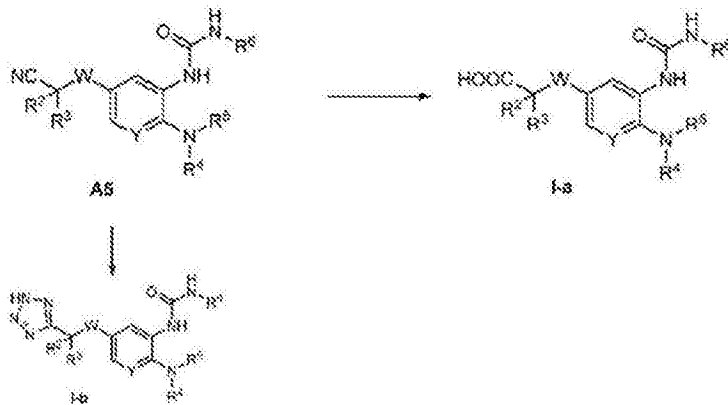
[0194] 本发明的化合物可以根据一般路线A制备。其中G=卤素的化合物A1可商购获得或可以通过有机/药物化学领域的普通熟练技术人员已知的标准转化来合成。化合物A2可以通过如下方式制备:在溶剂(如THF、DMF、NMP等)中,通过碱或钯催化用胺HNR⁴R⁵置换A1中的卤素。硝基的还原可以在溶剂(如甲醇或乙酸乙酯)中在例如但不限于钯炭,在氢气氛下的

还原条件下进行,得到中间体A3。在溶剂(例如THF)中,在环境温度与溶剂沸点之间的温度下用异氰酸酯A4处理苯胺A3,得到中间体A5。可以在酸性或碱性条件下使脒A5水解以制备I-a。另一方面,可通过在沸点或接近沸点下在溶剂(如甲苯)中加热脒A5与诸如NaN₃、TMSN₃或三丁基锡叠氮等的叠氮化物而将其转化成四唑I-b。路线A.式(I)化合物的制备

路线 A



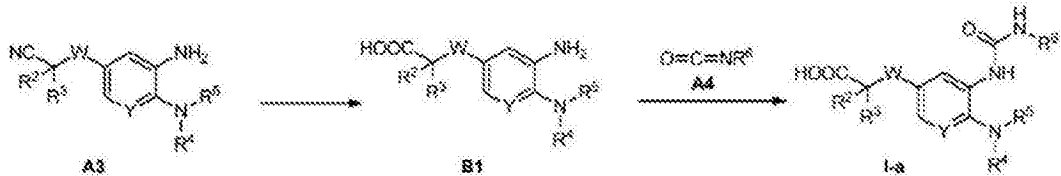
[0195]



[0196] 路线B. 酸衍生物I-a的制备

路线 B

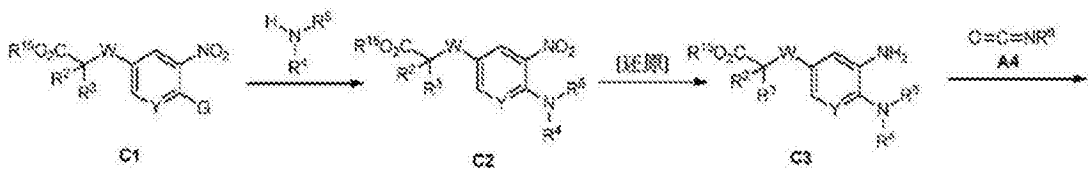
[0197]



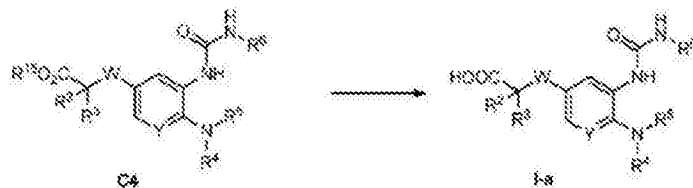
[0198] 路线B示出了将中间体A3转化成酸衍生物I-a的替代方式。可以在酸性或碱性条件下使脒A3水解制备B1。在环境温度与溶剂沸点之间的温度下,在溶剂(例如THF)中用异氰酸酯A4处理苯胺B1,得到I-a。

[0199] 路线C. 式(I)化合物的制备

路线 C



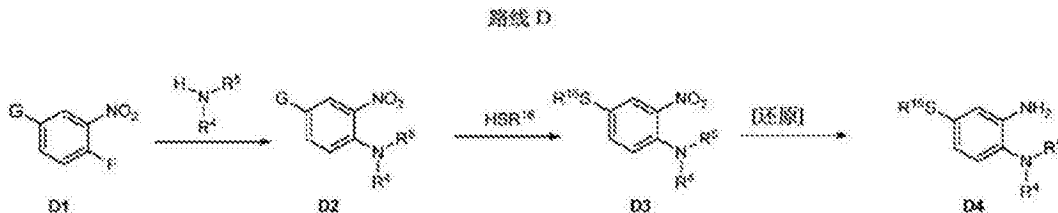
[0200]



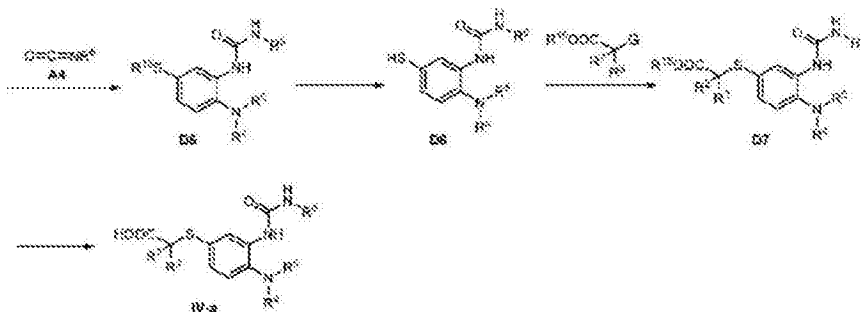
[0201] 本发明的化合物也可根据一般路线C制备。其中G=卤素的化合物C1可商购获得或

可通过有机/药物化学领域的普通熟练技术人员已知的标准转化合成。化合物C2可以通过以下方式制备：在溶剂（如THF、DMF、NMP等）中通过碱或钯催化用胺 HNR^4R^5 置换C1中的卤素。硝基的还原可以在溶剂（如甲醇或乙酸乙酯）中在例如但不限于钯炭、在氢气氛下的还原条件下进行，得到中间体C3。在环境温度与溶剂沸点之间的温度下，在溶剂（例如THF）中用异氰酸酯A4处理苯胺C3，得到中间体C4。C4到I-a的皂化通常可以通过在水性或混合水性/有机溶剂中使用碱金属氢氧化物来完成。

[0202] 路线D. 式(I)化合物的制备

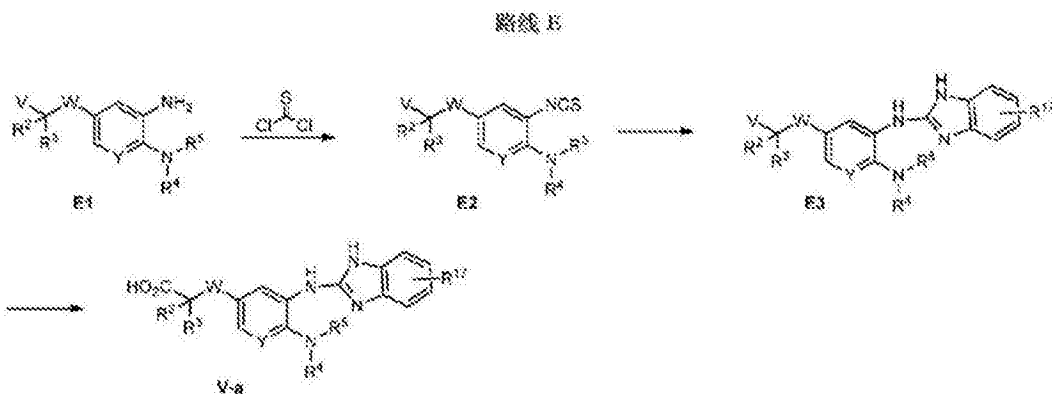


[0203]



[0204] 本发明的化合物还可以根据一般路线D制备。其中G=卤素的化合物D1可商购获得或者可以通过有机/药物化学领域的普通熟练技术人员已知的标准转化合成。化合物D2可以通过以下方式制备：在溶剂（如THF、DMF、NMP等）中，通过碱或钯催化用胺 HNR^4R^5 置换D1中的卤素。钯催化的交叉偶联可产生硫醚D3。硝基的还原可以在溶剂（如甲醇或乙酸乙酯）中在例如但不限于钯炭在氢气氛下的还原条件下进行，得到中间体D4。在溶剂（例如THF）中，在环境温度与溶剂沸点之间的温度下，用异氰酸酯A4处理苯胺D4，得到中间体D5。硫醚D5的脱保护可提供硫醇D6，其可在置换条件下转化为酯衍生物D7。D7到IV-a的皂化通常可以通过在水性或混合水性/有机溶剂中使用碱金属氢氧化物来完成。

[0205] 路线E. 式(I)化合物的制备

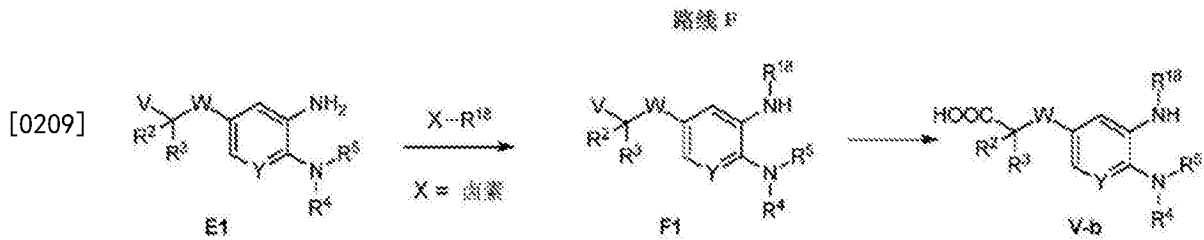


[0206]

[0207] 参见路线E，其中V是CN或酯的化合物E1可使用上述转化来制备。苯胺E1可以通过用试剂（如亚硫酰氯）处理而转化为异硫氰酸酯。用邻苯二胺（o-dimines）处理异硫氰酸酯，

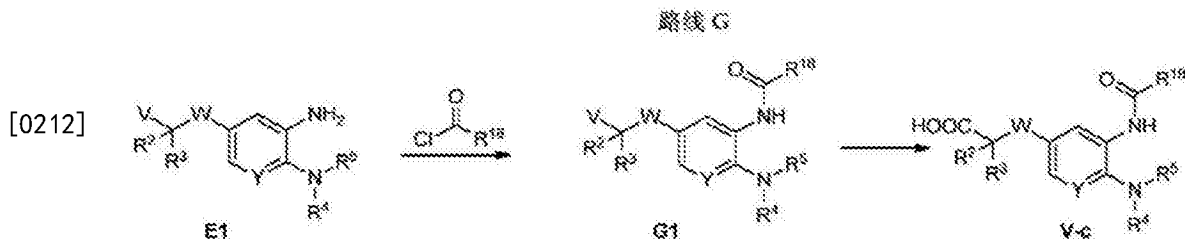
然后在碱存在下加热该反应,可以形成苯并咪唑E3。E3到V-a的皂化通常可以通过在水性或混合水性/有机溶剂中使用碱金属氢氧化物来完成。

[0208] 路线F. 式(I)化合物的制备



[0210] 在路线F中,化合物F1可以由胺E1通过X-R¹⁸的卤素置换(通过碱或钯催化)制备。F1到V-b的皂化通常可以通过在水性或混合水性/有机溶剂中使用碱金属氢氧化物来完成。

[0211] 路线G. 式(I)化合物的制备



[0213] 在路线G中,化合物F1可以由胺E1通过酰胺的形成(例如在碱存在下用酰氯处理)来制备。G1到V-c的皂化通常可以通过在水性或混合水性/有机溶剂中使用碱金属氢氧化物来完成。

[0214] 药物组合物和试剂盒

[0215] 本公开提供了药物组合物,其包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,和任选的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,本文所述的药物组合物包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。本文所述的药物组合物可用于治疗和/或预防增殖性疾病(例如癌症)和传染性疾病(例如病毒或细菌传染性疾病)。在一些实例中,本文所述的药物组合物可进一步包含第二治疗剂,例如本文所述的那些,例如抗癌剂或抗病毒剂。

[0216] 在某些实施方案中,与有效量的本文所述的化合物或药物组合物接触的细胞是体外的。在某些实施方案中,接触的细胞是离体的。在某些实施方案中,本文所述的细胞是体内的。在某些实施方案中,本文所述的细胞是恶性细胞(例如恶性血细胞)。

[0217] 在某些实施方案中,本文所述的化合物在药物组合物中以有效量提供。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量(例如,有效治疗有此需要的受试者的增殖性疾病的量)。在某些实施方案中,所述增殖性疾病是癌症。在某些实施方案中,所述增殖性疾病是癌症,例如非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、肾细胞癌、膀胱癌、头颈癌、卵巢癌、脑癌、胃肠道癌、肝癌、胰腺癌、黑色素瘤、白血病、淋巴瘤等。在某些实施方案中,有效量是预防有效量(例如有效预防有此需要的受试者的增殖性疾病和/或缓解有此需要的受试者的增殖性疾病的量)。

[0218] 本文所述的药物组合物可以通过制药行业中已知的任何方法来制备。通常,这样的制备方法包括使本文所述的化合物(即“活性成分”)与载体或赋形剂和/或一种或多种其他辅助成分结合,然后,如果需要和/或期望,成型,和/或将产品包装成期望的单剂量或多剂量单位。

[0219] 可以单个单位剂量,和/或以多个单个单位剂量散装制备,包装和/或销售药物组合物。“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的不连续量。活性成分的量通常等于将施用于受试者的活性成分的剂量和/或该剂量的方便分数,例如该剂量的一半或三分之一。

[0220] 本文所述的药物组合物中活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何另外的成分的相对量将取决于所治疗的受试者的身份、身材和/或病症而不同,并进一步取决于待施用组合物的途径而不同。组合物可以包含0.1%至100% (w/w)的活性成分。

[0221] 在制备提供的药物组合物中所使用的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或成粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。诸如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂的赋形剂也可以存在于组合物中。

[0222] 用于口服和肠胃外给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性成分之外,液体剂型还可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,以及它们的混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包含佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在用于肠胃外给药的某些实施方案中,本文所述的缀合物与增溶剂(例如 Cremophor[®]、醇、油、改性油、二醇、聚山梨酯、环糊精、聚合物及其混合物)混合。

[0223] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬液,可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的载体和溶剂当中,可以使用的有水、林格溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发油通常被用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸(如油酸)用于注射剂的制备。

[0224] 例如,可用截留细菌的过滤器过滤或用掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂(可在使用前将其溶于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中)对可注射制剂进行灭菌。

[0225] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,活性成分与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或(a)填充剂或补充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,(b)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c)湿润剂,如甘油,(d)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液阻滞剂,如石蜡,(f)吸收促进剂,如季铵化合物,(g)润湿剂,例如,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(h)吸附剂,如高岭土和膨润土,和(i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型可以包含缓冲剂。

[0226] 可使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂将相似类型的固体组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳(例如肠溶衣和药理学领域众所周知的其它包衣)来制备。它们可以任

选地包含不透明剂,并且可以具有一组成使得其,任选地以延迟的方式,仅在或优先在肠道的某个部分释放活性成分。可以使用的包封成分的例子包括聚合物物质和蜡。可使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂将相似类型的固体组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0227] 可以用如上所述的一种或多种赋形剂使活性成分呈微包封形式。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳(例如肠溶衣、释放控制包衣和药物配制领域中熟知的其它包衣)来制备。在这样的固体剂型中,活性成分可以与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。正常情况下,此类剂型可以包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含不透明剂,并且可以具有一组成使得其,任选地以延迟的方式,仅在或优先在肠道的某个部分释放活性成分。可以使用的包封剂子的例子包括聚合物物质和蜡。

[0228] 用于递送本文所述的皮内药物组合物的合适装置包括短针装置。皮内组合物可以通过限制进入皮肤的针的有效穿透长度的装置施用。可选地或另外地,在皮内给药的经典的曼托(mantoux)方法中可以使用常规注射器。经由液体喷射注射器和/或经由刺穿角质层并产生到达真皮的射流的针将液体制剂递送至真皮的喷射注射装置是适合的。利用压缩气体将粉末形式的化合物加速穿过皮肤外层到达真皮的弹道粉末/颗粒递送装置是适合的。

[0229] 虽然本文提供的药物组合物的描述主要针对适合于施用于人类的药物组合物,但是这样的组合物通常适于施用于各种动物。为了使组合物适于施用于各种动物,对适于施用于人类的药物组合物进行改进是很好理解的,具有普通技术的兽医药理学家可以用普通实验设计和/或进行这种改进。

[0230] 本文提供的化合物通常以剂量单位形式配制以便于施用和剂量的均一性。然而,应该理解的是,本文所述组合物的总的日用量将由医生在合理的医学判断范围内决定。任何特定受试者或生物体的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的疾病和疾病的严重程度;所用特定活性成分的活性;采用的具体组成;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径和所用特定活性成分的排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的特定活性成分联合或同时使用的药物;以及医学领域众所周知的类似因素。

[0231] 本公开还包括试剂盒(例如药物包装)。所提供的试剂盒可以包含本文所述的药物组合物或化合物和容器(例如小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分装包,或其他合适的容器)。在一些实施方案中,所提供的试剂盒可任选地进一步包含第二容器,其包含用于稀释或悬浮本文所述药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,在第一容器和第二容器中提供的本文所述的药物组合物或化合物组合形成一个单位剂型。

[0232] 在某些实施方案中,本文所述的试剂盒包括含有本文所述的化合物或药物组合物的第一容器。在某些实施方案中,本文所述的试剂盒可用于治疗有此需要的受试者的增殖性疾病(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、肾细胞癌、膀胱癌、头颈癌、卵巢癌、脑癌、胃肠道癌症、肝癌、胰腺癌、黑素瘤、白血病、淋巴瘤等),和/或预防有此需要的受试者的增殖性疾病。

[0233] 在某些实施方案中,本文所述的试剂盒进一步包括试剂盒中包含的化合物或药物组合物的使用说明书。本文所述的试剂盒还可以包含如美国食品和药物管理局(FDA)等管

理机构所要求的信息。在某些实施方案中,试剂盒中包含的信息是处方信息。在某些实施方案中,该试剂盒和说明书提供用于治疗有此需要的受试者的增殖性疾病,和/或预防有此需要的受试者的增殖性疾病。本文所述的试剂盒可以包含本文所述的一种或多种另外的药剂作为另外的组合物。

[0234] 治疗方法

[0235] 如以下实施例所示,本文所述的示例性IDO抑制化合物成功地表现出体外效力和体内功效。本文所述的化合物通过抑制IDO和抑制色氨酸分解代谢导致犬尿氨酸水平降低,可用于治疗和/或预防增殖性疾病(例如癌症)。此外,与本领域已知的其他IDO抑制剂(包括INCB-24360和在W02014150677和W02014150646中公开的其他化合物)相比,这些化合物显示出较低的人肝脏清除率。因此,本公开提供了用本文所述的一种或多种IDO抑制化合物治疗与IDO有关的疾病的方法。与IDO有关的疾病包括但不限于癌症、传染性疾病和阿尔茨海默症。在某些实施方案中,所述传染性疾病是病毒感染。

[0236] 因此,本公开提供了治疗有此需要的受试者的增殖性疾病的方法,所述方法包括向受试者施用有效量(例如治疗有效量)的本文所述的化合物或其药物组合物。

[0237] 本公开的另一个方面涉及预防有此需要的受试者的增殖性疾病的方法,所述方法包括向受试者施用有效量(例如预防有效量)的本文所述的化合物或其药物组合物。

[0238] 本文所述的化合物和药物组合物可用于治疗和/或预防增殖性疾病。在某些实施方案中,所述增殖性疾病是癌症(例如肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌)、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、膀胱癌、头颈癌、肾细胞癌、食管癌、胰腺癌、脑癌、胃肠道癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、尤因氏肉瘤或骨肉瘤)。在某些实施方案中,所述增殖性疾病是炎性疾病。在某些实施方案中,所述增殖性疾病是免疫相关疾病。

[0239] 在某些实施方案中,本文所述的方法进一步包括向受试者施用另外的药剂。在某些实施方案中,本文所述的方法还包括使生物样品与另外的药剂接触。在某些实施方案中,本文所述的方法还包括使组织与另外的药剂接触。在某些实施方案中,本文所述的方法进一步包括用第二种抗癌疗法(例如化学疗法、免疫疗法(例如抗PD-1或抗PD-L1抗体)、细胞疗法(例如CAR-T细胞治疗)、手术和/或移植(例如骨髓移植))治疗需要治疗的受试者。在一些实例中,所述第二种抗癌疗法包括使用一种或多种抗癌剂,例如本领域已知的抗癌剂,包括临床使用或临床试验中的抗癌药物。

[0240] 本文提供的化合物和组合物可以通过任何途径施用,包括肠内(例如口服)、肠胃外和/或静脉内。具体考虑的途径是口服给药、静脉内给药(例如全身性静脉内注射)、通过血液和/或淋巴供应的区域给药,和/或直接向患病部位给药。通常,最合适的给药途径将取决于多种因素,包括药物的性质(例如其在胃肠道环境中的稳定性),和/或受试者的状况(例如,受试者是否能够忍受口服给药)。

[0241] 达到有效量所需的化合物的确切量将因受试者不同而不同,这取决于例如受试者的物种,年龄和一般状况,副作用或失调的严重程度,特定化合物的特性,给药方式等。有效量可包括在单剂量(例如单口服剂量)或多剂量(例如多口服剂量)中。在某些实施方案中,当将多剂量施用于受试者或施加于生物样品、组织或细胞时,多剂量的任意两个剂量包括不同的或基本上相同量的本文所述的化合物。在某些实施方案中,当将多剂量施用于受试者或施加于生物样品、组织或细胞时,向受试者施用多剂量或向组织或细胞施加多剂量的

频率是一天两剂,每天一剂,每隔一天一剂,每三天一剂,每周一剂,每两周一剂,每三周一剂或每四周一剂。在某些实施方案中,向受试者施用多剂量或向组织或细胞施加多剂量的频率是每天一剂。在某些实施方案中,向受试者施用多剂量或向组织或细胞施加多剂量的频率是每天两剂。在某些实施方案中,向受试者施用多剂量或向组织或细胞施加多剂量的频率是每天三剂。在某些实施方案中,当将多剂量施用于受试者或施加于生物样品、组织或细胞时,多剂量的第一剂与最后一剂之间的持续时间为半日,一日,两日,四日,一周,两周,三周,一个月,两个月,三个月,四个月,六个月,九个月,一年,两年,三年,四年,五年,七年,十年,十五年,二十年或受试者、生物样品、组织或细胞的寿命。在某些实施方案中,多剂量的第一剂与最后一剂之间的持续时间为三个月,六个月或一年。在某些实施方案中,多剂量的第一剂与最后一剂之间的持续时间是受试者、生物样品、组织或细胞的寿命。在某些实施方案中,本文所述的剂量(例如单剂量,或多剂量中的任何剂量)独立地包括在0.1 μ g至1 μ g之间,0.001mg至0.01mg之间,0.01mg至0.1mg之间,0.1mg至1mg之间mg,1mg至3mg之间,3mg至10mg之间,10mg至30mg之间,30mg至100mg之间,100mg至300mg之间,300mg至1,000mg之间,或1g至10mg之间(包括端值)的本文所述的化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括在3mg至10mg之间(包括端值)的本文所述的化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括在10mg至30mg之间(包括端值)的本文所述的化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括在30mg至100mg之间(包括端值)的本文所述的化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括在100mg至300mg之间(包括端值)的本文所述的化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括在300mg至1000mg之间(包括端值)的本文所述的化合物。

[0242] 本文所述的剂量范围提供了向成人施用所提供的药物组合物的指导。例如,施用于儿童或青少年的量可以由医师或本领域技术人员决定,并且可以低于或等于成人的施用量。

[0243] 本文所述的化合物或组合物可以与可用于治疗和/或预防增殖性疾病的一种或多种另外的药剂(例如,治疗和/或预防活性剂)组合施用。所述化合物或组合物可以与另外的药剂组合施用,所述另外的药剂改善这些化合物或组合物的活性(例如,治疗有此需要的受试者的增殖性疾病和/或预防有此需要的受试者的增殖性疾病的活性(例如,效力和/或功效)),改善生物利用度,改善安全性,降低药物抗性,降低和/或改变代谢,抑制排泄和/或改变受试者、生物样品、组织或细胞中的分布。还将理解,所采用的疗法可以对相同的病症实现期望的效果,和/或其可以实现不同的效果。在某些实施方案中,包含本文所述的化合物和另外的药剂的本文所述的药物组合物显示在包含所述化合物和另外的药剂之一而不包含两者的药物组合物中所没有的协同作用。

[0244] 所述化合物或组合物可与一种或多种另外的药剂同时施用,在其之前施用或在其之后施用,所述一种或多种另外的药剂可用于例如治疗和/或预防增殖性疾病的联合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。药剂包括小有机分子,例如药物化合物(例如美国联邦法规(CFR)规定的由美国食品和药物管理局批准用于人类或兽医用途的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、低聚糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、与蛋白质连接的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在某些实施方案中,所述另外的药剂是可用于治疗增

殖性疾病的药剂。在某些实施方案中,所述另外的药剂是可用于预防增殖性疾病的药剂。在某些实施方案中,所述另外的药剂是由管理机构(例如,美国FDA)批准用于治疗 and/或预防增殖性疾病的药剂。每种另外的药剂可以以针对该药剂确定的剂量和/或时间表来施用。所述另外的药剂还可以彼此一起和/或与本文所述的化合物或组合物一起以单一剂量施用或以不同剂量分开施用。在方案中使用的特定组合将考虑到本文所述化合物与所述另外的药剂的相容性和/或所要达到的期望的治疗和/或预防效果。一般而言,预期另外的药剂在组合中的使用水平不超过它们单独使用的水平。在一些实施方案中,在组合中使用的水平将低于单独使用的水平。

[0245] 在某些实施方案中,所述另外的药剂是抗增殖剂(例如抗癌剂)。在某些实施方案中,所述另外的药剂是抗癌剂、抗血管生成剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗细菌剂、抗病毒剂、心血管药、降胆固醇剂、抗糖尿病剂、抗过敏剂、止痛剂或其组合。在某些实施方案中,本文所述的化合物或药物组合物可以与抗癌疗法组合施用,所述抗癌疗法包括但不限于移植(例如骨髓移植、干细胞移植)、手术、放射疗法、细胞疗法(例如CAR-T细胞疗法)、免疫疗法(例如抗PD-1或抗PD-L1抗体或癌症疫苗)和化疗。使用IDO抑制化合物治疗可以在另一种疗法之前,同时或之后进行。

[0246] 当本文所述的任何IDO抑制化合物用于治疗病毒感染时,其可以与第二种抗病毒剂共同使用,所述第二种抗病毒剂可与本文所述的任何IDO抑制化合物不同。在一些实例中,所述抗病毒剂是抗病毒疫苗。所述第二种抗病毒剂可在施用所述IDO抑制化合物之前,同时或之后施用。

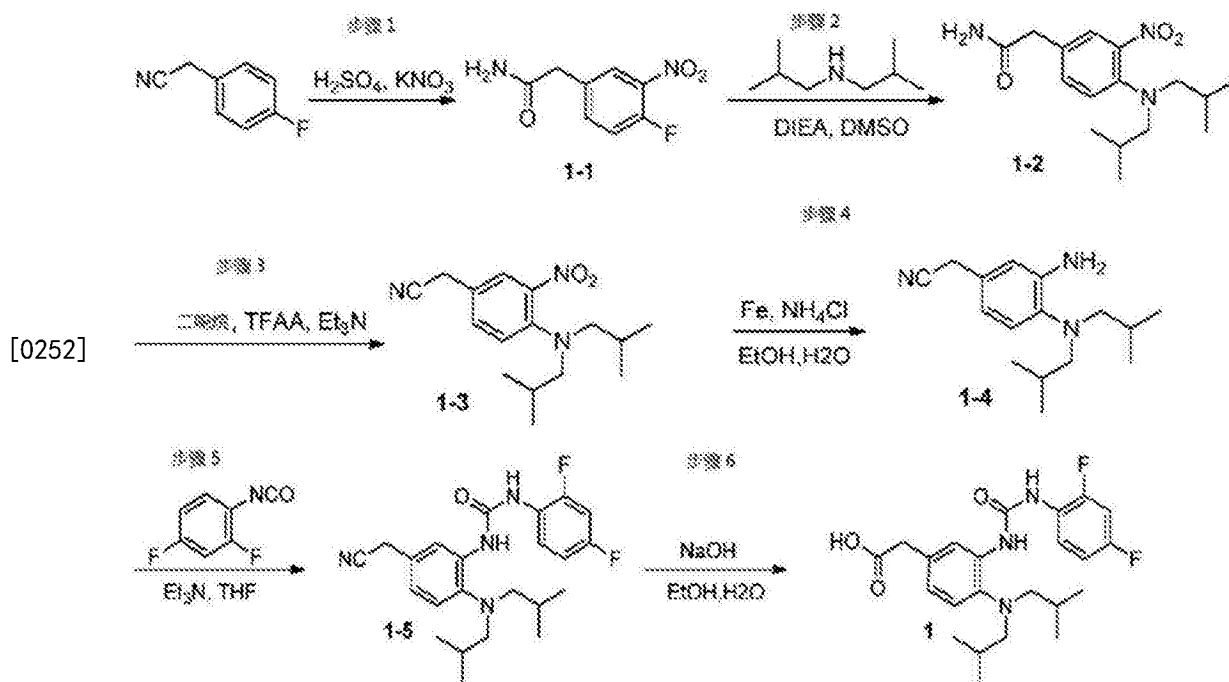
[0247] 如本领域已知,涉及IDO抑制剂的其他组合疗法也在本公开的范围内。参见例如W02015006520,出于本文引用的目的或主题,其相关公开内容通过引用并入。

[0248] 无需进一步阐述,相信本领域技术人员可以基于以上描述最大限度地利用本发明。因此,以下具体实施方式被解释为仅说明性的,而不以任何方式限制本公开的其余部分。出于本文引用的目的或主题,本文引用的所有出版物都通过引用而并入本文。

[0249] 实施例

[0250] 为了可以更全面地理解本公开,列出以下实施例。提供本申请中描述的合成和生物学实施例以说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并且所述实施例不应解释为以任何方式限制其范围。

[0251] 实施例1



乙酯/石油醚(1:10-1:1)将残余物施加到硅胶柱上,得到2-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]乙腈(1.1g,41%产率)。

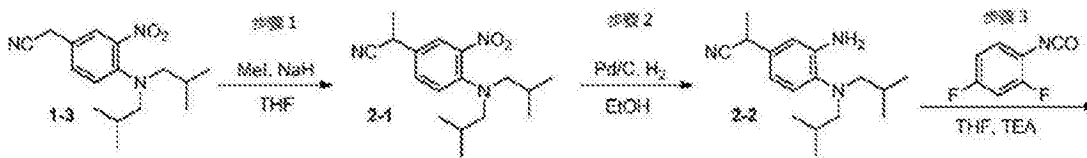
[0261] 步骤5. 1-5的合成

[0262] 将2-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]乙腈(1.1g,4.24mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液、2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(790mg,5.09mmol)和三乙胺(860mg,8.50mmol)放入100-mL三颈圆底烧瓶中。所得溶液在室温下搅拌3小时。所得混合物经真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10~1:3)将残余物施加到硅胶柱上,得到3-[2-[双(2-甲基丙基)氨基]-5-(氰基甲基)苯基]-1-(2,4-二氟苯基)脲(700mg,40%产率)。

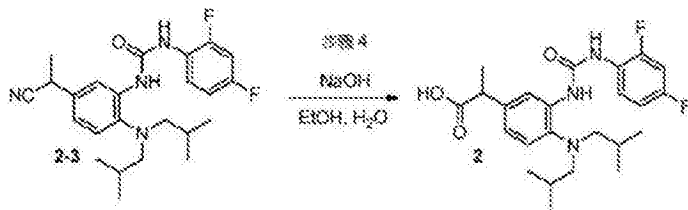
[0263] 步骤6. 1的合成

[0264] 将1-[2-[双(2-甲基丙基)氨基]-5-(氰基甲基)苯基]-3-(2,4-二氟苯基)脲(300mg,0.72mmol)的乙醇/H₂O(5/1mL)溶液及氢氧化钠(15%水溶液)(1mL)放入8mL密封管中。所得溶液在60℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。用氯化氢(1N)将溶液的pH值调节至6。所得混合物经真空浓缩。通过制备型HPLC(Prep-HPLC)以下条件纯化粗产物:柱,Waters X-bridge RP18,19×150mm,5μm;流动相,ACN/水(0.05%NH₃H₂O)在5.6分钟内20%-38%,流速:20mL/min;检测器,254nm。产生72.2mg(23%产率)灰白色固体2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-[[2,4-二氟苯基]氨基甲酰基]氨基]苯基]乙酸。LCMS(ES, m/z):434[M+H]⁺.HNMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ9.27(s,1H),8.06(s,1H),7.96-7.88(m,1H),7.78(d,J=1.8Hz,1H),7.33-7.25(m,1H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),7.07-7.00(m,1H),6.86(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),3.38(s,2H),2.66(d,J=6.9Hz,4H),1.69-1.61(m,2H),0.84(d,J=6.6Hz,12H)。

[0265] 实施例2



[0266]



[0267] 步骤1. 2-1的合成

[0268] 在0℃下向2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]乙腈(2g,6.91mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中分批加入氢化钠(250mg,6.25mmol)。在室温下搅拌1小时后,将反应冷却至0℃,滴加碘甲烷(1.18g,8.31mmol)。然后将反应混合物在室温下再搅拌2h,然后加入饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物,并用盐水(50mL×3)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过Flash-Prep-HPLC纯化残余物[柱:C18;流动相A:水(0.05%碳酸氢铵),流动相B:乙腈;梯度:30分钟内35%乙腈-78%乙腈],得到期望的产物(660mg,31%产率)。

[0269] 步骤2. 2-2的合成

[0270] 向2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]丙腈(600mg,1.98mmol)的乙醇

(20mL)溶液中加入钯碳(300mg)。在H₂气球下室温下搅拌反应2小时。滤出固体,真空浓缩滤液,得到期望的产物(530mg,72%产率)。

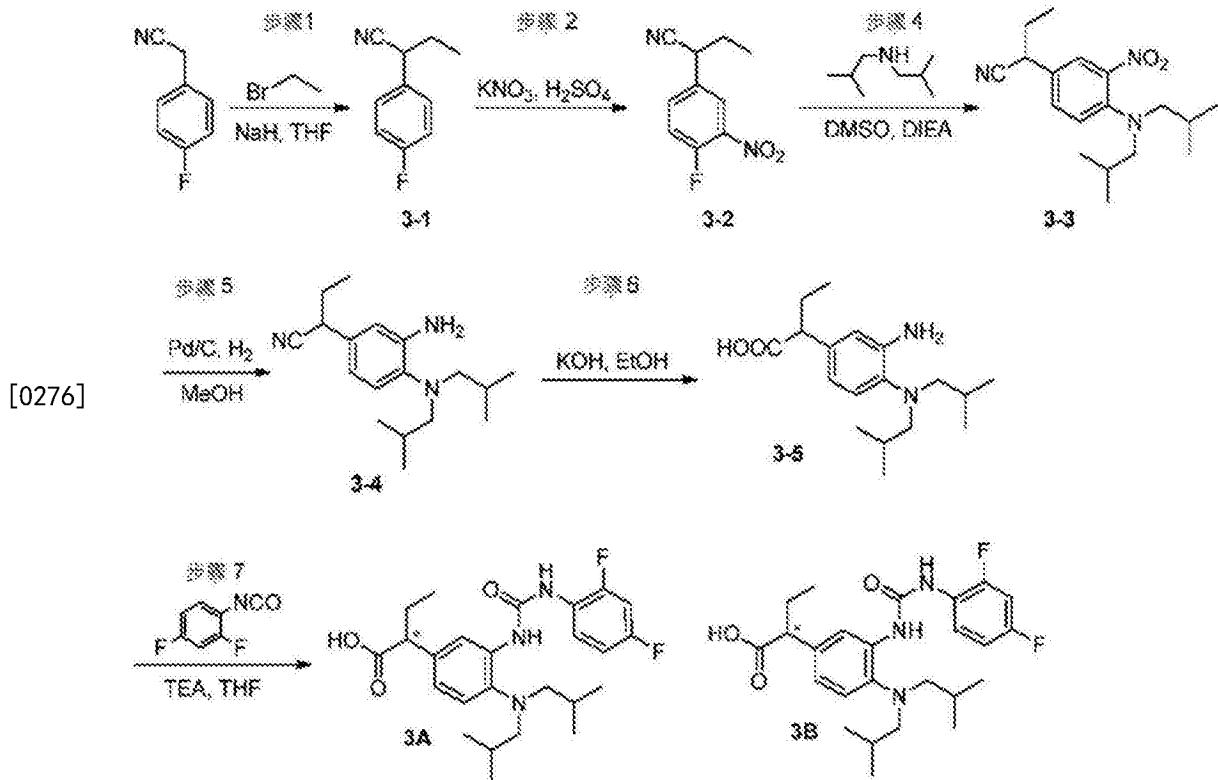
[0271] 步骤3. 2-3的合成

[0272] 向2-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]丙腈(546mg,2.00mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入三乙胺(610mg,6.03mmol)和2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(456mg,2.94mmol)。在室温下搅拌3小时后,将反应物真空浓缩并通过Flash-Prep-HPLC纯化残余物[柱:C18;流动相A:水(0.05%碳酸氢铵),流动相B:乙腈;梯度:30分钟内45%乙腈-85%乙腈],得到期望的产物(450mg,40%产率)。

[0273] 步骤4. 2的合成

[0274] 向3-[2-[双(2-甲基丙基)氨基]-5-(1-氰乙基)苯基]-1-(2,4-二氟苯基)脲(60mg,0.14mmol)在乙醇(4mL)和水(1mL)中的溶液中加入氢氧化钠(400mg,10.00mmol)。在60℃下搅拌16小时后,将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶于水(10mL)中,并使用氯化氢(4N)将pH调节至4。然后用乙酸乙酯(20mL×3)萃取混合物。有机相用盐水(20mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物[柱:Waters X-bridge C18,19×150mm;流动相A:水(0.05%三氟乙酸),流动相B:乙腈;梯度:25%乙腈-60%乙腈;8分钟;检测器:254nm],得到期望的产物(15.8mg,25%产率)。LCMS(ES,m/z):448.3[M+H]⁺;¹HNMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ9.29(s,1H),8.06(s,1H),7.93-7.91(m,1H),7.84(d,J=1.8Hz,1H),7.35-7.25(m,1H),7.17-7.11(m,1H),7.06-6.97(m,1H),6.91-6.88(m,1H),3.58-3.51(m,1H),2.66(d,J=6.9Hz,4H),1.69-1.61(m,2H),1.32(d,J=7.2Hz,3H),0.84(d,J=6.6Hz,12H)。

[0275] 实施例3



[0277] 步骤1. 3-1的合成

[0278] 在0℃下,向2-(4-氟苯基)乙腈(11g,81.40mmol)的四氢呋喃(250mL)溶液中加入氢氧化钠(3.91g,97.75mmol)。然后加热至室温并搅拌反应30分钟。将反应混合物再次冷却至0℃并加入溴乙烷(9.76g,89.57mmol)。然后在室温下搅拌反应过夜。加入水(100mL)并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到2-(4-氟苯基)丁腈(9g,83%产率)。

[0279] 步骤2:3-2的合成

[0280] 在0℃下,向2-(4-氟苯基)丁腈(9g,55.21mmol)的硫酸(200mL)溶液中加入硝酸钾(8.28g,82.82mmol)。然后在25℃下搅拌反应1小时。加入水/冰(600mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取混合物。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/4)作为洗脱液通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到2-(4-氟-3-硝基苯基)丁腈(5g,44%产率)。

[0281] 步骤3. 3-3的合成

[0282] 向2-(4-氟-3-硝基苯基)丁腈(5g,24mmol)和二异丙基乙胺(6.2g,48mmol)的二甲基亚砜(100mL)溶液中加入双(2-甲基丙基)胺(3.7g,28.8mmol)。然后加热至100℃并搅拌反应1小时。冷却至室温后,加入乙酸乙酯(200mL),并用水(100mL×2)洗涤混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)通过硅胶柱纯化残余物,得到2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]丁腈(4g,53%产率)。

[0283] 步骤4. 3-4的合成

[0284] 在氢气氛围(1个大气压)下,25℃下,将2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]丁腈(4g,12.60mmol)和钯碳(0.4g)在甲醇(20mL)中的混合物搅拌过夜。用硅藻土过滤反应物并将滤液真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)通过硅胶柱纯化残余物,得到2-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]丁腈(3g,83%产率)。

[0285] 步骤5. 3-5的合成

[0286] 在100℃下,将2-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]丁腈(1.16g,4.04mmol)和氢氧化钾(1.13g,20.14mmol)在乙醇(10mL)和水(2mL)中的混合物在密封管中搅拌3天。用氯化氢(2N)将溶液的pH值调节至7。加入水(50mL)并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到4-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]四氢吡喃-4-羧酸(1.16g,94%产率)。

[0287] 步骤6. 3-6的合成

[0288] 在25℃下,将2-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]丁酸(1.16g,3.79mmol)、2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(707mg,4.56mmol)和三乙胺(768mg,7.59mmol)在四氢呋喃(10mL)中的混合物搅拌过夜。浓缩混合物并通过制备型HPLC纯化残余物,得到期望的产物,为外消旋形式。(柱:X Bridge RP,5 μ m,19×150mm;流动相A:在水中的10mmol/L的NH₄HCO₃;流动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:8分钟内45%B-85%B;检测器:254nm)。

[0289] 步骤7. 手性分离

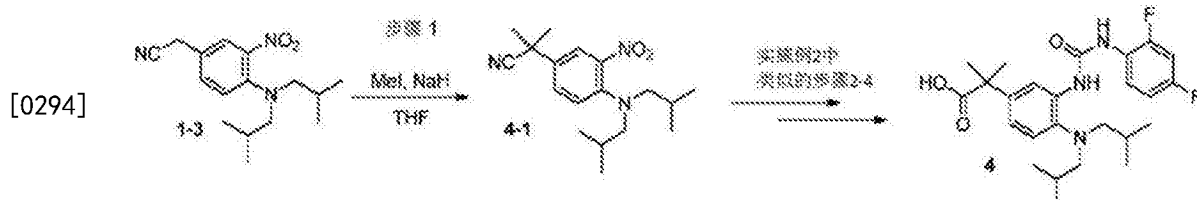
[0290] 以下条件通过手性制备型HPLC分离来自步骤6的外消旋产物,得到实施例3A和3B。(柱:IA,20mmd×250mmd;流动相:含3%乙醇的己烷;流速:15mL/min;检测器:254nm)。

[0291] 实施例3A:保留时间:30.07分钟。LRMS:(ES,m/z):462.4[M+H]⁺.¹HNMR:(300MHz,DMSO-d₆): δ 12.22(s,1H),9.30(s,1H),8.07(s,1H),7.97-7.89(m,1H),7.84(s,1H),7.33-

7.25 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.4, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.88 (d, J=6.9Hz, 1H), 3.30 (t, J=7.8, 1H), 2.65 (d, J=6.3, 4H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 3H), 0.83-0.78 (m, 15H).

[0292] 实施例3B: 保留时间: 38.62分钟。LRMS (ES, m/z): 462.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.20 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.4, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.66 (d, J=6.6, 4H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 3H), 0.85-0.80 (m, 15H).

[0293] 实施例4



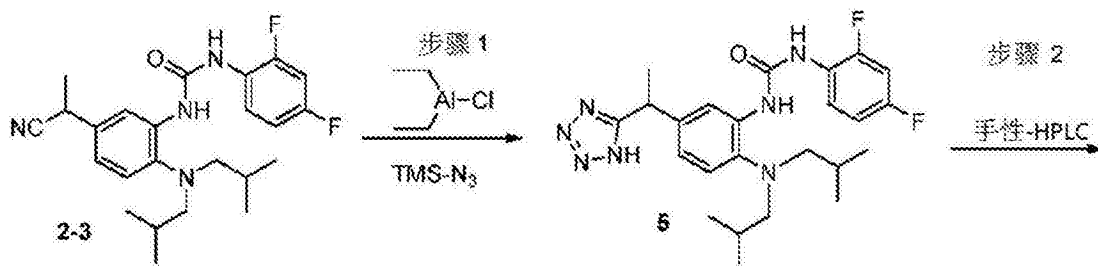
[0295] 步骤1. 4-1的合成

[0296] 在0℃下,向2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]乙腈(0.7g, 3.46mmol)的四氢呋喃(7mL)溶液中分批加入氢氧化钠(250mg, 10.37mmol)。然后在0℃下搅拌混合物1小时,并加入碘甲烷(0.858g, 6.05mmol)。在室温下再搅拌16小时后,通过加入饱和氯化铵溶液淬灭反应。用乙酸乙酯(50mL×2)萃取混合物,并用盐水(50mL×2)洗涤。合并的有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/15)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(300mg, 39%产率)。

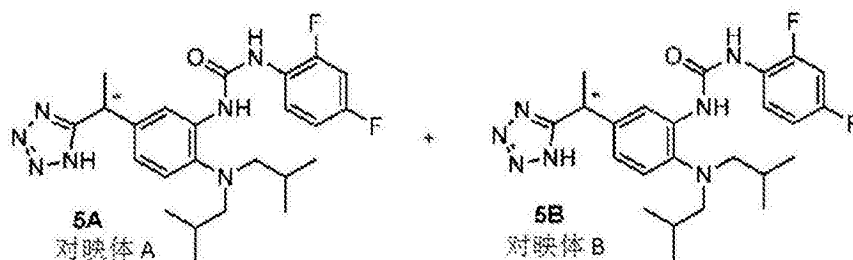
[0297] 依照实施例2中的类似步骤来合成4。

[0298] 实施例4: LRMS (ES, m/z): 462.40 [M+H]⁺; ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.05 (brs, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.07-6.94 (m, 2H), 2.65 (d, J=6.9Hz, 4H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 0.84 (d, J=6.6Hz, 12H)

[0299] 实施例5



[0300]



[0301] 步骤1. 5的合成

[0302] 向叠氮基三甲基硅烷(185mg, 1.61mmol)的甲苯(15mL)溶液中加入氯二乙基铝

(chlorodiethylalumine) (194mg, 1.61mmol) 的甲苯 (1.8mL) 溶液。在室温下搅拌6小时后, 加入3-[2-[双(2-甲基丙基)氨基]-5-(1-氰乙基)苯基]-1-(2,4-二氟苯基)脲 (230mg, 0.54mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液。所得混合物在110°C再搅拌16小时。将反应物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯 (50mL) 中, 并用盐水 (30mL×3) 洗涤混合物。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC以下条件纯化残余物[柱: Waters X-bridge C18, 19×150nm; 流动相A: 水 (0.05%氨), 流动相B: 乙腈; 梯度: 25%乙腈-52%乙腈; 6.8分钟, 25mL/min; 检测器, 254nm]。合并收集的部分并真空浓缩, 得到期望的外消旋产物 (60mg, 24%产率), 为白色固体。

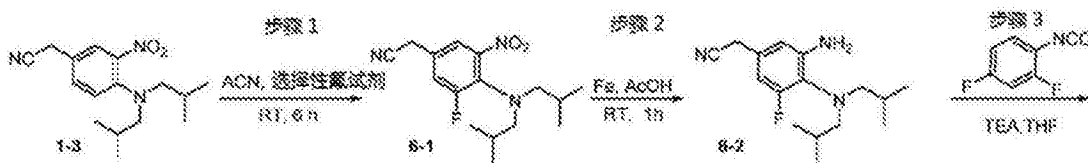
[0303] 步骤2. 手性分离

[0304] 外消旋物 (60mg) 经手性-制备型HPLC以下条件拆分[柱: AD-H; 流动相A: 5%己烷, 流动相B: 乙醇; 梯度: 5%乙醇; 25mL/min; 检测器, 254nm]。合并收集的部分并真空浓缩, 得到期望产物5A (15.3mg, 26%产率, RT=4.33min) 和5B (13.3mg, 22%产率, RT=5.45min), 为白色固体。

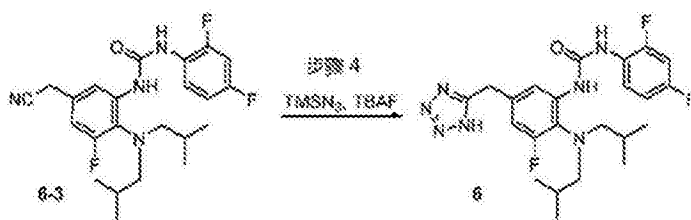
[0305] 化合物5A: LCMS (ES, m/z): 472.5 [M+H]⁺. ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.80 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.85 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 2.65 (d, J=6.6Hz, 4H), 1.70-1.59 (m, 5H), 0.83 (d, J=6.6Hz, 12H)。

[0306] 化合物5B: LCMS (ES, m/z): 472.5 [M+H]⁺. ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 1H), 7.80 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.85 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 2.64 (d, J=6.6Hz, 4H), 1.67-1.56 (m, 5H), 0.83 (d, J=6.6Hz, 12H)。

[0307] 实施例6



[0308]



[0309] 步骤1. 6-1的合成

[0310] 向2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]乙腈 (2.0g, 6.91mmol) 的乙腈 (30mL) 溶液中分批加入选择性氟试剂 (Selectfluor) (4.9g, 13.84mmol)。将所得混合物在室温下搅拌6小时。然后将反应物真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (0.55g, 26%)。

[0311] 步骤2. 6-2的合成

[0312] 向2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-氟-5-硝基苯基]乙腈 (550mg, 1.79mmol) 的乙酸 (5mL) 溶液中加入铁 (1.0g, 17.86mmol)。在室温下搅拌反应1小时。用硅藻土过滤混合物

并将滤液真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯 (50mL) 中,用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤。有机相经真空浓缩,用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物 (0.4g,81%)。

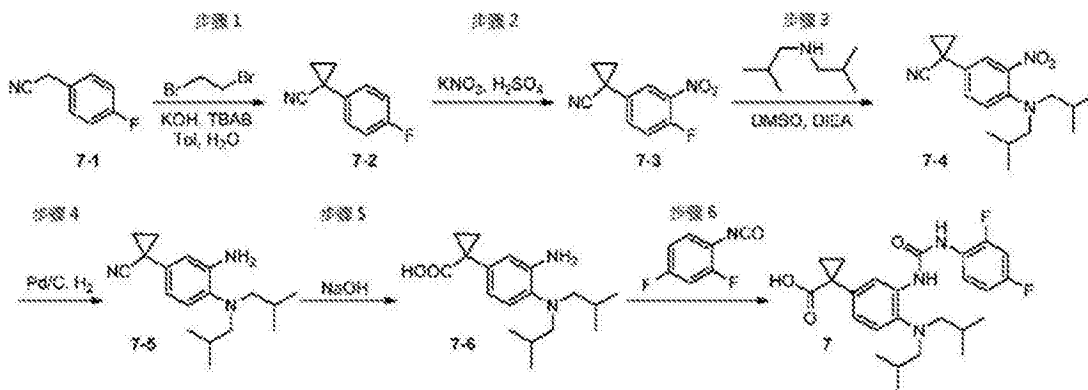
[0313] 步骤3. 6-3的合成

[0314] 向2-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]-5-氟苯基]乙腈 (190mg,0.68mmol) 的四氢呋喃 (3mL) 溶液中加入2,4-二氟-1-异氰酸苯酯 (160mg,1.03mmol) 和三乙胺 (0.21g,2.04mmol)。然后在室温下搅拌混合物3小时。用乙酸乙酯 (20mL) 稀释反应物,然后用水 (10mL×2) 洗涤。有机相经真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/2) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物 (0.14g,47%)。

[0315] 步骤4. 6的合成

[0316] 在90℃下,将3-[2-[双(2-甲基丙基)氨基]-5-(氰基甲基)-3-氟苯基]-1-(2,4-二氟苯基)脒 (140mg,0.32mmol)、三甲基甲硅烷基叠氮化物 (300mg,2.60mmol) 和四丁基氟化铵 (500mg,1.91mmol) 的甲苯 (3mL) 溶液搅拌1小时。将混合物冷却至室温并用乙酸乙酯 (20mL) 稀释。用水 (10mL×2) 洗涤混合物。有机相经真空浓缩。通过制备型HPLC以下条件纯化残留物 (420mg): [柱,X Bridge Shield RP180BD柱,5um,19×150mm;流动相,水 (0.05% TFA) 和ACN/MeOH (8分钟内15%-60.0%);检测器,UV 254nm],得到期望的产物 (36.2mg,24%),为灰白色固体。LCMS (ES, m/z): 476.4 [M+H]⁺; ¹HNMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ9.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.67 (dd, J=11.4Hz, 1.5Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 0.83 (d, J=4.5Hz, 12H)。

[0317] 实施例7



[0319] 步骤1. 7-2的合成

[0320] 在0℃下,向2-(4-氟苯基)乙腈 (8g,59.20mmol) 的甲苯 (160mL) 溶液中加入1,2-二溴乙烷 (11.28g,60.04mmol)、氢氧化钾 (27g,481.20mmol,8.00当量)、四丁基溴化铵 (200mg,0.62mmol) 和水 (8mL)。将反应混合物加热至100℃并搅拌1.5小时。将反应冷却,用水 (100mL) 淬灭,并用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到1-(4-氟苯基)环丙烷-1-腈 (5g,52%)。

[0321] 步骤2. 7-3的合成

[0322] 在0℃下,向1-(4-氟苯基)环丙烷-1-腈 (5g,31.02mmol) 的硫酸 (100mL) 溶液中加

入硝酸钾(4.7g,46.49mmol)。然后将混合物加热至室温并搅拌40分钟。用水/冰(300mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取混合物。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/4)作为洗脱液通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到1-(4-氟-3-硝基苯基)环丙烷-1-腈(1.6g,25%)。

[0323] 步骤3. 7-4的合成

[0324] 向1-(4-氟-3-硝基苯基)环丙烷-1-腈(1.6g,7.76mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2g,15.48mmol)的二甲基亚砜(50mL)溶液中加入双(2-甲基丙基)胺(1.2g,9.28mmol)。在100℃下搅拌混合物2.5小时。将反应冷却,用水(150mL)淬灭,并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/8)通过硅胶柱纯化残余物,得到1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]环丙烷-1-腈(1.94g,79%)。

[0325] 步骤4. 7-5的合成

[0326] 在氢气氛下(1个大气压),室温下,将1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]环丙烷-1-腈(1.9g,6.02mmol)和钨碳(0.19g)在甲醇(20mL)中的混合物搅拌2小时。用硅藻土过滤混合物并将滤液真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/8)通过硅胶柱纯化残余物,得到1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环丙烷-1-腈(1.0g,58%)。

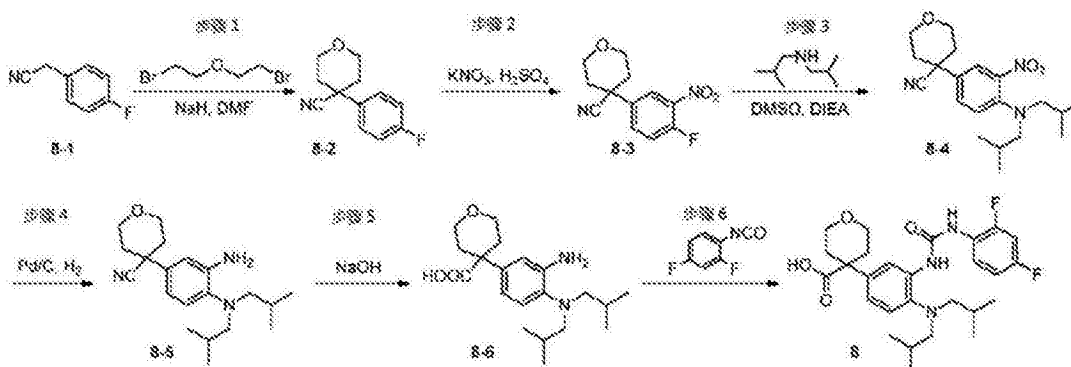
[0327] 步骤5. 7-6的合成

[0328] 在100℃下,将1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环丙烷-1-腈(500mg,1.75mmol)和氢氧化钾(5mL,在H₂O中3M)在乙醇(10mL)中的混合物在密封管中搅拌过夜。冷却至室温后,用氯化氢水溶液(2N)将溶液的pH值调节至7,然后用乙酸乙酯(30mL×3)萃取混合物。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环丙烷-1-羧酸(530mg,99%)。

[0329] 步骤6. 7的合成

[0330] 向1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环丙烷-1-羧酸(530mg,1.74mmol)和2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(324mg,2.09mmol)的四氢呋喃(353mg,4.89mmol)溶液中加入三乙胺(5mL)。在25℃下搅拌反应混合物3小时。真空浓缩得到的混合物,然后通过制备型HPLC纯化(柱:XBridge Shield RP180BD柱,5um,19×150mm;流动相A:含有0.05%NH₄HCO₃的水,流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:8分钟内25%B-85%B;检测器:UV 254nm),得到1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-[[2,4-二氟苯基]氨基甲酰基]氨基]苯基]环丙烷-1-羧酸(146.8mg,18%产率)。LRMS:(ES,m/z):[M+H]⁺=460.3。¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.25(s,br,1H),9.29(s,1H),8.04(s,1H),7.96-7.85(m,1H),7.84(s,1H),7.34-7.26(m,1H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),7.09-6.93(m,1H),6.91(d,J=2.1Hz,1H),2.65(d,J=6.9Hz,4H),1.70-1.59(m,2H),1.42-1.39(m,2H),1.09-1.05(m,2H),0.86(d,J=6.6Hz,12H)。

[0331] 实施例8



[0332]

[0333] 步骤1. 8-2的合成

[0334] 在0℃下,向2-(4-氟苯基)乙腈(5g,37mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)溶液中加入氢化钠(3.7g,154mmol)。然后加热至室温并搅拌反应30分钟。将反应混合物再次冷却至0℃并加入1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(8.59g,37mmol)。然后在室温下搅拌反应过夜。加入水(100mL)并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/9)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到4-(4-氟苯基)四氢吡喃-4-腈(3.69g,49%)。

[0335] 步骤2. 8-3的合成

[0336] 在0℃下,向4-(4-氟苯基)四氢吡喃-4-腈(3.69g,17.98mmol)的硫酸(30mL)溶液中加入硝酸钾(2.73g,27.00mmol)。然后将反应混合物在25℃下搅拌1小时。加入水/冰(250mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/9)作为洗脱液通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到4-(4-氟-3-硝基苯基)四氢吡喃-4-腈(2.38g,53%)。

[0337] 步骤3. 8-4的合成

[0338] 向4-(4-氟-3-硝基苯基)四氢吡喃-4-腈(2.30g,9.19mmol)和二异丙基乙胺(2.37g,18.37mmol)的二甲基亚砜(10mL)溶液中加入双(2-甲基丙基)胺(1.42g,11.02mmol)。然后将反应混合物加热至100℃并搅拌4.5小时。加入水(100mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/5)通过硅胶柱纯化残余物,得到4-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]四氢吡喃-4-腈(2.7g,82%)。

[0339] 步骤4. 8-5的合成

[0340] 在氢气氛围下(1个大气压),25℃下,将4-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]四氢吡喃-4-腈(2.7g,7.51mmol)和钯碳(0.3g)在甲醇(50mL)中的混合物搅拌4.5小时。然后用硅藻土过滤反应混合物并将滤液真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/4)通过硅胶柱纯化残余物,得到4-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]四氢吡喃-4-腈(1.62g,65%)。

[0341] 步骤5. 8-6的合成

[0342] 在100℃下,将4-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]四氢吡喃-4-腈(500mg,1.52mmol)和氢氧化钾(在H₂O中3M,5mL)在乙醇(10mL)中的混合物在密封管中搅拌2天。加入水(50mL)并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到4-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]四氢吡喃-4-羧酸(520mg,98%)。

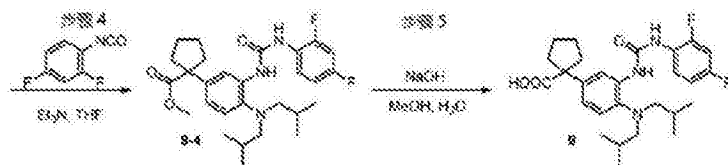
[0343] 步骤6. 8的合成

[0344] 在25℃下,将4-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]四氢吡喃-4-羧酸(520mg,1.49mmol)、2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(279mg,1.80mmol)和三乙胺(303mg,2.99mmol)在四氢呋喃(5mL)中的混合物搅拌3小时。加入水(20mL)并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。浓缩有机层并通过制备型HPLC纯化残余物(柱:X Bridge Shield RP180BD柱,5μm,19×150mm;流动相A:含有0.05%NH₄HCO₃的水,流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:8分钟内25%B-85%B;检测器:UV;254nm),得到4-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-[[2,4-二氟苯基]氨基甲酰基]氨基]苯基]四氢吡喃-4-羧酸(88.56mg,12%),为白色固体。LRMS(ES,m/z):[M+H]⁺=504.5。¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆)δ9.30(s,1H),8.04(s,1H),7.97-7.89(m,2H),7.34-7.26(m,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),7.07-6.98(m,2H),3.80(d,J=11.7,2H),3.54-3.41(m,2H),2.66(d,J=6.9Hz,4H),2.34(d,J=13.2Hz,2H),1.75-1.60(m,4H),0.84(d,J=6.6Hz,12H)。

[0345] 实施例9



[0346]



[0347] 步骤1. 9-1的合成

[0348] 将2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]乙腈(5g,17.28mmol)的DMSO(100mL)溶液放入250mL三颈圆底烧瓶中,然后在10℃下分批加入氢化钠(2.77g,69.25mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在10℃下5分钟内搅拌下逐滴加入1,4-二溴丁烷(7.47g,34.60mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后通过加入50mL水淬灭反应,并用3×100mL乙酸乙酯萃取。合并的有机层用3×100mL盐水洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10~1:3)将残余物施加到硅胶柱上,得到1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]环戊烷-1-腈(2.5g,42%产率)。

[0349] 步骤2. 9-2的合成

[0350] 将甲醇(10mL)、1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]环戊烷-1-腈(1g,2.91mmol)和硫酸(5mL)放入50mL圆底烧瓶中。将所得溶液加热回流48小时。将反应冷却至室温。用碳酸钠(10%水溶液)将溶液的pH值调节至8。所得混合物用3×50mL乙酸乙酯萃取。合并的有机相用3×50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:20~1:5)将残余物施加到硅胶柱上,得到1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]环戊烷-1-羧酸甲酯(450mg,41%产率)。

[0351] 步骤3. 9-3的合成

[0352] 向1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]环戊烷-1-羧酸甲酯(450mg,1.20mmol)的甲醇(5mL)溶液中加入钯碳(500mg)。将烧瓶抽空并用氮气冲洗三次,然后用氢气冲洗。在室温下在氢气氛(气球)下搅拌混合物3小时。滤出固体。所得混合物经真空浓缩。

用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:1)将残余物施加至硅胶柱上,得到1-(3-氨基-4-(二异丁基氨基)苯基)环戊烷甲酸甲酯(350mg,85%产率)。

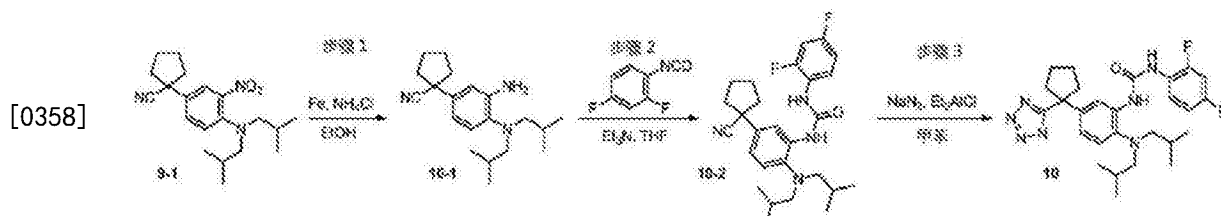
[0353] 步骤4. 9-4的合成

[0354] 将四氢呋喃(5mL)、1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环戊烷-1-羧酸甲酯(350mg,1.01mmol),三乙胺(202mg,2.00mmol)和2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(188mg,1.21mmol)置于25mL圆底烧瓶中。将所得溶液在室温下搅拌4小时。反应物经真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:3)将残余物施加到硅胶柱上,得到1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-[[2,4-(二氟苯基)氨基甲酰基]氨基]苯基]环戊烷-1-羧酸甲酯(250mg,49%产率)。

[0355] 步骤5. 9的合成

[0356] 将1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-[[2,4-二氟苯基)氨基甲酰基]氨基]苯基]环戊烷-1-羧酸甲酯(250mg,0.50mmol)的甲醇(5mL)溶液,和氢氧化钠(1mL,15%水溶液)放入25mL圆底烧瓶中。将所得溶液在室温下搅拌4小时。所得混合物经真空浓缩。用氯化氢(1N)将溶液的pH值调节至6。所得溶液用3×10mL乙酸乙酯萃取。合并的有机层用3×10mL盐水洗涤,真空浓缩。通过Flash-Prep-HPLC以以下条件纯化粗产物:柱:SunFire C18 5um 19×150mm;流动相:CH₃CN/水(0.05%NH₃H₂O;梯度:7分钟内51%-65%;流速:20mL/min;检测器,UV 254nm),得到79.5mg(33%产率)的1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-[[2,4-二氟苯基)氨基甲酰基]氨基]苯基]环戊烷-1-羧酸,为灰白色固体。LCMS:(ES,m/z):488.3[M+H]⁺.HNMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ12.10(s,1H),9.25(s,1H),8.03(s,1H),7.95-7.87(m,2H),7.31(t,J=2.7Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),7.07-7.00(m,1H),6.94(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),2.65(d,J=6.9Hz,4H),2.49-2.45(m,2H),1.76-1.58(m,8H),0.84(d,J=6.6Hz,12H)。

[0357] 实施例10



[0359] 步骤1. 10-1的合成

[0360] 将1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]环戊烷-1-腈(1.5g,4.37mmol)的乙醇(30mL)溶液、Fe(1.47g,26.25mmol)和NH₄Cl(162mg,3.03mmol)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在80℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温。滤出固体并将滤液真空浓缩。将残余物溶于150mL乙酸乙酯中,用水(50mL)和盐水(3×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:1)将残余物施加到硅胶柱上,得到1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环戊烷-1-腈(600mg,44%产率)。

[0361] 步骤2. 10-2的合成

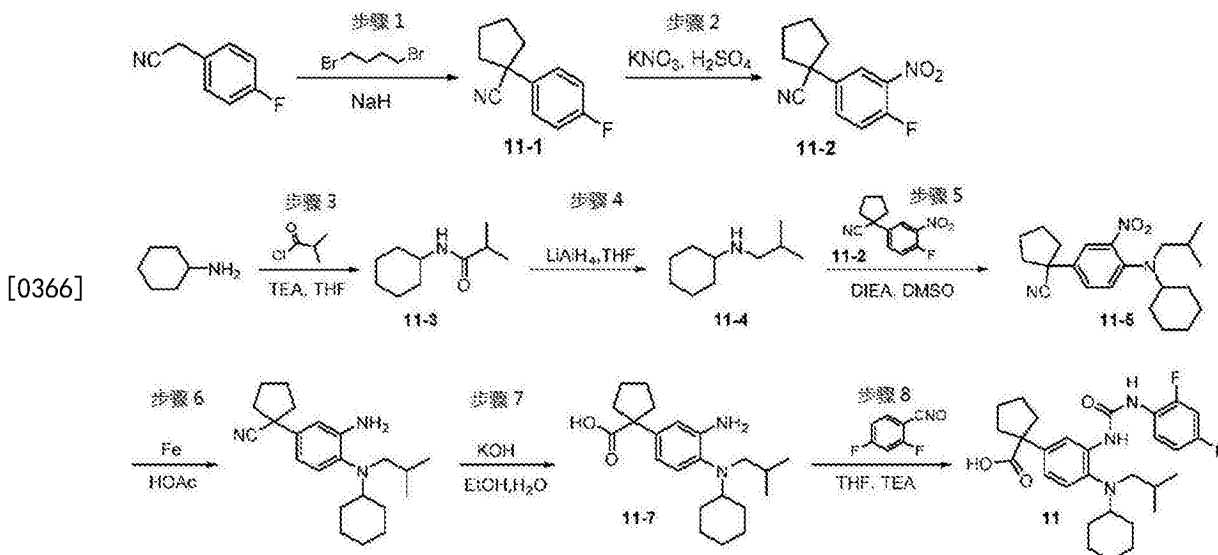
[0362] 将四氢呋喃(10mL)、三乙胺(387mg,3.82mmol)和1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环戊烷-1-腈(600mg,1.91mmol)放入50mL三颈圆底烧瓶中。随后在0℃搅拌下逐滴加入2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(356mg,2.30mmol)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。反应物经真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:20~1:3)将残余物施加到硅胶柱上,得到3-[2-[双

(2-甲基丙基)氨基]-5-(1-氰基环戊基)苯基]-1-(2,4-二氟苯基)脲 (500mg, 56%产率)。

[0363] 步骤3. 10的合成

[0364] 将叠氮化钠 (62mg, 0.95mmol) 和甲苯 (3mL) 放入用氮气惰性气氛吹扫并保持的 50mL 2颈圆底烧瓶中。随后在 0℃ 搅拌下逐滴加入二乙基氯化铝 (0.9M) (1.07mL)。将所得溶液在室温下搅拌 7 小时。向其中加入 1-[2-[双(2-甲基丙基)氨基]-5-(1-氰基环戊基)苯基]-3-(2,4-二氟苯基)脲 (300mg, 0.64mmol) 的甲苯 (1mL) 溶液。将所得溶液加热并在 120℃ 下搅拌过夜。将反应物冷却至室温并加入 10mL 水淬灭。所得溶液用 3×50mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 3×50mL 盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。通过制备型 HPLC 以下条件纯化粗产物: 柱, waters Sunfire C18 19×150mm 5um; 流动相, CH₃CN/水 (0.05% TFA), 65%-74% (7分钟); 检测器, 254nm。这样得到 60mg (15%产率) 的 3-[2-[双(2-甲基丙基)氨基]-5-[1-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)环戊基]苯基]-1-(2,4-二氟苯基)脲, 为三氟乙酸盐。LCMS. (ES, m/z): 512 [M+H-CF₃COOH]⁺. HNMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.30 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.85 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 2.73-2.63 (m, 6H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 0.82 (d, J=6.6Hz, 12H)。

[0365] 实施例 11



[0367] 步骤1. 11-1的合成

[0368] 在 0℃ 下, 向 2-(4-氟苯基)乙腈 (20.0g, 148mmol) 的四氢呋喃 (200mL) 溶液中分批加入氢化钠 (17.8g, 440mmol)。然后将混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟。逐滴加入 1,4-二溴丁烷 (38.4g, 178mmol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液, 并将反应混合物在室温下再搅拌 4 小时。然后将反应物冷却至 0℃, 加入水 (10mL) 淬灭反应。所得混合物用乙酸乙酯 (1L) 稀释, 并用水 (600mL) 和盐水 (600mL) 洗涤。合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/8) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (22.1g, 71%产率)。

[0369] 步骤2. 11-2的合成

[0370] 在 0℃ 下, 向 1-(4-氟苯基)环戊腈 (22.1g, 117mmol) 的浓硫酸 (200mL) 溶液中分批加入硝酸钾 (17.7g, 175mmol)。然后将所得混合物在 0℃ 下搅拌 10 分钟。将反应物小心倒入冰水 (1L) 中。混合物经乙酸乙酯 (600mL×2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/

石油醚(1/6)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(15.2g,55%产率)。

[0371] 步骤3. 11-3的合成

[0372] 在0℃下,向环己胺(5g,50.42mmol)和三乙胺(8mL)的四氢呋喃(45mL)溶液中逐滴加入2-甲基丙酰氯(5g,46.93mmol)。然后将该混合物在室温下搅拌3天。通过加入饱和氯化铵(150mL)淬灭反应,并用二氯甲烷(150mL)萃取。合并的有机相用盐水(200mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到期望的产物(7.5g,88%产率)。

[0373] 步骤4. 11-4的合成

[0374] 在0℃下,向N-环己基-2-甲基丙酰胺(7g,41.36mmol)的四氢呋喃(140mL)溶液中分数次加入四氢化锂铝(6.5g,171.28mmol)。然后将混合物在70℃下搅拌过夜。将混合物冷却至0℃并通过加入饱和氯化铵(250mL)淬灭。滤出固体,滤饼用乙酸乙酯(200mL×2)洗涤。合并的有机相经分离并用盐水(300mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到期望的产物(4g,62%产率)。

[0375] 步骤5. 11-5的合成

[0376] 向1-(4-氟-3-硝基苯基)环戊烷-1-腈(1g,4.27mmol)的二甲基亚砜(20mL)溶液中依次加入N-(2-甲基丙基)环己胺(1g,6.44mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.65g,12.77mmol)。然后将混合物在100℃下搅拌16小时。将反应物冷却至室温,并用水(100mL)稀释。用乙酸乙酯(100mL×3)萃取混合物,并用盐水(100mL×5)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/99)通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(1g,63%产率)。

[0377] 步骤6. 11-6的合成

[0378] 向1-[4-[环己基(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]环戊烷-1-腈(1g,2.71mmol)的乙酸(10mL)溶液中加入铁(1.5g,26.86mmol)。然后将混合物在室温下搅拌1小时。加入乙酸乙酯(150mL)并滤出固体。滤液用水(100mL)稀释,通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将pH值调节至9。有机相经分离并用盐水(100mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/25-1/20)通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(597mg,65%产率)。

[0379] 步骤7. 11-7的合成

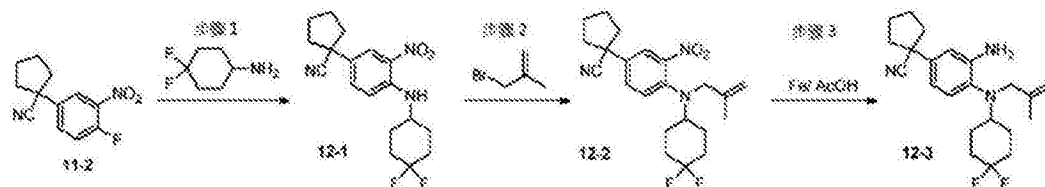
[0380] 向1-[3-氨基-4-[环己基(2-甲基丙基)氨基]苯基]环戊烷-1-腈(200mg,0.589mmol)的乙醇(10mL)和水(2mL)溶液中加入氢氧化钾(3g,53.47mmol)。然后将混合物在100℃下搅拌3天。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶于水(50mL)中并用氯化氢(1N)将pH值调节至6。用二氯甲烷(50mL×2)萃取混合物,并用盐水(30mL×2)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过Flash-Prep-HPLC以以下条件纯化残余物:[柱,C18硅胶;流动相(A:MeCN,B:H₂O(0.1%TFA),MeCN=50%;检测器,UV 254nm),得到期望的产物(85mg,40%产率)。

[0381] 步骤8. 11的合成

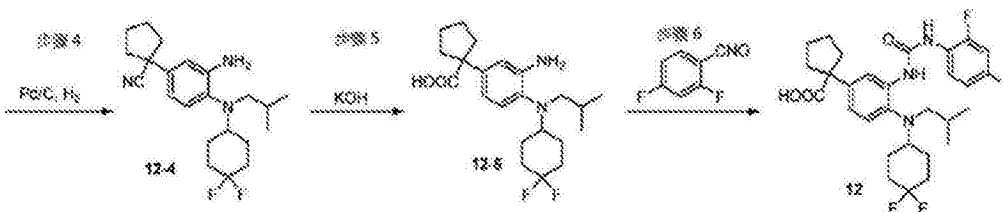
[0382] 向1-[3-氨基-4-[环己基(2-甲基丙基)氨基]苯基]环戊烷-1-羧酸(85mg,0.24mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中依次加入2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(51mg,0.33mmol)和三乙胺(111mg,1.10mmol)。然后在室温下搅拌反应2小时。混合物经真空浓缩。将残余物重新溶于水(50mL)中,用HCl(1N)将pH值调节至6。用二氯甲烷(50mL×2)萃取混合物,并用盐水(30mL×2)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。通过Flash-Prep-HPLC以以下条件纯化残余物:[柱,C18硅胶;流动相(A:MeCN,B:H₂O),MeCN=96%;检测器,UV 254nm],得到

期望的产物 (26.6mg, 22% 产率), 为白色固体。LCMS (ES, m/z) : 514.50 [M+1]⁺; ¹HNMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : δ12.23 (s, 1H), 9.37 (t, J=4.6Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.90 (td, J=9.2, 6.2Hz, 1H), 7.32 (td, J=8.8, 4.5Hz, 1H), 7.22-6.99 (m, 2H), 6.99-6.85 (m, 1H), 2.76 (d, J=7.3Hz, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.77-1.47 (m, 9H), 1.40-1.00 (m, 9H), 0.82 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0383] 实施例12



[0384]



[0385] 步骤1. 12-1的合成

[0386] 在100℃下, 将1-(4-氟-3-硝基苯基)环戊烷-1-腈 (1.5g, 6.40mmol)、4,4-二氟环己-1-胺 (950mg, 7.03mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (1.65g) 的二甲基亚砷 (20mL) 溶液搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (80mL) 稀释, 并用水 (60mL) 和盐水 (60mL) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (2.1g, 94% 产率)。

[0387] 步骤2. 12-2的合成

[0388] 在0℃下, 向1-[4-[(4,4-二氟环己基)氨基]-3-硝基苯基]环戊烷-1-腈 (2.1g, 6.01mmol) 的四氢呋喃 (25mL) 溶液中分批加入氢氧化钠 (720mg, 18.00mmol)。然后将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后加入3-溴-2-甲基丙-1-烯 (1.22g, 9.04mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液。然后在室温下搅拌反应过夜。在0℃下通过加入饱和氯化铵溶液 (5mL) 使混合物淬灭, 然后用80mL乙酸乙酯稀释。有机相用水 (60mL) 和盐水 (60mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/15) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (1.0g, 41% 产率)。

[0389] 步骤3. 12-3的合成

[0390] 向1-[4-[(4,4-二氟环己基)(2-甲基丙-2-烯-1-基)氨基]-3-硝基苯基]环戊烷-1-腈 (1.0g, 2.48mmol) 的乙酸 (10mL) 溶液中加入铁 (690mg, 12.32mmol)。然后将混合物在室温下搅拌30分钟。加入乙酸乙酯 (60mL) 并滤出固体。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL × 3)、水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/8) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (0.8g, 86% 产率)。

[0391] 步骤4. 12-4的合成

[0392] 向1-[3-氨基-4-[(4,4-二氟环己基)(2-甲基丙-2-烯-1-基)氨基]苯基]环戊烷-1-腈 (280mg, 0.75mmol) 的乙酸乙酯 (3mL) 溶液中加入钯碳 (28mg) 和三乙胺 (0.3mL)。然后将反应物在氢气球下室温下搅拌30分钟。用硅藻土过滤混合物并将滤液真空浓缩。用乙酸乙

酯/石油醚(1/8)通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(0.16g,57%产率)。

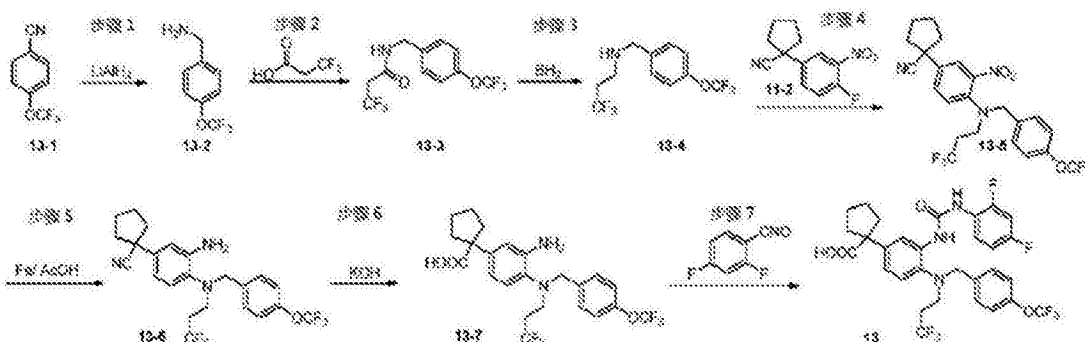
[0393] 步骤5. 12-5的合成

[0394] 向1-[3-氨基-4-[(4,4-二氟环己基)(2-甲基丙基)氨基]苯基]环戊烷-1-腈(160mg,0.43mmol)的乙醇(4mL)和水(1mL)溶液中加入氢氧化钾(1.12g,19.96mmol)。然后将混合物在100℃下搅拌2天。将混合物冷却至室温并用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(10mL×2)萃取,并用盐水(10mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到期望的产物(90mg,54%产率)。

[0395] 步骤6. 12的合成

[0396] 在室温下,将1-[3-氨基-4-[(4,4-二氟环己基)(2-甲基丙基)氨基]苯基]环戊烷-1-羧酸(90mg,0.23mmol)、2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(53mg,0.34mmol)和三乙胺(69mg,0.69mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液搅拌0.5小时。然后加入乙酸乙酯(20mL),有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC以下条件纯化残余物:[柱:X Bridge Shield RP180BD柱,5μm,19×150mm;流动相,水(10MMOL/L NH₄HCO₃)和ACN(8分钟内ACN由35.0%达到70.0%);检测器,254nm],得到期望的产物(52.1mg,42%产率),为灰白色固体。LCMS(ES,m/z):550.50[M+H]⁺;¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ9.40(s,1H),8.24(s,1H),8.09(d,J=2.1Hz,1H),7.96-7.88(m,1H),7.35-7.27(m,1H),7.15-6.94(m,3H),2.89-2.76(m,3H),2.08-1.24(m,17H),0.82(d,J=6.6Hz,6H)。

[0397] 实施例13



[0398]

[0399] 步骤1. 13-2的合成

[0400] 在0℃下,向四氢化锂铝(3.0g,88.44mmol)的四氢呋喃(30mL)溶液中逐滴加入4-(三氟甲氧基)苯甲腈(5.0g,26.72mmol)的四氢呋喃(30mL)溶液。然后在室温下搅拌反应3小时。在0℃下用四氢呋喃(50mL)稀释混合物,然后加入水(3mL)、15%氢氧化钠(3mL)和水(3mL)淬灭。将混合物在室温下搅拌15分钟。用硅藻土过滤混合物,滤液用无水硫酸镁干燥并真空浓缩,得到期望的产物(3.1g,61%产率)。

[0401] 步骤2. 13-3的合成

[0402] 在0℃下,向3,3,3-三氟丙酸(2.28g,17.81mmol)和N,N-二异丙基乙胺(4.2g)的N,N-二甲基甲酰胺(25mL)的溶液中分批加入HATU(9.25g)。然后将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后加入[4-(三氟甲氧基)苯基]甲胺(3.1g,16.22mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(25mL)溶液。将反应加热至室温并再搅拌3小时。加入水(300mL),并用乙酸乙酯(200mL×3)萃取混合物。合并的有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/2)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(2.4g,49%产率)。

[0403] 步骤3. 13-4的合成

[0404] 在60℃下,将3,3,3-三氟-N-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]丙酰胺(2.3g, 7.64mmol)在硼烷-四氢吡喃络合物(10mL, 1M)中的溶液搅拌1小时。通过加入甲醇(10mL)和浓HCl(3mL)淬灭反应,并在60℃下再搅拌1小时。混合物经真空浓缩,然后用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/3)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(1.0g, 46%产率)。

[0405] 步骤4. 13-5的合成

[0406] 在130℃下,将[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基(3,3,3-三氟丙基)胺(720mg, 2.51mmol)、1-(4-氟-3-硝基苯基)环戊烷-1-腈(590mg, 2.52mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.65g)的二甲基亚砜(10mL)溶液搅拌过夜。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(60mL)稀释,并用水(30mL×2)和盐水(30mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(0.47g, 37%产率)。

[0407] 步骤5. 13-6的合成

[0408] 向1-[3-硝基-4-([[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基]苯基]环戊烷-1-腈(470mg, 0.94mmol)的乙酸(5mL)溶液中加入铁(0.26g)。然后将混合物在室温下搅拌0.5小时。加入乙酸乙酯(30mL),并用硅藻土过滤混合物。滤液经真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(0.33g, 75%产率)。

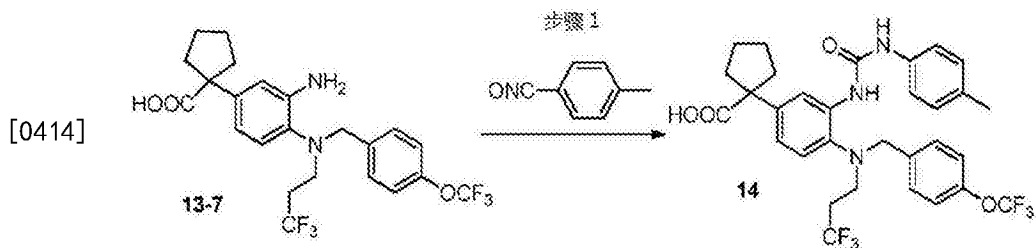
[0409] 步骤6. 13-7的合成

[0410] 向1-[3-氨基-4-([[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基]苯基]环戊烷-1-腈(330mg, 0.70mmol)的水(1mL)和乙醇(4mL)溶液中加入KOH(1.12g, 19.96mmol)。然后将混合物在100℃下搅拌过夜。将反应物冷却至室温,用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,并用盐水(10mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到期望的产物(160mg, 47%产率)。

[0411] 步骤7. 13的合成

[0412] 向2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(38mg, 0.25mmol)的四氢吡喃(3mL)溶液中加入1-[3-氨基-4-([[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基]苯基]环戊烷-1-羧酸(80mg, 0.16mmol)和三乙胺(48mg)。将混合物在室温下搅拌0.5小时,然后加入乙酸乙酯(20mL)。所得混合物用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC以以下条件纯化残余物:[柱:X Bridge Prep C180BD柱, 30×50mm, 5μm, 13nm;流动相,水(0.1%FA)和ACN(8分钟内ACN 60.0%–90.0%,2分钟内保持90.0%);检测器,UV 254nm],得到期望的产物(47.4mg, 45%产率),为灰白色固体。LCMS C₃₀H₂₇F₈N₃O₄(ES, m/z):646.4[M+H]⁺; ¹HNMR(300MHz, DMSO-d₆):δ12.23(brs, 1H), 9.34(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.11–8.01(m, 2H), 7.44(d, J=8.7Hz, 2H), 7.37–7.27(m, 3H), 7.24–7.15(m, 1H), 7.08–7.02(m, 1H), 6.92–6.88(m, 1H), 4.18(s, 2H), 3.21–3.09(m, 2H), 2.73–2.50(m, 4H), 1.74–1.61(m, 6H)。

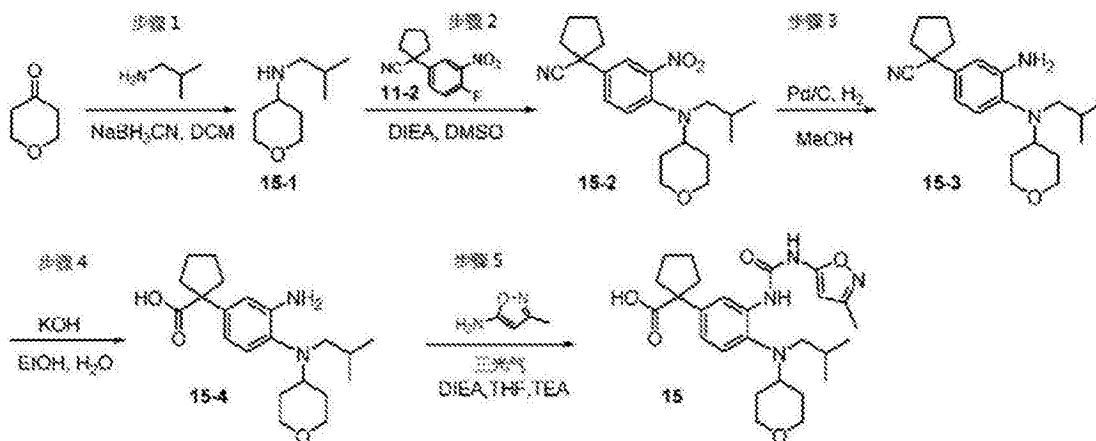
[0413] 实施例14



[0415] 步骤1. 14的合成

[0416] 在室温下,将1-[3-氨基-4-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基](3,3,3-三氟丙基)氨基]苯基]环戊烷-1-羧酸(80mg,0.16mmol)、1-异氰酸基-4-甲基苯(32mg,0.24mmol)和三乙胺(48mg)的四氢呋喃(3mL)溶液搅拌0.5小时。加入乙酸乙酯(20mL),所得混合物用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC以下条件纯化残余物:[柱:X Bridge Prep C180BD柱,19×150mm 5μm;流动相,水(0.1%FA)和ACN(8分钟内ACN 50.0%-80.0%,2分钟内保持80.0%);检测器,UV 254nm],得到期望的产物(31.5mg,32%产率),为灰白色固体。LCMS(ES,m/z):624.30[M+H]⁺;¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆):δ9.39(s,1H),8.23(s,1H),8.18(d,J=2.1Hz,1H),7.46-7.36(m,4H),7.26(d,J=8.1Hz,2H),7.18-7.12(m,3H),6.90-6.87(m,1H),4.17(s,2H),3.13-3.08(m,2H),2.50-2.45(m,4H),2.26(s,3H),1.75-1.62(m,6H)。

[0417] 实施例15



[0419] 步骤1. 15-1的合成

[0420] 向2-甲基丙烷-1-胺(480mg,6.56mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入四氢吡喃-4-酮(723mg,7.22mmol)和乙酸(0.05mL)。将所得混合物在室温下搅拌0.5小时,然后加入氰基硼氢化钠(1.66g,26.42mmol)。在室温下再搅拌3小时后,通过加入氯化铵溶液(50mL)淬灭混合物,用二氯甲烷(50mL×2)萃取。有机相用盐水(50mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到期望的产物(0.80g,78%产率)。

[0421] 步骤2. 15-2的合成

[0422] 在室温下,向1-(4-氟-3-硝基苯基)环戊烷-1-腈(1.0g,4.274mmol)的二甲基亚砜(30mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(1.1g,8.548mmol)和N-(2-甲基丙基)四氢吡喃-4-胺(1.0g,6.411mmol)。所得溶液在130℃下搅拌过夜。加入水(30mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(40×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。将残余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(1:25)作为洗脱液,得到期望的产物

(0.30g, 19%产率)。

[0423] 步骤3. 15-3的合成

[0424] 在N₂下,向1-[4-[(2-甲基丙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]-3-硝基苯基]环戊烷-1-腈(0.3g, 0.808mmol)的甲醇(10mL)溶液中加入钯碳。将悬浮液真空脱气并用H₂清洗数次。在H₂气球下于25℃将所得混合物搅拌过夜。滤出固体,滤饼用甲醇(10mL×3)洗涤。滤液经真空浓缩,并施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(2:7)作为洗脱液,得到期望的产物(0.18g, 65%产率)。

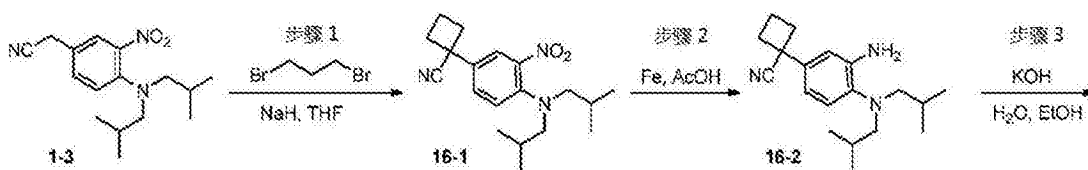
[0425] 步骤4. 15-4的合成

[0426] 向1-[3-氨基-4-[(2-甲基丙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]苯基]环戊烷-1-腈(0.18g, 0.528mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入氢氧化钾(0.29g, 5.28mmol)和水(6mL)。所得溶液在130℃下搅拌3天。用水/冰浴将反应混合物冷却至室温。用盐酸(1N)将溶液的pH值调节至5,并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到期望的产物(0.16g, 84%产率)。

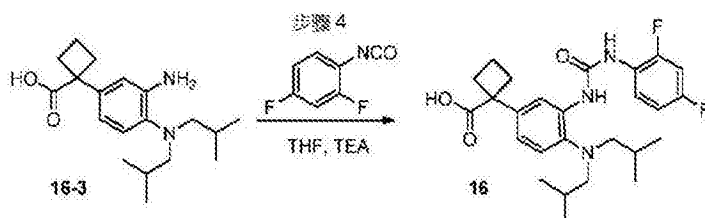
[0427] 步骤5. 15的合成

[0428] 在N₂下,向3-甲基-1,2-噁唑-5-胺(0.12g, 1.22mmol)的二氯甲烷(12mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.21g, 1.663mmol)和三光气(0.12mg, 0.41mmol)。将所得溶液在室温下搅拌20分钟,随后加入1-[3-氨基-4-[(2-甲基丙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]苯基]环戊烷-1-羧酸(0.11g, 0.31mmol, 1.00当量),然后加入三乙胺(0.19g, 1.83mmol, 6.00当量)。在室温下再搅拌反应2小时。加入甲醇(8mL)和水(20mL)淬灭反应,并用二氯甲烷(20mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物[柱,Xbridge, RP18, 19×150mm;流动相,A:甲酸(水溶液)(0.1%),B:乙腈(8分钟内35%-75%);速率,25mL/min;检测器,254nm],得到产物(72.3mg, 49%产率),为白色固体。LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺+485.4. ¹HNMR (300MHz, CD₃OD, ppm) δ8.25 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (dd, J=2.1Hz, J=8.4Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.92-2.83 (m, 3H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.76-1.57 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 1H), 0.85 (d, J=6Hz, 6H)。

[0429] 实施例16



[0430]



[0431] 步骤1. 16-1的合成

[0432] 在0℃下,向2-[4-[[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]乙腈(1.0g, 3.46mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中分批加入氢化钠(410mg, 10.25mmol)。在相同温度下,将该混合物搅

拌30分钟,然后加入1,3-二溴丙烷(840mg,4.16mmol)的THF(2mL)溶液。将所得混合物在室温下再搅拌3小时。然后加入水(2mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(60mL)稀释混合物,并用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(0.4g,35%产率)。

[0433] 步骤2. 16-2的合成

[0434] 向1-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]环丁烷-1-腈(400mg,1.21mmol)的乙酸(10mL)溶液中加入铁(680mg,12.14mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。用硅藻土过滤反应物并用乙酸乙酯(50mL)稀释滤液,并用饱和碳酸钠水溶液(20mL)和水(20mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(0.198g,54%产率)。

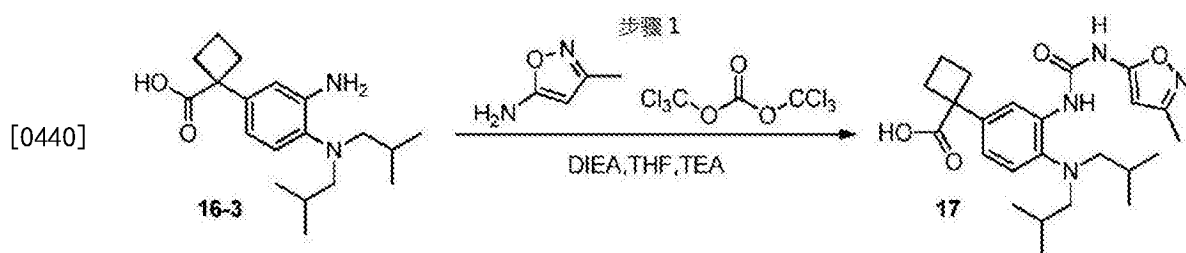
[0435] 步骤3. 16-3的合成

[0436] 室温下,向1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环丁烷-1-腈(198mg,0.66mmol)在乙醇(4mL)和水(2mL)中的溶液中加入氢氧化钾(110mg,1.96mmol)。然后在100℃下搅拌反应过夜。将该混合物冷却至室温,用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用二氯甲烷/甲醇(10/1)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(110mg,52%产率)。

[0437] 步骤4. 16的合成

[0438] 向1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环丁烷-1-羧酸(82mg,0.26mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液中加入三乙胺(53mg,0.52mmol)和2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(60mg,0.39mmol)。然后在室温下搅拌反应1小时。用乙酸乙酯(20mL)稀释混合物,并用水(10mL×2)洗涤。有机相经真空浓缩。通过制备型HPLC以下条件纯化残余物:[柱,X Bridge Shield RP180BD柱,5 μ m,19×150mm;流动相,水(10mmol/L NH₄HCO₃)和ACN(8分钟内ACN 15.0%-65.0%);检测器,UV 254;220nm],得到期望的产物(44.7mg,37%产率)。LCMS(ES, m/z):474.50[M+H]⁺; ¹HNMR:(300MHz,DMSO-D₆,ppm): δ 9.23(s,1H),8.01-7.88(m,2H),7.77(s,1H),7.31-7.25(m,1H),7.08-7.00(m,2H),6.86(d,J=6.9Hz,1H),2.90-2.61(m,6H),2.30-2.20(m,2H),1.82-1.62(m,4H),0.83(d,J=6.6Hz,12H)。

[0439] 实施例17

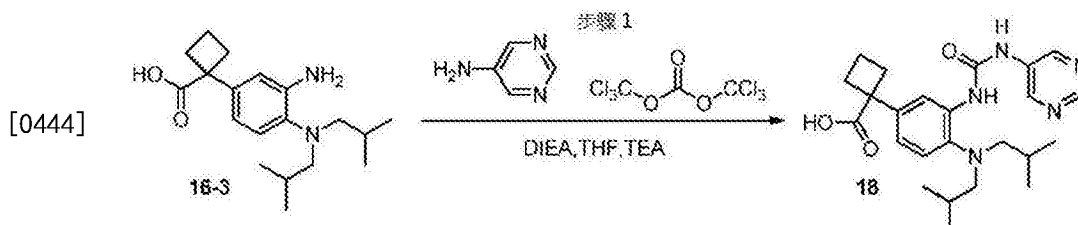


[0441] 步骤1. 17的合成

[0442] 在室温下,向3-甲基-1,2-噁唑-5-胺(98.1mg,1.00mmol)和N,N-二异丙基乙胺(175mg,1.35mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液中加入碳酸二(三氯甲基)酯(101mg,0.34mmol)的THF(3mL)溶液。搅拌反应15分钟。加入三乙胺(152mg,1.50mmol)和1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环丁烷-1-羧酸(80mg,0.25mmol),将得到的混合物在室温下再搅拌2小时。反应物经真空浓缩。将残余物溶于甲醇(4mL)中并通过制备型HPLC以下条件进行纯

化:[柱:X bridge,C18,19×50mm;流动相,H₂O (0.05%NH₄HCO₃)/MeCN,8分钟内35%-55%;速率:25mL/min;检测器,254nm],得到期望的产物(27.5mg,6%产率),为白色固体.LCMS (ES,m/z):443.5[M+H]⁺; ¹HNMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 8.26(s,1H),7.88(d,J=2.1Hz,1H),7.17(d,J=8.3Hz,1H),6.91(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),5.99(s,1H),2.75-2.60(m,6H),2.40-2.25(m,2H),2.16(s,3H),1.91-1.80(m,1H),1.77-1.70(m,1H),1.68-1.55(m,2H),0.82(d,J=6.5Hz,12H).

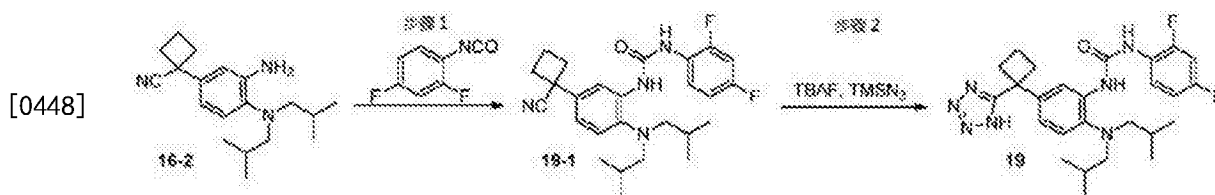
[0443] 实施例18



[0445] 步骤1. 18的合成

[0446] 在室温下,向嘧啶-5-胺(95.1mg,1.00mmol)和N,N-二异丙基乙胺(175mg,1.35mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液中逐滴加入碳酸二(三氯甲基)酯(101mg,0.34mmol)的THF(3mL)溶液。搅拌15分钟后,加入三乙胺(152mg,1.50mmol)和1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环丁烷-1-羧酸(80mg,0.25mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌2小时。然后将反应物真空浓缩。通过制备型HPLC以以下条件纯化残余物:[柱:X bridge,C18,19×50mm;流动相,H₂O (0.05%NH₄HCO₃)/MeCN,8分钟内35%-55%;速率:25mL/min;检测器,254nm],得到期望的产物(72.7mg,17%产率),为白色固体.LCMS (ES,m/z):440.5[M+H]⁺. ¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 10.01(s,1H),8.93(s,2H),8.81(s,1H),8.20(s,1H),7.90(d,J=2.1Hz,1H),7.19(d,J=8.3Hz,1H),6.92(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),2.68(d,J=6.9Hz,6H),2.42-2.26(m,2H),1.94-1.50(m,4H),0.86(d,J=6.5Hz,12H).

[0447] 实施例19



[0449] 步骤1. 19-1的合成

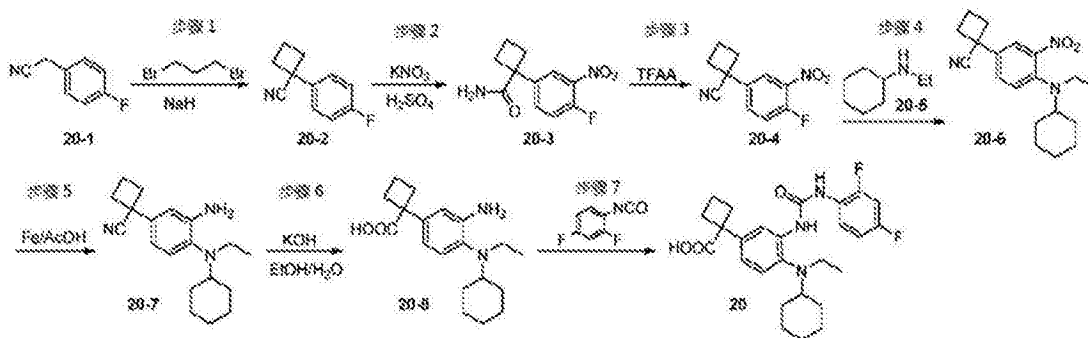
[0450] 向1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]环丁烷-1-腈(270mg,0.90mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(210mg,1.35mmol)和三乙胺(182mg,1.80mmol)。然后将混合物在室温下搅拌2小时。用乙酸乙酯(20mL)稀释反应物,并用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/1)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(230mg,56%产率)。

[0451] 步骤2. 19的合成

[0452] 在90℃下,将3-[2-[双(2-甲基丙基)氨基]-5-(1-氰基环丁基)苯基]-1-(2,4-二氟苯基)脲(120mg,0.26mmol)、三甲基甲硅烷基叠氮化物(152mg,1.32mmol)和四丁基氟化铵(345mg,1.32mmol)的溶液搅拌1小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(10mL)稀释,并

用水 (10mL×2) 洗涤。有机相经真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (5/1) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (43.4mg, 33% 产率), 为白色固体。LCMS (ES, m/z): 498.5 [M+H]⁺. ¹HNMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ9.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82-7.81 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 6H), 1.89 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 2H), 0.83 (d, J=6.6Hz, 12H)。

[0453] 实施例20



[0454]

[0455] 步骤1. 20-2的合成

[0456] 在0℃下, 向2-(4-氟苯基)乙腈 (20g, 148.00mmol) 的四氢呋喃 (200mL) 溶液中分批加入氢氧化钠 (10.66g, 444.17mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 随后加入1,3-二溴丙烷 (32.58g, 161.38mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。用饱和氯化铵 (50mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (300mL×3) 萃取。有机相用盐水 (300mL×2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/20) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (13.6g, 52% 产率)。

[0457] 步骤2. 20-3的合成

[0458] 在0℃下, 向1-(4-氟苯基)环丁烷-1-腈 (13.6g, 77.6mmol) 的硫酸 (136mL) 溶液中分批加入硝酸钾 (11.6g, 114.7mmol)。然后在室温下搅拌反应过夜。用水 (500mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (300mL×3) 萃取。有机相用盐水 (200mL×2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (2/3) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (12.6g, 39% 产率)。

[0459] 步骤3. 20-4的合成

[0460] 向1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-甲酰胺 (12.6g, 52.89mmol) 的1,4-二噁烷 (126mL) 溶液中加入三氟乙酸酐 (16mL) 和三乙胺 (6.7mL)。然后将所得混合物加热至100℃过夜。将反应物冷却至室温, 用水 (100mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (160mL×3) 萃取。用盐水 (100mL×5) 洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/9) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (10.5g, 90% 产率)。

[0461] 步骤4. 20-6的合成

[0462] 向1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-腈 (600mg, 2.72mmol) 和N-乙基环己胺 (416mg, 3.27mmol) 的二甲基亚砜 (6mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (1057.1mg, 8.18mmol)。所得混合物在100℃下搅拌过夜。将反应物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并用水 (100mL×2) 和盐水 (100mL) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过Flash-Prep-HPLC以下条件 (IntelFlash-1) 纯化残余物: [柱: 硅胶柱; 流动相: 甲醇/二氯甲烷在20分钟内从0%增加至8%; 检测器, UV 254nm], 得到期望的产物 (700mg, 78% 产率)。

[0463] 步骤5. 20-7的合成

[0464] 向1-[4-[环己基(乙基)氨基]-3-硝基苯基]环丁烷-1-腈(700mg, 2.14mmol)的乙酸(7mL)溶液中加入铁(2.39g, 42.79mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟, 然后加入水(100mL)。用碳酸钠水溶液将混合物的pH值调节至9。滤出固体, 滤液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 并用盐水(200mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到期望的产物(600mg, 94%产率)。

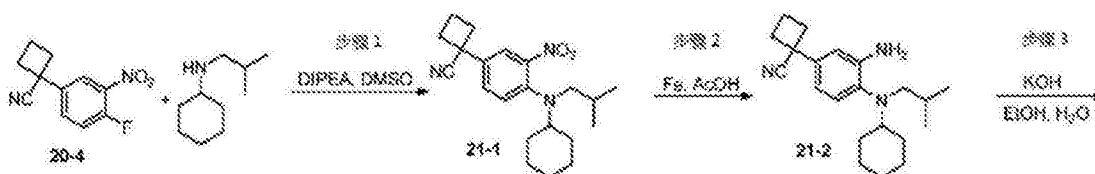
[0465] 步骤6. 20-8的合成

[0466] 向1-[3-氨基-4-[环己基(乙基)氨基]苯基]环丁烷-1-腈(550mg, 1.85mmol)的乙醇(9mL)和水(3mL)溶液中加入氢氧化钾(1.56g, 27.76mmol)。所得混合物在100℃下搅拌23小时。将该反应物冷却至室温, 并用水(100mL)稀释。用氯化氢(1N)将混合物的pH值调节至4, 然后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。有机相用盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到期望的产物(450mg, 77%产率)。

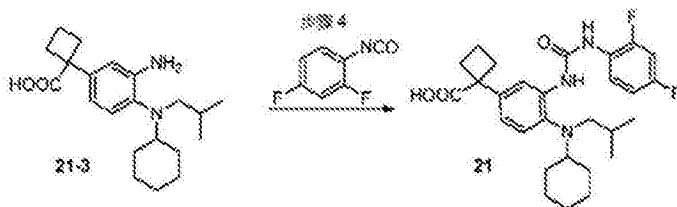
[0467] 步骤7. 20的合成

[0468] 向1-[3-氨基-4-[环己基(乙基)氨基]苯基]环丁烷-1-羧酸(210mg, 0.66mmol)和2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(154.7mg, 1.00mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入三乙胺(200.9mg, 1.99mmol)。室温下搅拌反应2.5小时, 然后加入乙酸乙酯(50mL)。用水(50mL×2)和盐水(50mL)洗涤混合物, 有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC以下条件纯化残余物: [柱, X Bridge PrepC180BD柱, 19×150mm 5μm; 流动相, 水(10mmol/L NH₄HCO₃)/CH₃CN; MeCN在8分钟内25.0%-55.0%; 检测器, UV 245nm], 得到期望的产物(80.4mg, 26%产率), 为白色固体。LCMS (ES, m/z): 472.5 [M+H]⁺; ¹HNMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm): 89.39 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19-7.94 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-6.97 (m, 2H), 6.91-6.81 (m, 1H), 3.00 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.75-2.60 (m, 3H), 2.42-2.25 (m, 2H), 1.97-1.53 (m, 7H), 1.20-1.00 (m, 5H), 0.82 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0469] 实施例21



[0470]



[0471] 步骤1. 21-1的合成

[0472] 向1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-腈(1g, 4.54mmol)的二甲基亚砜(10mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(1.76g, 13.62mmol), 然后加入N-(2-甲基丙基)环己胺(777mg, 5.00mmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后, 将混合物真空浓缩。通过Flash-Prep-HPLC以下条件纯化残余物: [柱: C18硅胶; 流动相A: 水(0.05% TFA), 流动相B: CAN; 梯度: 45%-100% ACN; 检测器: UV254nm], 得到期望的产物(0.8g, 50%产率)。

[0473] 步骤2. 21-2的合成

[0474] 向1-[4-[环己基(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]环丁烷-1-腈(800mg, 2.25mmol)的乙酸乙酯(5mL)和乙酸(5mL)溶液中加入铁(1.26g, 22.56mmol)。然后在室温下搅拌反应0.5小时。用乙酸乙酯(1500mL)稀释混合物, 滤出固体。用碳酸钠将滤液的pH值调节至9。有机相用盐水(50mL×2)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/6)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物(0.5g, 68%产率)。

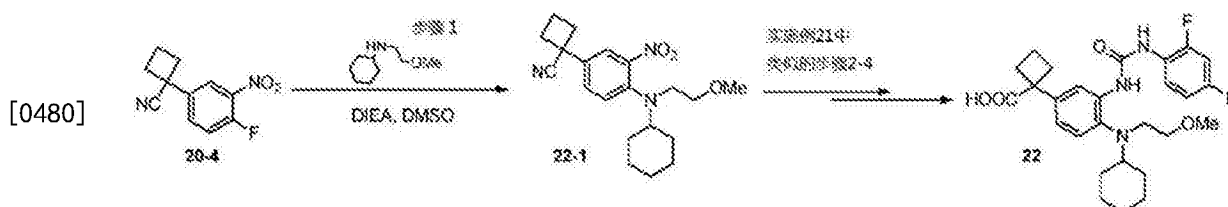
[0475] 步骤3. 21-3的合成

[0476] 向1-[3-氨基-4-[环己基(2-甲基丙基)氨基]苯基]环丁烷-1-腈(300mg, 0.92mmol)的乙醇(6mL)和水(1.5mL)溶液中加入氢氧化钾(900mg, 16.04mmol)。然后在95℃下搅拌反应16小时。冷却至室温后, 将混合物真空浓缩并将残余物溶于水(50mL)中。用氯化氢(1N)将混合物的pH值调节至4。用乙酸乙酯(50mL×2)萃取混合物, 并用饱和盐水(50mL×2)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到期望的产物(0.3g, 94%产率)。

[0477] 步骤4. 21的合成

[0478] 向1-[3-氨基-4-[环己基(2-甲基丙基)氨基]苯基]环丁烷-1-羧酸(300mg, 0.87mmol)的四氢呋喃(6mL)溶液中加入三乙胺(264mg, 2.61mmol)和2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(149mg, 0.96mmol)。然后在室温下搅拌反应1.5小时。真空浓缩混合物并通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物: [柱: Waters X-bridge C18, 5μm, 19×150mm; 流动相A: 水(0.05% NH₄HCO₃), 流动相B: CAN; 梯度: 8分钟内25% CAN-50% ACN; 检测器: UV 254nm], 得到期望的产物(62.5mg, 14%产率), 为白色固体。LCMS: (ES, m/z): 500.30 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ9.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 2.83-2.52 (m, 4H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.93-1.53 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.37-0.86 (m, 6H), 0.75 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0479] 实施例22



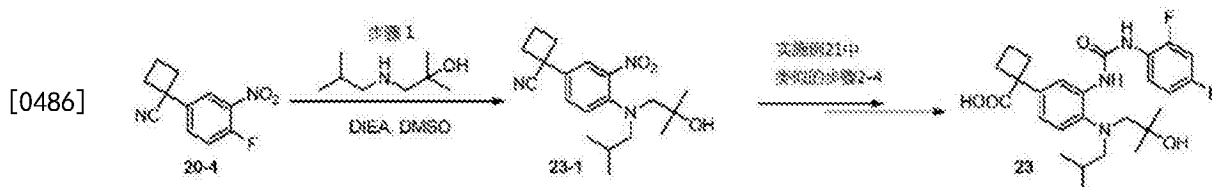
[0481] 步骤1. 22-1的合成

[0482] 向1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-腈(1g, 4.54mmol)的二甲基亚砜(10mL)溶液中加入N-(2-甲氧基乙基)环己胺(1.16g, 7.38mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.74g)。然后将混合物在100℃下搅拌过夜。将反应物冷却至室温, 加入水(50mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到期望的产物(0.7g, 43%产率)。

[0483] 依照实施例21中类似的步骤2-4来合成22。

[0484] 实施例22: LCMS (ES, m/z): 502.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ9.34 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 3.24-3.07 (m, 7H), 2.78-2.62 (m, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.89-1.66 (m, 6H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.23-1.00 (m, 4H)。

[0485] 实施例23



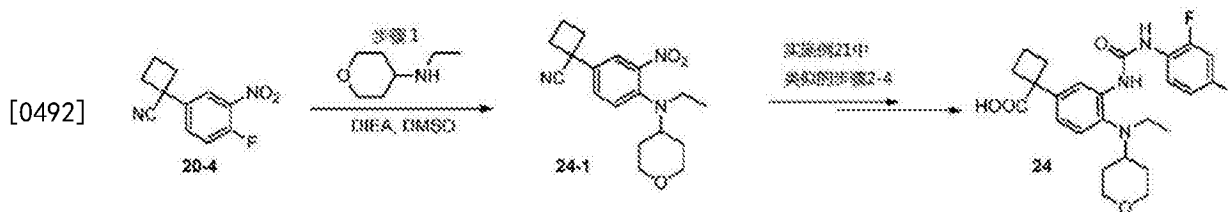
[0487] 步骤1. 23-1的合成

[0488] 向1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-腈(500mg, 2.27mmol)的二甲基亚砜(10mL)溶液中加入2-甲基-1-[(2-甲基丙基)氨基]丙烷-2-醇(330mg, 2.27mmol)和N,N-二异丙基乙胺(354mg, 2.72mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌12小时。冷却至室温后,将混合物用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。有机物用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到期望的产物(350mg, 45%)。

[0489] 依照实施例21中类似的步骤2-4来合成23。

[0490] 实施例23:LCMS (ES, m/z): 490.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD, ppm): δ7.98 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.87 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.14 (s, 6H), 0.87 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0491] 实施例24



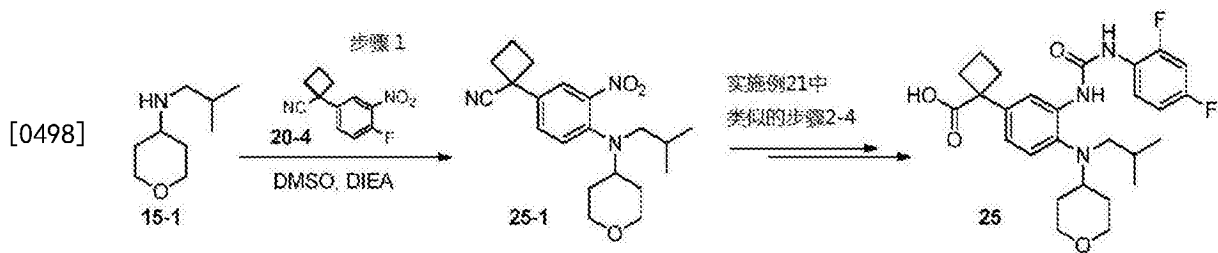
[0493] 步骤1. 24-1的合成

[0494] 向1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-腈(500mg, 2.27mmol)的二甲基亚砜(6mL)溶液中加入N-乙基四氢吡喃-4-胺(350mg, 2.71mmol)和N,N-二异丙基乙胺(870mg)。然后将所得混合物在100℃下搅拌过夜。将反应物冷却至室温,用水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。有机相用盐水(30mL×5)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(3/2)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(480mg, 64%产率)。

[0495] 依照实施例21中类似的步骤2-4来合成24。

[0496] 实施例24:LCMS (ES, m/z): 474.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ9.42 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.14-8.13 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.07-7.99 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.87 (dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.19-2.95 (m, 3H), 2.72-2.63 (d, J=4.5Hz, 2H), 2.39-2.29 (m, 2H), 1.97-1.69 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 3H)。

[0497] 实施例25



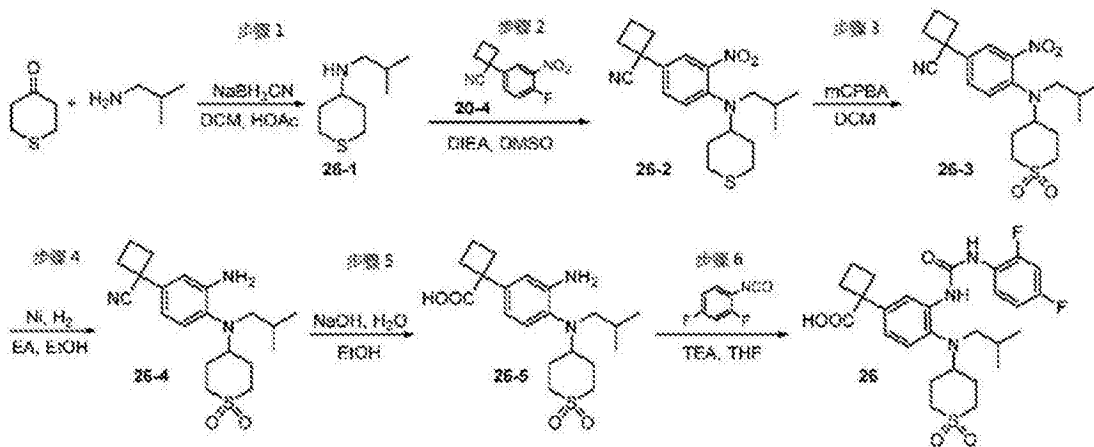
[0499] 步骤1. 25-1的合成

[0500] 在100℃下,将1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-腈(1g,4.54mmol)、N-(2-甲基丙基)四氢吡喃-4-胺(1.43g,9.09mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.34g,18.11mmol)的DMSO(20mL)溶液搅拌16小时。然后将混合物冷却至室温,用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。有机相用水(100mL×5)和盐水(30mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(0.4g,19%产率)。

[0501] 依照实施例21中类似的步骤2-4来合成25。

[0502] 实施例25:LCMS(ES,m/z):502.4[M+H]⁺;¹HNMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ11.8(brs,1H),9.42(s,1H),8.38(s,1H),8.02(d,J=1.8,1H),8.00-7.82(m,1H),7.34-7.30(m,1H),7.29-7.16(m,1H),7.10-6.90(m,1H),6.93-6.80(m,1H),3.85-3.81(m,2H),3.25-3.15(m,2H),2.95-2.59(m,5H),2.42-2.12(m,2H),2.00-1.62(m,4H),1.61-1.37(m,2H),1.36-1.17(m,1H),0.82(d,J=6.6Hz,6H)。

[0503] 实施例26



[0505] 步骤1. 26-1的合成

[0506] 向四氢噻喃-4-酮(4.77g,41.06mmol)和2-甲基丙烷-1-胺(2g,27.35mmol)的二氯甲烷(60mL)溶液中加入乙酸(0.1mL)。然后在室温下搅拌反应0.5小时。加入氰基硼氢化钠(6.87g,109.33mmol),然后在室温下搅拌反应16小时。用乙酸乙酯(200mL)稀释混合物,用盐水(30mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/7)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(1.4g,30%产率)。

[0507] 步骤2. 26-2的合成

[0508] 向1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-腈(1.04g,4.72mmol)和N-(2-甲基丙基)四氢噻喃-4-胺(750mg,4.33mmol)的二甲基亚砜(10mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(835mg,6.46mmol)。然后在100℃下搅拌反应2天。将混合物冷却至室温并用水(100mL)稀释。用乙酸

乙酯(100mL×2)萃取混合物,并用水(100mL×3)和盐水(100mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过Flash-Prep-HPLC以以下条件纯化残余物:[柱:C18硅胶;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:CAN;梯度:55%Can-95%ACN;检测器:UV 254nm],得到期望的产物(370mg,21%产率)。

[0509] 步骤3. 26-3的合成

[0510] 在0℃下,向1-[4-[(2-甲基丙基)(四氢噻喃-4-基)氨基]-3-硝基苯基]环丁烷-1-腈(340mg,0.91mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入3-氯苯-1-碳过氧酸(240mg,1.39mmol)。然后将混合物在0℃下搅拌0.5小时,并在室温下再搅拌1.5小时。滤出固体并将滤液真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/2)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(380mg,粗品)。

[0511] 步骤4. 26-4的合成

[0512] 向26-3(330mg,0.81mmol)在乙酸乙酯(8mL)和甲醇(8mL)中的混合物中加入镍(200mg,3.41mmol)。将该悬浮液真空脱气并用H₂吹扫三次。将混合物在H₂气球下室温下搅拌30分钟。滤出固体,滤液经真空浓缩,得到期望的产物(265mg,87%产率)。

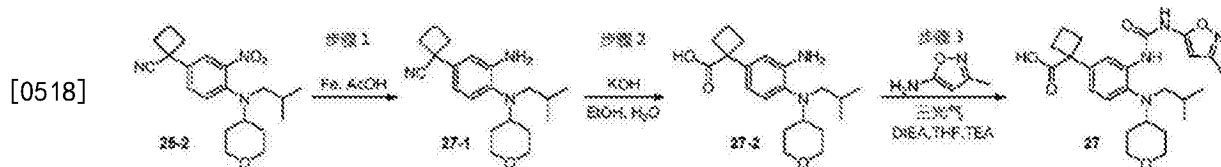
[0513] 步骤5. 26-5的合成

[0514] 向26-4(265mg,0.71mmol)的乙醇(6mL)和水(1.5mL)溶液中加入氢氧化钠(1.2g,30.00mmol)。然后将混合物在90℃下搅拌16小时。将反应物冷却至室温,并用乙酸乙酯(100mL)和水(100mL)稀释。用氯化氢(1N)将混合物的pH值调节至4。用乙酸乙酯(100mL×2)萃取混合物,并用盐水(100mL×2)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到期望的产物(180mg,65%产率)。

[0515] 步骤6. 26的合成

[0516] 向26-4(180mg,0.46mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中顺序加入2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(78mg,0.50mmol)和三乙胺(69mg,0.68mmol)。然后将混合物在室温下搅拌2小时。混合物经真空浓缩,通过制备型HPLC以以下条件纯化残余物:[柱:X bridge,C18,5μm,19×150mm;流动相A:水(0.05%NH₄HCO₃),流动相B:ACN;梯度:8分钟内35%ACN-60%ACN;检测器:UV 254nm],得到期望的产物(92.2mg,37%产率),为白色固体。LCMS:(ES,m/z):550.1[M+H]⁺.¹H-NMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ9.44(s,1H),8.21(s,1H),8.05(s,1H),7.99-7.91(m,1H),7.35-7.27(m,1H),7.16(d,J=8.1Hz,1H),7.11-6.98(m,1H),6.89-6.85(m,1H),3.25-3.10(m,2H),3.09-2.92(m,4H),2.84-2.60(m,4H),2.39-2.19(m,4H),2.02-1.82(m,2H),1.81-1.68(m,1H),1.41-1.21(m,1H),0.83(d,J=6.6Hz,6H)。

[0517] 实施例27



[0519] 步骤1. 27-1的合成

[0520] 向1-[4-[(2-甲基丙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]-3-硝基苯基]环丁烷-1-腈(250mg,0.70mmol)的乙酸(2.5mL)溶液中加入铁(392mg)。将所得溶液在室温下搅拌0.5小时。用乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)稀释反应物,用碳酸钠水溶液将混合物的pH值调节至9。

滤出固体,用乙酸乙酯(50mL×2)萃取滤液。有机相用盐水(50mL×2)和水(60mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/2)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(80mg,35%产率)。

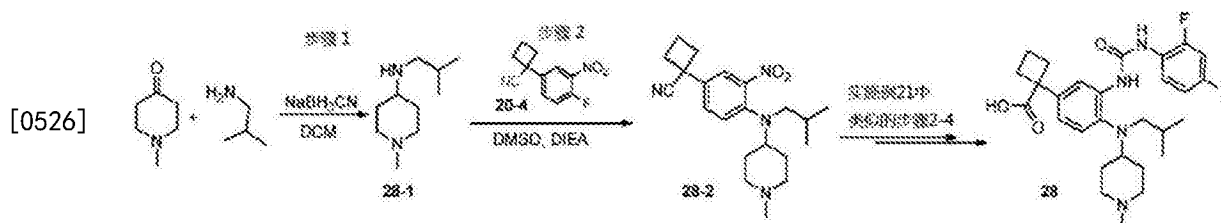
[0521] 步骤2. 27-2的合成

[0522] 向1-[3-氨基-4-[(2-甲基丙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]苯基]环丁烷-1-腈(80mg,0.24mmol)的乙醇(3mL)和水(1mL)溶液中加入氢氧化钾(449mg,8.00mmol)。所得溶液在95℃下搅拌16小时。冷却至室温后,混合物经真空浓缩。将残余物溶于水(50mL)中,用氯化氢(1N)将溶液的pH值调节至4。所得混合物用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。有机相用盐水(50mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到期望的产物(70mg,83%产率)。

[0523] 步骤3. 27的合成

[0524] 向3-甲基-1,2-噁唑-5-胺(57mg,0.58mmol)的四氢呋喃(1.5mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(101mg,0.78mmol),然后加入碳酸二(三氯甲基)酯(58mg,0.20mmol)的四氢呋喃(1.5mL)溶液。将所得溶液在室温下搅拌10分钟。加入1-[3-氨基-4-[(2-甲基丙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]苯基]环丁烷-1-羧酸(70mg,0.20mmol)的四氢呋喃(1.5mL)溶液和三乙胺(87mg,0.86mmol),在室温下再搅拌反应1小时。然后将所得溶液真空浓缩并将残余物通过Flash-Prep-HPLC以以下条件纯化[柱:C18硅胶;流动相A:ACN,流动相B:水(0.05%FA)/;梯度:8分钟内28%ACN-55%ACN;检测器,UV 254nm],得到期望的产物(10.5mg),为白色固体。LCMS(ES,m/z):471.3[M+H]⁺.¹HNMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm):δ11.28(s,1H),8.51(s,1H),8.10(s,1H),8.23(d,J=8.1Hz,1H),6.92(dd,J=2.1,8.1Hz,1H),6.00(s,1H),3.90-3.78(m,2H),3.24-3.16(m,2H),2.86-2.62(m,5H),2.43-2.30(m,2H),2.21-2.13(m,3H),2.00-2.66(m,4H),1.60-1.47(m,2H),1.37-1.21(m,1H),0.82(d,J=6.0Hz,6H)。

[0525] 实施例28



[0527] 步骤1. 28-1的合成

[0528] 在0℃下,向1-甲基哌啶-4-酮(3.06g,27.07mmol)和2-甲基丙烷-1-胺(1.8g,24.61mmol)的二氯甲烷(40mL)溶液中加入乙酸(0.1mL,催化剂)。加入氰基硼氢化钠(6.2g,98.51mmol,4.00当量),然后在室温下搅拌反应2.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯(400mL)稀释,并用水(400mL×2)和盐水(400mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物溶于甲醇(3mL)中,加入草酸二水合物(2.2g)的甲醇(10mL)溶液。通过过滤收集固体并将其重新溶于水(50mL)中。用氢氧化钠水溶液(15%)将溶液的pH值调节至9。所得混合物用二氯甲烷(400mL×4)萃取。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到期望的产物(650mg,16%产率)。

[0529] 步骤2. 28-2的合成

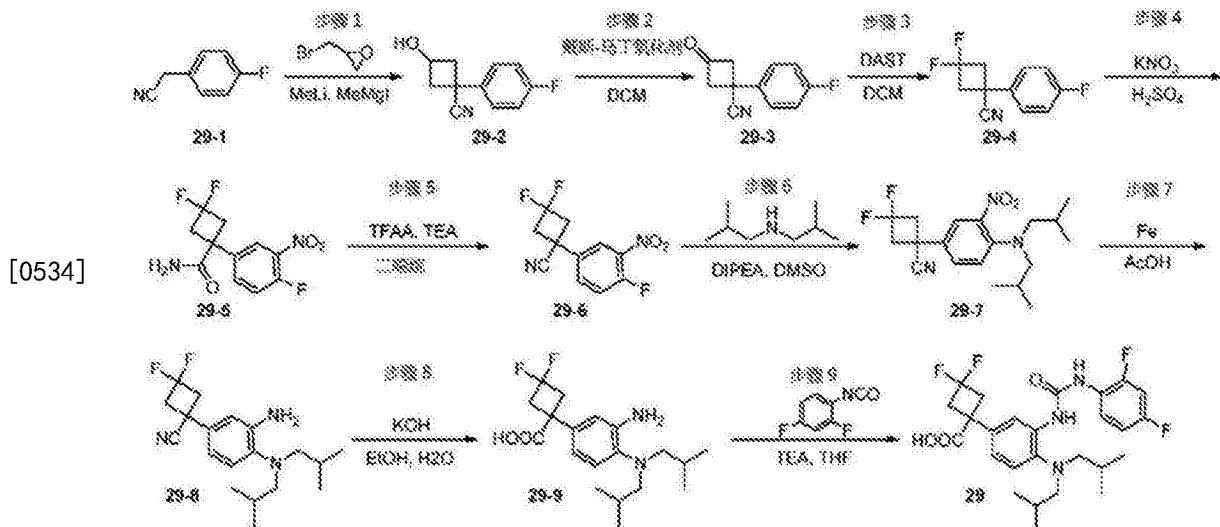
[0530] 向1-甲基-N-(2-甲基丙基)哌啶-4-胺(441.4mg,2.59mmol)和1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-腈(474mg,2.15mmol)的二甲基亚砜(6mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺

(883.1mg, 6.83mmol)。然后在100℃下搅拌反应16小时。将反应混合物冷却至室温,并用乙酸乙酯(100mL)稀释。用水(100mL×2)和盐水(100mL)洗涤混合物。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过Flash-Prep-HPLC以以下条件纯化残余物:[柱:硅胶;流动相A:二氯甲烷,流动相B:甲醇;梯度:20分钟内0%甲醇-8%甲醇;检测器:UV 254nm],得到期望的产物(600mg, 75%产率)。

[0531] 依照实施例21中类似的步骤2-4来合成28。

[0532] 实施例28:LRMS: (ES, m/z): 515.3 [M+H]⁺. ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.87 (dd, J=8.1, 2.4Hz, 1H), 2.77-2.63 (m, 5H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.87-1.73 (m, 6H), 1.52-1.21 (m, 5H), 0.82 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0533] 实施例29



[0535] 步骤1. 29-2的合成

[0536] 在-78℃下,向2-(4-氟苯基)乙腈(1.35g, 9.99mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中逐滴加入MeLi(10mL, 1M)。将所得混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后依次加入2-(溴甲基)环氧乙烷(1.37g, 10.00mmol)和甲基碘化镁(4mL)。将得到的混合物升温至室温并再搅拌12小时。加入水/冰(200mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。有机相经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/20)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(1.3g, 68%产率)。

[0537] 步骤2. 29-3的合成

[0538] 在0℃下,向1-(4-氟苯基)-3-羟基环丁烷-1-腈(750mg, 3.92mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中分批加入戴斯-马丁氧化剂(2.5g, 0.01mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌12小时,然后加入水/冰(100mL)淬灭。滤出固体,并用二氯甲烷(50mL×2)洗涤。然后用二氯甲烷(50mL×2)萃取滤液。有机相经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/20)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(550mg, 74%产率)。

[0539] 步骤3. 29-4的合成

[0540] 在0℃下,向1-(4-氟苯基)-3-氧代环丁烷-1-腈(210mg, 1.11mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中逐滴加入二乙基氨基三氟化硫(563mg, 3.49mmol)。然后将混合物在室温下搅拌12小时。加入水/冰(20mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(10mL×3)萃取,并用盐水(60mL)洗涤。

有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(160mg,68%产率)。

[0541] 步骤4. 29-5的合成

[0542] 在0℃下,向3,3-二氟-1-(4-氟苯基)环丁烷-1-腈(160mg,0.76mmol)的浓硫酸(2mL)溶液中分批加入硝酸钾(92mg)。然后将混合物在室温下搅拌12小时。加入水/冰(20mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,并用盐水(60mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/30)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(150mg,72%产率)。

[0543] 步骤5. 29-6的合成

[0544] 向3,3-二氟-1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-甲酰胺(150mg,0.55mmol)的1,4-二噁烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸酐(0.5mL)和三乙胺(1.1mL)。将所得混合物在120℃下搅拌12小时。将反应物冷却至室温,加入水/冰(20mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,并用盐水(60mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/20)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(100mg,71%产率)。

[0545] 步骤6. 29-7的合成

[0546] 向3,3-二氟-1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-腈(100mg,0.39mmol,1.00当量)和N,N-二异丙基乙胺(76mg,0.59mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的溶液中加入双(2-甲基丙基)胺(60mg,0.46mmol)。然后将混合物在90℃下搅拌12小时。将反应物冷却至室温,加入水/冰(50mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,并用盐水(20mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/20)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(60mg,42%产率)。

[0547] 步骤7. 29-8的合成

[0548] 向3,3-二氟-1-(4-氟-3-硝基苯基)环丁烷-1-腈(100mg,0.39mmol)和N,N-二异丙基乙胺(76mg,0.59mmol)的二甲基亚砜(2mL)溶液中加入双(2-甲基丙基)胺(60mg,0.46mmol)。然后将所得混合物在90℃下搅拌12小时。将反应物冷却至室温,加入水/冰(50mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,并用盐水(20mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/20)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(60mg,42%产率)。

[0549] 步骤8. 29-9的合成

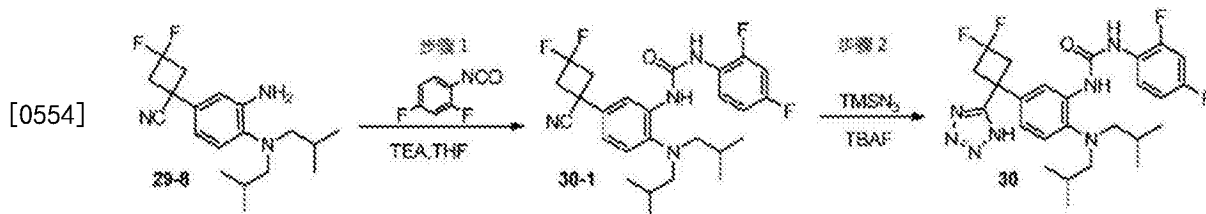
[0550] 向1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]-3,3-二氟环丁烷-1-腈(40mg,0.12mmol)的乙醇(2mL)和水(1mL)溶液中加入氢氧化钾(10mg,0.18mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌36小时。加入水(10mL),用乙酸乙酯(10mL×2)萃取混合物。合并的有机相用盐水(10mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)通过Pre-TLC纯化残余物,得到期望的产物(40mg,88%产率)。

[0551] 步骤9. 29的合成

[0552] 向1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸(40mg,0.11mmol)和三乙胺(17mg,0.17mmol)的四氢呋喃(4mL)溶液中加入2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(21mg,0.14mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌12小时。加入水/冰(20mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。有机相用盐水(30mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓

缩。通过Pre-TLC纯化残余物,得到期望的产物(15.7mg,27%产率)。LCMS(ES,m/z):510.5[M+H]⁺; ¹HNMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 13.01(brs,1H),9.31(s,1H),8.1(s,1H),7.97-7.85(m,2H),7.31(t,J=6Hz,1H),7.17(d,J=6Hz,1H),7.06(t,J=6Hz,1H),6.93(t,J=6Hz,1H),3.25(s,1H),3.00-2.86(m,3H),2.67(d,J=6Hz,4H),1.70-1.61(m,2H),0.91(s,12H)。

[0553] 实施例30



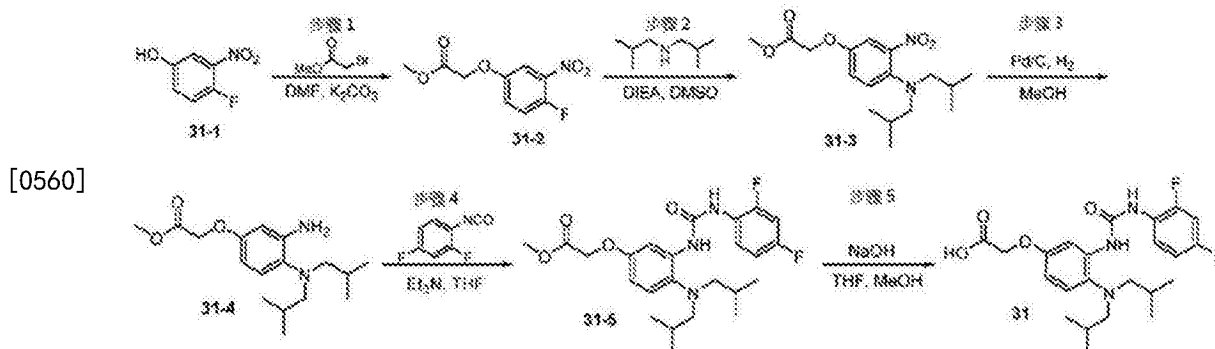
[0555] 步骤1. 30-1的合成

[0556] 向1-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]-3,3-二氟环丁烷-1-腈(500mg,1.49mmol)和三乙胺(196mg,1.94mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(254mg,1.64mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌12小时。加入水(50mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,并用盐水(50mL×2)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/20)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(700mg,96%产率)。

[0557] 步骤2. 30的合成

[0558] 在85℃下,将1-[2-[双(2-甲基丙基)氨基]-5-(1-氰基-3,3-二氟环丁基)苯基]-3-(2,4-二氟苯基)脒(500g,1.02mol)、三甲基甲硅烷基叠氮化物(1.2g,10.42mmol)和四丁基氟化铵(2.7g,10.33mmol)的溶液搅拌12小时。然后将反应物冷却至室温,加入水(100mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(100mL×3)萃取混合物,并用盐水(50mL×2)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC以以下条件纯化残余物:[柱:X Bridge PrepC180BD,19x150nm 5 μ m;流动相水(0.05%TFA)和ACN/MEOH(在8分钟内15%-60.0%);检测器,UV 254nm],得到期望的产物(132.9mg,24%产率),为白色固体。LCMS(ES,m/z):534.2[M+H]⁺. ¹HNMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 9.33(s,1H),8.06(s,1H),7.96-7.87(m,2H),7.31(t,J=6Hz,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.08-6.95(m,2H),3.44-3.35(m,4H),2.66(d,J=6.9Hz,4H),1.68-1.59(m,2H),0.83(d,J=6Hz,12H)。

[0559] 实施例31



[0561] 步骤1. 31-2的合成

[0562] 将4-氟-3-硝基苯酚(1g,6.37mmol)和碳酸钾(1.76g,12.73mmol)的N,N-二甲基甲

酰胺 (15mL) 溶液冷却至 0℃。滴加 2-溴乙酸甲酯 (1.17g, 7.65mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。然后加入水 (15mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。有机层用盐水 (50mL×3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:10-1:5) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (800mg, 55% 产率)。

[0563] 步骤2. 31-3的合成

[0564] 在 60℃ 下, 将 2-(4-氟-3-硝基苯氧基) 乙酸甲酯 (800mg, 3.49mmol)、双(2-甲基丙基) 胺 (676mg, 5.23mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (1.35g, 10.45mmol) 的二甲基亚砜 (10mL) 溶液搅拌 4 小时。然后将反应物冷却至室温并用水 (10mL) 稀释。用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取混合物。有机层用盐水 (50mL×3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:20-1:5) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (800mg, 68% 产率)。

[0565] 步骤3. 31-4的合成

[0566] 向 2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯氧基] 乙酸甲酯 (800mg, 2.36mmol) 在乙酸乙酯 (10mL) 和甲醇 (1mL) 中的溶液中加入 钯碳 (500mg)。在氢气球下室温下将混合物搅拌 2 小时。滤出固体并用甲醇 (10mL×3) 洗涤。将滤液真空浓缩, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:10~1:3) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (400mg, 产率 55%)。

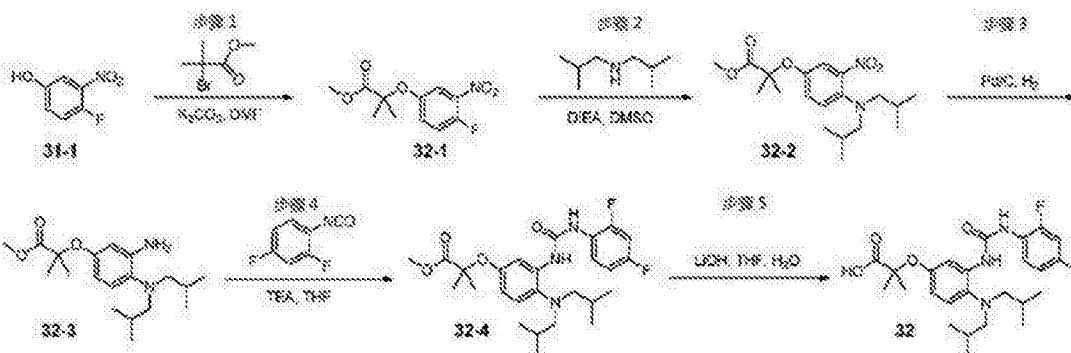
[0567] 步骤4. 31-5的合成

[0568] 向 2-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基] 苯氧基] 乙酸甲酯 (300mg, 0.97mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液中加入三乙胺 (147mg, 1.45mmol), 然后加入 2,4-二氟-1-异氰酸苯酯 (181mg, 1.17mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:10-1:3) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (180mg, 40% 产率)。

[0569] 步骤5. 31的合成

[0570] 向 2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-[[(2,4-二氟苯基) 氨基甲酰基] 氨基] 苯氧基] 乙酸甲酯 (150mg, 0.32mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 和甲醇 (1mL) 溶液中, 加入氢氧化钠 (0.3mL, 15% 水溶液)。在室温下搅拌反应 2 小时。将混合物真空浓缩并通过制备型 HPLC 以下条件纯化残余物: [柱, Waters X-bridge RP18, 19×150mm, 5μm; 流动相, ACN/水 (0.05% TFA) 在 7 分钟内 17%-43%, 流速: 20mL/min; 检测器, 254nm], 得到期望的产物 (30.7mg, 21% 产率), 为灰白色固体。LCMS (ES, m/z): 450.2 [M+H]⁺; ¹H NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.90 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.59 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.51 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.61 (d, J=6.9Hz, 4H), 1.64-1.55 (m, 2H), 0.83 (d, J=6.6Hz, 12H)。

[0571] 实施例 32



[0572]

[0573] 步骤1. 32-1的合成

[0574] 向4-氟-3-硝基苯酚 (10g, 63.65mmol) 和碳酸钾 (17g, 123.00mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (40mL) 溶液中加入2-溴-2-甲基丙酸甲酯 (23g, 127.05mmol)。在60℃下搅拌2.5小时后,加入水 (150mL) 淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取混合物。有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/50) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物 (11g, 67%产率)。

[0575] 步骤2. 32-2的合成

[0576] 在100℃下,将2-(4-氟-3-硝基苯氧基)-2-甲基丙酸甲酯 (10g, 38.88mmol)、二异丙基乙胺 (10g, 77.38mmol) 和双(2-甲基丙基)胺 (7g, 54.16mmol) 的二甲基亚砜 (40mL) 溶液搅拌过夜。冷却至室温后,用水 (100mL) 淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取。有机相用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到期望的产物 (11g, 77%产率)。

[0577] 步骤3. 32-3的合成

[0578] 在氢气球室温下,将2-[4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-硝基苯氧基]-2-甲基丙酸甲酯 (6g, 16.37mmol) 和钯碳 (0.9g) 在甲醇 (20mL) 中的混合物搅拌过夜。用硅藻土过滤混合物并将滤液真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/20) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物 (3.1g, 56%产率)。

[0579] 步骤4. 32-4的合成

[0580] 向2-[3-氨基-4-[双(2-甲基丙基)氨基]苯氧基]-2-甲基丙酸甲酯 (500mg, 1.49mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入三乙胺 (451mg, 4.46mmol), 然后加入2,4-二氟-1-异氰酸苯酯 (346mg, 2.23mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌3小时。加入水淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/25) 通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物 (570mg, 78%产率)。

[0581] 步骤5. 32的合成

[0582] 在室温下,将32-4 (650mg, 1.32mmol), 氢氧化锂 (64mg, 2.67mmol) 在四氢呋喃 (8mL) 和水 (4mL) 中的混合物搅拌20小时。用氯化氢水溶液 (2N) 将溶液的pH值调节至7。然后用乙酸乙酯萃取混合物。有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物(柱:X Bridge Shield RP180BD柱, 5μm, 19×150mm; 流动相A: 含有0.05% 碳酸氢铵的水, 流动相B: 乙腈; 流速: 25mL/min; 梯度: 在8分钟内25%B-85%B, 检测器: UV 254nm)。浓缩收集的部分,得到期望的产物 (95.3mg, 14%产率), 为白色固体。LRMS (ES, m/z): 478.3 [M+H]⁺. ¹HNMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 9.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.44 (d, J=3Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.48 (dd, J=8.4Hz, J=

2.4Hz, 1H), 2.58 (d, J=6.9Hz, 4H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 0.83 (d, J=6.6Hz, 12H).

[0583] 实施例33



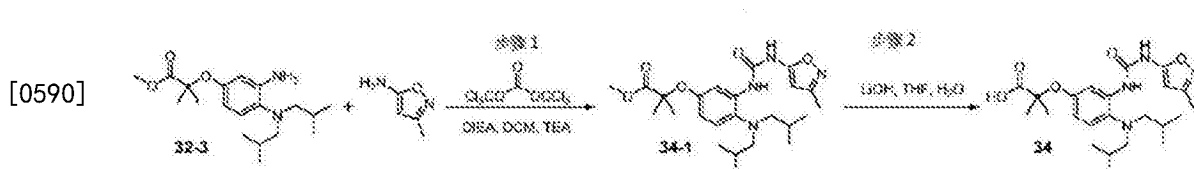
[0585] 步骤1. 33-1的合成

[0586] 向嘧啶-5-胺 (565mg, 5.94mmol) 和二异丙基乙胺 (1.046g, 8.09mmol) 的二氯甲烷 (12mL) 溶液中加入碳酸二(三氯甲基)酯 (601mg, 2.03mmol) 的二氯甲烷 (6mL) 溶液。在室温下搅拌所得混合物15分钟, 并依次加入32-3 (500mg, 1.49mmol) 和三乙胺 (902mg, 8.91mmol, 6.00当量)。将反应混合物在室温下搅拌5小时, 然后通过加入甲醇然后加水淬灭反应。反应物用二氯甲烷萃取, 用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥。浓缩后, 用乙酸乙酯/石油醚 (1/5) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (570mg, 产率84%)。

[0587] 步骤2. 33的合成

[0588] 在室温下, 将33-1 (500mg, 1.09mmol)、氢氧化锂 (53mg, 2.21mmol) 在四氢呋喃 (6mL) 和水 (4mL) 中的混合物搅拌过夜。用氯化氢水溶液 (2N) 将溶液的pH值调节至7。产物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物 (柱: X Bridge Shield RP180BD柱, 5 μ m, 19 \times 150mm; 流动相A: 含0.05% NH₄HCO₃的水, 流动相B: ACN; 流速: 25mL/min; 梯度: 在8分钟内25%B-85%B, 检测器: UV 254nm)。浓缩收集的部分, 得到期望的产物 (122.9mg, 25%产率), 为白色固体。LRMS (ES, m/z): 444.4 [M+H]⁺. ¹HNMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 9.92 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.62 (d, J=6.6Hz, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 0.85 (d, J=6.6Hz, 12H).

[0589] 实施例34



[0591] 步骤1. 34-1的合成

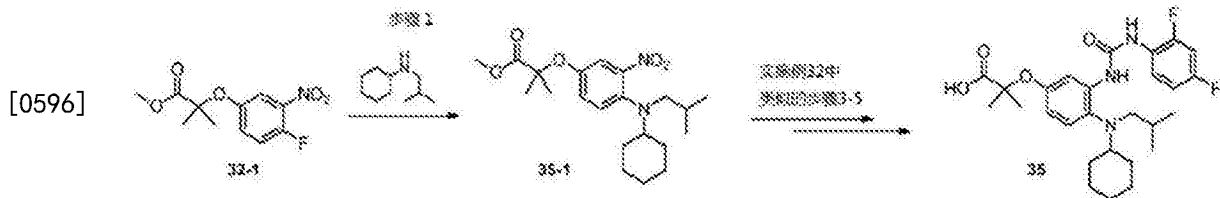
[0592] 向3-甲基-1,2-吡啶-5-胺 (583mg, 5.94mmol) 和二异丙基乙胺 (1.04g, 8.08mmol) 的二氯甲烷溶液 (12mL) 中滴加碳酸二(三氯甲基)酯 (601mg, 2.03mmol) 的二氯甲烷 (6mL) 溶液。将所得混合物在室温下搅拌20分钟。加入32-3 (500mg, 1.49mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液和三乙胺 (902mg, 8.91mmol), 并将反应混合物在室温下再搅拌5小时。加入水和二氯甲烷。有机相经分离, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:20) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (580mg, 85%产率)。

[0593] 步骤2. 34的合成

[0594] 在室温下, 将34-1 (500mg, 1.09mmol)、氢氧化锂 (52mg, 2.17mmol) 在四氢呋喃 (6mL) 和水 (4mL) 中的混合物中搅拌过夜。用氯化氢水溶液 (2N) 将溶液的pH值调节至7。产物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物

(柱: XBridge Shield RP180BD柱, 5 μ m, 19 \times 150mm; 流动相A: 含有0.05%碳酸氢铵的水, 流动相B: 乙腈; 流速: 25mL/min; 梯度: 8分钟内25%B-85%B, 检测器: UV 254nm)。浓缩收集到的部分, 得到期望的产物 (58.8mg, 12%产率), 为白色固体。LRMS (ES, m/z): 447.3 [M+H]⁺。¹HNMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.23 (s, br, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.50 (dd, J=8.7Hz, J=2.4Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.58 (d, J=6.6Hz, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 0.84 (d, J=6.3Hz, 12H)。

[0595] 实施例35



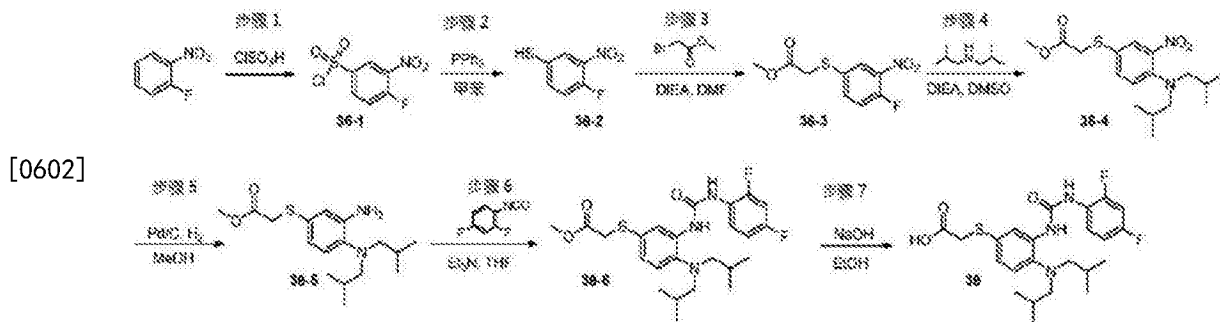
[0597] 步骤1. 35-1的合成

[0598] 在110 $^{\circ}$ C下, 将2-(4-氟-3-硝基苯氧基)-2-甲基丙酸甲酯 (500mg, 1.95mmol)、N-异丁基环己胺 (450mg, 2.93mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (750mg, 5.85mmol) 的二甲基亚砜 (10mL) 溶液搅拌过夜。将反应物冷却至室温, 并用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。用水 (60mL) 和盐水 (60mL) 洗涤混合物。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/8) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (250mg, 33%产率)。

[0599] 依照实施例32中的类似步骤3-5来合成35。

[0600] 实施例35: LCMS (ES, m/z): 504.4 [M+H]⁺; ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.44 (d, J=9.0Hz, 1H), 2.83-2.62 (m, 3H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.58-1.26 (m, 8H), 1.23-1.11 (m, 5H), 0.82 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0601] 实施例36



[0603] 步骤1. 36-1的合成

[0604] 向50mL三颈圆底烧瓶中吹扫并保持氮气的惰性气氛, 在其中放入氯磺酸 (19.6g, 168.21mmol)。接着, 在65 $^{\circ}$ C下搅拌下5分钟内滴加1-氟-2-硝基苯 (10g, 70.87mmol)。将所得溶液在90 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。将反应冷却至室温, 然后倒入50mL水/冰中。用3 \times 50mL二氯甲烷萃取混合物。有机层用100mL饱和碳酸氢钠, 然后用2 \times 100mL盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到期望的产物 (9g, 53%产率)。

[0605] 步骤2. 36-2的合成

[0606] 向250mL三颈圆底烧瓶中吹扫并保持氮气的惰性气氛, 在其中放入4-氟-3-硝基

苯-1-磺酰氯 (9g, 37.56mmol) 的甲苯 (90mL) 溶液。接着, 在60分钟内分几批加入PPh₃ (29.5g, 112.47mmol) (放热)。将所得溶液搅拌1小时。向其中小心地加入水 (50mL) 并保持反应温度低于45℃。将所得溶液在室温下搅拌1小时。反应混合物用3×100mL二氯甲烷萃取。合并的有机层用3×200mL盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:10-1:3) 将残余物施加到硅胶柱上, 得到期望的产物 (4g, 61%产率)。

[0607] 步骤3. 36-3的合成

[0608] 向100mL三颈圆底烧瓶中吹扫并保持氮气的惰性气氛, 在其中放入4-氟-3-硝基苯-1-硫醇 (4g, 23.10mmol) 和2-溴乙酸甲酯 (4.24g, 27.72mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中的溶液。接着, 在0℃下搅拌下10分钟内滴加DIEA (5.97g, 46.19mmol)。将所得溶液在50℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。所得溶液用50mL H₂O稀释。用3×50mL乙酸乙酯萃取反应物。合并的有机层用3×50mL盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:10-1:3) 将残余物施加到硅胶柱上, 得到期望的产物 (4g, 71%产率)。

[0609] 步骤4. 36-4的合成

[0610] 向100mL三颈圆底烧瓶中吹扫并保持氮气的惰性气氛, 在其中放入2-[(4-氟-3-硝基苯基) 硫基] 乙酸甲酯 (4g, 16.31mmol)、双(2-甲基丙基) 胺 (3.16g, 24.45mmol, 1.5当量) 和DIEA (4.2g, 32.50mmol, 2.0当量) 的DMSO (40mL) 溶液。在80℃下搅拌反应过夜。将混合物冷却至室温。所得溶液用40mL H₂O稀释, 并用3×50mL乙酸乙酯萃取。合并的有机层用3×50mL盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:10-1:3) 将残余物施加到硅胶柱上, 得到期望的产物 (3.1g, 54%产率)。

[0611] 步骤5. 36-5的合成

[0612] 在100mL的圆底烧瓶中放入2-([4-[双(2-甲基丙基) 氨基]-3-硝基苯基] 硫基) 乙酸甲酯 (3g, 8.46mmol) 和钯碳 (100mg) 在乙酸乙酯 (30mL) 和MeOH (5mL) 中的溶液。将烧瓶抽空并用氮气冲洗三次, 然后用氢气冲洗。将混合物在氢气氛下 (气球) 室温下搅拌3小时。滤出固体。将滤液真空浓缩, 得到期望的产物 (2g, 73%产率)。

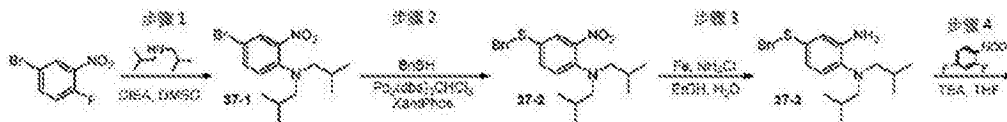
[0613] 步骤6. 36-6的合成

[0614] 在100mL三颈圆底烧瓶中放入2-([3-氨基-4-双(2-甲基丙基) 氨基] 苯基) 硫基) 乙酸甲酯 (2g, 6.16mmol)、2,4-二氟-1-异氰酸苯酯 (1.15g, 7.41mmol) 和三乙胺 (1.25g, 12.35mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液。室温下搅拌反应过夜。所得混合物经真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:10-1:1) 将残余物施加到硅胶柱上, 得到期望的产物 (1.5g, 51%产率)。

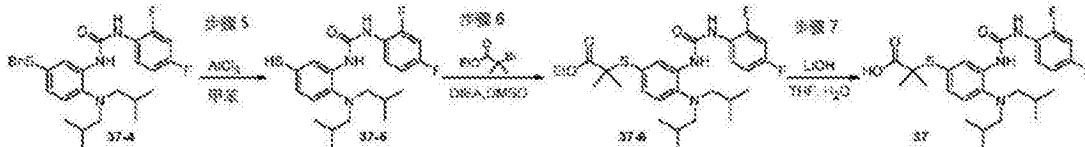
[0615] 步骤7. 36的合成

[0616] 向2-([4-[双(2-甲基丙基) 氨基]-3-[(2,4-二氟苯基) 氨基甲酰基] 氨基] 苯基) 硫基) 乙酸甲酯 (250mg, 0.52mmol) 在乙醇 (3mL) 和H₂O (0.5mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (15%水溶液) (0.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。用氯化氢 (1N) 将溶液的pH值调节至6。所得混合物经真空浓缩。通过制备型HPLC以以下条件纯化粗产物: 柱, Waters X-bridge RP 18, 19×150mm, 5μm; 流动相, ACN/水 (0.05% NH₃H₂O) 在6.5分钟内15%-40%, 流速: 20mL/min; 检测器, 254nm。得到期望的产物 (60mg, 25%产率), 为白色固体。LCMS (ES, m/z): 466 [M+H]⁺. HNMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.33 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.30 (t, J=6.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.17-7.02 (m, 1H), 6.94 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.67 (d, J=6.9Hz, 4H), 1.69-1.60 (m, 2H), 0.83 (d, J=6.6Hz, 12H)。

[0617] 实施例37



[0618]



[0619] 步骤1. 37-1的合成

[0620] 向4-溴-1-氟-2-硝基苯 (5g, 22.73mmol) 的二甲亚砜 (50mL) 溶液中加入双(2-甲基丙基)胺 (3.53g, 27.31mmol), 然后加入N,N-二异丙基乙胺 (3.53g, 27.36mmol)。然后在100℃下搅拌反应12小时。冷却至室温后,将混合物用水 (200mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (200mL×3) 萃取。有机相用盐水 (200mL) 洗涤并真空浓缩,得到期望的产物 (7g, 94%产率)。

[0621] 步骤2. 37-2的合成

[0622] 在100℃下,将4-溴-N,N-双(2-甲基丙基)-2-硝基苯胺 (7g, 21.26mmol)、苯甲硫醇 (3.125g, 25.16mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (2.2g, 2.13mmol)、XantPhos (1.23g, 2.12mmol) 和三乙胺 (4.31g, 42.67mmol) 在二噁烷 (100mL) 中的溶液搅拌2小时。冷却至室温后,将混合物真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/15-1/10) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物 (4g, 51%产率)。

[0623] 步骤3. 37-3的合成

[0624] 向4-(苄基硫基)-N,N-双(2-甲基丙基)-2-硝基苯胺 (1g, 2.68mmol) 在乙醇 (20mL) 和水 (2mL) 中的溶液中加入铁 (750mg, 13.43mmol), 然后加入氯化铵 (710mg, 13.40mmol)。然后在80℃下搅拌反应1小时。冷却至室温后,将混合物用水 (50mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。将有机相真空浓缩并将残余物用乙酸乙酯/石油醚 (1/10-1/3) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化,得到期望的产物 (340mg, 产率37%)。

[0625] 步骤4. 37-4的合成

[0626] 向4-(苄基硫基)-1-N,1-N-双(2-甲基丙基)苯-1,2-二胺 (200mg, 0.58mmol) 和三乙胺 (71mg, 0.70mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入2,4-二氟-1-异氰酸苯酯 (109mg, 0.70mmol)。然后在室温下搅拌反应30分钟。加入水 (10mL) 淬灭反应,并用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取混合物。合并的有机层用3×50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到期望的产物 (150mg, 52%产率)。

[0627] 步骤5. 37-5的合成

[0628] 向3-[5-(苄基硫基)-2-[双(2-甲基丙基)氨基]苯基]-1-(2,4-二氟苯基)脲 (150mg, 0.30mmol) 的甲苯 (5mL) 溶液中分批加入氯化铝 (398mg, 2.98mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌2小时。用水 (10mL) 稀释反应物,并用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取。合并的有机层用3×50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到期望的产物 (70mg, 57%产率)。

[0629] 步骤6. 37-6的合成

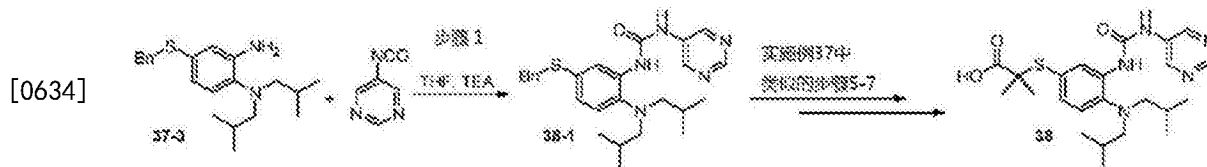
[0630] 向3-[2-[双(2-甲基丙基)氨基]-5-硫基苯基]-1-(2,4-二氟苯基)脲 (70mg,

0.17mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (33.5mg, 0.26mmol) 的二甲基亚砜 (1mL) 溶液中加入2-溴-2-甲基丙酸乙酯 (36.7mg, 0.19mmol)。在室温下搅拌反应1小时。用水 (5mL) 稀释混合物, 并用乙酸乙酯 (5mL×3) 萃取。有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/5-1/3) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (60mg, 67% 产率)。

[0631] 步骤7. 37的合成

[0632] 向2-([4-[双(2-甲基丙基)氨基]-3-[[(2,4-二氟苯基)氨基甲酰基]氨基]苯基]硫基)-2-甲基丙酸乙酯 (60mg, 0.12mmol) 的四氢呋喃 (1mL) 和水 (0.2mL) 溶液中加入氢氧化钾一水合物 (6.9mg, 0.29mmol)。在60℃下搅拌反应12小时。冷却至室温后, 将混合物真空浓缩并将残余物通过Flash-Prep-HPLC纯化[柱: C18Waters X-bridge, 5μm, 19×150mm; 流动相A: 水 (0.05% NH₄HCO₃), 流动相B: CAN; 梯度: 10分钟内50% ACN-90% CAN; 检测器: UV 254nm], 得到期望的产物 (12mg, 21% 产率), 为白色固体。LCMS: (ES, m/z): 494.2 [M+H]⁺. ¹H NMR: (300MHz, CD₃OD): δ 8.03 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.06-6.91 (m, 2H), 2.74 (d, J=14.1Hz, 4H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 0.87 (d, J=6.6Hz, 12H)。

[0633] 实施例38



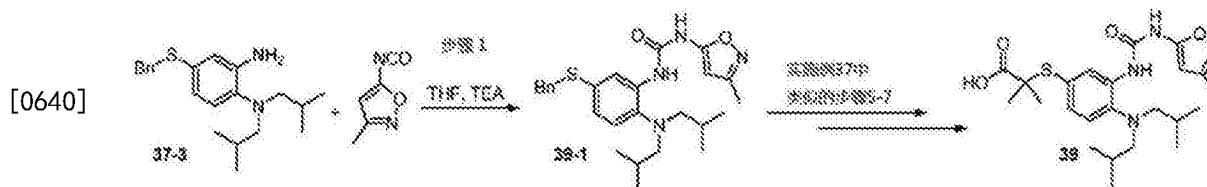
[0635] 步骤1. 38-1的合成

[0636] 向4-(苄硫基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺 (600mg, 1.75mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入5-异氰酸基嘧啶 (862mg, 7.12mmol)。然后加入三乙胺 (930mg, 9.19mmol)。在室温下搅拌反应2小时。用水 (50mL) 稀释混合物, 并用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。有机相用盐水 (50mL×2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (2/3) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期望的产物 (600mg, 74% 产率)。

[0637] 依照实施例37中的类似步骤5-7来合成38。

[0638] 实施例38: LCMS (ES, m/z): 460.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.97 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 2.75 (d, J=6.9Hz, 4H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 0.91 (d, J=6.6Hz, 12H)。

[0639] 实施例39



[0641] 步骤1. 39-1的合成

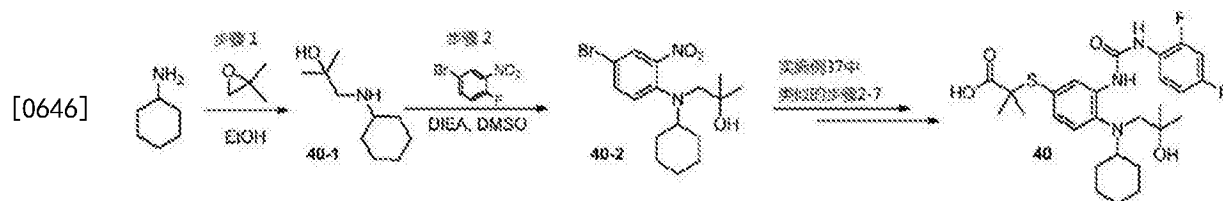
[0642] 向4-(苄硫基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺 (175mg, 0.51mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入5-异氰酸基-3-甲基异噁唑 (253mg, 2.04mmol), 然后加入三乙胺 (310mg, 3.07mmol)。然后在室温下搅拌反应过夜, 在45℃下搅拌反应12小时, 然后在75℃下搅拌反应36小时。将混合物冷却至室温, 然后加入水/冰 (50mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取混

合物,并用盐水(20mL×2)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到期望的产物(100mg,42%产率)。

[0643] 依照实施例37中的类似步骤5-7来合成39。

[0644] 实施例39:LCMS(ES,m/z):463.6[M+H]⁺.¹HNMR:(300MHz,CH₃OD,ppm):δ8.15(s,1H),7.20(s,2H),6.06(s,1H),2.73(d,J=6.9Hz,4H),2.24(s,3H),1.77-1.66(m,2H),1.45(s,6H),0.89(d,J=6.6Hz,12H)。

[0645] 实施例40



[0647] 步骤1. 40-1的合成

[0648] 向50mL密封管中加入环己胺(2g,20.17mmol)、2,2-二甲基环氧乙烷(1.45g,20.11mmol)和乙醇(10mL)。所得溶液在100℃下搅拌2天。冷却至室温后,加入石油醚(20mL)并滤出固体。将滤液真空浓缩,用甲醇和二氯甲烷(1:10)作为洗脱液通过硅胶柱纯化粗产物,得到期望的产物(2.4g,69%产率)。

[0649] 步骤2. 40-2的合成

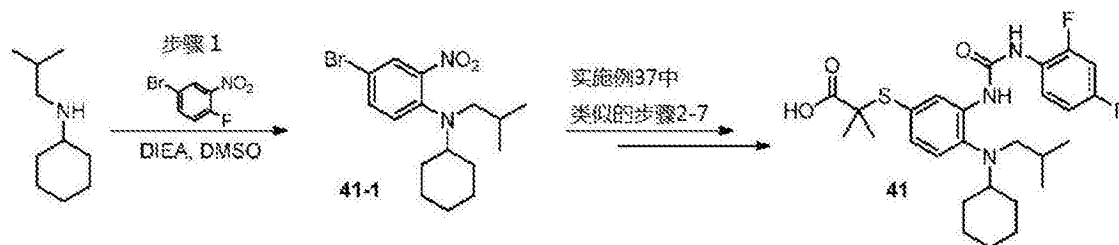
[0650] 向4-溴-1-氟-2-硝基苯(1.45g,6.57mmol)和二异丙基乙胺(1.70g,13.15mmol)的二甲基亚砷(10mL)溶液中加入40-1(1.35g,7.88mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌1天。加入水(100mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(1.42g,58%产率)。

[0651] 依照实施例37中的类似步骤2-7来合成40。

[0652] 实施例40:LRMS(ES,m/z)536.4[M+H]⁺.¹HNMR(300MHz,MeOD,ppm)8.14(s,1H),8.14-7.93(m,1H),7.27(d,J=8.4Hz,1H),7.25-7.14(m,1H),7.07-6.92(m,2H),4.62(br,1H),3.14(br,2H),2.61-2.60(m,1H),1.93(d,J=10.8Hz,2H),1.74(d,J=10.4Hz,2H),1.57(d,J=11.1Hz,1H),1.44(s,6H),1.36-1.03(m,5H),1.00(s,6H)。

[0653] 实施例41

[0654]



[0655] 步骤1. 41-1的合成

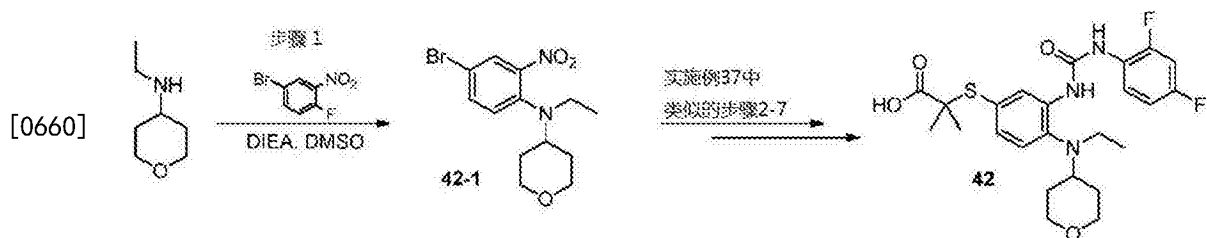
[0656] 在110℃下,将N-异丁基环己胺(1.0g,6.45mmol)、4-溴-1-氟-2-硝基苯(1.42g,6.45mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.66g,12.9mmol)的二甲基亚砷(20mL)溶液搅拌过夜。将反应物冷却至室温,并用乙酸乙酯(100mL)稀释。有机相用水(60mL)和盐水(60mL)洗涤,经

无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/10)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(1.34g,59%产率)。

[0657] 依照实施例37中的类似步骤2-7来合成41。

[0658] 实施例41:LCMS (ES, m/z): 520.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.72 (brs, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01-7.88 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 2.79 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.42-1.23 (m, 8H), 1.21-0.98 (m, 4H), 0.82 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0659] 实施例42



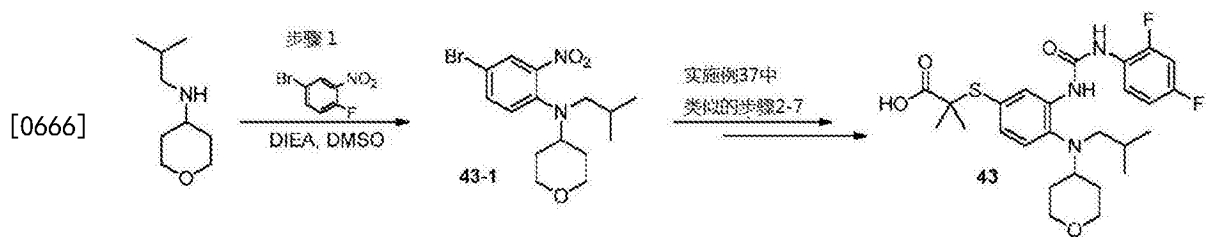
[0661] 步骤1. 42-1的合成

[0662] 向4-溴-1-氟-2-硝基苯(6.1g, 27.73mmol)的DMSO(2mL)溶液中加入二异丙基乙胺(7.2g, 55.81mmol),然后加入N-乙基四氢吡喃-4-胺(2.4g, 18.58mmol)。在140℃下搅拌过夜后,将反应混合物冷却至室温并加入水(60mL)。用乙酸乙酯(60mL×3)萃取反应混合物。合并的有机层用盐水(60mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/40)通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到N-(4-溴-2-硝基苯基)-N-乙基四氢吡喃-4-胺(5.5g, 60%产率)。

[0663] 依照实施例37中的类似步骤2-7来合成42。

[0664] 实施例42:LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ 494.4. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.43 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.27 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 3.82 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 3H), 1.69 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.45-1.22 (m, 8H), 0.79 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0665] 实施例43



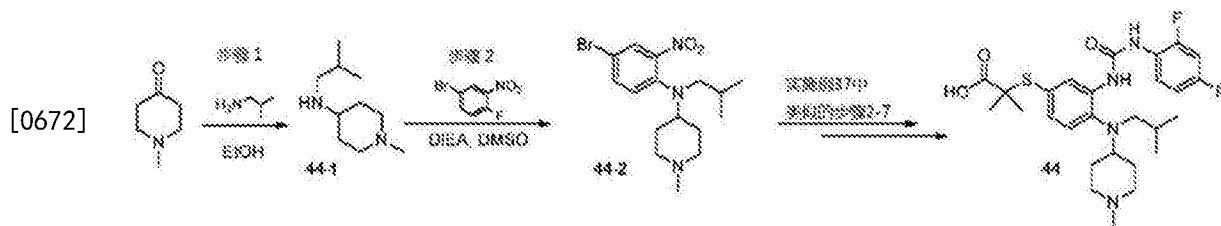
[0667] 步骤1. 43-1的合成

[0668] 室温下,向四氢吡喃-4-酮(7.5g, 75mmol)的四氢呋喃(60mL)溶液中加入2-甲基丙烷-1-胺(4.96g, 68mmol),然后加入乙酸(1.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。向其中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (28.83g)。在室温下搅拌过夜后,通过加入水(50mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(60mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(60×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到N-(2-甲基丙基)四氢吡喃-4-胺(6.2g, 粗品)。

[0669] 依照实施例37中类似的步骤2-7来合成43。

[0670] 实施例43:LC-MS (ES, m/z) : 522.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃-d₆, ppm) δ 8.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64-7.47 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.91 (t, 2H), 3.91 (d, J=11.1Hz, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 1.70-1.20 (m, 12H), 0.70 (d, J=6.3Hz, 6H).

[0671] 实施例44



[0673] 步骤1. 44-1的合成

[0674] 向2-甲基丙烷-1-胺 (5.76g, 78.76mmol) 和1-甲基哌啶-4-酮 (9.80g, 86.60mmol) 的二氯甲烷 (130mL) 溶液中分批加入氰基硼氢化钠 (50.1g, 236.39mmol)。然后在室温下搅拌反应16小时。滤出固体并将混合物用水 (500mL) 稀释。用碳酸氢钠将混合物的pH值调节至9。用二氯甲烷 (500mL×4) 萃取混合物。有机相用盐水 (1000mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到期望的产物 (6g, 45%产率)。

[0675] 步骤2. 44-2的合成

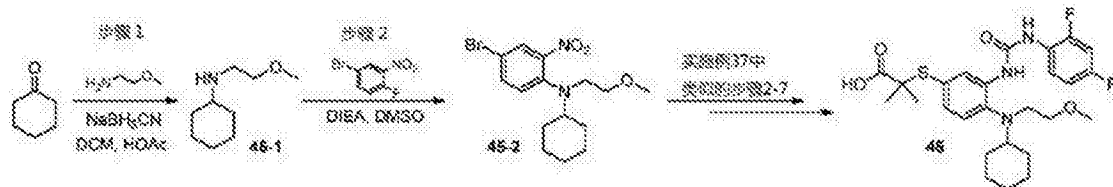
[0676] 在100℃下, 将1-甲基-N-(2-甲基丙基)哌啶-4-胺 (1.98g, 11.64mmol)、4-溴-1-氟-2-硝基苯 (1.7g, 7.73mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (3.01g, 23.30mmol) 的二甲基亚砜 (20mL) 溶液搅拌17小时。冷却至室温后, 用水 (200mL) 稀释混合物, 并用乙酸乙酯 (200mL×3) 萃取。有机相用盐水 (500mL×2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。通过Flash-Prep-HPLC以下条件纯化残余物: [柱: 硅胶; 流动相A: 石油醚, 流动相B: 乙酸乙酯; 梯度: 25分钟内0%乙酸乙酯-100%乙酸乙酯; 检测器: UV 254nm], 得到期望的产物 (1.2g, 42%产率)。

[0677] 依照实施例37中类似的步骤2-7来合成44。

[0678] 实施例44:LCMS (ES, m/z) : 535.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 9.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 4H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.85-1.73 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 7H), 0.82 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0679] 实施例45

[0680]



[0681] 步骤1. 45-1的合成

[0682] 向环己酮 (7.8g, 79.48mmol) 和2-甲氧基乙烷-1-胺 (5g, 66.57mmol) 的二氯甲烷 (75mL) 溶液中加入乙酸 (0.1mL)。在25℃下搅拌反应0.5小时。加入氰基硼氢化钠 (16.7g, 265.75mmol) 并将混合物在25℃下再搅拌5小时。加入饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭反应。所得混合物用二氯甲烷 (50mL×2) 萃取, 并用盐水 (50mL×2) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/4-100/1) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物, 得到期

望的产物 (6g, 57% 产率)。

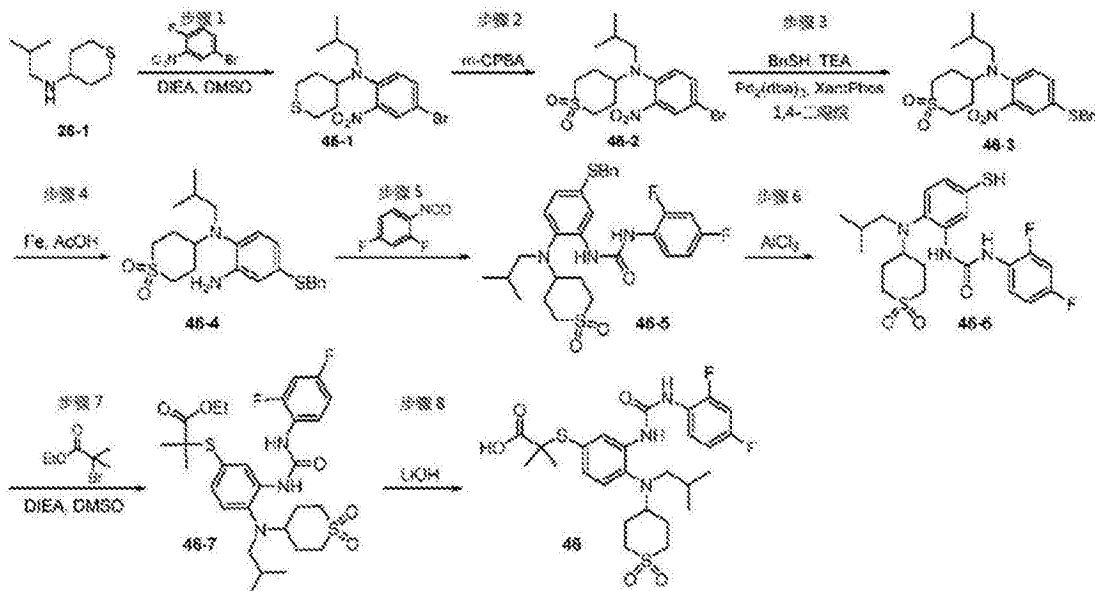
[0683] 步骤2. 45-2的合成

[0684] 向N-(2-甲氧基乙基)环己胺 (5g, 31.80mmol) 和4-溴-1-氟-2-硝基苯 (8.4g, 38.18mmol) 的二甲基亚砜 (30mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (6.2g, 47.97mmol)。然后在100℃下搅拌反应16小时。将反应物冷却至室温,用水 (200mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (200mL×2) 萃取。有机相用水 (100mL×2) 和盐水 (100mL×2) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。通过Flash-Prep-HPLC以下条件纯化残余物:[柱:C18硅胶;流动相A:水 (0.05% TFA),流动相B:ACN,梯度:55%CAN-100%ACN;检测器:UV 254nm],得到期望的产物 (8g, 70% 产率)。

[0685] 依照实施例37中类似的步骤2-7来合成45。

[0686] 实施例45:LCMS (ES, m/z) : 522.2 [M+H]⁺. ¹HNMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 9.40 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.62-2.80 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.59-1.43 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.20-0.90 (m, 5H) .

[0687] 实施例46



[0688]

[0689] 步骤1. 46-1的合成

[0690] 在110℃下,将N-(2-甲基丙基)四氢噻喃-4-胺 (3.1g, 17.89mmol)、4-溴-1-氟-2-硝基苯 (3.94g, 17.91mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (4.62g, 35.75mmol) 的二甲基亚砜 (30mL) 溶液搅拌过夜。冷却至室温后,用乙酸乙酯 (200mL) 稀释反应物。有机相用水 (80mL) 和盐水 (80mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物 (1.5g, 22% 产率)。

[0691] 步骤2. 46-2的合成

[0692] 向N-(4-溴-2-硝基苯基)-N-(2-甲基丙基)四氢噻喃-4-胺 (1.5g, 4.02mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入3-氯过苯甲酸 (2.1g, 12.17mmol)。在室温下搅拌反应2小时,然后用二氯甲烷 (50mL) 稀释混合物。用饱和亚硫酸氢钠溶液 (30mL)、水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤反应物。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/5) 作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物 (0.6g, 37% 产率)。

[0693] 步骤3. 46-3的合成

[0694] 在100℃下,将46-2(200mg,0.49mmol)、苯基甲硫醇(68mg,0.55mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(26mg,0.03mmol)、XantPhos(30mg,0.05mmol)和三乙胺(76mg)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液搅拌1小时。然后用乙酸乙酯(30mL)稀释混合物,滤出固体。滤液经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/5)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(150mg,68%产率)。

[0695] 步骤4. 46-4的合成

[0696] 向46-3(150mg,0.33mmol)的乙酸(5mL)溶液中加入铁(187mg,3.35mmol),然后在室温下搅拌反应0.5小时。用乙酸乙酯(50mL)稀释混合物。滤出固体,滤液用饱和碳酸钠溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/5)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(130mg,93%产率)。

[0697] 步骤5. 46-5的合成

[0698] 在室温下,将46-4(130mg,0.31mmol)、2,4-二氟-1-异氰酸苯酯(73mg,0.47mmol)和三乙胺(95mg,0.94mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液搅拌30分钟。用乙酸乙酯(30mL)稀释混合物,并用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/2)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(120mg,67%产率)。

[0699] 步骤6. 46-6的合成

[0700] 向46-5(120mg,0.21mmol)的甲苯(5mL)溶液中加入AlCl₃(240mg,1.80mmol),并在室温下搅拌反应30分钟。混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到期望的产物(80mg,79%产率)。

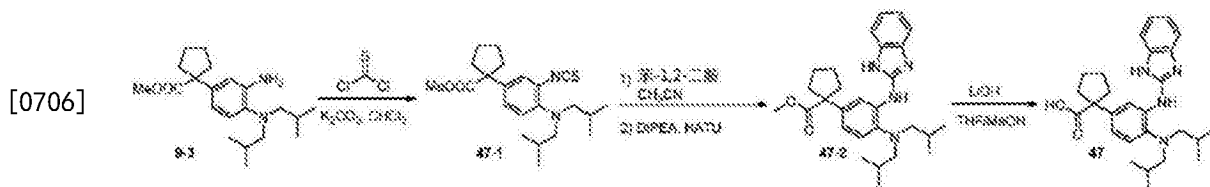
[0701] 步骤7. 46-7的合成

[0702] 在室温下,将2-溴-2-甲基丙酸乙酯(51mg,0.26mmol)、46-6(80mg,0.17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(44mg,0.34mmol)的二甲基亚砜(3mL)溶液搅拌过夜。反应物用乙酸乙酯(20mL)稀释,并用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/5)作为洗脱液通过硅胶柱纯化残余物,得到期望的产物(70mg,71%产率)。

[0703] 步骤8. 46的合成

[0704] 向46-7(70mg,0.12mmol)的乙醇(1.5mL)和水(0.5mL)溶液中加入LiOH(160mg,6.68mmol)。所得混合物在75℃下搅拌1小时。然后将反应物冷却至室温并用水(20mL)稀释。用乙酸乙酯(30mL)萃取混合物。有机相经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC以下条件纯化残余物:[柱:X Bridge Shield RP180BD,5um,19×150mm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃),流动相B:CAN;梯度:8分钟内15%ACN-40%;检测器:UV 254nm],得到期望的产物(27.6mg,41%产率)。LCMS:(ES,m/z):570.2[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):ppmδ9.48(s,1H),8.18(s,2H),8.00-7.92(m,1H),7.36-7.28(m,1H),7.21-7.18(m,1H),7.09-7.03(m,2H),3.24-3.15(m,2H),3.10-2.93(m,3H),2.90-2.73(m,2H),2.26-2.21(m,2H),2.01-1.89(m,2H),1.39-1.33(m,7H),0.82(d,J=6.6Hz,6H)。

[0705] 实施例47



[0707] 步骤1. 47-1的合成

[0708] 在室温下,向9-3 (346mg, 1mmol) 的氯仿 (12mL) 溶液中加入碳酸钾 (552mg, 4mmol)。反应冷却至0℃后,滴加硫光气 (230mg, 2mmol) 的氯仿 (8mL) 溶液。将反应混合物在0℃下搅拌3小时。过滤固体并浓缩滤液。通过制备型TLC板 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化粗产物,得到期望的产物 (180mg, 46%产率)。

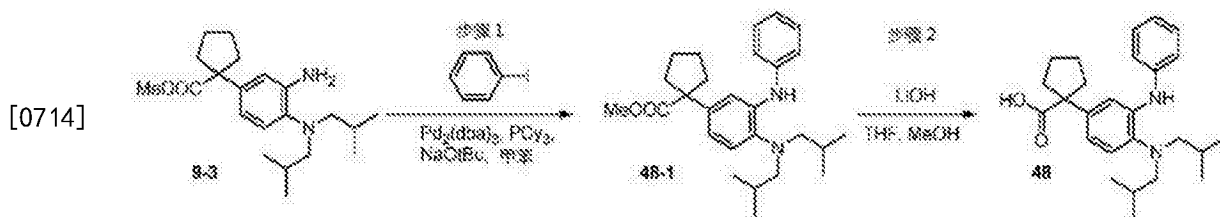
[0709] 步骤2. 47-2的合成

[0710] 在室温下,将47-1 (194mg, 0.5mmol) 在乙腈 (10mL) 和1,2-二氨基苯 (54mg, 0.5mmol) 中的溶液搅拌16小时。加入N,N-二异丙基乙胺 (129mg, 1mmol) 和HATU (285mg, 0.75mmol), 并室温下再搅拌反应1小时。用乙酸乙酯 (50mL) 稀释反应物。有机层用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC (乙腈/0.05% TFA. =10%-95%) 纯化粗产物,得到期望的产物 (110mg, 47%产率)。

[0711] 步骤3. 47的合成

[0712] 在60℃下,将47-2 (110mg, 0.24mmol) 和氢氧化锂 (0.7mL, 0.7mmol, 1M水溶液) 在四氢呋喃/甲醇 (1.4mL, v/v=1/1) 中的溶液搅拌24小时。将反应物冷却并用1N HCl将溶液的pH调节至6。用乙酸乙酯 (50mL) 稀释反应物。有机层用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC (乙腈/0.02% 氢氧化铵水溶液=10%-95%) 纯化残余物,得到期望的产物 (11.73mg, 11%产率)。LCMS (ES, m/z): 449.2 [M+H]⁺. HNMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ12.15-12.08 (m, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.30-7.16 (m, 3H), 6.97-6.87 (m, 3H), 2.59-2.48 (m, 6H), 1.78-1.56 (m, 8H), 0.86 (d, J=6.4Hz, 12H)。

[0713] 实施例48



[0715] 步骤1. 48-1的合成

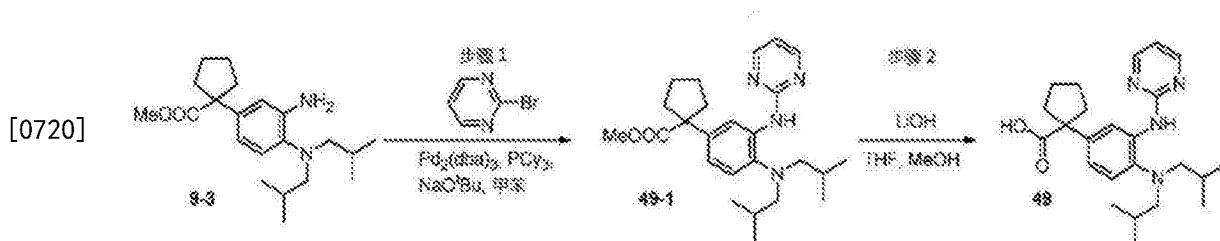
[0716] 在微波条件,120℃下,将9-3 (121mg, 0.35mmol)、碘苯 (143mg, 0.7mmol)、Pd₂(dba)₃ (16mg, 0.018mmol)、PCy₃ (10mg, 0.035mmol) 和叔丁醇钠 (50mg, 0.5mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液搅拌3小时。加入乙酸乙酯 (50mL), 反应物用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过pre-TLC (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化残余物,得到期望的产物 (53mg, 36%产率)。

[0717] 步骤2. 48的合成

[0718] 在室温下,向48-1 (53mg, 0.125mmol) 的四氢呋喃/甲醇 (1mL, v/v=1/1) 溶液中加入氢氧化锂 (0.5mL, 0.5mmol, 1N)。将反应混合物在60℃下搅拌24小时。将反应冷却并用1N HCl将溶液的pH调节至6。用乙酸乙酯 (50mL) 稀释反应物。有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠

干燥,过滤并浓缩。通过pre-TLC(石油醚/乙酸乙酯=7/1)纯化残余物,得到期望的产物(40mg,78%产率)。LCMS(ES,m/z):409.2[M+H]⁺.HNMR(400MHz,CD₃OD,ppm): δ 7.35(d,J=2.0Hz,1H),7.24-7.20(m,2H),7.10-7.05(m,3H),6.87-6.84(m,2H),2.58-2.53(m,6H),1.83-1.80(m,2H),1.71-1.67(m,6H),0.87(d,J=6.4Hz,12H)。

[0719] 实施例49



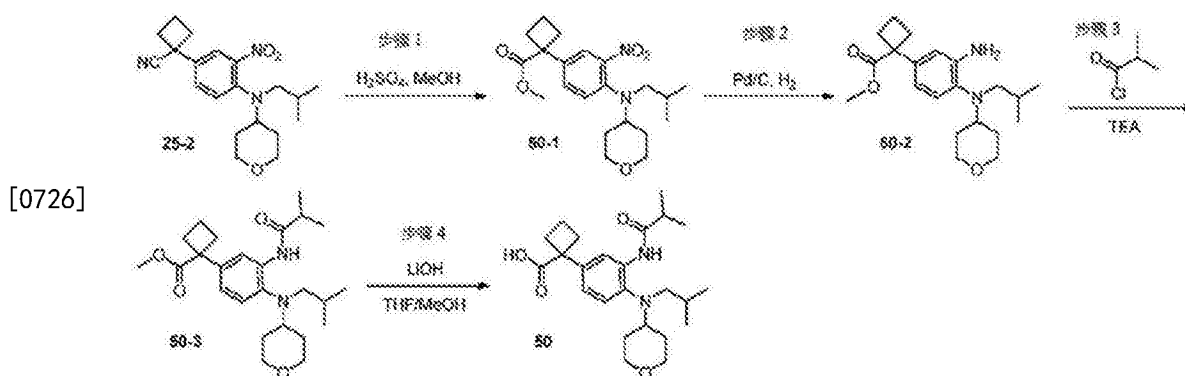
[0721] 步骤1. 49-1的合成

[0722] 在微波条件,150℃下,将9-3(277mg,0.8mmol)、2-溴嘧啶(254mg,1.6mmol)、Pd₂(dba)₃(37mg,0.04mmol)、PCy₃(22mg,0.08mmol),和叔丁醇钠(115mg,1.2mmol)在甲苯(5mL)中的溶液搅拌3小时。加入乙酸乙酯(50mL),反应物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物经制备型TLC板(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,得到期望的产物。

[0723] 步骤2. 49的合成

[0724] 在室温下,向49-1(40mg,0.8mmol)的四氢呋喃/甲醇(4.8mL,v/v=1/1)溶液中加入氢氧化锂(2.4mL,2.4mmol,1N)。将反应混合物在60℃下搅拌24小时。将反应物冷却并用1N HCl将溶液的pH调节至6。用乙酸乙酯(50mL)稀释反应物。有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过HPLC纯化残余物,得到期望的产物(8.92mg,19%产率)。LCMS(ES,m/z):411.2[M+H]⁺.HNMR(400MHz,CD₃OD,ppm): δ 8.59(s,1H),8.44(d,J=4.8Hz,2H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.01(d,J=8.0Hz,1H),6.79(t,J=4.8Hz,1H),2.65-2.58(m,6H),1.93-1.91(m,2H),1.74-1.65(m,6H),0.91(d,J=6.4Hz,12H)。

[0725] 实施例50



[0727] 步骤1. 50-1的合成

[0728] 在0℃下,向25-2(500mg,1.4mmol)的甲醇(4mL)溶液中加入硫酸(2mL)。在80℃下搅拌反应16小时。混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取并用碳酸氢钠溶液(100mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化残余物,得到期望的产物(130mg,23%产率)。

[0729] 步骤2. 50-2的合成

[0730] 向50-1 (80mg, 0.2mmol) 的甲醇 (5mL) 溶液中加入钯碳 (40mg)。在氢气, 室温下搅拌反应2小时。过滤混合物, 浓缩滤液, 得到期望的产物 (50mg, 产率69%)。

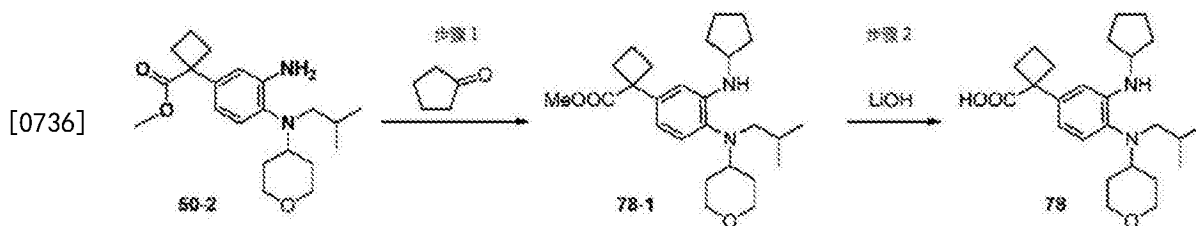
[0731] 步骤3. 50-3的合成

[0732] 向50-2 (50mg, 0.14mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三乙胺 (43mg, 0.42mmol), 然后加入异丁酰氯 (30mg, 0.28mmol)。在室温下搅拌反应16小时。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取并用水 (50mL) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过pre-TLC (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化残余物, 得到期望的产物 (30mg, 50%产率)。

[0733] 步骤4. 50的合成

[0734] 向50-3 (30mg, 0.07mmol) 的甲醇 (1mL) 和四氢呋喃 (1mL) 溶液中加入氢氧化锂溶液 (1mL, 1N)。在60°C下搅拌反应16小时。混合物用盐酸 (1N) 酸化, 然后用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到期望的产物, 为白色固体 (10mg, 34%产率)。LCMS (ES, m/z) : 417.2 [M+H]⁺。HNMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 8.83 (s, 1H), 8.24 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=2.0Hz, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.17 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.80-2.73 (m, 3H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 6H), 0.79 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0735] 实施例51



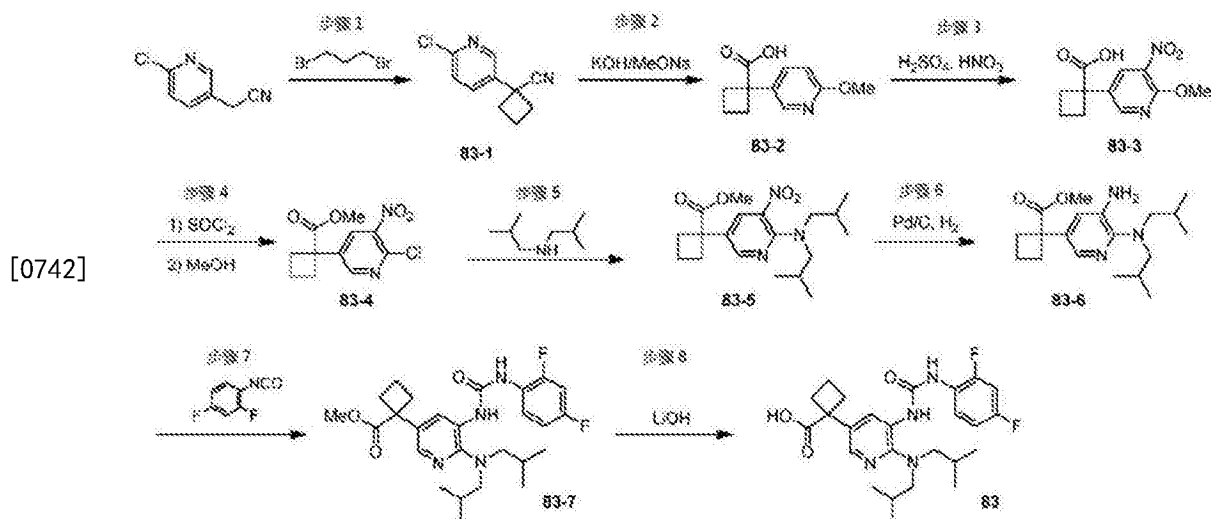
[0737] 步骤1. 78-1的合成

[0738] 向50-2 (105mg, 0.29mmol) 的1,2-二氯乙烷 (5mL) 的搅拌溶液中加入环戊酮 (90mg, 1.07mmol) 和三氟乙酸 (90mg, 0.79mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时, 然后加入三乙酰氧基硼氢化四甲基铵 (150mg, 0.57mmol)。将混合物在60°C下搅拌16小时。冷却后, 用乙酸乙酯 (50mL) 萃取反应混合物。有机相用NaHCO₃水溶液 (20mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。通过pre-TLC (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯=4:1) 纯化残余物, 得到期望的产物 (50mg, 40%产率)。

[0739] 步骤2. 78的合成

[0740] 向78-1 (50mg, 0.12mmol) 的四氢呋喃 (1.5mL) 和甲醇 (1.5mL) 溶液中加入氢氧化锂 (1M, 1.5mL, 1.5mmol)。将混合物在60°C下搅拌3小时。冷却后, 用盐酸 (1N) 将反应物酸化至pH=4, 并用EtOAc萃取。有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到期望的产物 (22mg, 44%产率)。LCMS (ES, m/z) : 415.3 [M+H]⁺。HNMR: (400MHz, CD₃OD, ppm) : δ 7.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 3.91 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.98 (d, J=9.6Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 3H), 2.56-2.41 (m, 3H), 2.00-1.92 (m, 3H), 1.86-1.37 (m, 12H), 0.82 (dd, J₁=24.8Hz,

[0741] 实施例52



[0743] 步骤1. 83-1的合成

[0744] 在0℃下,20分钟内向2-氯-5-吡啶乙腈(14.3g,94mmol)的二甲基甲酰胺(120mL)溶液中分批加入氢化钠(8.6g,216mmol,60%油溶液)。将混合物再搅拌20分钟,并加入1,3-二溴丙烷(20g,98.7mmol)。将反应混合物加热至室温并搅拌2小时。反应用水(50mL)淬灭。加入乙酸乙酯(200mL)并用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机相。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚-石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化粗产物,得到期望的产物(9.4g,52%产率)。

[0745] 步骤2. 83-2的合成

[0746] 在室温下,向氢氧化钾(840mg,15mmol)在水/甲醇(6mL,v/v=1/2)中的溶液中加入甲醇钠(3.6g,20mmol,30%的甲醇溶液)和83-1(960mg,5mmol)。然后加热至100℃反应48小时。冷却至0℃后,用1N HCl将混合物调节至pH~5。混合物用水(50mL)稀释,并用二氯甲烷(50mL×4)萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到期望的产物(950mg,92%产率)。

[0747] 步骤3. 83-3的合成

[0748] 在0℃下,向83-2(350mg,1.7mmol)的浓硫酸(2mL)溶液中逐滴加入浓硝酸(1mL)。加热至50℃反应16小时。冷却至室温后,将混合物倒入冰水中,在0℃下用50%氢氧化钠将混合物的pH值调节至4。用二氯甲烷(50mL×3)萃取混合物。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC(MeCN/0.05%TFA水溶液=5%~95%)纯化残余物,得到期望的产物(180mg,42%产率)。

[0749] 步骤4. 83-4的合成

[0750] 在0℃下,向83-3(504mg,2mmol)的亚硫酰氯(3mL)溶液中逐滴加入二甲基甲酰胺(292mg,4mmol)。加热至80℃反应16小时,然后浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(5mL)中,然后在0℃下加入甲醇(1mL)。将混合物在室温下搅拌0.5小时。混合物经浓缩并通过反相HPLC(MeCN/0.05%TFA水溶液=5%~95%)纯化,得到期望的产物(400mg,74%产率)。

[0751] 步骤5. 83-5的合成

[0752] 向83-4(135mg,0.5mmol)的N-甲基-2-吡咯烷酮(2mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(97mg,0.75mmol)和二异丁胺(97mg,0.75mmol)。在90℃下搅拌反应16小时。通过反相HPLC(MeCN/0.05%TFA水溶液=5%~95%)直接纯化混合物,得到期望的产物(168mg,93%产率)。

[0753] 步骤6. 83-6的合成

[0754] 向83-5 (554mg, 1.5mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入10%钯碳 (110mg)。在氢气室温下搅拌反应2小时。过滤混合物并浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法 (石油醚-石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化粗产物, 得到期望的产物 (400mg, 80%产率)。

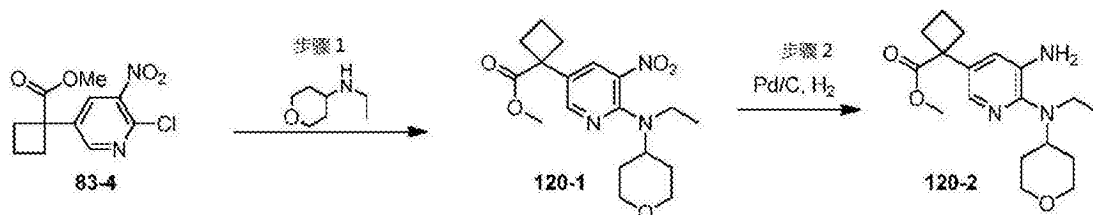
[0755] 步骤7. 83-7的合成

[0756] 在0℃, 向83-6 (80mg, 0.24mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入三乙胺 (50mg, 0.48mmol) 和2,4-二氟-1-异氰酸苯酯 (75mg, 0.48mmol)。室温下搅拌反应2小时。混合物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取并用水 (50mL) 洗涤。有机相经浓缩并通过Pre-TLC (石油醚/乙酸乙酯=6/1) 纯化, 得到期望的产物 (80mg, 68%产率)。

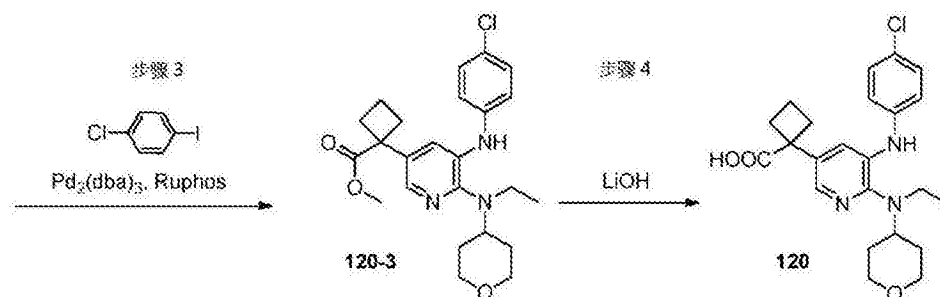
[0757] 步骤8. 83的合成

[0758] 向83-7 (80mg, 0.16mmol) 的甲醇 (2mL) 和四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入氢氧化锂溶液 (2mL, 1M, 2mmol)。在60℃下搅拌反应5小时。将混合物用盐酸 (1N) 酸化并用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过Pre-TLC (洗脱液: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到期望的产物 (65.2mg, 白色固体, 86%产率)。LCMS (ES, m/z): 475.3 [M+H]⁺。HNMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ12.41 (brs, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.05-7.94 (m, 3H), 7.86 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 2.96 (d, J=6.8Hz, 4H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H), 0.76 (d, J=6.4Hz, 12H)。

[0759] 实施例53



[0760]



[0761] 步骤1. 120-1的合成

[0762] 向83-4 (1.7g, 6.3mmol) 的二甲基亚砜 (30mL) 溶液中加入N-乙基四氢吡喃-4-胺 (1.6g, 12.6mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (1.6g, 12.6mmol)。在90℃下搅拌反应16小时。冷却后, 反应物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (石油醚-石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化残余物, 得到期望的产物 (1.6g, 69%产率), 为黄色油状物。

[0763] 步骤2. 120-2的合成

[0764] 向120-1 (1.6g, 4.4mmol) 的甲醇 (50mL) 溶液中加入10%钯碳 (320mg)。在氢气室温

下搅拌反应2小时。将混合物过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚-石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化粗产物,得到期望的产物(950mg,65%产率),为浅灰色油状物。

[0765] 步骤3. 120-3的合成

[0766] 向120-2 (80mg,0.24mmol)、1-氯-4-碘苯(114mg,0.48mmol)和叔丁醇钠(46mg,0.48mmol)在甲基苯(4mL)中的混合物中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(11mg,0.012mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯(11mg,0.024mmol)。在N₂下于120℃微波搅拌混合物30分钟。反应完成后,加入水(10mL),并用乙酸乙酯(20mL)萃取反应混合物。有机相用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型TLC(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化粗产物,得到期望的产物(45mg,42%产率),为黄色凝胶。

[0767] 步骤4. 120的合成

[0768] 向120-3 (45mg,0.1mmol)在四氢呋喃(1.5mL)和甲醇(1.5mL)中的混合物中加入氢氧化锂(1M,1.5mL),将混合物在60℃下搅拌3h,反应完成后,用盐酸(1M)将混合物酸化至pH=3,用乙酸乙酯(20mL)萃取。有机相用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型TLC(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化粗产物,得到期望的产物(32mg,73%产率),为白色固体。

[0769] 实施例54:HeLa细胞中犬尿氨酸产生的抑制

[0770] 测定本文所述的化合物对HeLa细胞(源自人子宫颈癌)中犬尿氨酸生成的抑制作用。在表2中显示示例性结果。在含有2mM L-谷氨酰胺和10%胎牛血清(FBS,来自GIBCO)的RPMI1640/无酚红培养基中,将HeLa细胞以 5×10^3 /孔的密度接种到96孔培养板中,并使其在5%CO₂,37℃培养箱中生长过夜。24小时后,在各孔中加入人IFN- γ (来自GIBCO)(终浓度50ng/mL)和测试化合物溶液(对不同的孔连续稀释),最终体积为每孔200 μ L。与化合物培育48小时后,从每个孔中取出140 μ L上清液并转移到新的96孔板中。向各孔中加入10 μ L 6.1N三氯乙酸,混合并在50℃下培育30分钟。然后将反应混合物以2500rpm离心10分钟,并将每孔100 μ L上清液转移到另一个96孔板中,并与100 μ L 2%(w/v)的对二甲基氨基苯甲醛的乙酸溶液混合。使用SPECTRAMax i3阅读器在480nm处测定源自犬尿氨酸的黄色。每个化合物浓度一式三份,并使用Graphpad Prism 5.0使用非线性回归计算化合物的IC₅₀值。

[0771] 与另一种IDO抑制剂,如INCB-24360,对照1和2相比,本文所述的代表性化合物的抑制活性显示在表2中。

[0772] 表2.代表性化合物的抑制活性

[0773]

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
INCB-24360	6.9	-	-
对照 1*	0.8	对照 2**	3
1	129.6	2	9.1
3A	9.1	3B	0.6
4	14.9	5A	19.7
5b	0.7	6	8.5
7	6.3	8	47.0
9	2.2	10	0.9
11	0.9	12	0.5

[0774]

13	0.6	14	0.5
15	1.4	16	1.5
17	0.8	18	6.6
19	1.0	20	0.5
21	0.6	22	2.1
23	61.5	24	2.2
25	0.6	27	5.7
28	>316	29	4.0
30	1.0	31	11.8
32	0.8	33	48
34	7.7	35	1.9
36	2.8	37	19.9
41	6.4	43	134
45	78	47	5.6
48	8.4	49	>316
50	>316	51	2.3
52	0.3	53	1.0
54	0.6	55	0.3
56	0.2	57	0.2
59A	12.7	59B	0.1
60A	33	60B	2.8
61A	0.3	61B	0.3
62A	1.4	62B	0.2
63A	2.5	63B	-0.6
64A	4.2	64B	0.2
65A	0.8	65B	12
68A	0.4	68B	0.7
69	3.9	70A	0.4
70B	0.4	71A	0.3
71B	0.9	72	0.2
73	0.4	74	1.9
75	0.3	76	1.1
77	3	78	13.9
80	29	83	5.4
84	0.4	85	19
86	0.3	87	6.5
88	1.7	89	6.3

[0775]

90	33	91	0.3
92	0.2	93	0.3
94	0.2	95	0.4
96	0.4	97	2.4
98	2.8	99	3.9
100	3.5	101	0.2
102	0.2	103	20
104	1.8	105	0.3
106	0.4	107	0.4
108	0.3	109	>316
110	1.0	111	0.8
112	0.2	113	0.4
114	25	115	0.1
116	0.5	117	0.9
118	0.2	119	1.7
120	0.1	121	4.1
122	2.3	123	0.3
124	11.3	125	0.5
126	7.5	127	22
128	9.3		

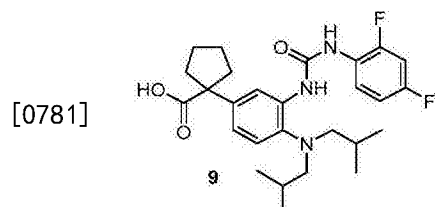
[0776] *:对照1:3-(3-(3-(2,4-二氟苯基)脲基)-4-(二异丁基氨基)苯基)-4,4,4-三氟丁酸。参见W02014/150646的实施例30

[0777] **:对照2:(1R,2S)-2-(4-(二异丁基氨基)-3-(3-(3-甲基异噁唑-5-基)脲基)苯基)环丙烷羧酸。参见W02014/150677的实施例30

[0778] 实施例55:SKOV-3细胞中犬尿氨酸产生的抑制

[0779] 使用如实施例A中所述的类似实验程序测定本文所述化合物对SKOV-3细胞(源自人卵巢癌)中犬尿氨酸产生的抑制作用。示例性结果显示在图1中。

[0780] 除了在含有10%FBS的DMEM培养基中培养SKOV-3细胞之外,以与实施例A中所述类似的方式进行测定。图1显示分别在10.2nM和7.4nM下测定INCB-24360和化合物9的IC₅₀。化合物9的结构如下所示:



[0782] 实施例56:小鼠中LPS诱导的血浆犬尿氨酸的抑制

[0783] 测定本文所述化合物对小鼠中脂多糖(LPS)诱导的血浆犬尿氨酸的抑制作用。示例性结果显示在图2中。通过腹膜内注射载体对照(生理盐水)或5mg/kg LPS,然后在LPS注射后5分钟内口服30mpk化合物9来处理雌性Ba1b/c小鼠(约20g,从Vital River实验室动物

有限公司获得)。在用LPS或LPS加化合物9处理后,在12和24小时(末端出血)经由眼眶后穿刺将血液样品(500 μ L)收集到K₂EDTA管中。对于载体对照组,在给药后24小时收集血浆样品。收集后将血样放在冰上,收集后立即在4 $^{\circ}$ C下离心(2000g,5分钟),得到血浆。通过LC-MS/MS分析确定血浆犬尿氨酸水平。每组包含3只小鼠,平均血浆犬尿氨酸水平绘于图2中。图2显示与基线(载体对照组)相比的LPS诱导的小鼠血浆犬尿氨酸水平,以及LPS与IDO抑制剂化合物9同时处理将血浆犬尿氨酸降低到低于基线的水平,与单独用LPS处理相比,在12小时和24小时时间点分别下降72%和85%。

[0784] 实施例57:人肝细胞清除率研究

[0785] 使用购自BioreclamationIVT(Westbury,NY,目录号X008001, Lot#TQJ)的采集的人肝细胞研究本文描述的化合物的体外人肝细胞清除率。根据制造商的说明书进行该测定。简而言之,在100% DMSO中制备测试化合物和阳性对照(维拉帕米)的10mM储备液。研究中使用的解冻介质(50mL)包含:31mL Williams E培养基(GIBCO目录号12551-032);15mL等渗percoll(GE Healthcare目录号17-0891-09);500 μ L 100 \times GlutaMax(GIBCO目录号35050);750 μ L HEPES(GIBCO目录号15630-080);2.5mL FBS(Corning目录号35-076-CVR);50 μ L人胰岛素(GIBCO目录号12585-014)和5 μ L地塞米松(NICBPB)。培养基由补充1 \times GlutaMax的Williams E培养基制成。使用前将解冻介质和培养基(不含血清)置于37 $^{\circ}$ C水浴中至少15分钟。通过组合198 μ L的50%乙腈/50%水和2 μ L 10mM储备液将化合物储备液稀释至100 μ M。在测定中用维拉帕米作为阳性对照。拿出储存冷冻保存肝细胞的小瓶并在37 $^{\circ}$ C水浴中轻轻振荡解冻。将小瓶的内容物倒入50mL解冻介质锥形管中。将小瓶在室温下以100g离心10分钟。抽吸解冻培养基,用无血清培养基重悬浮肝细胞,产生约 1.5×10^6 个细胞/mL。使用锥蓝排除法计数肝细胞活力和密度,然后用无血清培养基将细胞稀释至工作细胞密度为 0.5×10^6 个活细胞/mL。然后,将一部分 0.5×10^6 个活细胞/mL的肝细胞煮沸5分钟,然后加入平板作为阴性对照以消除酶活性,从而应当观察不到或观察到很少的底物转换。煮沸的肝细胞用于制备阴性样品。将等份的198 μ L肝细胞分配到无涂层的96孔板的每个孔中。将平板放置在500rpm定轨摇床上的培养箱中约10分钟。将等份的2 μ L 100 μ M测试化合物或阳性对照加入未涂布的96孔板的各孔中以启动反应。重复进行该测定。将平板在500rpm定轨道摇床上的培养箱中培养指定的时间点。移出25 μ L内容物并与6体积(150 μ L)含有IS(200nM丙咪嗪,200nM拉贝洛尔和200nM双氯芬酸)的冷乙腈混合以在0、15、30、60、90和120分钟的时间点终止反应。将样品以3220g离心25分钟,等份的150 μ L上清液用于LC-MS/MS分析。为了进行数据分析,所有计算均使用Microsoft Excel进行。从提取离子色谱图确定峰面积。母体化合物的体外半衰期($t_{1/2}$)通过母体消失百分比对时间曲线的回归分析确定。体外半衰期(体外 $t_{1/2}$)由斜率值确定:体外 $t_{1/2} = 0.693/k$ 。使用以下等式将体外 $t_{1/2}$ (以分钟计)转换成放大的未结合的固有清除率(放大的未结合 CL_{int} ,单位mL/min/kg)(重复测定的平均值):放大的未结合的 $CL_{int} = kV/N \times$ 比放系数,其中 V = 培养体积(0.5mL); N = 每孔肝细胞数量(0.25×10^6 个细胞)。使用人肝细胞预测体内固有清除率的比放系数被列为:肝重量(g肝/kg体重):25.7;肝细胞浓度(10^6 个细胞/g肝脏):99;比放系数:2544.3。

[0786] 表3:示例性化合物的人肝细胞清除率

[0787]

化合物	人肝细胞存留百分比 @ 120 min (%)	人体外 $T_{1/2}$ (min)	人体外 Cl_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ 个细胞)	人放大 Cl_{int} (mL/min/kg)
INCB-24360	35	73	19	48
对照 1*	76	336	4.1	11
3B	98	2111	0.7	1.8
9	79	423	3	10
16	101	1882	0.7	1.8
25	89	902	1.5	3.9
48	105	1733	0.8	2
75	88	534	2.6	6.6
84	80	623	2.2	5.7
86	75	268	5.2	13
91	92	1060	1.3	3.3
105	81	275	5.1	13
106	69	198	7	18
107	76	252	5.5	14
110	71	216	6.4	16
111	63	179	7.7	20
115	83	381	3.6	9.3
117	93	2125	0.7	1.7
118	85	416	3.3	8.5
120	94	1023	1.4	3.5
123	100	964	1.4	3.7
125	97	1593	0.9	2.2

[0788] *:对照1:3-(3-(3-(2,4-二氟苯基)脲基)-4-(二异丁基氨基)苯基)-4,4,4-三氟丁酸。参见W02014/150646的实施例30。

[0789] 实施例58:人全血中IDO抑制的测定

[0790] 自每个健康供体采集约50-80mL人血液在含有肝素钠的管中。将含有人血的管固定在旋转器上以备使用。制备以下溶液用于测定:在RPMI培养基(具有10mM HEPES)中浓度为1000ng/ml的 $10\times$ LPS(Sigma#L2630)溶液,在RPMI培养基(具有10mM HEPES)中 $10\times$ INF- γ (INF-gamma,R&D Systems#CA31639)溶液,在100%DMSO中的75 \times 化合物/抑制剂溶液。将人血液的全部内容物从管中倒入储存器皿中,并将约120 μL 血液从皿中转移到96孔板(聚丙烯U底部透明板)的每个孔中。然后将 $10\times$ LPS和 $10\times$ INF- γ 各15 μL ,2 μL 的75 \times 化合物溶液加入到每个孔中。轻轻旋转96孔板以混合溶液,然后用透气膜覆盖。将平板转移至细胞培养箱(37 $^{\circ}\text{C}$,5%CO₂)。培育18小时后,将平板以1800rpm旋转10分钟,不制动以使血浆与血细胞分离。轻轻除去60 μL 血浆,不干扰每个孔的细胞。通过LC-MS方法分析血浆中的犬尿氨酸和

色氨酸。

[0791] 图3A图显示作为每种化合物浓度的函数,化合物84和化合物INCB-24360分别对犬尿氨酸/色氨酸比例的抑制百分比。图3B图显示作为每种化合物浓度的函数,化合物84和化合物INCB-24360分别对犬尿氨酸的抑制百分比。

[0792] 实施例59:T细胞和HeLa细胞共培养测定

[0793] 将HeLa细胞接种到96孔板(每孔5000个细胞,在含有10%FBS和1%青霉素/链霉素的100 μ L细胞生长培养基DMEM中)并且在37 $^{\circ}$ C下以5%CO₂培育。培育过夜后,将200 μ L的INF- γ (生长培养基中50ng/ml)加入平板中并再放回到培养箱48小时。根据生产商的说明(Stemcell),使用SepMateTM-50离心管从人供体分离PBMC。然后使用EasySep人T细胞分离试剂盒(Stemcell)从PBMC分离CD3T细胞。用200 μ L共培养培养基(RPMI-1640+10%FBS+1%青霉素/链霉素)洗涤96孔板两次。用高剂量抗CD3/CD28珠和共培养基(RPMI-1640+10%FBS+1%青霉素/链霉素)将CD3T细胞密度调节至 5×10^5 个细胞/ml并以200 μ L/孔接种到96孔板。向每个孔中加入不同浓度的化合物,并将平板再培育72小时。使用来自eBioscience的人INF- γ ELISAReady-SET-GO试剂盒分析共培养基(100 μ L)中INF- γ 的水平。这个实施例中得到的结果示于图4中。

[0794] 等同物及范围

[0795] 在权利要求书中,除非相反地指出或从上下文中显而易见,否则诸如“一”和“所述”等冠词可意指一个或一个以上。除非相反地指出或从上下文中显而易见,否则在一群组中的一个或一个以上成员之间包括“或”的权利要求书或说明书被视为满足在给定产物或方法中存在、采用一个、多于一个或全部群组成员,或者一个、多于一个或全部群组成员与给定产物或方法有关。本发明包括在给定产物或方法中存在、采用正好一个群组成员、或者正好一个群组成员与给定产物或方法有关的实施例。本发明包括在给定产物或方法中存在、采用多于一个或全部群组成员、或者多于一个或全部群组成员与给定产物或方法有关的实施例。

[0796] 此外,本发明涵盖来自一个或多个列出的权利要求的一个或多个限制、要素、条款、描述性术语等引入另一权利要求中的所有变化、组合和排列。举例来说,任何附属于另一权利要求的权利要求可经修改以包括附属于同一基本权利要求的任何其它权利要求中所见的一个或多个限制。当以列举形式,例如以马库什群组(Markush group)形式提供要素时,也揭示所述要素的每个子群组,且可从群组中除去任何要素。应了解,一般来说,当本发明或本发明的方面被描述为包含特定要素和/或特征时,本发明或本发明的方面的某些实施例由所述要素和/或特征组成或基本上由所述要素和/或特征组成。为简单起见,本文中未具体地陈述关于此方面的那些实施例。还应注意术语“包含”和“包括”欲为开放式且允许包括其它要素或步骤。当给出范围时,端点包括在内。此外,除非另有指示或另外从上下文和/或所属领域的技术人员了解中显而易见,否则以范围形式表述的值可假定为本发明的不同实施例中规定范围内的任何特定值或亚范围,除非本文另外明确规定,否则达范围下限单位的十分之一。

[0797] 本申请引用各个授权专利、公开的专利申请、期刊文章和其他出版物,所有这些文献通过引用并入本文。如果任何并入的参考文献和本说明书之间存在矛盾,则应以说明书为准。此外,属于现有技术的本发明的任何特定实施例可以明确地从任何一个或多个权利

要求中排除。因为这样的实施例被认为是本领域普通技术人员已知的,所以即使没有在本文中明确阐述这种排除,也可以排除它们。无论是否与现有技术存在相关,本发明的任何特定实施例出于任何原因可被排除在任何权利要求之外。

[0798] 本领域技术人员将认识到或能够仅仅使用常规实验来确定本文描述的特定实施例的许多等同物。本文描述的本实施例的范围并不旨在限于上述说明书,而是在所附权利要求中所阐述。本领域普通技术人员将理解,在不脱离本发明的精神或范围的情况下,如在以下权利要求中定义的那样,可以对本说明书进行各种改变和修改。

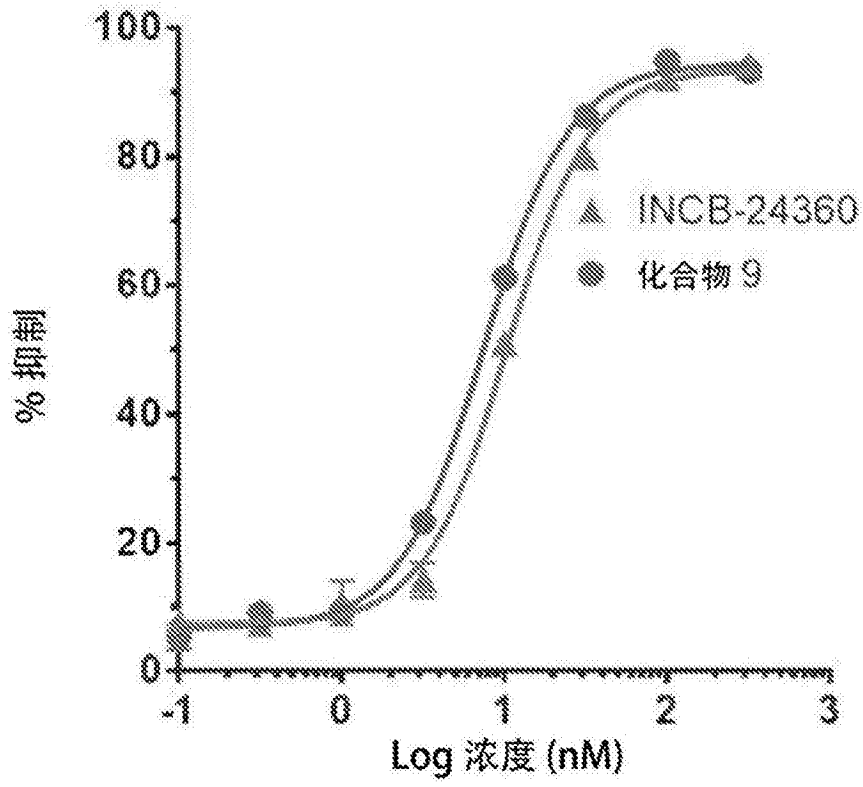
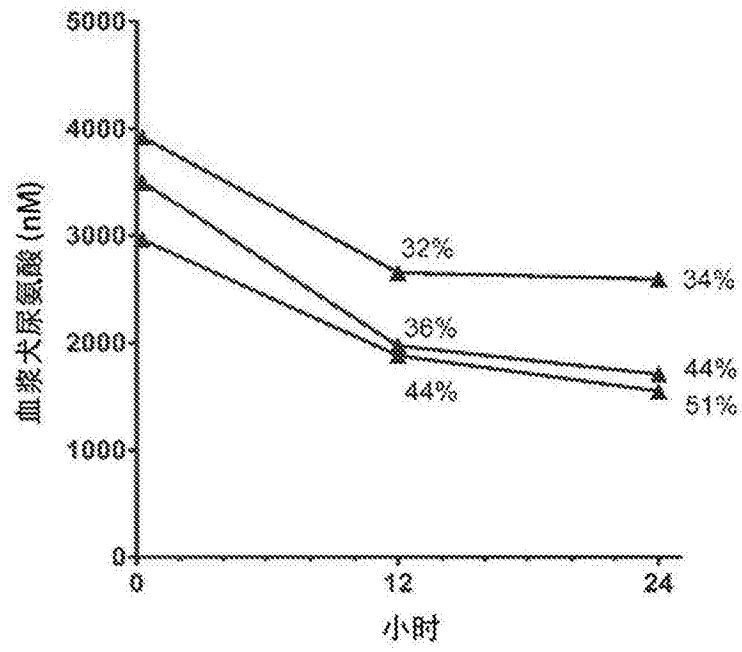


图1

A



B

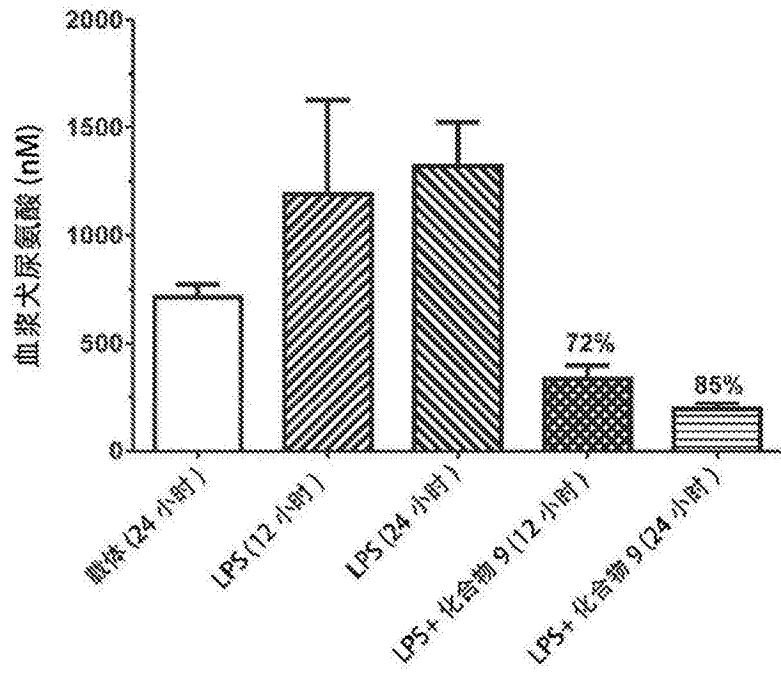
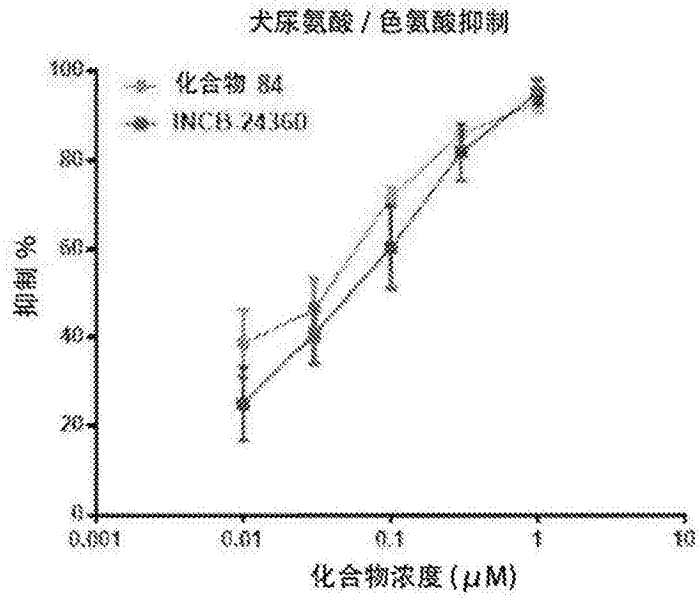


图2

A.



B.

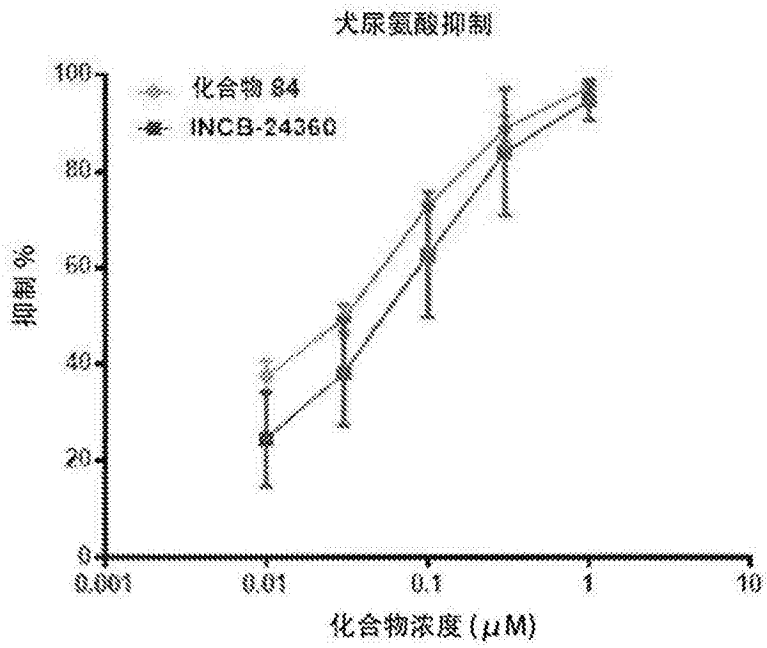


图3

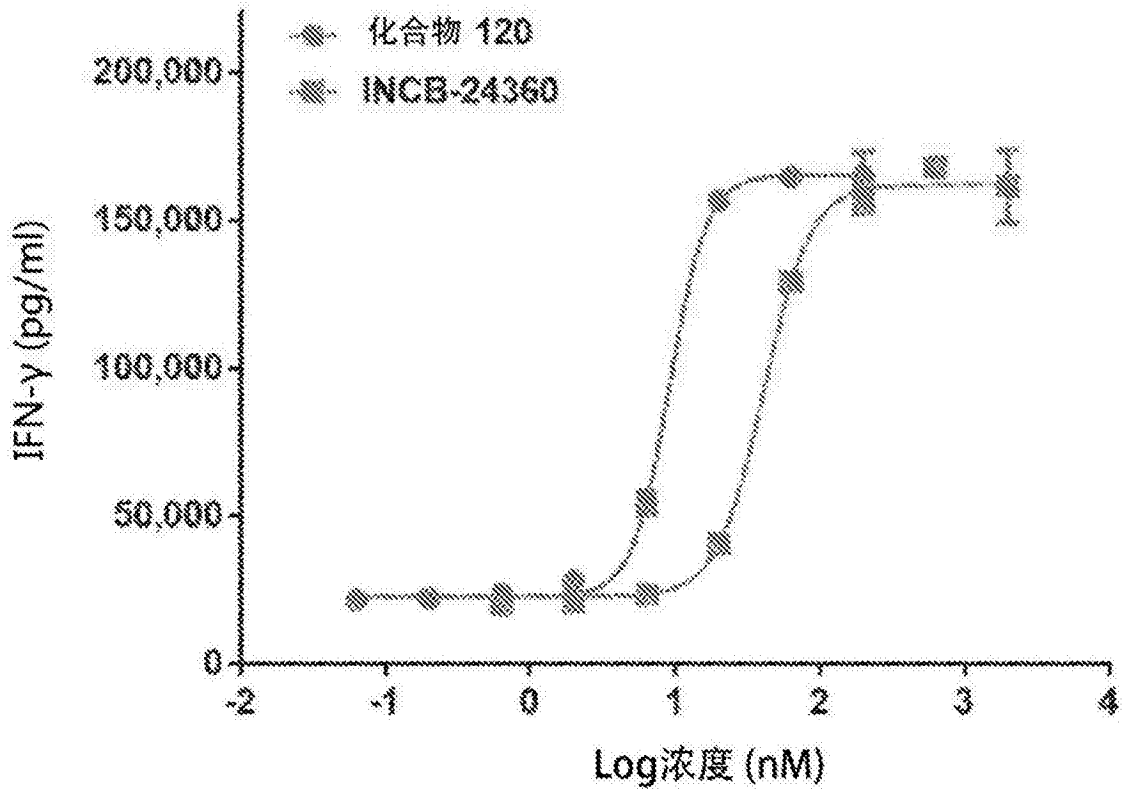


图4