



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113677674 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 19

(21) 申请号 202080028070.1

D · J · C · 贝尔特洛

(22) 申请日 2020.04.10

B · 弗罗布莱夫斯基

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

19178959.3 2019.06.07 EP

62/832608 2019.04.11 US

代理人 李进 初明明

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2021.10.08

C07D 401/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 213/74 (2006.01)

PCT/EP2020/060307 2020.04.10

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

W02020/208222 EN 2020.10.15

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

(72) 发明人 J · W · J · 图灵 T · 鲁 吴同飞

G · S · M · 迪尔斯

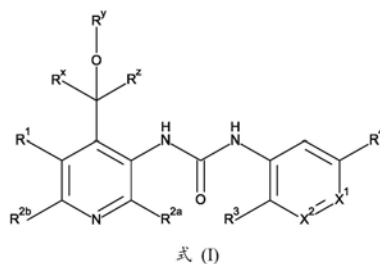
权利要求书3页 说明书123页

(54) 发明名称

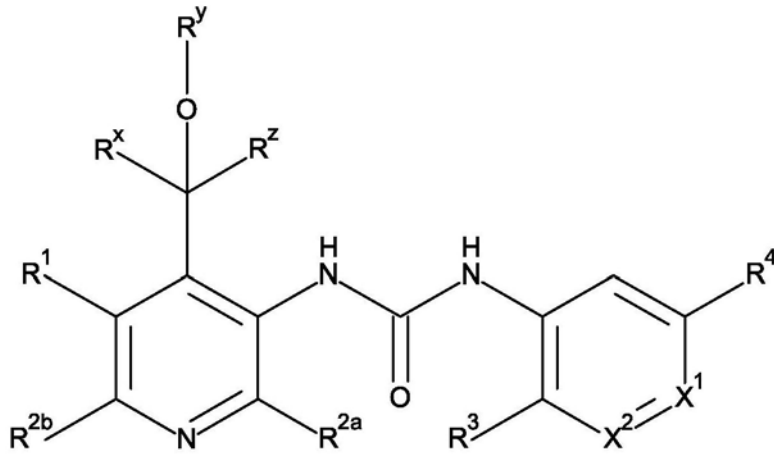
含有吡啶环的作为MALT1抑制剂的衍生物

(57) 摘要

公开了用于治疗受MALT1的调节影响的疾病、综合征、病症和障碍的化合物、组合物和方法。此类化合物由以下式(I)表示:式(I),其中变量在本文中定义。



1. 一种具有式 (I) 的化合物



式 (I)

其中

$R^x$  代表氢、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基；

$R^y$  代表氢、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基；以及

$R^z$  代表氢；

或者

$R^x$  和  $R^y$  一起形成二价基团  $-R^x-R^y-$ ，其中  $-R^x-R^y-$  代表  $-(CH_2)_n-$  或  $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ ；其中  $n$  代表 2、3、4 或 5；以及

$R^z$  代表氢；

或者

$R^y$  代表氢、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基；

$R^x$  和  $R^z$  一起与它们所连接的碳原子一起形成  $C_{3-6}$  环烷基；

$R^1$  选自由以下组成的组：氢、 $-OR^5$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、卤素、 $-CN$ 、 $C_{3-6}$  环烷基、 $Het^a$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$  烷基、 $-NR^{6a}R^{7a}$  和  $-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$ ；

$R^{2a}$  和  $R^{2b}$  各自独立地选自由以下组成的组：氢、 $-O-C_{1-4}$  烷基、卤素、 $-NR^{6c}R^{7c}$ 、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷基和被 1 个、2 或 3 个卤素原子取代的  $C_{1-4}$  烷基；

$X^1$  代表 N 或  $CR^a$ ；

$X^2$  代表 N 或  $CR^b$ ；

使得在任何情况中  $X^1$  和  $X^2$  中只有一个是 N；

$R^3$  代表氢、 $C_{1-4}$  烷基或  $-O-C_{1-4}$  烷基；

$R^4$  代表卤素、氰基或三氟甲基；

$R^5$  选自由以下组成的组：氢、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $Het^b$ 、和被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基，该组由以下组成： $-OH$ 、卤素、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基和苯基；

$R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^8$  和  $R^9$  各自独立地选自由以下组成的组：氢和  $C_{1-4}$  烷基；

$Het^a$  代表含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的单环 4 至 7 元非芳香族杂环基；

Het<sup>b</sup>代表含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的单环4至7元非芳香族杂环基；  
R<sup>a</sup>代表C<sub>1-4</sub>烷基或-O-C<sub>1-4</sub>烷基，其各自任选地被一个、两个或三个卤素取代基取代；  
或者

R<sup>a</sup>代表2H-1,2,3-三唑-2-基或C<sub>3-6</sub>环烷基；其各自任选地在一个或两个碳原子上被各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下组成：C<sub>1-4</sub>烷基和被一个-OH取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>b</sup>代表氢；

或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中

R<sup>x</sup>代表氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基；

R<sup>y</sup>代表氢，或C<sub>1-4</sub>烷基；以及

R<sup>z</sup>代表氢；

R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>各自独立地选自由以下组成的组：氢、-NR<sup>6c</sup>R<sup>7c</sup>、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-4</sub>烷基和被1、2或3个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

使得在任何情况中X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>中只有一个是N；

R<sup>5</sup>选自由以下组成的组：氢、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、Het<sup>b</sup>、和被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基，该组由以下组成：-C(=O)-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和苯基；

R<sup>a</sup>代表任选地被一个、两个或三个卤素取代基取代的-O-C<sub>1-4</sub>烷基；

或者

R<sup>a</sup>代表2H-1,2,3-三唑-2-基或C<sub>3-6</sub>环烷基；其各自任选地在一个碳原子上被各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下组成：C<sub>1-4</sub>烷基和被一个-OH取代的C<sub>1-4</sub>烷基。

3. 如权利要求1所述的化合物，其中

R<sup>x</sup>代表C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>y</sup>代表C<sub>1-4</sub>烷基；以及

R<sup>z</sup>代表氢；

R<sup>1</sup>选自由以下组成的组：-OR<sup>5</sup>、卤素和-CN；

R<sup>2a</sup>代表氢；

R<sup>2b</sup>选自由以下组成的组：氢、-NR<sup>6c</sup>R<sup>7c</sup>和C<sub>1-4</sub>烷基；

X<sup>1</sup>代表CR<sup>a</sup>；

X<sup>2</sup>代表N；

R<sup>3</sup>代表氢；

R<sup>4</sup>代表三氟甲基；

R<sup>5</sup>代表C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>6c</sup>和R<sup>7c</sup>代表氢；

R<sup>a</sup>代表2H-1,2,3-三唑-2-基。

4. 如权利要求1所述的化合物，其中

R<sup>x</sup>代表氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基；

R<sup>y</sup>代表氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基；以及

R<sup>z</sup>代表氢。

5. 如权利要求1所述的化合物,其中  
X<sup>1</sup>代表CR<sup>a</sup>;  
X<sup>2</sup>代表N。
6. 如权利要求5所述的化合物,其中R<sup>a</sup>代表2H-1,2,3-三唑-2-基。
7. 一种药物组合物,该药物组合物包含如权利要求1至6所述的化合物以及以下中的至少一种:药学上可接受的载体、药学上可接受的赋形剂、和药学上可接受的稀释剂。
8. 如权利要求1所述的化合物,该化合物用作药物。
9. 如权利要求1所述的化合物,该化合物用于治疗或预防弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、类风湿性关节炎(RA)、银屑病性关节炎(PsA)、银屑病(Pso)、溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩氏病、系统性红斑狼疮(SLE)、哮喘、以及慢性阻塞性肺病(COPD)。
10. 一种治疗疾病、综合征、病症或障碍的方法,其中所述疾病、综合征、病症或障碍受MALT1的抑制的影响,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1所述的化合物。
11. 如权利要求10所述的方法,其中所述疾病、综合征、病症或障碍选自由以下组成的组:弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、类风湿性关节炎(RA)、银屑病性关节炎(PsA)、银屑病(Pso)、溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩氏病、系统性红斑狼疮(SLE)、哮喘、以及慢性阻塞性肺病(COPD)。

## 含有吡啶环的作为MALT1抑制剂的衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及作为MALT1(粘膜相关淋巴组织淋巴瘤易位蛋白1)抑制剂的新颖化合物。这些化合物可用于治疗疾病、综合征、病症或障碍,特别是MALT1相关的疾病、综合征、病症或障碍,包括但不限于癌症和免疫性疾病。本发明还涉及包含一种或多种此类化合物的药物组合物、制备此类化合物和组合物的方法,以及此类化合物或药物组合物用于治疗与MALT1抑制剂相关的癌症和自身免疫疾病、综合征、障碍或病症的用途。

### 背景技术

[0002] MALT1(粘膜相关淋巴组织淋巴瘤易位1)是经典NF $\kappa$ B信号传导途径的关键介体。MALT1是唯一的人类副胱天蛋白酶(paracaspase),且转导来自B细胞受体(BCR)和T细胞受体(TCR)的信号。MALT1是受体激活后形成的CBM复合物的活性亚基。该CBM复合物由三种蛋白质的多个亚基组成:CARD11(胱天蛋白酶募集结构域家族成员11)、BCL10(B细胞CLL/淋巴瘤10)和MALT1。MALT1通过两种机制影响NF $\kappa$ B信号传导:首先,MALT1作为支架蛋白发挥作用并募集NF $\kappa$ B信号传导蛋白,例如TRAF6、TAB-TAK1或NEMO-IKK $\alpha/\beta$ ;其次,MALT1作为半胱氨酸蛋白酶切割并由此灭活NF $\kappa$ B信号传导的负调控因子,例如RelB、A20或CYLD。MALT1活性的最终终点是NF $\kappa$ B转录因子复合物的核易位和NF $\kappa$ B信号传导的激活(Jaworski等人,Cell Mol Life Science[细胞与分子生命科学]2016,73,459-473)。

[0003] NF $\kappa$ B信号传导的组成性激活是ABC-DLBCL(激活的B细胞样亚型的弥漫性大B细胞淋巴瘤,其是DLBCL的更具攻击性的形式)的标志。DLBCL是非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)的最常见形式,大约占淋巴瘤病例的25%,而ABC-DLBCL大约占DLBCL的40%。在ABC-DLBCL患者中,NF $\kappa$ B途径激活是由信号传导组分(例如,CD79A/B、CARD11、MYD88或A20)的突变驱动的(Staudt,Cold Spring Harb Perspect Biol[冷泉港生物学展望]2010,2;Lim等人,Immunol Rev[免疫学评论]2012,246,359-378)。

[0004] 使用BTK抑制剂(例如依鲁替尼)提供了在ABC-DLBCL中抑制NF $\kappa$ B信号传导有效的临床概念证明。MALT1在NF $\kappa$ B信号传导途径中BTK的下游,并且MALT1抑制剂可靶向对依鲁替尼无反应的ABC-DLBCL患者(主要是具有CARD11突变的患者),以及治疗已获得对依鲁替尼的抗性的患者。

[0005] MALT1蛋白酶的小分子工具化合物抑制剂已在ABC-DLBCL的临床前模型中表现出功效(Fontan等人,Cancer Cell[癌细胞]2012,22,812-824;Nagel等人,Cancer Cell[癌细胞]2012,22,825-837)。有趣的是,已经描述了MALT1蛋白酶功能的共价催化位点和变构抑制剂,这表明该蛋白酶的抑制剂可用作药剂(Demeyer等人,Trends Mol Med[分子医学趋势]2016,22,135-150)。

[0006] 产生API2-MALT1融合癌蛋白的染色体易位是在MALT(粘膜相关淋巴组织)淋巴瘤中鉴定的最常见的突变。API2-MALT1是NF $\kappa$ B途径的有效激活剂(Rosebeck等人,World J Biol Chem[世界生物化学杂志]2016,7,128-137)。API2-MALT1模拟配体结合的TNF受体,促进RIP1(其充当用于激活经典NF $\kappa$ B信号传导的支架)的TRAF2依赖性泛素化。此外,已显示

API2-MALT1切割并生成NF<sub>κ</sub>B诱导激酶(NIK)的稳定的组成型活性片段,从而激活非经典NF<sub>κ</sub>B途径(Rosebeck等人,Science[科学],2011,331,468-472)。

[0007] 除淋巴瘤外,已显示MALT1在先天性和适应性免疫中起关键作用(Jaworski M等人,Cell Mol Life Sci.[细胞与分子生命科学]2016)。MALT1蛋白酶抑制剂可减轻小鼠实验性变应性脑脊髓炎(多发性硬化症的小鼠模型)的疾病发作和进展(Mc Guire等人,J.Neuroinflammation[神经炎症杂志]2014,11,124)。表达催化性失活的MALT1突变体的小鼠显示出边缘区B细胞和B1 B细胞的缺失,以及以T和B细胞激活和增殖减少为特征的一般免疫缺陷。然而,那些小鼠在9至10周龄时也会发生自发性多器官自身免疫炎症。仍知之甚少的是,为什么失效MALT1蛋白酶敲入型小鼠显示出耐受性的破坏,而常规MALT1 KO小鼠却没有显示。一种假设表明,失效MALT1蛋白酶敲入型小鼠的免疫稳态失衡可能是由于T细胞和B细胞的不完全缺乏,但免疫调节细胞的严重缺乏引起的(Jaworski等人,EMBO J.[欧洲分子生物学学会杂志]2014;Gewies等人,Cell Reports[细胞报告]2014;Bornancin等人,J.Immunology[免疫学杂志]2015;Yu等人,PLOS One[公共科学图书馆期刊]2015)。类似地,人类MALT缺乏症与联合免疫缺陷障碍有关(McKinnon等人,J.Allergy Clin.Immunol.[变态反应与临床免疫学杂志]2014,133,1458-1462;Jabara等人,J.Allergy Clin.Immunol.[变态反应与临床免疫学杂志]2013,132,151-158;Punwani等人,J.Clin.Immunol.[临床免疫学杂志]2015,35,135-146)。鉴于基因突变和药理学抑制之间的差异,失效MALT1蛋白酶敲入型小鼠的表型可能与用MALT1蛋白酶抑制剂治疗的患者的表型不相似。通过MALT1蛋白酶抑制剂来减少免疫抑制性T细胞可能通过潜在地提高抗肿瘤免疫力而对癌症患者有益。

[0008] 因此,本发明的MALT1抑制剂可为患有癌症和/或免疫性疾病的患者提供治疗益处。

[0009] WO 2018020474描述了经取代的噻唑并吡啶化合物作为MALT1抑制剂。

[0010] WO 2015181747描述了吡唑并嘧啶衍生物及其作为MALT1抑制剂的用途。

[0011] WO 2017081641描述了吡唑并嘧啶衍生物。

[0012] WO 2018226150描述了吡唑并嘧啶作为MALT1抑制剂。

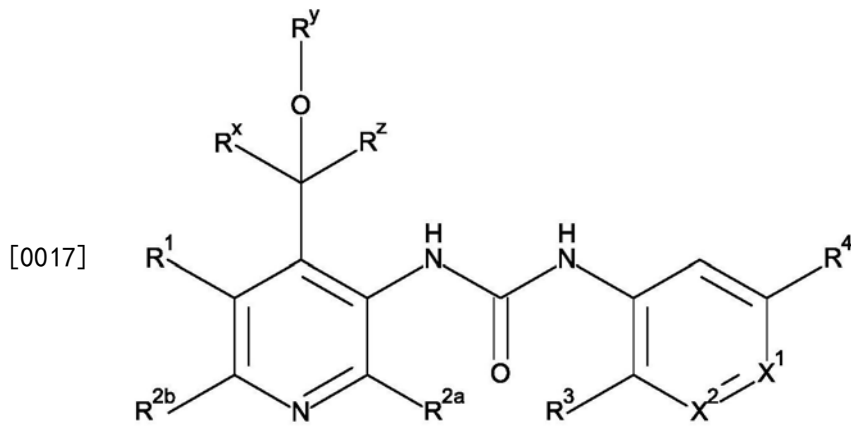
[0013] WO 2018119036描述了吡唑衍生物作为MALT1抑制剂。

[0014] WO 2019243964描述了吡唑衍生物作为MALT1抑制剂。

[0015] WO 2019243965描述了吡唑衍生物作为MALT1抑制剂。

## 发明内容

[0016] 本发明涉及具有式(I)的化合物



式 (I)

[0018] 其中

[0019]  $R^x$ 代表氢、 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基；

[0020]  $R^y$ 代表氢、 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基；以及

[0021]  $R^z$ 代表氢；

[0022] 或者

[0023]  $R^x$ 和 $R^y$ 一起形成二价基团 $-R^x-R^y-$ ，其中 $-R^x-R^y-$ 代表 $-(CH_2)_n-$ 或 $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ ；其中 $n$ 代表2、3、4或5；以及 $R^z$ 代表氢；

[0024] 或者

[0025]  $R^y$ 代表氢、 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基；

[0026]  $R^x$ 和 $R^z$ 一起与它们所连接的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 环烷基；

[0027]  $R^1$ 选自自由以下组成的组：氢、 $-OR^5$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、卤素、 $-CN$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $Het^a$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{6a}R^{7a}$ 和

[0028]  $-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$ ；

[0029]  $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 各自独立地选自自由以下组成的组：氢、

[0030]  $-O-C_{1-4}$ 烷基、卤素、 $-NR^{6c}R^{7c}$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-4}$ 烷基和被1个、2或3个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0031]  $X^1$ 代表N或 $CR^a$ ；

[0032]  $X^2$ 代表N或 $CR^b$ ；

[0033] 使得在任何情况中 $X^1$ 和 $X^2$ 中只有一个是N；

[0034]  $R^3$ 代表氢、 $C_{1-4}$ 烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

[0035]  $R^4$ 代表卤素、氰基或三氟甲基；

[0036]  $R^5$ 选自自由以下组成的组：氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $Het^b$ 、和被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基，该组由以下组成： $-OH$ 、卤素、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基；

[0037]  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^8$ 和 $R^9$ 各自独立地选自自由以下组成的组：氢和 $C_{1-4}$ 烷基；

[0038]  $Het^a$ 代表含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的单环4至7元非芳香族杂环基；

[0039]  $Het^b$ 代表含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的单环4至7元非芳香族杂环

基；

[0040]  $R^a$ 代表 $C_{1-4}$ 烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基，其各自任选地被一个、两个或三个卤素取代基取代；

[0041] 或者

[0042]  $R^a$ 代表2H-1,2,3-三唑-2-基或 $C_{3-6}$ 环烷基；其各自任选地在一个或两个碳原子上被各自独立地选自下组的取代基取代，该组由以下组成： $C_{1-4}$ 烷基和被一个-OH取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0043]  $R^b$ 代表氢；

[0044] 或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式。

[0045] 技术人员将理解，在本发明的上下文中，下文对式(I)的所有提及也可能指其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式，即使未明确提及，并且它们是也包括在本发明的范围内。

[0046] 本发明还提供了一种药物组合物，该药物组合物包含以下、由以下组成和/或基本上由以下组成：药学上可接受的载体、药学上可接受的赋形剂、和/或药学上可接受的稀释剂、和具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐形式。

[0047] 还提供了用于制备药物组合物的方法，这些方法包括以下、由以下组成和/或基本上由以下组成：将具有式(I)化合物、以及药学上可接受的载体、药学上可接受的赋形剂、和/或药学上可接受的稀释剂混合。

[0048] 本发明进一步提供了使用具有式(I)化合物来治疗或改善受试者(包括哺乳动物和/或人类)的疾病、综合征、病症或障碍的方法，其中该疾病、综合征或病症(包括但不限于癌症和/或免疫性疾病)受MALT1的抑制的影响。

[0049] 本发明还涉及本文所述的任何化合物在制备药物中的用途，其中该药物被制备用于治疗受MALT1的抑制的影响的疾病、综合征、病症或障碍，例如癌症和/或免疫性疾病。

[0050] 本发明还涉及用作MALT1抑制剂的具有式(I)化合物的制备。

[0051] 例示本发明的是治疗由MALT1介导的疾病、综合征、病症或障碍的方法，该疾病、综合征、病症或障碍选自由以下组成的组：淋巴瘤，白血病，癌和肉瘤，例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B细胞NHL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、淋巴母细胞T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病(CML)、毛细胞白血病、急性淋巴母细胞T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞白血病、早幼粒细胞性白血病、红白血病、脑癌(神经胶质瘤)、恶性胶质瘤、乳腺癌、结肠直肠癌/结肠癌、前列腺癌、肺癌(包括非小细胞肺癌)、胃癌、子宫内膜癌、黑素瘤、胰腺癌、肝癌、肾脏癌、鳞状细胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲状腺癌、膀胱癌、头颈癌、睾丸癌、尤因氏肉瘤、横纹肌肉瘤、成神经管细胞瘤、神经母细胞瘤、宫颈癌、肾癌、尿路上皮癌、外阴癌、食管癌、唾液腺癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、以及GIST(胃肠道间质瘤)，这些方法包括以下、由以下组成和/或基本上由以下组成：向有需要的受试者施用治疗有效量的本发明中描述的任何化合物或药物组合物。

[0052] 在另一个实施例中，本发明涉及具有式(I)化合物，其用于治疗受MALT1的抑制的



影响的疾病、综合征、病症或障碍,该疾病、综合征、病症或障碍选自由以下组成的组:淋巴瘤,白血病,癌和肉瘤,例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B细胞NHL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、淋巴母细胞T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病(CML)、毛细胞白血病、急性淋巴母细胞T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞白血病、早幼粒细胞性白血病、红白血病、脑癌(神经胶质瘤)、恶性胶质瘤、乳腺癌、结肠直肠癌/结肠癌、前列腺癌、肺癌(包括非小细胞肺癌)、胃癌、子宫内膜癌、黑素瘤、胰腺癌、肝癌、肾癌(kidney cancer)、鳞状细胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲状腺癌、膀胱癌、头颈癌、睾丸癌、尤因氏肉瘤、横纹肌肉瘤、成神经管细胞瘤、神经母细胞瘤、宫颈癌、肾癌(renal cancer)、尿路上皮癌、外阴癌、食管癌、唾液腺癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、以及GIST(胃肠道间质瘤)。

[0053] 在另一个实施例中,本发明涉及包含具有式(I)化合物的组合物,其用于治疗受MALT1的抑制的影响的疾病、综合征、病症或障碍,该疾病、综合征、病症或障碍选自由以下组成的组:淋巴瘤,白血病,癌和肉瘤,例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B细胞NHL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、淋巴母细胞T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病(CML)、毛细胞白血病、急性淋巴母细胞T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞白血病、早幼粒细胞性白血病、红白血病、脑癌(神经胶质瘤)、恶性胶质瘤、乳腺癌、结肠直肠癌/结肠癌、前列腺癌、肺癌(包括非小细胞肺癌)、胃癌、子宫内膜癌、黑素瘤、胰腺癌、肝癌、肾癌(kidney cancer)、鳞状细胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲状腺癌、膀胱癌、头颈癌、睾丸癌、尤因氏肉瘤、横纹肌肉瘤、成神经管细胞瘤、神经母细胞瘤、宫颈癌、肾癌(renal cancer)、尿路上皮癌、外阴癌、食管癌、唾液腺癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、以及GIST(胃肠道间质瘤)。

[0054] 在另一个实施例中,本发明涉及包含具有式(I)化合物的组合物,其用于治疗受MALT1的抑制的影响的疾病、综合征、病症或障碍,该疾病、综合征、病症或障碍选自由以下组成的组:淋巴瘤,白血病,癌和肉瘤,例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B细胞NHL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、淋巴母细胞T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病(CML)、毛细胞白血病、急性淋巴母细胞T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞白血病、早幼粒细胞性白血病、红白血病、脑癌(神经胶质瘤)、恶性胶质瘤、乳腺癌、结肠直肠癌/结肠癌、前列腺癌、肺癌(包括非小细胞肺癌)、胃癌、子宫内膜癌、黑素瘤、胰腺癌、肝癌、肾癌(kidney cancer)、鳞状细胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲状腺癌、膀胱癌、头颈癌、睾丸癌、尤因氏肉瘤、横纹肌肉瘤、成神经管细胞瘤、神经母细胞瘤、宫颈癌、肾癌(renal cancer)、尿路上皮癌、外阴癌、食管癌、唾液腺癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、以及GIST(胃肠道间质瘤)。

[0055] 在另一个实施例中,本发明涉及包含具有式(I)化合物的组合物,其用于治疗受

MALT1的抑制的影响的疾病、综合征、病症或障碍,该疾病、综合征、病症或障碍选自由以下组成的组:弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、以及粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤。

[0056] 本发明的一个实施例涉及包含具有式(I)化合物的组合物,其用于治疗受MALT1的抑制的影响的免疫性疾病,该免疫性疾病包括但不限于自身免疫障碍和炎症障碍,例如关节炎、炎症性肠病、胃炎、强直性脊柱炎、溃疡性结肠炎、胰腺炎、克罗恩氏病、乳糜泻、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、风湿热、痛风、器官或移植排斥、慢性同种异体移植排斥、急性或慢性移植物抗宿主病、皮炎(包括特应性皮炎、皮炎、银屑病)、贝赫切特氏病(Behcet's diseases)、葡萄膜炎、重症肌无力、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、干燥综合征、起泡障碍、抗体介导的血管炎综合征、免疫复合物血管炎、过敏障碍、哮喘、支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊性纤维化、肺炎、肺部疾病(包括水肿、栓塞)、纤维化、结节病、高血压和肺气肿、矽肺、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、BENTA疾病、铍中毒、以及多肌炎。

[0057] 在另一个实施例中,本发明涉及包含具有式(I)化合物的组合物,其用于治疗受MALT1的抑制的影响的疾病、综合征、病症或障碍,该疾病、综合征、病症或障碍选自由以下组成的组:类风湿性关节炎(RA)、银屑病性关节炎(PsA)、银屑病(Pso)、溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩氏病、系统性红斑狼疮(SLE)、哮喘、以及慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0058] 本发明的另一个实施例涉及包含具有式(I)化合物的药物组合物。

## 具体实施方式

[0059] 关于取代基,术语“独立地”是指多个取代基彼此独立地选择并且彼此可以相同或不同的情况。

[0060] 如本文使用的前缀‘C<sub>x-y</sub>’(其中x和y是整数)是指一个给定基团中碳原子的数目。因此,C<sub>1-4</sub>烷基基团含有从1至4个碳原子等等。

[0061] 如本文用作基团或基团的一部分的术语‘C<sub>1-4</sub>烷基’代表具有从1到4个碳原子的直链或支链饱和烃基团,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0062] 如本文作为基团或基团的一部分使用的术语“C<sub>2-4</sub>烯基”表示含有2至4个碳原子并且含有碳碳双键的直链或支链烃基,例如但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基等。

[0063] ‘非芳香族杂环基’包含无芳香族性质的不饱和杂环系统,部分饱和和完全饱和的杂环系统。术语‘部分饱和’是指其中一种或多种环结构含有至少一个多重键(例如C=C,N=C键)的环。术语‘完全饱和’是指其中环原子之间不存在多重键的环。如果没有另外说明或从上下文是清楚的,技术人员将理解‘非芳香族杂环基’含有至少一个杂原子,如N、O或S。

[0064] 含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的单环4至7元非芳香族杂环基的非限制性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吡喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、吗啉基和硫代吗啉基。

[0065] 如本文用作基团或基团的一部分的术语‘C<sub>3-6</sub>环烷基’定义了饱和的、具有从3个到6个碳原子的环状烃基团,如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0066] 术语“卤素”或“卤基”是指氟、氯、溴和碘原子。

[0067] 立构中心处的标签“R”表示立构中心是纯的本领域中定义的R构型;同样,标签“S”表示立构中心是纯S构型。如本文中所使用的,立构中心处的标记“\*R”或“\*S”用于指示立构

中心具有纯但未知的绝对构型。如本文所用,标签“RS”是指以R-构型和S-构型的混合物存在的立构中心。

[0068] 含有一个未用立体键标号画出的立构中心的化合物是两种对映异构体的混合物。含有均未用立体键标号画出两个绘制的立构中心的化合物是四种非对映体的混合物。

[0069] 未用立体键标号画出的未标记立构中心是R和S构型的混合物。就用立体键标号画出的未标记立构中心而言,相对和绝对立体化学是如所绘出的。

[0070] 除非另外指明,否则在分子内特定位置上任何取代基或变量的定义意在与其在该分子内其他位置的定义无关。应当理解,本发明化合物上的取代基和取代模式可由本领域的普通技术人员选择,以提供化学上稳定且可通过本领域已知技术及本文所示的那些方法容易合成的化合物。

[0071] 术语“受试者”是指已是治疗、观察或实验对象的动物,优选哺乳动物,最优选人类。

[0072] 术语“治疗有效量”是指活性化合物或药剂(包括本发明的化合物)的量,该量引起研究人员、兽医、医师或其他临床医生所寻求的在组织系统、动物或人类中的生物学或医学应答,包括减少或抑制酶或蛋白质活性、或改善症状、缓解病症、减慢或延缓疾病进展、或预防疾病。

[0073] 在一个实施例中,术语“治疗有效量”是指当施用至受试者时能够在下列方面起效的本发明的化合物的量:(1)至少部分缓解、抑制、防止和/或改善(i)由MALT1介导的;或(ii)与MALT1活性相关的;或(iii)以MALT1的(正常或异常)活性为特征的病症、障碍或疾病;或者(2)降低或抑制MALT1的活性;或者(3)降低或抑制MALT1的表达;或者(4)修饰MALT1的蛋白质水平。

[0074] 术语“组合物”是指包括治疗有效量的指定成分的产品,以及任何直接或间接由指定量的指定成分的组合产生的产品。

[0075] 术语“MALT1介导的”是指在没有MALT1的情况下可能发生但在存在MALT1的情况下可发生的任何疾病、综合征、病症或障碍。由MALT1介导的疾病、综合征、病症或障碍的合适实例包括但不限于淋巴瘤,白血病,癌和肉瘤,例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B细胞NHL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、淋巴母细胞T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病(CML)、毛细胞白血病、急性淋巴母细胞T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞白血病、早幼粒细胞性白血病、红白血病、脑癌(神经胶质瘤)、恶性胶质瘤、乳腺癌、结肠直肠癌/结肠癌、前列腺癌、肺癌(包括非小细胞肺癌)、胃癌、子宫内膜癌、黑素瘤、胰腺癌、肝癌、肾脏癌、鳞状细胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲状腺癌、膀胱癌、头颈癌、睾丸癌、尤因氏肉瘤、横纹肌肉瘤、成神经管细胞瘤、神经母细胞瘤、宫颈癌、肾癌、尿路上皮癌、外阴癌、食管癌、唾液腺癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、以及GIST(胃肠道间质瘤)。

[0076] 如本文所用,术语“MALT1抑制剂”是指抑制或减少MALT1的至少一种病症、症状、障碍和/或疾病的药剂。

[0077] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“影响(affect)”或“受影响(affected)”(当

提及受MALT1的抑制的影响的疾病、综合征、病症或障碍时)包括所述疾病、综合征、病症或障碍的一种或多种症状或表现的频率和/或严重性的降低;和/或包括预防所述疾病、综合征、病症或障碍的一种或多种症状或表现的发展或者该疾病、病症、综合征或障碍的发展。

[0078] 如本文所用,在一个实施例中,术语任何疾病、病症、综合征或障碍的“治疗(treat、treating或treatment)”是指改善该疾病、病症、综合征或障碍(即,减慢或阻止或减少该疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施例中,“治疗(treat、treating或treatment)”是指减轻或改善至少一种身体参数,包括不能被患者辨别的那些。在另外的实施例中,“治疗(treat、treating或treatment)”是指在身体方面(例如可辨别的症状的稳定)、生理学方面(例如身体参数的稳定)或者在这两个方面调节疾病、病症、综合征或障碍。在又一个实施例中,“治疗(treat、treating或treatment)”是指预防或延迟该疾病、病症、综合征或障碍的发作或发展或进展。

[0079] 本发明的化合物可用于治疗或改善受MALT1的抑制的影响的疾病、综合征、病症或障碍的方法中。此类方法包括以下、由以下组成和/或基本上由以下组成:向需要此类治疗、改善和/或预防的受试者(包括动物、哺乳动物和人)施用治疗有效量的具有式(I)化合物,或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0080] 本发明的一个实施例涉及在有需要的受试者(包括对此类治疗有需要的动物、哺乳动物和人类)中治疗MALT1依赖性或非MALT1介导的疾病或病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)化合物。

[0081] 在另一个实施例中,该MALT1依赖性或非MALT1介导的疾病或病症选自造血起源的癌症或实体瘤,例如慢性髓细胞性白血病、髓样白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、以及其他B细胞淋巴瘤。

[0082] 特别地,具有式(I)化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式可用于治疗或缓解疾病、综合征、病症或障碍,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、和粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤。

[0083] 更特别地,具有式(I)化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式可用于治疗或改善弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)和粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式(I)化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式。

[0084] 此外,具有式(I)化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式可用于治疗或改善选自由类风湿性关节炎(RA)、银屑病性关节炎(PsA)、银屑病(Pso)、溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩氏病、系统性红斑狼疮(SLE)、哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)组成的组的免疫性疾病、综合征、障碍或病症。

[0085] 本发明的实施例包括具有式(I)的化合物,其中

[0086]  $R^x$ 代表 $C_{1-4}$ 烷基,或 $C_{3-6}$ 环烷基;

[0087]  $R^y$ 代表 $C_{1-4}$ 烷基;以及

[0088]  $R^z$ 代表氢;

[0089]  $R^1$ 选自由以下组成的组:氢、 $-OR^5$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、卤素、

[0090]  $-CN$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $Het^a$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{6a}R^{7a}$ 和

[0091]  $-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$ ;

- [0092]  $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 各自独立地选自由以下组成的组:氢、
- [0093]  $-NR^{6c}R^{7c}$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-4}$ 烷基和被1、2或3个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0094]  $X^1$ 代表N或 $CR^a$ ;
- [0095]  $X^2$ 代表N或 $CR^b$ ;
- [0096] 使得在任何情况中 $X^1$ 和 $X^2$ 中只有一个是N;
- [0097]  $R^3$ 代表氢、 $C_{1-4}$ 烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;
- [0098]  $R^4$ 代表卤素、氰基或三氟甲基;
- [0099]  $R^5$ 选自由以下组成的组:氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $Het^b$ 、和被一个或两个各自独立地选自下组的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基,该组由以下组成: $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基;
- [0100]  $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^8$ 和 $R^9$ 各自独立地选自由以下组成的组:氢和 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0101]  $Het^a$ 代表含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的单环4至7元非芳香族杂环基;
- [0102]  $Het^b$ 代表含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的单环4至7元非芳香族杂环基;
- [0103]  $R^a$ 代表 $-O-C_{1-4}$ 烷基,其各自任选地被一个、两个或三个卤素取代基取代;
- [0104] 或者
- [0105]  $R^a$ 代表2H-1,2,3-三唑-2-基或 $C_{3-6}$ 环烷基;其各自任选地在—个碳原子上被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下组成: $C_{1-4}$ 烷基和被—个 $-OH$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0106]  $R^b$ 代表氢;
- [0107] 或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式。
- [0108] 本发明的实施例包括具有式(I)的化合物,其中
- [0109]  $R^x$ 代表 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0110]  $R^y$ 代表 $C_{1-4}$ 烷基;以及
- [0111]  $R^z$ 代表氢;
- [0112]  $R^1$ 选自由以下组成的组: $-OR^5$ 、卤素和 $-CN$ ;
- [0113]  $R^{2a}$ 代表氢;
- [0114]  $R^{2b}$ 选自由以下组成的组:氢、 $-NR^{6c}R^{7c}$ 和 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0115]  $X^1$ 代表 $CR^a$ ;
- [0116]  $X^2$ 代表N;
- [0117]  $R^3$ 代表氢;
- [0118]  $R^4$ 代表三氟甲基;
- [0119]  $R^5$ 代表 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0120]  $R^{6c}$ 和 $R^{7c}$ 代表氢;
- [0121]  $R^a$ 代表2H-1,2,3-三唑-2-基;
- [0122] 或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式。
- [0123] 本发明的实施例包括具有式(I)的化合物,其中
- [0124]  $R^x$ 代表 $C_{1-4}$ 烷基;
- [0125]  $R^y$ 代表 $C_{1-4}$ 烷基;以及

- [0126]  $R^z$ 代表氢；
- [0127]  $R^1$ 选自由以下组成的组：卤素和-CN；
- [0128]  $R^{2a}$ 代表氢；
- [0129]  $R^{2b}$ 代表氢、-NR<sup>6c</sup>R<sup>7c</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基和被1、2或3个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基；
- [0130]  $X^1$ 代表CR<sup>a</sup>；
- [0131]  $X^2$ 代表N；
- [0132]  $R^3$ 代表氢或-O-C<sub>1-4</sub>烷基；
- [0133]  $R^4$ 代表卤素或三氟甲基；
- [0134]  $R^{6c}$ 和 $R^{7c}$ 代表氢；
- [0135]  $R^a$ 代表2H-1,2,3-三唑-2-基；
- [0136] 或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式。
- [0137] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式，或其任何其他实施例中提及的任何亚组，其中
- [0138]  $R^x$ 代表氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基；
- [0139]  $R^y$ 代表氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基；以及
- [0140]  $R^z$ 代表氢。
- [0141] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式，或其任何其他实施例中提及的任何亚组，其中
- [0142]  $R^x$ 和 $R^y$ 一起形成二价基团-R<sup>x</sup>-R<sup>y</sup>-，其中-R<sup>x</sup>-R<sup>y</sup>-代表-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-或-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-；其中n代表2、3、4或5；以及
- [0143]  $R^z$ 代表氢。
- [0144] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式，或其任何其他实施例中提及的任何亚组，其中
- [0145]  $R^y$ 代表氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基；
- [0146]  $R^x$ 和 $R^z$ 一起与它们所连接的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>环烷基。
- [0147] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式，或其任何其他实施例中提及的任何亚组，其中
- [0148]  $R^1$ 选自由以下组成的组：-OR<sup>5</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、卤素、-CN、C<sub>3-6</sub>环烷基、Het<sup>a</sup>、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>烷基、-NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>和-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>。
- [0149] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式，或其任何其他实施例中提及的任何亚组，其中
- [0150]  $R^{2a}$ 代表氢。
- [0151] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式，或其任何其他实施例中提及的任何亚组，其中
- [0152]  $R^{2a}$ 代表氢；以及
- [0153]  $R^{2b}$ 代表氢、-NR<sup>6c</sup>R<sup>7c</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基和被1、2或3个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>烷基。
- [0154] 在一个实施例中，本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式，或其任何其他实施例中提及的任何亚组，其中
- [0155]  $R^a$ 代表C<sub>1-4</sub>烷基或-O-C<sub>1-4</sub>烷基，其各自任选地被一个、两个或三个卤素取代基取

代。

[0156] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,或其任何其他实施例中提及的任何亚组,其中

[0157]  $R^a$ 代表2H-1,2,3-三唑-2-基或 $C_{3-6}$ 环烷基;其各自任选地在一个或两个碳原子上被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下组成: $C_{1-4}$ 烷基和被一个-OH取代的 $C_{1-4}$ 烷基。

[0158] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,或其任何其他实施例中提及的任何亚组,其中

[0159]  $R^a$ 代表2H-1,2,3-三唑-2-基或 $C_{3-6}$ 环烷基;其各自任选地在一个或两个碳原子上被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下组成: $C_{1-4}$ 烷基和-CH(OH)- $C_{0-3}$ 烷基。

[0160] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,或其任何其他实施例中提及的任何亚组,其中

[0161]  $R^a$ 代表 $C_{1-4}$ 烷基或-O- $C_{1-4}$ 烷基,其各自任选地被一个、两个或三个卤素取代基取代;

[0162] 或者

[0163]  $R^a$ 代表2H-1,2,3-三唑-2-基或 $C_{3-6}$ 环烷基;其各自任选地在一个或两个碳原子上被各自独立地选自下组的取代基取代,该组由以下组成: $C_{1-4}$ 烷基和-CH(OH)- $C_{0-3}$ 烷基。

[0164] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,或其任何其他实施例中提及的任何亚组,其中

[0165]  $R^a$ 代表2H-1,2,3-三唑-2-基。

[0166] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,或其任何其他实施例中提及的任何亚组,其中

[0167]  $X^1$ 代表N;以及

[0168]  $X^2$ 代表 $CR^b$ 。

[0169] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,或其任何其他实施例中提及的任何亚组,其中

[0170]  $X^1$ 代表 $CR^a$ ;以及

[0171]  $X^2$ 代表N。

[0172] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,或其任何其他实施例中提及的任何亚组,其中

[0173]  $X^1$ 代表 $CR^a$ ;以及

[0174]  $X^2$ 代表 $CR^b$ 。

[0175] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,或其任何其他实施例中提及的任何亚组,其中

[0176]  $R^{6c}$ 和 $R^{7c}$ 代表氢。

[0177] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,或其任何其他实施例中提及的任何亚组,其中

[0178]  $Het^a$ 代表含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的单环4至7元完全饱和杂环基;

[0179] Het<sup>b</sup>代表含有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的单环4至7元完全饱和杂环基。

[0180] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,或其任何其他实施例中提及的任何亚组,其中

[0181] Het<sup>a</sup>代表含有一个氧原子的单环4至7元完全饱和杂环基;

[0182] Het<sup>b</sup>代表含有一个氧原子的单环4至7元完全饱和杂环基。

[0183] 在一个实施例中,本发明涉及那些具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,或其任何其他实施例中提及的任何亚组,其中Het<sup>a</sup>和Het<sup>b</sup>代表氧杂环丁烷基,特别是3-氧杂环丁烷基。

[0184] 对于在医学中的使用,具有式(I)的化合物的盐指非毒性的“药学上可接受的盐”。然而,其他盐可用于制备具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐形式。合适的具有式(I)的化合物的药学上可接受的盐包括酸加成盐,其可以例如通过将所述化合物的溶液与药学上可接受的酸例如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸的溶液混合而形成。此外,当具有式(I)的化合物带有酸性部分时,其合适的药学上可接受的盐可包括碱金属盐,例如钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或镁盐;与适当的有机配体形成的盐,例如季铵盐。因此,代表性的药学上可接受的盐包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙盐、右旋樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯胂酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、双羟萘酸盐(扑酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物和戊酸盐。

[0185] 可用于制备药学上可接受的盐的代表性酸和碱包括酸,包括乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己氨磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基-乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡糖醛酸、L-谷氨酸、 $\alpha$ -氧代-戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、丹宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸以及十一碳烯酸;和碱,包括氨、L-精氨酸、苯乙苄胺、苯乍生(benzathine)、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、海巴明、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、氢氧化钠、三乙醇胺、氨基丁三醇和氢氧化锌。

[0186] 本发明的实施例包括具有式(I)的化合物的前药。通常,此类前药将是化合物的官



能化衍生物,其在体内可容易地转化成所需的化合物。因此,在本发明的治疗或预防实施例的方法中,术语“施用”涵盖了用具体描述的化合物或未具体描述的化合物治疗或预防所述各种多种疾病、病症、综合征和障碍,所述未具体描述的化合物在施用至患者后会于体内转化成所指定的化合物。选择和制备合适的前药衍生物的常规方法描述于例如“Design of Prodrugs[前药的设计]”H.Bundgaard编,爱思唯尔(Elsevier),1985中。

[0187] 本领域普通技术人员将认识到,本文所述的化合物可以互变异构体的形式存在,并且本文所述结构的其他互变异构排列是可能的。互变异构体是容易相互转化的结构异构体。应当理解,所有互变异构形式都被一种结构所涵盖,即使没有具体说明,该结构也描述了化合物基团的一种可能的互变异构排列。

[0188] 当根据本发明的实施例的化合物具有至少一个手性中心时,它们可相应地作为对映异构体存在。当化合物具有两个或更多个手性中心时,它们可以另外以非对映体存在。应当理解,所有这些异构体及其混合物都涵盖在本发明的范围内。此外,化合物的一些晶型可以作为多晶型物存在并且同样旨在被包括在本发明之内。另外,一些化合物可以与水(即水合物)或普通有机溶剂形成溶剂化物,并且这些溶剂化物也意欲涵盖在本发明的范围内。技术人员将理解,本文所用的术语化合物是指包括溶剂化的具有式(I)的化合物。

[0189] 当制备根据本发明的某些实施例的化合物的方法产生立体异构体的混合物时,这些异构体可以通过常规技术例如制备型色谱法分离。化合物可以外消旋形式制备,或者单个对映体可以通过对映体特异性合成(enantiospecific synthesis)或通过拆分来制备。例如,可通过标准的技术,如通过与光学活性酸(如(-)-二对甲基苯甲酰基-d-酒石酸和/或(+)-二对甲基苯甲酰基-1-酒石酸)形成盐来形成非对映体对,然后分步结晶并再生游离碱而将化合物拆分成它们的组分对映异构体。还可以通过形成非对映体酯或酰胺,然后进行色谱分离并除去手性助剂来拆分化合物。可替代地,可以使用手性HPLC柱拆分化合物。

[0190] 本发明的一个实施例涉及一种组合物,其包括药物组合物,该药物组合物包含以下、由以下组成和/或基本上由以下组成:具有式(I)的化合物的(+)-对映异构体,其中所述组合物基本上不含所述化合物的(-)-异构体。在本文中,基本上不含意指少于约25%,优选少于约10%,更优选少于约5%,甚至更优选少于约2%,并且甚至更优选少于约1%的(-)-异构体,其可如下计算:

$$[0191] \quad \%(+)\text{-对映异构体} = \frac{(\text{质量}(+)\text{-对映异构体})}{(\text{质量}(+)\text{-对映异构体}) + (\text{质量}(-)\text{-对映异构体})} \times 100$$

[0192] 本发明的另一个实施例是一种组合物,其包括药物组合物,该药物组合物包含以下、由以下组成和基本上由以下组成:具有式(I)的化合物的(-)-对映异构体,其中所述组合物基本上不含所述化合物的(+)-异构体。在本文中,基本上不含意指少于约25%,优选少于约10%,更优选少于约5%,甚至更优选少于约2%,并且甚至更优选少于约1%的(+)-异构体,其可如下计算:

$$[0193] \quad \%(-)\text{-对映异构体} = \frac{(\text{质量}(-)\text{-对映异构体})}{(\text{质量}(+)\text{-对映异构体}) + (\text{质量}(-)\text{-对映异构体})} \times 100$$

[0194] 意图是在本发明的范围内,特别是当提及具有式(I)的化合物时,任何一种或多种元素应包括所述元素的所有同位素和同位素混合物,其是天然存在或是合成产生的、具有

自然丰度或处于同位素富集的形式。例如,对氢的提及包括在其范围内的 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ (D)、和 $^3\text{H}$ (T)。类似地,对碳和氧的提及分别包括在其范围内的 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 以及 $^{16}\text{O}$ 和 $^{18}\text{O}$ 。所述同位素可以是放射性的或非放射性的。具有化学式(I)的放射性标记化合物可以包括一种或多种选自以下各项的组的放射性同位素: $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{122}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 以及 $^{82}\text{Br}$ 。优选地,同位素选自下组,该组由以下组成: $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 和 $^{18}\text{F}$ 。特别地,氙化的化合物旨在包括在本发明的范围内。

[0195] 在用于制备本发明多个实施例的化合物的任何方法中,可能有必要和/或期望保护所关注的任何分子上的敏感性或反应性基团。这可通过常规保护基团实现,例如在以下文献中描述的那些:Protective Groups in Organic Chemistry,Second Edition[有机化学中的保护基团第二版],J.F.W.McOmie,纳姆出版社(Plenum Press),1973;T.W.Greene&P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团],约翰·威利父子出版公司(John Wiley&Sons),1991;和T.W.Greene&P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,Third Edition[有机合成中的保护基团第三版],约翰·威利父子出版公司,1999。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段除去保护基团。

[0196] 即使本发明的实施例的化合物(包括它们的药学上可接受的盐和药学上可接受的溶剂化物)可以单独施用,但就预期的施用途径和标准药物或兽医实践而言,它们通常与所选择的药学上可接受的载体、药学上可接受的赋形剂、和/或药学上可接受的稀释剂混合施用。因此,本发明的具体实施例涉及药物组合物和兽医组合物,这些药物组合物和兽医组合物包含具有式(I)化合物以及至少一种药学上可接受的载体、药学上可接受的赋形剂、和/或药学上可接受的稀释剂。

[0197] 作为实例,在本发明的实施例的药物组合物中,具有式(I)化合物可以与任何合适的一种或多种粘合剂、一种或多种润滑剂、一种或多种悬浮剂、一种或多种包衣剂、一种或多种增溶剂、及其组合混合。

[0198] 适当时,含有本发明的化合物的固体口服剂型(例如片剂或胶囊剂)可以一次以至少一种剂型施用。还有可能以缓释制品的形式施用该化合物。

[0199] 其中可以施用本发明的化合物的另外的口服形式包括酏剂、溶液、糖浆剂、和悬浮液;每种形式都任选地含有调味剂和着色剂。

[0200] 可替代地,具有式(I)的化合物可以通过(气管内或鼻内)吸入施用或者以栓剂或阴道栓的形式施用,或者它们可以以洗剂、溶液、霜剂、软膏或扑粉的形式局部应用。例如,它们可以将其掺入霜剂中,该霜剂包含聚乙二醇或液体石蜡的水乳液,由其组成和/或基本上由其组成。它们也可以将其以霜剂重量的约1%至约10%之间的浓度掺入软膏中,该软膏包含蜡或软石蜡基质以及可能需要的任何稳定剂和防腐剂,由其组成和/或基本上由其组成。替代的施用方式包括通过使用皮肤或透皮贴剂的透皮施用。

[0201] 本发明的药物组合物(以及单独的本发明的化合物)也可以肠胃外注射,例如,海绵窦内、静脉内、肌肉内、皮下、皮内或鞘内注射。在这种情况下,这些组合物还将包括合适的载体、合适的赋形剂、和合适的稀释剂中的至少一种。

[0202] 对于肠胃外施用,本发明的药物组合物最好以无菌水溶液的形式使用,该无菌水溶液可含有其他物质,例如足够的盐和单糖,从而使该溶液与血液等渗。

[0203] 对于经颊或舌下施用,本发明的药物组合物可以按以下形式施用:能够按照常规

方式进行配制的片剂或锭剂的形式。

[0204] 作为另外的实例,根据常规药用化合技术,包含至少一种具有式(I)的化合物作为活性成分的药物组合物可以通过将该一种或多种化合物与药学上可接受的载体、药学上可接受的稀释剂、和/或药学上可接受的赋形剂混合来制备。载体、赋形剂和稀释剂可以采用多种形式,这取决于期望的施用途径(例如,口服、肠胃外等)。因此,对于液体口服制剂(例如悬浮液、糖浆剂、酏剂和溶液),合适的载体、赋形剂和稀释剂包括水、甘油、油类、醇类、调味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等等;对于固体口服制剂(例如散剂、胶囊剂和片剂),合适的载体、赋形剂和稀释剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等等。固体口服制剂还可以任选地用例如糖的物质包衣,或肠溶包衣以调节吸收和崩解的主要部位。对于肠胃外施用,载体、赋形剂和稀释剂通常将包括无菌水,并且可以添加其他成分以增加该组合物的溶解性和保存。也可以利用水载体以及适当的添加剂(例如增溶剂和防腐剂)来制备可注射的悬浮液或溶液。

[0205] 具有式(I)的化合物或其药物组合物的治疗有效量包括约0.1mg至约3000mg的剂量范围,或其中的任何特定量或范围;然而,本领域技术人员很清楚,具有式(I)的化合物的治疗有效量将随着所治疗的疾病、综合征、病症和障碍而变化。

[0206] 待施用的具有式(I)的化合物的最佳剂量可以容易地确定,并且将随所使用的特定化合物,施用方式,配制品的强度以及疾病、综合征、病症或障碍的进展而变化。此外,与所治疗的具体受试者相关的因素,包括受试者性别、年龄、体重、饮食以及施用时间,将导致需要调节剂量以达到适当的治疗水平和期望的治疗效果。因此,上述剂量是平均情况的示例。当然,可存在其中应当使用更高或更低的剂量范围的个别情况,并且这些在本发明的范围内。

[0207] 每当有需要的受试者需要使用具有式(I)的化合物时,具有式(I)的化合物可以以前述组合物和剂量方案中的任一种或者通过本领域建立的那些组合物和剂量方案来施用。

[0208] 已经发现本发明的化合物抑制MALT1活性。

[0209] 在一些实施例中,MALT1被所提供的化合物抑制可以用于治疗或预防,特别是用于治疗本文描述的非限制性列表的癌症。

[0210] 本发明涉及具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,用于用作药物。

[0211] 本发明涉及具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,用于抑制MALT1活性。

[0212] 本发明涉及具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,用于治疗本文提到的疾病。

[0213] 本发明涉及具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,用于治疗或预防,特别是用于治疗所述疾病。

[0214] 本发明涉及具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,用于治疗或预防,特别是治疗MALT1介导的疾病或病症。

[0215] 本发明涉及具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,用于制备药物。

[0216] 本发明涉及具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可

接受的盐形式,用于制备抑制MALT1的药物。

[0217] 本发明涉及具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,用于制备药物,该药物用于治疗或预防,特别是用于治疗本文提到的疾病病症中的任一种。

[0218] 本发明涉及具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式,用于制备药物,该药物用于治疗本文提到的疾病病症中的任一种。

[0219] 本发明涉及具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式可施用于哺乳动物,优选人类,用于治疗或预防本文提到的疾病中的任一种。

[0220] 鉴于具有式(I)的化合物或其对映异构体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式的用途,提供一种治疗患有本文提到的疾病中的任一种的温血动物(包括人类)的方法,或一种预防温血动物(包括人类)患上本文提到的疾病中的任一种的方法。

[0221] 在一个实施例中,可以受益于用本发明的MALT1抑制剂的治疗的癌症包括但不限于淋巴瘤,白血病,癌和肉瘤,例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B细胞NHL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、淋巴母细胞T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病(CML)、毛细胞白血病、急性淋巴母细胞T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞白血病、早幼粒细胞性白血病、红白血病、脑癌(神经胶质瘤)、恶性胶质瘤、乳腺癌、结肠直肠癌/结肠癌、前列腺癌、肺癌(包括非小细胞肺癌)、胃癌、子宫内膜癌、黑素瘤、胰腺癌、肝癌、肾脏癌、鳞状细胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲状腺癌、膀胱癌、头颈癌、睾丸癌、尤因氏肉瘤、横纹肌肉瘤、成神经管细胞瘤、神经母细胞瘤、宫颈癌、肾癌、尿路上皮癌、外阴癌、食管癌、唾液腺癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、以及GIST(胃肠道间质瘤)。

[0222] 在另一个实施例中,本发明的MALT1抑制剂可用于治疗免疫性疾病,包括但不限于自身免疫障碍和炎性障碍,例如关节炎、炎症性肠病、胃炎、强直性脊柱炎、溃疡性结肠炎、胰腺炎、克罗恩氏病、乳糜泻、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、风湿热、痛风、器官或移植排斥、慢性同种异体移植排斥、急性或慢性移植物抗宿主病、皮炎(包括特应性皮炎、皮炎、银屑病)、贝赫切特氏病、葡萄膜炎、重症肌无力、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、干燥综合征、起泡障碍(blistering disorder)、抗体介导的血管炎综合征、免疫复合物血管炎、过敏障碍、哮喘、支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊性纤维化、肺炎、肺部疾病(包括水肿、栓塞)、纤维化、结节病、高血压和肺气肿、矽肺、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、BENTA疾病、铍中毒、以及多肌炎。

[0223] 在本发明的另一个实施例中,本发明的化合物可以与一种或多种其他医药剂,更特别地与其他抗癌剂(例如化学治疗剂、抗增殖剂或免疫调节剂),或者与癌症疗法中的助剂(例如免疫抑制剂或抗炎剂)组合使用。

[0224] 通用合成方法

[0225] 在这一部分中,如在所有其他部分中,除非上下文另外指明,否则对式(I)的提及还包括如本文定义的所有其他的其子组和实例。

[0226] 具有式(I)的化合物的一些典型实例的一般制备在下文以及在具体实例中进行了

描述,并且通常制备自可商购的或通过有机化学领域的技术人员常用的标准合成工艺制备的起始材料。以下方案仅意在代表本发明的实例并且决不意在限制本发明。

[0227] 可替代地,还可以通过将如在下面的通用方案和具体实例中所述的类似反应方案与本领域技术人员常用的标准合成工艺(还包括如在WO 2018020474、WO 2015181747和WO 2017081641中所述的类似反应方案)组合来制备本发明的中间体和化合物。

[0228] 技术人员将认识到,在方案中描述的反应中,尽管并不总是明确地显示,但是保护在终产物中所希望的反应性官能团(例如羟基、氨基、或羧基基团)可能是必要的,以避免它们参与所不希望的反应。通常,可根据标准实践使用常规保护基团。可使用本领域已知的方法在方便的后阶段除去保护基团。

[0229] 技术人员将认识到,在方案中所描述的反应中,在惰性气氛下进行反应或许是可取的或必要的,例如像在 $N_2$ 气氛下,例如当NaH、LDA或MeMgBr被用于反应中时。

[0230] 技术人员将清楚的是,在反应处理(指的是分离和纯化化学反应的一种或多种产物所必须的一系列操作,像例如淬灭、柱色谱、萃取)前,冷却反应混合物可能是必要的。

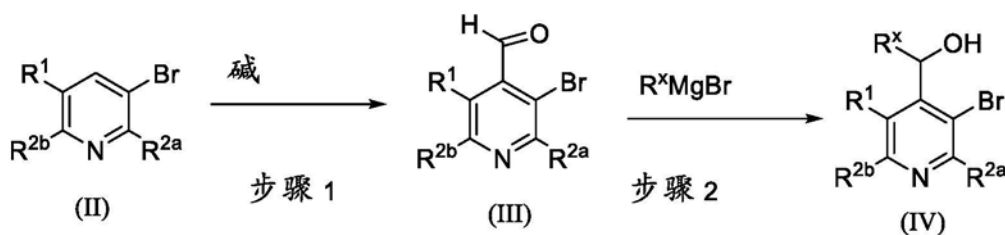
[0231] 技术人员将认识到,在搅拌下加热所述反应混合物可增加反应产出。在一些反应中,可使用微波加热替换常规的加热以缩短整个反应时间。

[0232] 技术人员将认识到,在以下方案中示出的化学反应的另一种顺序也可以产生所希望的具有式(I)的化合物。

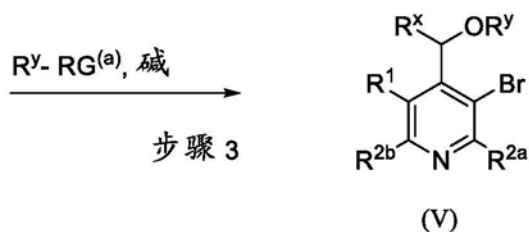
[0233] 技术人员将认识到,在以下方案中示出的中间体和最终化合物可以根据本领域的技术人员熟知的方法进一步功能化。本文所述的中间体和化合物可以按游离形式或以其盐或溶剂化物进行分离。本文所述的中间体和化合物可以合成为互变异构体和立体异构形式的混合物的形式,这些互变异构体和立体异构形式可以遵循本领域中已知的拆分程序相互分离。

[0234] 对于以下方案中使用的缩写,请查看“实例”部分中的缩写表。

[0235] 通用方案1



[0236]



[0237] 在方案1中,‘ $RG^{(a)}$ ’定义为合适的反应性基团,例如碘、溴或甲苯磺酰基。特别地,方案1可用于制备中间体,其中 $R^x$ 和 $R^y$ 不在一起。方案1中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。

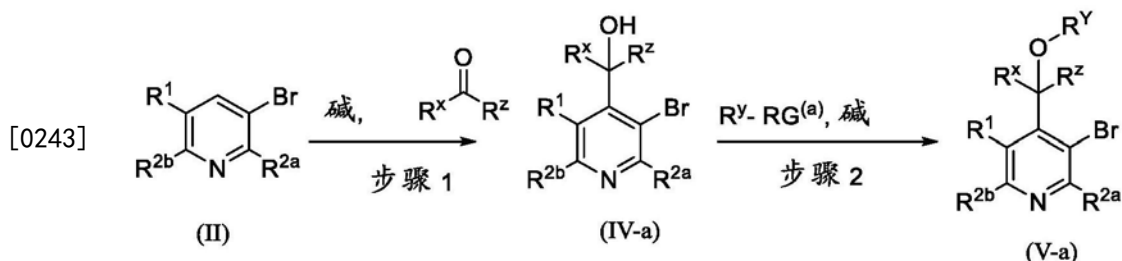
[0238] 在方案1中,以下反应条件典型地适用:

[0239] 1: 将具有式 (II) 的中间体与碱 (例如二异丙基氨基锂 (LDA)) 通常在非质子溶剂 (例如无水THF) 中在合适的温度范围 (例如 -70°C 至室温) 并在甲酰基供体 (例如DMF) 的存在下进行反应;

[0240] 2: 将具有式 (III) 的中间体与格氏试剂  $R^xMgBr$  通常在非质子溶剂 (例如无水THF) 中在合适的温度范围 (例如 0°C 至室温) 进行反应;

[0241] 3: 将具有式 (IV) 的中间体与烷基化剂  $R^y-RG^{(a)}$  通常在非质子溶剂 (例如无水THF) 中并在合适的碱 (例如氢化钠 (NaH) 或叔丁醇钾 (KOtBu) 等) 存在下在合适的温度范围 (例如 0°C 至室温) 进行反应。

[0242] 通用方案1a



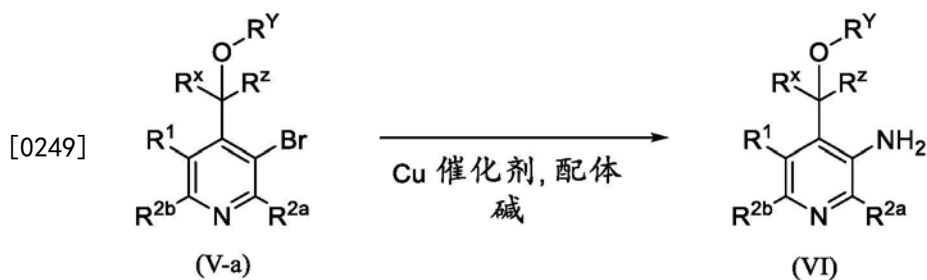
[0244] 在方案1a中, ‘ $RG^{(a)}$ ’ 定义为合适的反应性基团, 例如碘、溴、甲苯磺酰基。特别地, 方案1a可用于制备中间体, 其中  $R^x$  和  $R^y$  不在一起。方案1a中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。

[0245] 在方案1a中, 以下反应条件典型地适用:

[0246] 1: 将具有式 (II) 的中间体与碱 (例如LDA) 通常在非质子溶剂 (例如无水THF) 中在合适的温度范围 (例如 -70°C 至室温) 并在羰基源  $R^x-C(=O)-R^y$  存在下进行反应;

[0247] 2: 将具有式 (IV-a) 的中间体与烷基化剂  $R^y-RG^{(a)}$  通常在非质子溶剂 (例如无水THF) 中并在合适的碱 (例如 (NaH) 等) 存在下在合适的温度范围 (例如 0°C 至室温) 进行反应。

[0248] 通用方案2

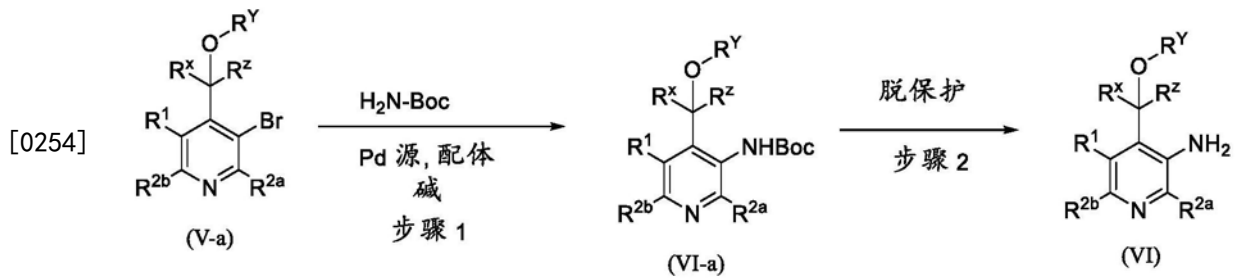


[0250] 在方案2中所有的变量根据本发明的范围进行定义。

[0251] 在方案2中, 以下反应条件典型地适用:

[0252] 将具有式 (V-a) 的中间体与胺源 (例如氨水) 通常在溶剂 (比如例如DMSO) 中在铜催化剂 (例如碘化铜 (I) (CuI))、添加剂 (例如L-脯氨酸) 和碱 (例如碳酸钾) 在合适的温度范围 (例如 60°C 至 120°C) 进行反应。

[0253] 通用方案2a



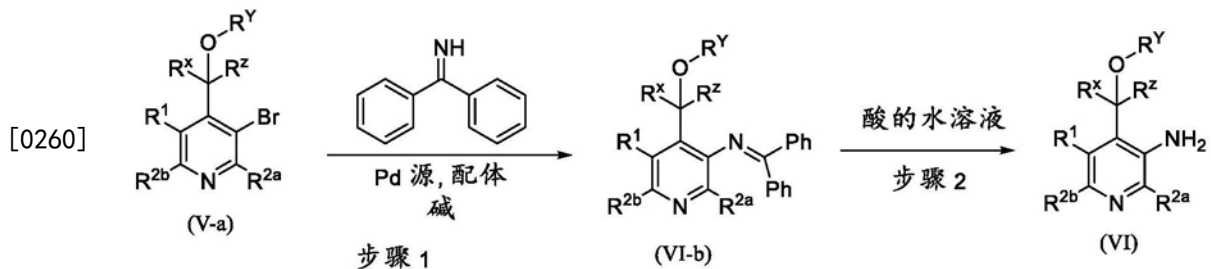
[0255] 方案2a中的所有变量均根据本发明的范围进行定义。

[0256] 在方案2a中,以下反应条件典型地适用:

[0257] 1:将具有式(Va)的中间体与胺源(例如 $\text{H}_2\text{N-Boc}$  (“Boc”是指叔丁氧基羰基))通常在溶剂(比如例如甲苯或1,4-二噁烷)中在钯催化剂(例乙酸钯( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )或三(二亚苄基丙酮)二钯(0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ )、配体(例如4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基咕吨(xantphos))和碱(例如碳酸铯)存在下在合适的温度范围(例如 $100^\circ\text{C}$ 至 $125^\circ\text{C}$ )进行反应;

[0258] 2:在合适的酸(例如三氟乙酸(TFA))存在下在二氯甲烷(DCM)中在合适的温度范围(例如 $0^\circ\text{C}$ 至室温)。

[0259] 通用方案2b



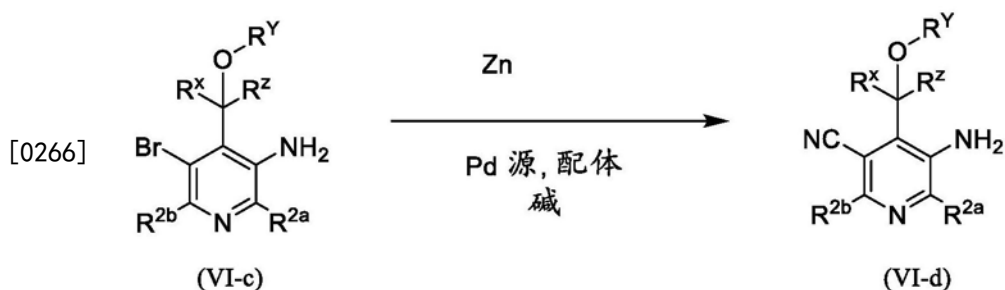
[0261] 方案2b中的所有变量均根据本发明的范围进行定义。

[0262] 在方案2b中,以下反应条件典型地适用:

[0263] 1:将具有式(Va)的中间体与胺源(例如二苯基甲胺)通常在溶剂(例如1,4-二噁烷)中在钯催化剂(例如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ )、配体(例如xantphos或BINAP)和碱(例如叔丁醇钠)存在下在合适的温度范围(例如 $80^\circ\text{C}$ 至 $125^\circ\text{C}$ )进行反应。

[0264] 2:在合适的酸(例如浓度1M至4M的 $\text{HCl}$ 水溶液)存在下在二氯甲烷(DCM)中在合适的温度范围(例如 $20^\circ\text{C}$ 至 $40^\circ\text{C}$ )。

[0265] 通用方案3



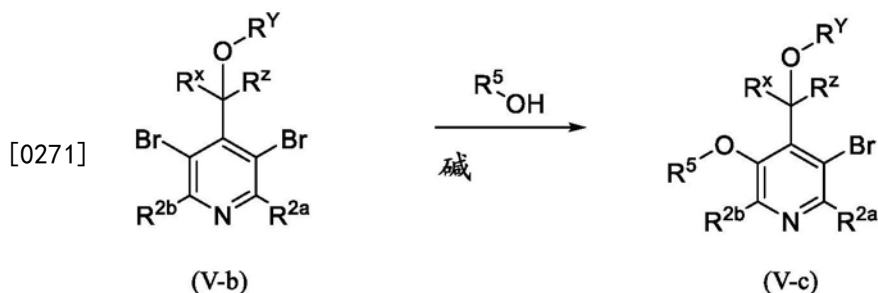
[0267] 在方案3中所有的变量根据本发明的范围进行定义。

[0268] 在方案3中,以下反应条件典型地适用:

[0269] 将具有式(VI-c)的中间体与氰化物源(例如氰化锌)在锌存在下,通常在溶剂(例

如DMF) 中在钯催化剂(例如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) 存在下在配体(例如dppf) 存在下在合适的温度范围(比如例如 $100^\circ\text{C}$ - $120^\circ\text{C}$ ) 进行反应。

[0270] 通用方案4

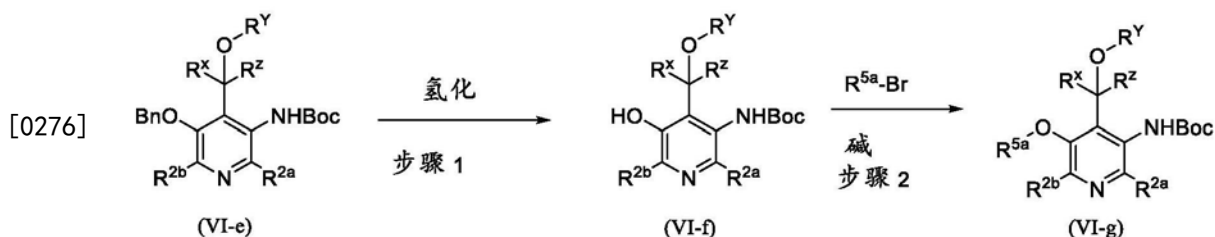


[0272] 在方案4中所有的变量根据本发明的范围进行定义。然而,技术人员将理解 $\text{R}^5$ 不是氢。

[0273] 在方案4中,以下反应条件典型地适用:

[0274] 将具有式(V-b)的中间体与醇 $\text{R}^5\text{-OH}$ 和碱(例如氢氧化钠)在催化剂(例如铜粉)存在下通常在溶剂(比如例如DMF)中在合适的温度范围(比如例如 $20^\circ\text{C}$ 到 $80^\circ\text{C}$ )进行反应。

[0275] 通用方案4a



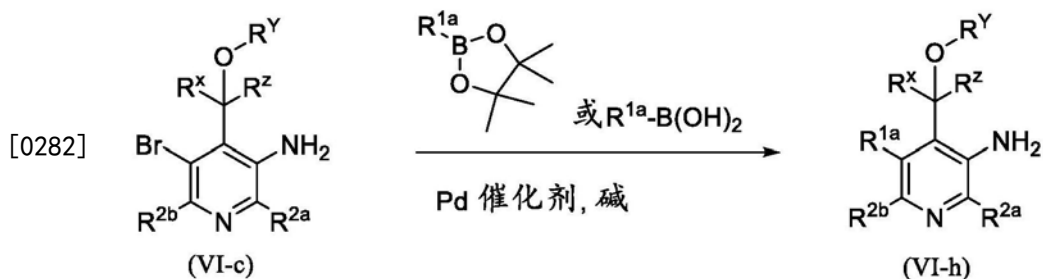
[0277] 在方案4a中, ' $\text{R}^{5a}$ ' 定义为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基(任选经取代的)或 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基;方案4a中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义

[0278] 在方案4a中,以下反应条件典型地适用:

[0279] 1:将具有式(VI-e)的中间体与氢气通常在15psi的压力下在钯催化剂(例如钯碳)的存在下,任选地在酸(例如盐酸)存在下,在合适的溶剂(例如甲醇或THF)中在 $25^\circ\text{C}$ 的合适温度进行反应。

[0280] 2:在合适的烷基化剂(例如 $\text{R}^{5a}\text{-Br}$ )存在下,在添加剂(例如碘化钠)和合适的碱(例如碳酸铯)存在下,在合适的溶剂(例如DMF或DMA)中在合适的温度范围(例如 $20^\circ\text{C}$ 至 $140^\circ\text{C}$ )。

[0281] 通用方案5



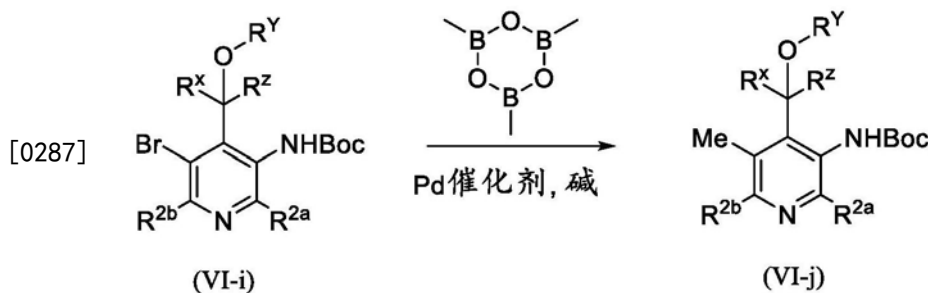
[0283] 在方案5中, ' $\text{R}^{1a}$ ' 定义为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基或 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基。方案5中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。



[0284] 在方案5中,以下反应条件典型地适用:

[0285] 将具有式(VI-c)的中间体与硼酸酯通常在溶剂(例如1,4-二噁烷或甲苯),任选地在水存在下,并且在钯催化剂(例如[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>(CAS 95408-45-0))和合适的碱(例如磷酸钾)存在下在合适的温度范围(例如90°C-120°C)进行反应。可替代地,该反应可以使用合适的硼酸R<sup>1a</sup>-B(OH)<sub>2</sub>,在钯催化剂(例如Pd(OAc)<sub>2</sub>)和合适的配体(例如三环己基膦)存在下,在碱(例如磷酸钾)存在下,在合适的溶剂(例如1,4-二噁烷或甲苯)中,任选在水存在下,在合适的温度范围(比如例如100°C-140°C)进行。

[0286] 通用方案5a

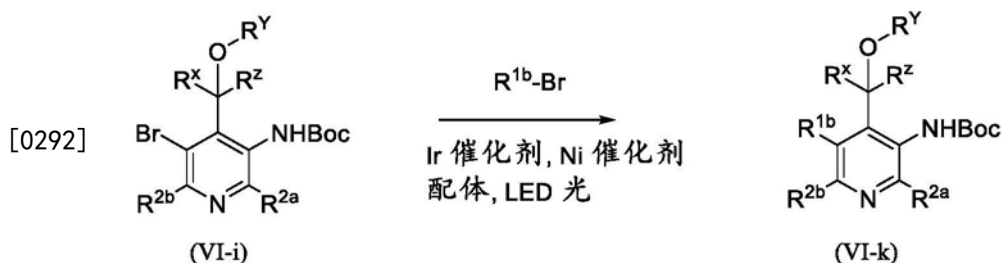


[0288] 在方案5a中,所有变量均是根据本发明的范围定义的。

[0289] 在方案5a中,以下反应条件典型地适用:

[0290] 将具有式(VI-i)的中间体与2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼环己烷(CAS 823-96-1)通常在溶剂(比如例如1,4-二噁烷或甲苯)中,任选在水存在下,并且在钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0)(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>)和合适的碱(例如碳酸钾)存在下,在合适的温度范围(例如90°C-120°C)进行反应。

[0291] 通用方案5b

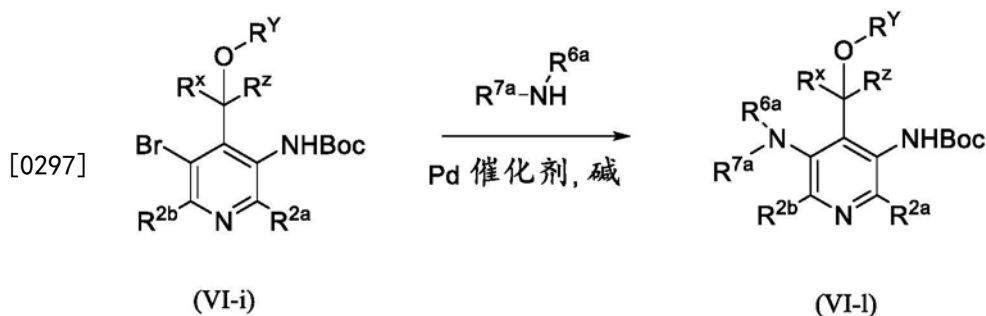


[0293] 在方案5b中, 'R<sup>1b</sup>' 定义为C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或Het(例如氧杂环丁烷)。方案5b中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义

[0294] 在方案5b中,以下反应条件典型地适用:

[0295] 将具有式(VI-i)的中间体与化合物R<sup>1b</sup>-Br在催化系统(由以下组成:铱催化剂(例如[4,4'-双(叔丁基)-2,2'-联吡啶]双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]铱(III)六氟磷酸盐((Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbpy))PF<sub>6</sub>(CAS 870987-63-6))和镍催化剂络合物(例如NiCl<sub>2</sub>甘醇二甲醚)存在下在配体(例如4,4'-二叔丁基-2,2'-双吡啶基(CAS 72914-19-3))存在下进行反应。该反应还需要三(三甲基甲硅烷基)硅烷的存在,并且在溶剂(例如DME)中在合适的温度(例如25°C)在照射(例如使用蓝LED灯)下发生。

[0296] 通用方案6

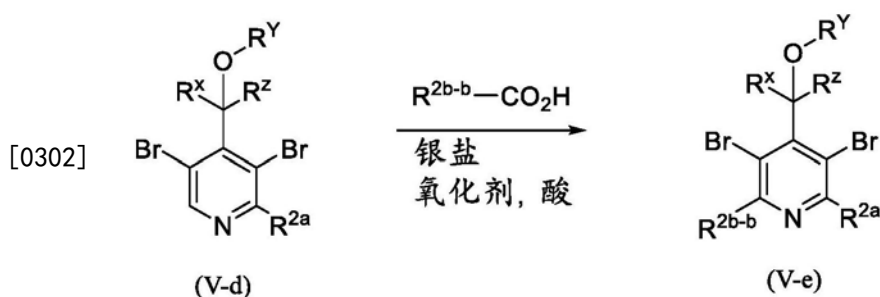


[0298] 在方案6中,所有变量均是根据本发明的范围定义的。

[0299] 在方案6中,以下反应条件典型地适用:

[0300] 将具有式(VI-i)的中间体与胺 $\text{R}^{7a}\text{-NH-R}^{6a}$ 反应,通常在溶剂(比如例如甲苯)中在钯催化剂(例如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ )和合适的碱(例如叔丁醇钠)存在下,在合适的温度范围内(例如 $100^\circ\text{C}$ - $140^\circ\text{C}$ )进行反应。

[0301] 通用方案7



[0303] 在方案7中,“ $\text{R}^{2b-b}$ ”定义为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基(其任选地被1、2或3个卤素原子取代),或

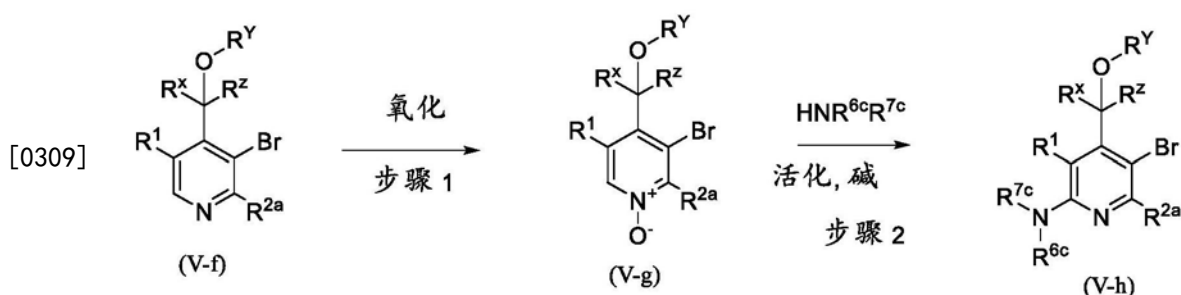
[0304]  $\text{C}_{3-6}$ 环烷基。方案7中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。

[0305] 在方案7中,以下反应条件典型地适用:

[0306] 将具有式(V-d)的中间体与羧酸 $\text{R}^{2b-b}\text{-CO}_2\text{H}$ 在氧化剂(例如过硫酸铵)、银盐(例如硝酸银)存在下,任选地在强酸(例如硫酸)存在下进行反应。反应在合适的温度范围(例如 $60^\circ\text{C}$ - $100^\circ\text{C}$ )在溶剂(例如乙腈或DMSO)中发生。

[0307] 技术人员将理解,在 $\text{R}^{2a}$ 代表氢的情况下,方案7中描述的反应可能发生两次。

[0308] 通用方案8



[0310] 在方案8中,所有变量均是根据本发明的范围定义的。

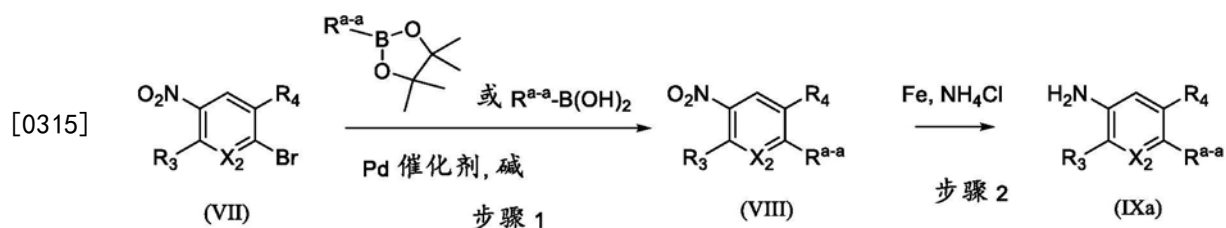
[0311] 在方案8中,以下反应条件典型地适用:

[0312] 1: 将具有式(V-f)的中间体与氧化剂(例如mCPBA)在合适的溶剂(例如二氯甲烷)中,在 $0^\circ\text{C}$ 至 $25^\circ\text{C}$ 的合适温度进行反应。

[0313] 2: 在胺 $\text{HNR}^{6c}\text{R}^{7c}$ 存在下,在活化剂(例如PyBrOP)和合适的碱(例如DIPEA)存在下,

在合适的溶剂(例如THF)中,在合适的温度范围(例如60°C至80°C)。

[0314] 通用方案9



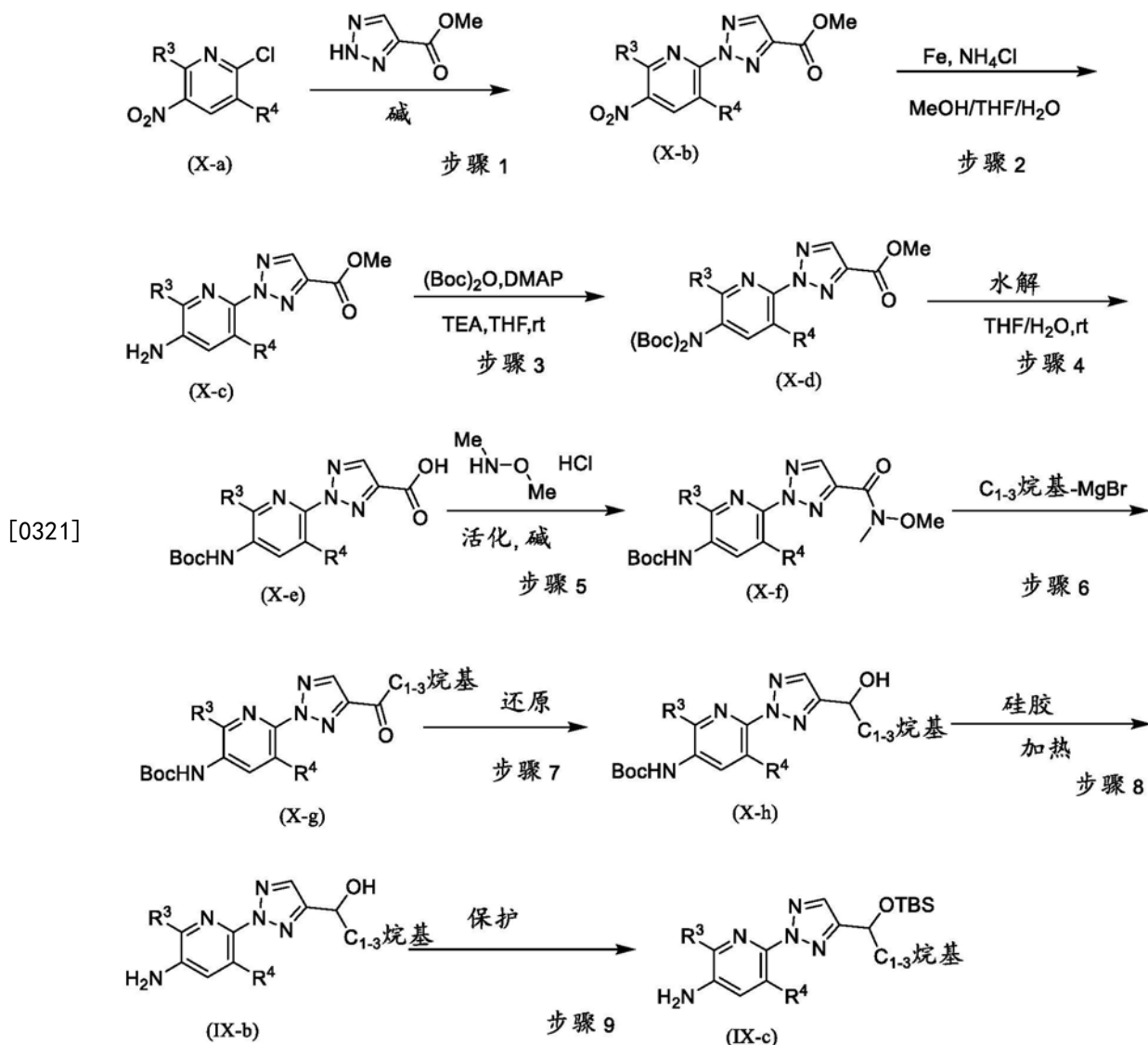
[0316] 在方案9中, $X^1$ 限于 $CR^a$ ,其中 $R^a$ 限于 $R^{a-a}$ ,其定义为 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基。方案9中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。

[0317] 在方案9中,以下反应条件典型地适用:

[0318] 1:将具有式(VII)的中间体与含有 $R^{a-a}$ 取代胺的硼酸或硼酸酯通常在溶剂(例如甲苯和水)中,在钯催化剂(例如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )和合适的碱(例如磷酸钾)存在下,任选地在配体(例如三环己基膦( $\text{PCy}_3$ ))存在下,在合适的温度范围(比如例如100°C-140°C)进行反应。

[0319] 2:在还原剂(例如铁)存在下,在氯化铵存在下,在合适的溶剂混合物(例如甲醇、THF和水)中,在合适的温度范围(比如例如25°C至65°C)。

[0320] 通用方案10



[0322] 在方案10中,所有变量均是根据本发明的范围定义的。

[0323] 在方案10中,以下反应条件典型地适用:

[0324] 1:将具有式(X-a)的中间体与甲基2H-1,2,3-三唑-4-甲酸酯通常在溶剂(例如乙腈)中,在合适的碱(例如碳酸钾)存在下,在温度范围(比如例如25℃-50℃)进行反应。

[0325] 2:在还原剂(例如铁)存在下,在氯化铵存在下,在合适的溶剂混合物(例如甲醇、THF和水)中,在合适的温度范围(比如例如25℃至65℃)。

[0326] 3:使用Boc<sub>2</sub>O保护,使用合适的碱(例如DMAP),任选地在三乙胺存在下,在合适的溶剂(例如THF)中,在合适的温度(比如例如室温)。

[0327] 4:在合适的温度(例如室温),在合适的溶剂混合物(例如THF和水)中使用氢氧化锂进行水解。

[0328] 5:在活化剂(例如HATU)和合适的碱(例如DIPEA)的存在下,在合适的溶剂(例如DMF)中,在合适的温度(比如例如室温),使用N,O-二甲基羟胺盐酸盐形成Weinreb酰胺。

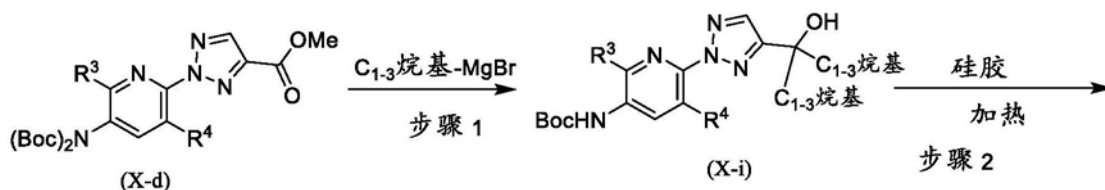
[0329] 6:将具有式(X-f)的中间体与格氏试剂C<sub>1-3</sub>烷基-MgBr通常在非质子溶剂(例如无水THF中)在合适的温度范围(例如0℃至室温)进行反应。

[0330] 7:在合适的温度(例如室温),在合适的溶剂(例如甲醇)中使用例如硼氢化钠进行

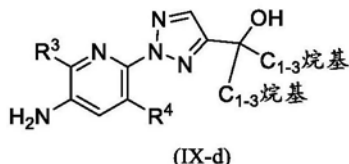
还原。

[0331] 8:使用弱酸(比如例如硅胶)在合适的溶剂(例如甲苯)中在合适的温度(例如100℃至120℃)进行脱保护。

[0332] 通用方案10a



[0333]



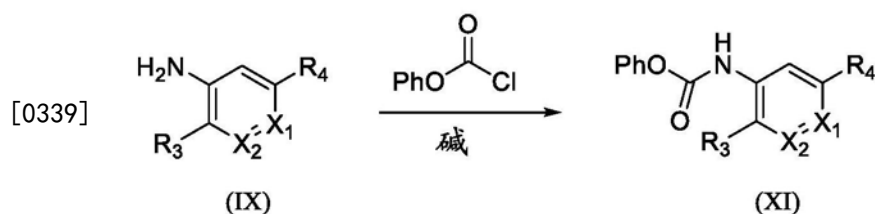
[0334] 在方案10a中,所有变量均是根据本发明的范围定义的。

[0335] 在方案10a中,以下反应条件典型地适用:

[0336] 1:将具有式(X-d)的中间体与格氏试剂 $C_{1-3}$ 烷基-MgBr通常在非质子溶剂(例如无水THF中)在合适的温度范围(例如0℃至室温)进行反应。

[0337] 2:使用弱酸(比如例如硅胶)在合适的溶剂(例如甲苯)中在合适的温度(例如100℃至120℃)进行脱保护。

[0338] 通用方案11



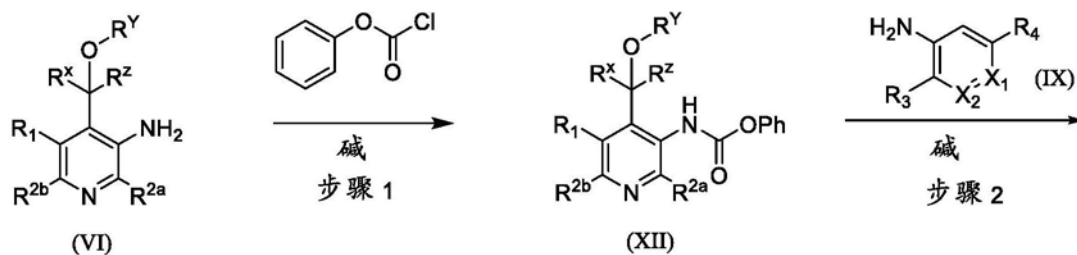
[0340] 在方案11中,所有变量均是根据本发明的范围定义的。

[0341] 在方案11中,以下反应条件典型地适用:

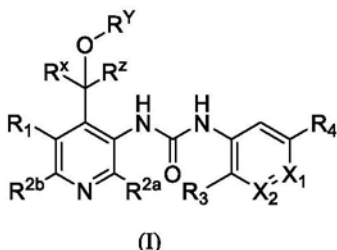
[0342] 将具有式(IX)的中间体与氯甲酸苯酯通常在溶剂(比如例如THF)中,在合适的碱(例如吡啶)存在下,在合适的温度范围(比如例如0℃-20℃)进行反应。

[0343] 技术人员将理解,也可以使用除甲酸苯酯之外的替代活化基团,例如异氰酸酯。

[0344] 通用方案12



[0345]



[0346] 在方案12中,所有变量均是根据本发明的范围定义的。

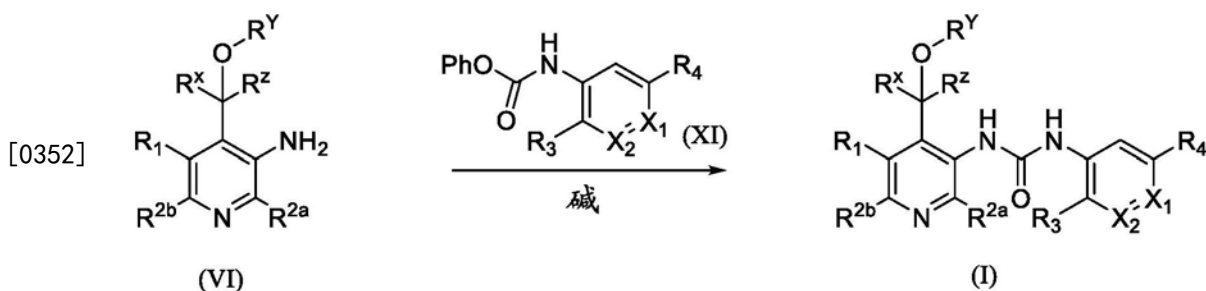
[0347] 在方案12中,以下反应条件典型地适用:

[0348] 1:将具有式(VI)的中间体与氯甲酸苯酯通常在溶剂(比如例如THF)中,在合适的碱(例如吡啶)存在下,在合适的温度范围(比如例如0℃-20℃)进行反应。

[0349] 2:将具有式(XII)的中间体与具有式(IX)的中间体在合适的溶剂(例如THF)中,在合适的碱(例如三乙胺或DMAP等)存在下,在合适的温度范围(例如20℃至80℃)进行反应。

[0350] 技术人员将理解,也可以使用除甲酸苯酯之外的替代活化基团,例如异氰酸酯。

[0351] 通用方案13



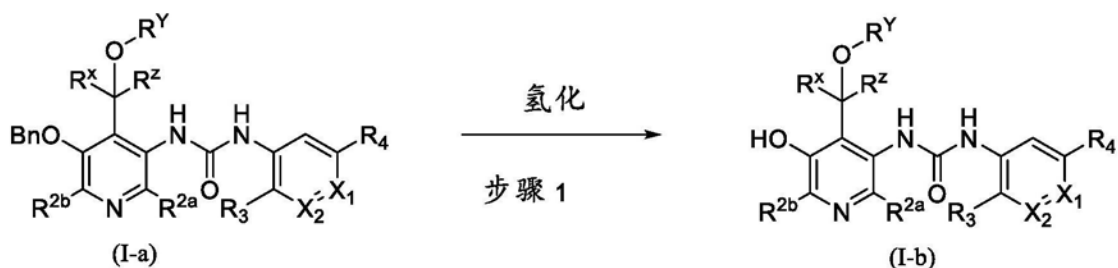
[0353] 在方案13中,所有变量均是根据本发明的范围定义的。

[0354] 在方案13中,以下反应条件典型地适用:

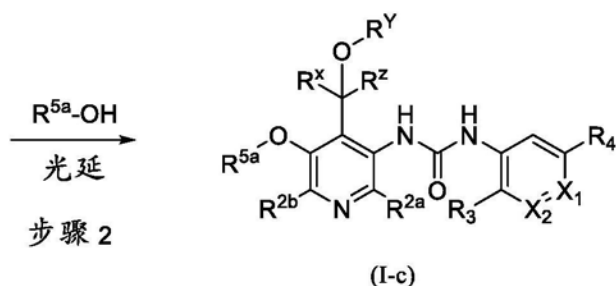
[0355] 将具有式(VI)的中间体与具有式(XI)的中间体在合适的溶剂(例如THF)中,在合适的碱(例如三乙胺或DMAP等)存在下,在合适的温度范围(例如20℃至80℃)进行反应。

[0356] 技术人员将理解,也可以使用除甲酸苯酯之外的替代活化基团,例如异氰酸酯。

[0357] 通用方案14



[0358]



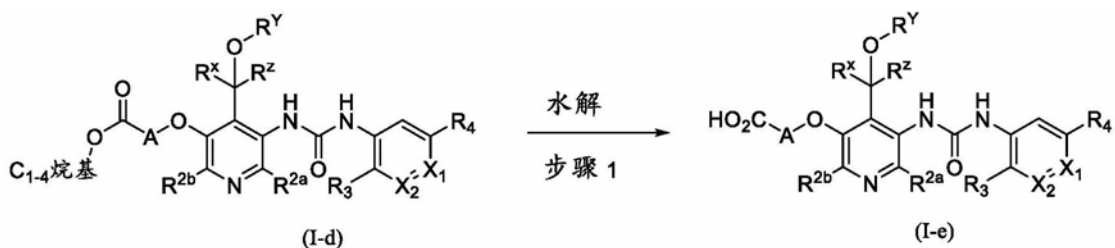
[0359] 在方案14中，‘R<sup>5a</sup>’定义为C<sub>1-4</sub>烷基(任选经取代的)或C<sub>3-6</sub>环烷基。方案14中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。

[0360] 在方案14中，以下反应条件典型地适用：

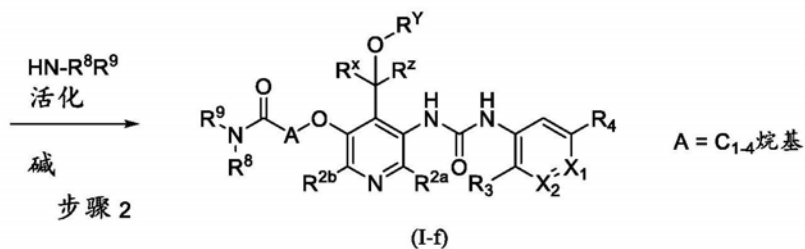
[0361] 1: 将具有式(I-a)的化合物与氢气通常在15psi(磅/平方英寸)的压力下在钯催化剂(例如钯碳)的存在下，任选地在酸(例如盐酸)存在下，在合适的溶剂(例如甲醇或THF)中在25℃的合适温度进行反应。

[0362] 2: 在醇R<sup>5a</sup>-OH存在下，在(E)-二异丙基二氮烯-1,2-二甲酸酯(DIAD)和三苯基膦(PPh<sub>3</sub>)存在下，在合适的溶剂(例如THF或DMF等)中，在合适的温度范围(例如0℃至40℃)。

[0363] 通用方案15



[0364]



[0365] 在方案15中，‘A’定义为C<sub>1-4</sub>烷基。方案15中的所有其他变量均根据本发明的范围进行定义。

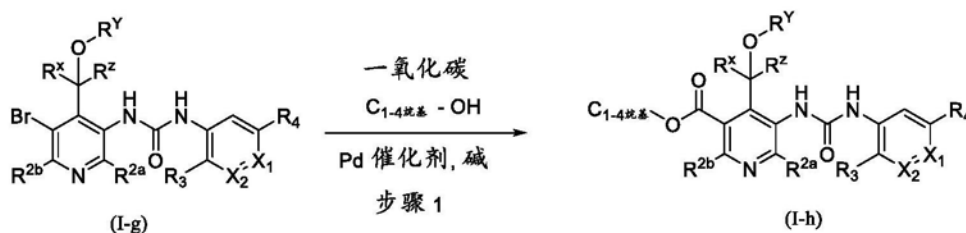
[0366] 在方案15中，以下反应条件典型地适用：

[0367] 1: 在合适的温度(比如例如室温)，在合适的溶剂混合物(例如THF和水和醇(例如乙醇))中使用氢氧化锂进行水解。

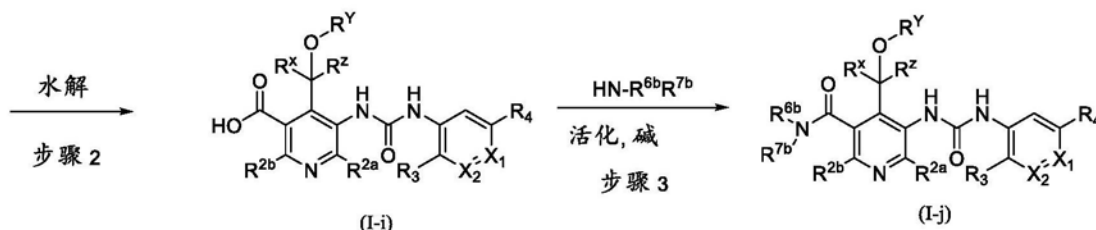
[0368] 2: 在活化剂(例如HATU)和合适的碱(例如二异丙基乙胺(DIPEA))存在下，在合适

的溶剂(例如DMF)中,在合适的温度(比如例如室温)使用具有通式 $\text{HNR}^8\text{R}^9$ 的胺从化合物(I-c)形成酰胺。

[0369] 通用方案



[0370]



[0371] 在方案16中所有的变量根据本发明的范围进行定义。

[0372] 在方案16中,以下反应条件典型地适用:

[0373] 1:将具有式(I-g)的化合物在合适压力(例如60Psi)的一氧化碳气氛下,在催化剂(例如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>)存在下,在合适的溶剂(例如C<sub>1-4</sub>烷基-OH)中,任选地在THF存在下,在60°C至100°C的合适温度范围进行处理。

[0374] 2:在合适的溶剂混合物(例如水和醇(例如甲醇或乙醇))中,任选地在THF存在下,在20°C至40°C的合适温度范围使用氢氧化锂进行水解;

[0375] 3:在活化剂(例如HATU)和合适的碱(例如二异丙基乙胺(DIPEA))存在下,在合适的溶剂(例如DMF)中,在合适的温度(比如例如室温)使用具有通式 $\text{HNR}^{6b}\text{R}^{7b}$ 的胺从化合物(I-c)形成酰胺。

[0376] 在制备本发明化合物的过程中,对中间体的远端官能团(例如伯胺)的保护可能是必要的。对这种保护的需要将取决于远端官能团的性质和制备方法的条件。合适的氨基保护基团(NH-Pg)包括叔丁氧基羰基(Boc)、乙酰基…。对这种保护的需要易于由本领域的技术人员确定。

[0377] 将理解的是,在存在适当官能团的情况下,具有不同式的化合物或用于其制备的任何中间体可以通过一种或多种标准合成方法采用缩合、取代、氧化、还原或裂解反应来进一步衍生。具体取代方法包括常规烷基化、芳基化、杂芳基化、酰化、磺酰化、卤化、硝化、甲酰化以及偶合程序。

[0378] 具有式(I)的化合物能以对映异构体的可以遵循领域已知的拆分程序与彼此分离的外消旋混合物形式合成。具有式(I)的外消旋化合物(含有基础氮原子)可以通过与适合的手性酸反应而转化成相应的非对映异构盐形式。所述非对映异构盐形式接着例如通过选择性或分步结晶而分离,并且对映异构体通过碱由其释放。分离具有式(I)的化合物的对映异构形式的替代性方式涉及使用手性固定相的液相色谱法。所述纯立体化学异构形式还可以来源于适当原材料的相应的纯立体化学异构形式,条件是反应立体定向地发生。

[0379] 在制备本发明化合物的过程中,对中间体的远端官能团(例如伯胺或仲胺)的保护



可能是必要的。对这种保护的需要将取决于远端官能团的性质和制备方法的条件。适合的氨基保护基 (NH-Pg) 包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基 (Boc)、苯甲氧基羰基 (CBz) 以及9-芴基亚甲基氧基羰基 (Fmoc)。对这种保护的需要易于由本领域的技术人员确定。关于保护基团及其用途的一般说明, 参见T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* [有机合成中的保护基团], 第4版, 威利出版社 (Wiley), 新泽西州霍博肯 (Hoboken, New Jersey), 2007年。

[0380] 具体实例

[0381] 在以下实例中, 一些合成产物被列为已作为残余物分离。本领域普通技术人员将理解, 术语“残余物”不限制分离产物的物理状态, 并且可以包括例如固体、油、泡沫、胶、糖浆等等。

[0382]

缩写	含义
ACN或MeCN	乙腈

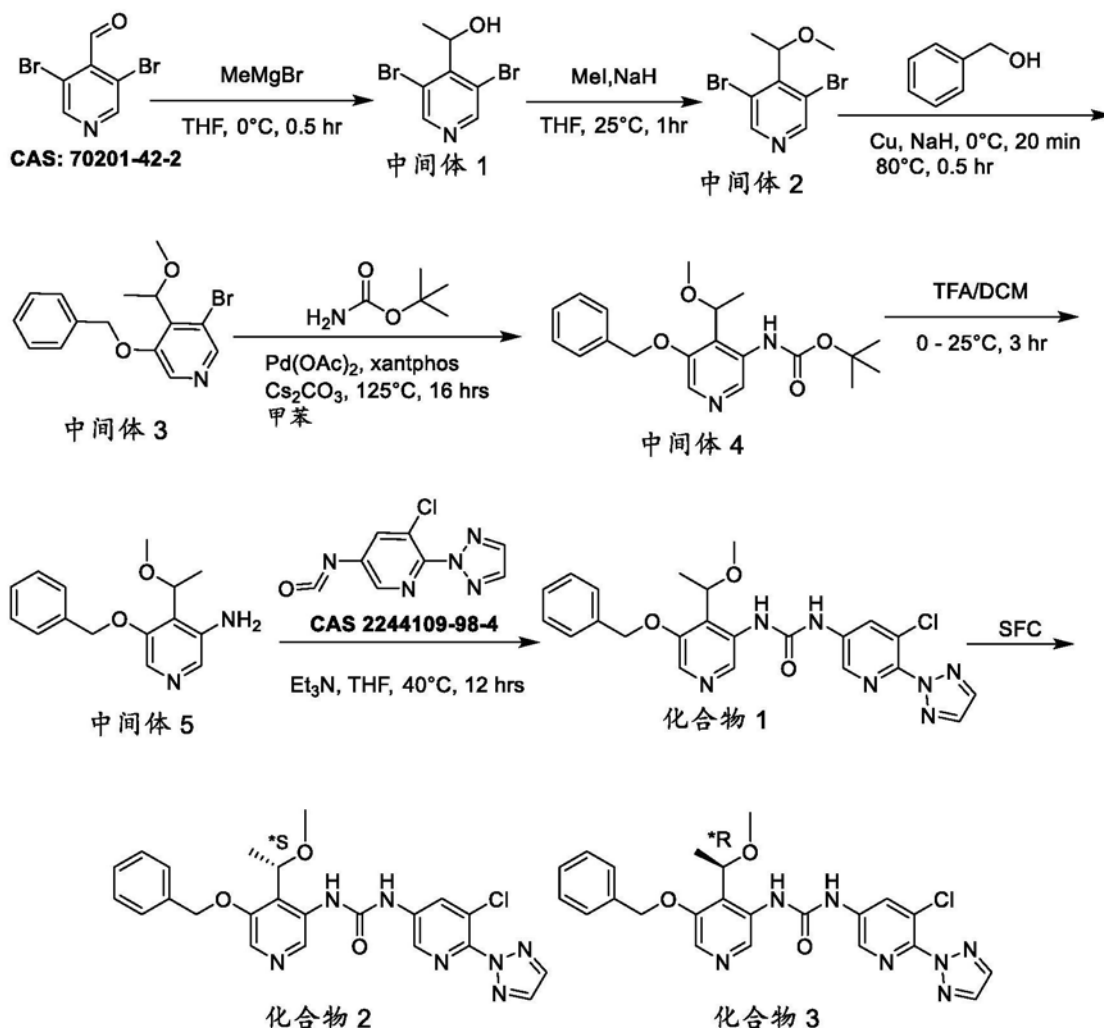
[0383]

缩写	含义
aq.	水溶液
BINAP	(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
Boc	叔丁氧基羰基
Boc <sub>2</sub> O	叔-丁氧羰基酸酐
tBu	叔-丁基
tBuONa或NaOtBu	2-甲基丙-2-油酸钠
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIEA或DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
dppf	1,1'-二茂铁二基-双(二苯基膦)
dtbbp	4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶基
Et	乙基
EtOAc或EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
H或hr	小时
HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并 [4,5- <i>b</i> ]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
HPLC	高效液相色谱
Ir[dF(CF <sub>3</sub> )ppy] <sub>2</sub> (dtbbpy)PF <sub>6</sub>	[4,4'-双(叔丁基)-2,2'-联吡啶]双[3,5-二氟 -2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]铱(III)六氟磷 酸盐
LDA	二异丙胺锂
Me	甲基
MeI	碘甲烷
MeMgBr	溴化甲基镁
MeOH	甲醇

缩写	含义
mL	毫升
mCPBA或m-CPBA	3-氯苯碳过氧酸
mmol	毫摩尔
mg	毫克
min	分钟
NiCl <sub>2</sub> .glyme	氯化镍(II) 乙二醇二甲醚复合物
Pd/C	钯碳
PCy <sub>3</sub>	三环己基膦
Pd(dtbpf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	乙酸钯(II)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
PPh <sub>3</sub>	三苯基膦
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	四(三苯基膦)钯(0)
Psi	磅每平方英寸
PyBroP	溴三吡咯烷膦六氟磷酸盐
R <sub>t</sub>	保留时间
RT或rt	室温
sat.	饱和的
SFC	超临界流体色谱
TBS	叔丁基二甲基甲硅烷基
TBSCI	叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物
TEA或Et <sub>3</sub> N	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
Prep-TLC	制备型薄层色谱
Xanthpos	4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基咕吨

[0385] 本领域技术人员将认识到,在以下描述的实例中,在惰性气氛下进行反应可能是可取的或必要的(即使没有明确提及),例如在N<sub>2</sub>气氛下,例如,当反应中使用NaH、LDA或MeMgBr时(例如中间体55或56的合成在惰性气氛下进行)。

[0386] 化合物1、2和3的合成



[0388] 中间体1的制备

[0389] 在0°C向3,5-二溴异烟醛(50g, 189mmol)的THF(200mL)溶液中添加甲基溴化镁(在THF中3M, 189mL, 566mmol)。使混合物升温至20°C并在20°C搅拌1小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱: 0至15%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈浅黄色固体的中间体1(40g, 产率: 75%)。

[0390] 中间体2的制备

[0391] 将中间体1(40g, 142mmol)溶解在THF(150mL)中, 并在0°C添加氢化钠(在矿物油中60%, 8.5g, 214mmol)。将混合物在0°C搅拌10min。然后添加MeI(50.5g, 356mmol)并将混合物在25°C搅拌1小时。添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 以给出粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(梯度洗脱: 0至10%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈白色固体的中间体2(39g, 产率: 93%)。

[0392] 中间体3的制备

[0393] 在0°C向苯甲醇(7.3g, 69mmol)在DMF(125mL)中的混合物中添加氢化钠(在矿物油中60%, 2.7g, 68mmol)。将混合物在0°C搅拌20min。逐滴添加中间体2(5.0g, 17mmol)在DMF

(25mL)中的溶液。然后将Cu粉末(108mg, 1.7mmol)添加到混合物中并将反应混合物在80℃搅拌0.5小时。使混合物升温至25℃,然后添加盐水。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至5%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈白色固体的中间体3(3.8g,产率:66%)。

#### [0394] 中间体4的制备

[0395] 向中间体3(3.8g, 11mmol)和叔-丁基氨基甲酸酯(2.6g, 23mmol)在甲苯(150mL)中的混合物中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(14.7g, 45.1mmol)。将混合物脱气,然后添加N<sub>2</sub> 10min。然后添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(380mg, 1.7mmol)和xantphos(652mg, 1.1mmol),并将混合物在125℃在N<sub>2</sub>下搅拌16小时。使混合物冷却至25℃并过滤。将滤液浓缩以提供呈黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至27%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈白色固体的中间体4(2.8g,产率:68%)。

#### [0396] 中间体5的制备

[0397] 在0℃向中间体4(2.8g, 7.7mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(45mL)中的混合物中添加TFA(9mL)。将混合物加温至25℃并搅拌3小时。将混合物用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中和并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至70%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈浅黄色固体的中间体5(1.8g,产率:90%)。

#### [0398] 化合物1的制备

[0399] 在25℃向3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶CAS 2244109-98-4(1.1g, 4.9mmol)和三甲胺(1.4mL, 10mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加中间体5(0.6g, 2.3mmol)。将混合物升温至40℃并搅拌12小时。过滤反应混合物,真空浓缩滤液,以给出呈浅黄色固体的粗产物。向粗产物中添加MeOH并将混合物在25℃搅拌15min。然后过滤混合物,收集滤饼并真空干燥,以给出呈白色固体的化合物1(1.0g,产率:89%)。

[0400] LC/MS:m/z 480.0[M+H]<sup>+</sup>方法:B,纯度:99.5%,保留时间:0.727min。

#### [0401] 化合物2和3的制备

[0402] 通过SFC分离化合物1(100mg, 0.2mmol)。<sup>[柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm\*30mm, 5μm), 条件:A:超临界CO<sub>2</sub>, B:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH;开始时:A(55%)和B(45%),结束时:A(55%)和B(45%),流速(ml/min)40]</sup>。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物2(42mg,产率:43%)和化合物3(46mg,产率:46%)。

#### [0403] 化合物2:

[0404] LC/MS:m/z 480.2[M+H]<sup>+</sup>,rt 3.47min。纯度100%,方法K

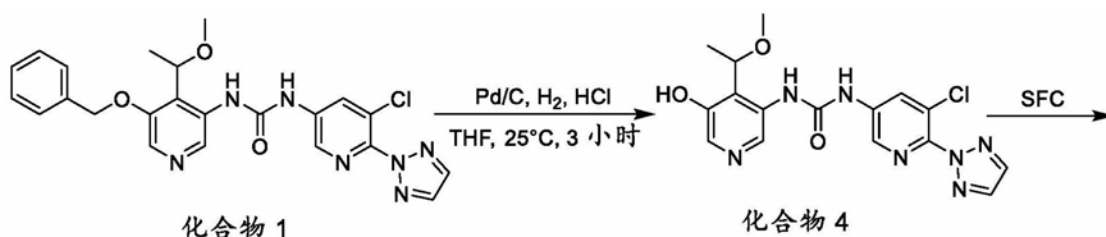
[0405] SFC:纯度100%,rt 5.66min。方法:SFC1

#### [0406] 化合物3:

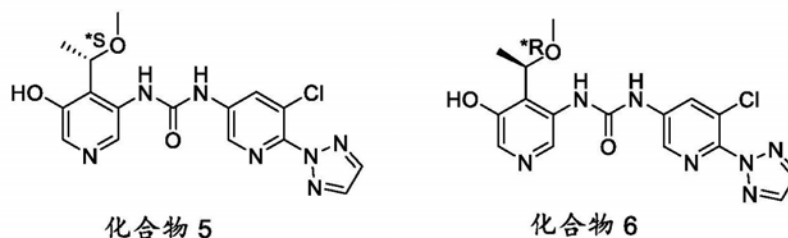
[0407] LC/MS:m/z 480.2[M+H]<sup>+</sup>,rt 3.47min。纯度100%,方法K

[0408] SFC:纯度100%,rt 6.76min。方法:SFC1

#### [0409] 化合物4、5和6的合成



[0410]



[0411] 化合物4的制备

[0412] 将化合物1 (500mg, 1.1mmol) 在THF (100mL) 中的混合物在浓HCl (1mL) 存在下在25°C (15Psi) 以Pd/C (500mg, 10%湿) 作为催化剂进行氢化。将反应混合物在25°C搅拌3小时。在吸收H<sub>2</sub> (1当量) 后, 滤出催化剂并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和滤液并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 以给出呈白色固体的化合物4 (330mg, 产率: 75.9%)。

[0413] LC/MS:m/z 390.0 [M+H]<sup>+</sup>, rt:0.77min, 纯度:93%, 方法:A

[0414] 化合物5和6的制备

[0415] 通过SFC分离化合物4 (100mg, 0.2mmol)。[柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5μm), 条件:溶剂,A:超临界CO<sub>2</sub>。溶剂,B:EtOH中的0.1%氨水。开始时:A (65%) 和B (35%), 结束时:A (65%) 和B (35%), 流速 (ml/min) 70]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将混合物冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物5 (40mg, 产率:42%) 和化合物6 (41mg, 产率:43%)。

[0416] 化合物5:

[0417] HPLC-MS:m/z 390.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt:2.84min, 纯度:97.2%, 方法:M

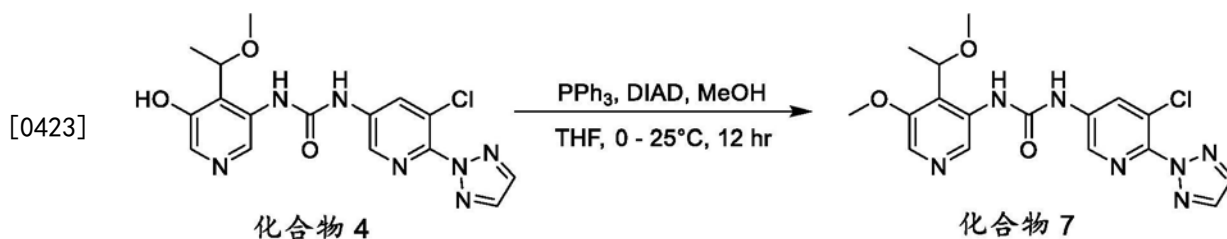
[0418] SFC:纯度100%, rt:1.87min, 方法:SFC9

[0419] 化合物6:

[0420] HPLC-MS:m/z 390.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt:2.84min, 纯度:95.9%, 方法:M

[0421] SFC:纯度99.6%, rt:2.13min, 方法:SFC9

[0422] 化合物7的合成



[0424] 最终化合物7的制备

[0425] 在0°C向化合物4 (250mg, 0.6mmol)、甲醇 (200mg, 6.4mmol) 和三苯基膦 (336mg,

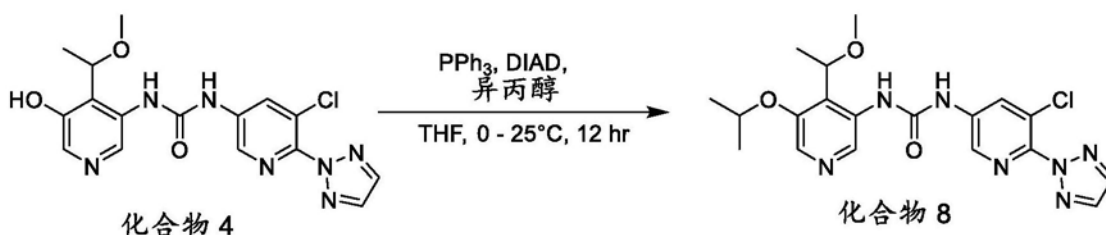
1.3mmol) 在 THF (12mL) 中的混合物中添加 (E)-二异丙基二氮烯-1,2-二甲酸酯 (259mg, 1.3mmol)。将反应混合物在 25°C 搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物, 以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱: Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10um, 条件: A: 水 (0.04% 氨水+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B: MeCN。开始时: A (82%) 和 B (18%), 结束时: A (52%) 和 B (48%), 梯度时间: 8min; 100%B 保持时间: 2min; 流速: 25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物 7 (146mg, 产率: 56.5%)。

[0426] 化合物 7:

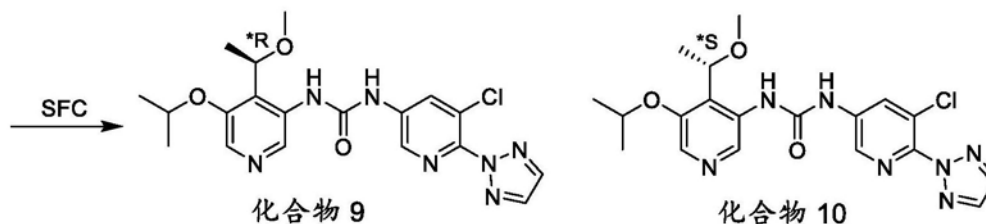
[0427] LC/MS: m/z 404.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt: 3.61min, 纯度: 99.7%, 方法: K。

[0428] SFC: 纯度 48.6%/51.4%, rt: 6.30min/7.14min, 方法: SFC6。

[0429] 化合物 8、9 和 10 的合成



[0430]



[0431] 化合物 8 的制备

[0432] 化合物 8 通过类似于针对化合物 7 所述的程序使用异丙醇制备。将该化合物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱: Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10um, 条件: A: 水 (0.04% 氨水+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B: MeCN。开始时: A (60%) 和 B (40%), 结束时: A (30%) 和 B (70%), 梯度时间: 8min; 100%B 保持时间: 2min; 流速: 25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物 8 (100mg, 产率: 29.5%)。

[0433] LC/MS: m/z 432.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt: 0.69min, 纯度: 100%, 方法: A。

[0434] SFC: 纯度 49.6%/50.4%, rt: 1.64min/2.04min, 方法: SFC9

[0435] 化合物 9 和 10 的制备

[0436] 通过 SFC 分离化合物 8 (100mg, 0.2mmol)。[柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5 $\mu\text{m}$ ), 条件: 溶剂, A: 超临界  $\text{CO}_2$ 。溶剂, B: EtOH 中的 0.1% 氨水。开始时: A (55%) 和 B (45%), 结束时: A (55%) 和 B (45%), 流速 (ml/min) 50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加 MeCN 和  $\text{H}_2\text{O}$ , 并将混合物冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物 9 (37mg, 产率: 37%) 和化合物 10 (36mg, 产率: 35%)。

[0437] 化合物 9:

[0438] LC/MS ESI-MS: m/z 432.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt: 3.87min, 纯度: 99.8%, 方法: K

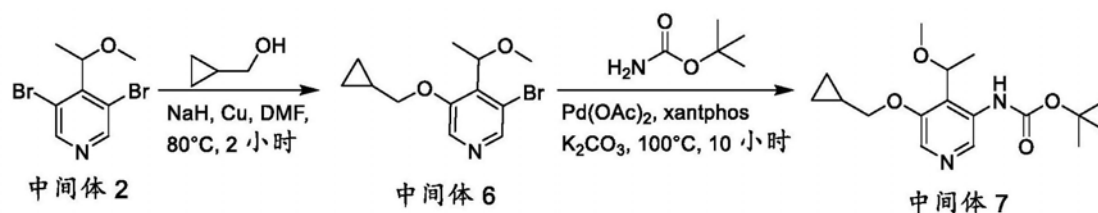
[0439] SFC: 纯度 100%, rt: 1.66min, 方法: SFC9

[0440] 化合物10:

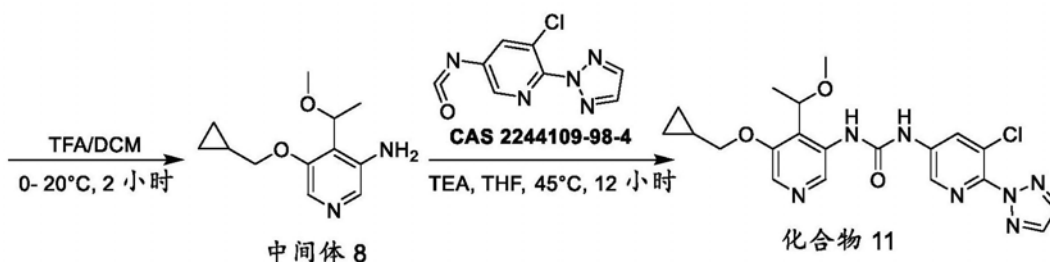
[0441] LC/MS ESI-MS:m/z 432.2[M+H]<sup>+</sup>,rt:3.88min,纯度:98.4%,方法:K

[0442] SFC:纯度99.8%,rt:2.01min,方法:SFC9

[0443] 化合物11的合成



[0444]



[0445] 中间体6的制备

[0446] 向环丙基甲醇 (978mg, 13.6mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物中添加氢化钠 (542mg, 13.6mmol, 在矿物油中60%) 并将混合物在25°C搅拌1小时。逐滴添加中间体2 (1.0g, 3.4mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液。然后添加铜粉 (22mg, 0.34mmol) 并将混合物在80°C搅拌0.5小时。使混合物冷却至25°C并用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至6%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈白色固体的中间体6 (600mg,产率:60%)。

[0447] 中间体7的制备

[0448] 将中间体6 (0.5g, 1.7mmol)、叔-丁基氨基甲酸酯 (0.4g, 3.4mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.2g, 6.8mmol) 在甲苯 (25mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>脱气10min。然后添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (57mg, 0.26mmol) 和 xantphos (98mg, 0.17mmol), 并将混合物在120°C在N<sub>2</sub>下搅拌12小时。将混合物冷却至25°C并过滤。浓缩滤液得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至27% EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂至干,以给出呈无色油状物的中间体7 (0.5g, 产率:89.3%)。

[0449] 中间体8的制备

[0450] 在25°C向中间体7 (0.3g, 0.9mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 中的溶液中添加TFA (1mL)。将混合物在25°C搅拌2小时。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取混合物两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至30%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈浅黄色固体的中间体8 (0.3g,产率:96%)。

[0451] 化合物11的制备

[0452] 在25°C向3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶 (CAS 2244109-98-4)



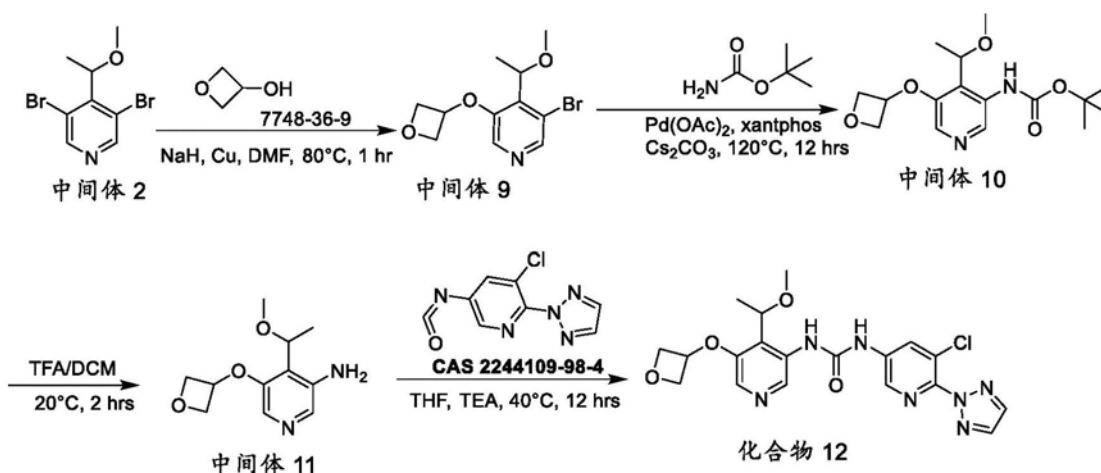
(540mg, 2.4mmol) 和三乙胺 (0.7mL, 4.8mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中添加中间体 8 (200mg, 0.9mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。将反应混合物在 40℃ 搅拌 12 小时。使混合物达到 25℃ 并过滤。将滤液用 H<sub>2</sub>O 稀释, 并且将所得混合物用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩, 以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱: Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10um, 条件: A: 水 (0.04% 氨水 + 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: MeCN。开始时: A (55%) 和 B (45%), 结束时: A (25%) 和 B (75%), 梯度时间: 8min; 100%B 保持时间: 2min; 流速: 25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物 11 (156mg, 产率: 40%)。

[0453] 化合物 11:

[0454] LC/MS: m/z 444.2 [M+H]<sup>+</sup>, rt: 3.97min, 方法: K, 纯度: 99.2%,

[0455] SFC: 纯度 49.1%/50.9%, rt: 2.99min/3.29min, 方法: SFC3

[0456] 化合物 12 的合成



[0457]

[0458] 中间体 9 的制备

[0459] 向氧杂环丁烷-3-醇 (CAS 7748-36-9, 0.99g, 13.3mmol) 在 DMF (20mL) 中的混合物中添加氢氧化钠 (0.53g, 13.3mmol, 在矿物油中 60%) 并将混合物在 20℃ 搅拌 20min。逐滴添加中间体 2 (1.0g, 3.3mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液。然后添加铜粉 (22mg, 0.34mmol) 并将混合物在 80℃ 搅拌 1 小时。使反应混合物冷却至 25℃, 并用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液淬灭。将混合物用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩, 以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 22% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈白色固体的中间体 9 (560mg, 产率: 56.7%)。

[0460] 中间体 10 的制备

[0461] 将中间体 9 (560mg, 1.9mmol)、叔-丁基氨基甲酸酯 (442mg, 3.8mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5g, 7.6mmol) 在甲苯 (35mL) 中的混合物脱气, 然后填充 N<sub>2</sub> 持续 10min。然后添加 Pd(OAc)<sub>2</sub> (64mg, 0.28mmol) 和 xantphos (109mg, 0.19mmol), 并将混合物在 120℃ 在 N<sub>2</sub> 下搅拌 16 小时。使混合物达到 25℃ 并过滤。浓缩滤液得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 50% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂至干, 以给出呈无色油状物的中间体 10 (600mg, 产率: 96%)。

[0462] 中间体 11 的制备

[0463] 在 25℃ 向中间体 10 (300mg, 0.9mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 中的溶液中添加 TFA (1mL)。将

混合物在25℃搅拌2小时。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取混合物两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至100%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈白色固体的中间体11(170mg,产率:83%)。

[0464] 化合物12的制备

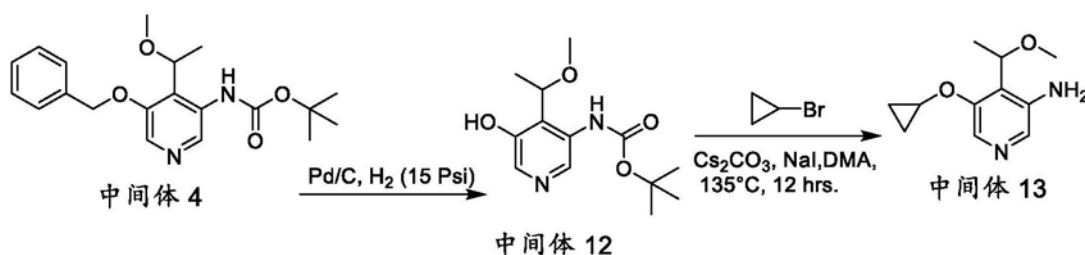
[0465] 在25℃向3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶(CAS 2244109-98-4)(410mg,1.8mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加三乙胺(0.5mL,3.6mmol)。添加中间体11(150mg,0.7mmol)在THF(5mL)中的溶液,将混合物升温至40℃并搅拌12小时。使反应混合物冷却至25℃并过滤。将滤液用H<sub>2</sub>O洗涤并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱:PhenomenexGemini150\*25mm\*10um,条件:A:水(0.04%氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),B:MeCN。开始时:A(77%)和B(23%),结束时:A(47%)和B(53%),梯度时间:8min;100%B保持时间:2min;流速:25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物12(113mg,产率:37%)。

[0466] 化合物12:

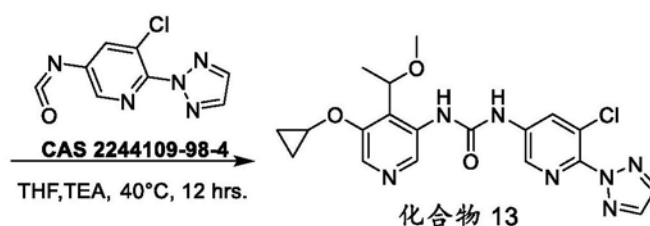
[0467] LC/MS:m/z 446.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:3.39min,纯度:97.8%,方法:K。

[0468] SFC:纯度49.3%/50.7%,rt:3.69min/4.15min,方法:SFC 2

[0469] 化合物13的合成



[0470]



[0471] 中间体12的制备

[0472] 将中间体4(2g,5.6mmol)在MeOH(100mL)中的混合物在25℃(15Psi)以Pd/C(1g,10%湿)作为催化剂进行氢化。将反应混合物在25℃搅拌2小时。在吸收H<sub>2</sub>(1当量)后,滤出催化剂,真空浓缩滤液,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至30%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以得到呈白色固体的中间体12(1.4g,产率:92%)。

[0473] 中间体13的制备

[0474] 在25℃向中间体12(0.5g,1.8mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8g,5.5mmol)和NaI(28mg,0.2mmol)在DMA(20mL)中的混合物中添加溴环丙烷(0.45g,3.7mmol)。将混合物在135℃搅拌12小时。使反应混合物冷却至25℃并过滤。向滤液中添加H<sub>2</sub>O,并且将混合物用EtOAc萃取两次。将合

并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并真空浓缩,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至40%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂至干,以给出呈黄色固体的中间体13(100mg,产率:23.5%)。

[0475] 化合物13的制备

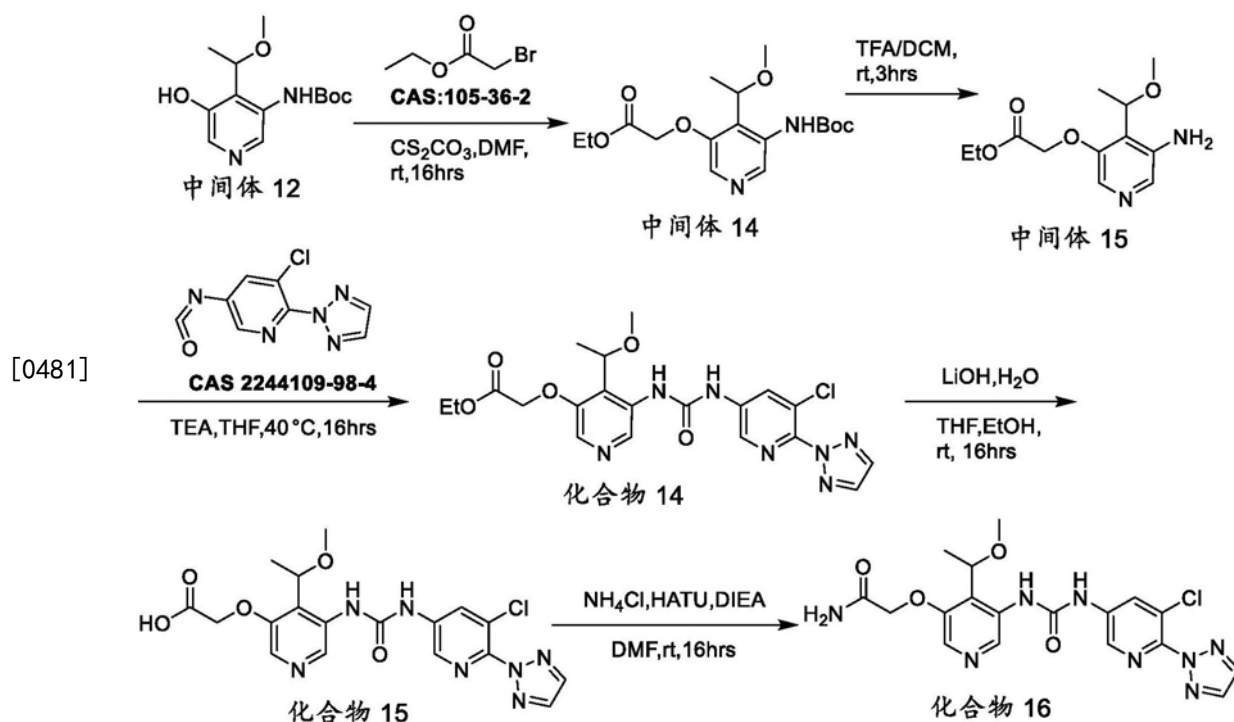
[0476] 向3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶(CAS2244109-98-4)(287mg, 1.3mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加三乙胺(0.9mL, 6.5mmol)。在25℃将中间体13(100mg, 0.4mmol)在THF(5mL)中的溶液添加到反应混合物中。将混合物升温至40℃并搅拌12小时。使反应混合物达到25℃并过滤。将滤液在真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱:PhenomenexGemini150\*25mm\*10um,条件:A:水(0.04%氨水+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ),B:MeCN。开始时:A(65%)和B(35%),结束时:A(35%)和B(65%),梯度时间:8min;100%B保持时间:2min;流速:25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物13(32mg,产率:17%)。

[0477] 化合物13:

[0478] LC/MS:m/z 430.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:3.66min,纯度:98.9%,方法:K。

[0479] SFC:纯度49.9%/50.1%,rt:3.72min/4.02min,方法:SFC 4

[0480] 化合物14、15和16的合成



[0482] 中间体14的制备

[0483] 向中间体12(200mg, 0.74mmol)和溴乙酸乙酯(249mg, 1.5mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (971mg, 3mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。将混合物用盐水淬灭并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至50%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以得到呈黄色油状物的中间体14(130mg,产率:42%)。

[0484] 中间体15的制备

[0485] 在0℃向中间体14 (260mg, 0.7mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中添加TFA (2mL)。将混合物在25℃搅拌3小时。在真空下除去大部分溶剂,以给出黄色胶状物。将黄色胶状物溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。将饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液添加至混合物中,并且将混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至25%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以得到呈黄色固体的中间体15 (160mg,产率:86%)。

[0486] 化合物14的制备

[0487] 向3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶 (CAS 2244109-98-4) (471mg, 2.1mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加三乙胺 (1.6mL, 11.8mmol)。然后在25℃添加中间体15 (150mg, 0.6mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将混合物在40℃搅拌16小时。将混合物在真空浓缩以给出粗产物。将粗产物在(石油醚/乙酸乙酯=1:1)中搅拌10min。过滤混合物,真空浓缩滤液,得到呈黄色固体的粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱:Xtimate C18 10μ250mm\*50mm,条件:A:水(0.04%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),B:MeCN。开始时:A (60%) 和B (40%),结束时:A (30%) 和B (70%),梯度时间:8min;100%B保持时间:0min;流速:25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物14 (150mg,产率:33%)。

[0488] LC/MS:m/z 476.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 3.77min,纯度95.1%,方法K。

[0489] SFC:纯度49.9%/50.1%,rt:4.26min/4.56min,方法:SFC4

[0490] 化合物15的制备

[0491] 向化合物14 (200mg, 0.2mmol) 在THF (4mL)、H<sub>2</sub>O (1mL)、EtOH (0.2mL) 中的溶液中添加LiOH (50mg, 1.2mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。向混合物中添加水,并用EtOAc萃取混合物。用HCl (在水中2M) 将水层调节至pH=6。将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液真空浓缩以给出呈白色固体的化合物15 (200mg,粗品)。

[0492] LC/MS:m/z 448.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:1.04min,纯度:49.4%,方法:E

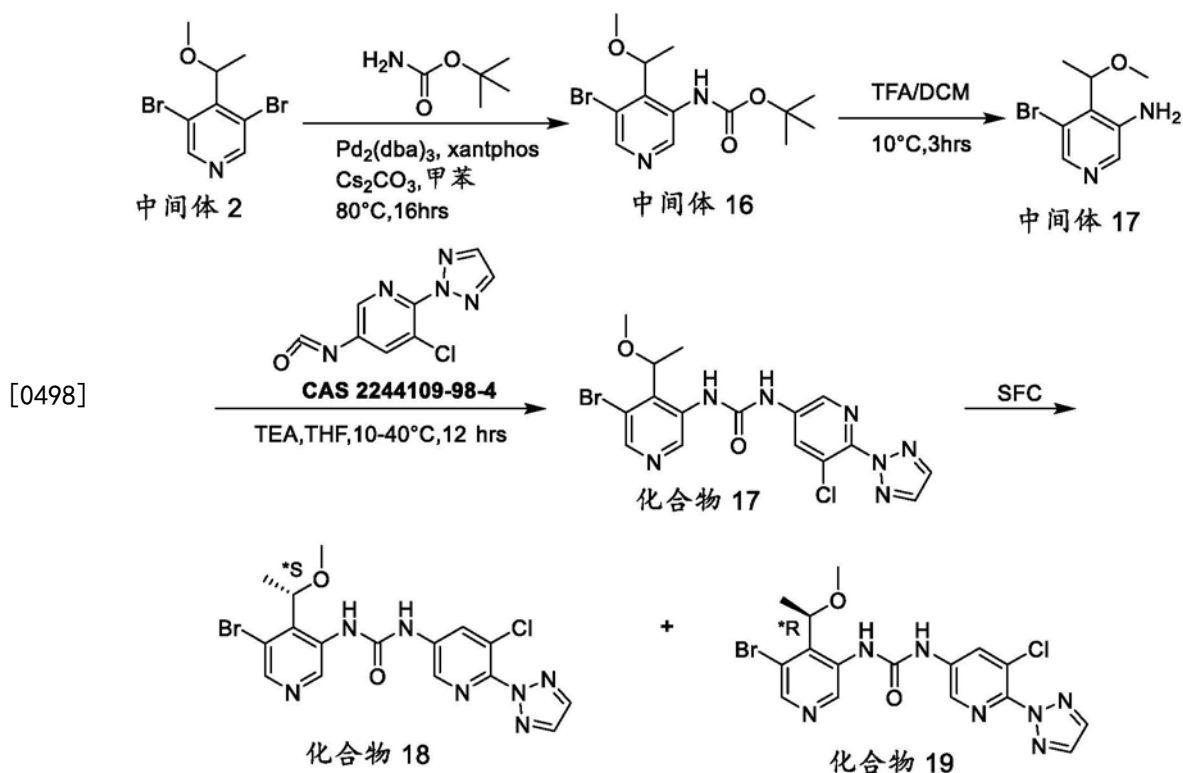
[0493] 化合物16的制备

[0494] 在25℃向化合物15 (180mg, 0.2mmol) 和NH<sub>4</sub>Cl (32mg, 0.59mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中添加HATU (113mg, 0.3mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.1mL, 0.6mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。将反应混合物过滤。真空浓缩滤液,得到呈棕色油状物的粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱:Xtimate C1810μ250mm\*50mm条件:A:水(0.04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)B:MeCN。开始时:A (77%) 和B (23%),结束时:A (47%) 和B (53%)。梯度时间(min):8;100%B保持时间(min)0;流速(ml/min)25]。收集纯级分并在真空下蒸发溶剂,冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物16 (10mg,11%产率)。

[0495] HPLC-MS:m/z 447.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:3.63min,纯度:98.5%,方法:M。

[0496] SFC:纯度:50.6%/49.4%,rt:4.98min/5.49min,方法:SFC8

[0497] 化合物17、18和19的合成



[0499] 中间体16的制备

[0500] 将中间体2 (10g, 33.9mmol)、叔-丁基氨基甲酸酯 (4g, 33.9mmol) 和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (22g, 67.8mmol) 在甲苯 (50mL) 中的混合物用 $\text{N}_2$ 脱气10min。然后添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2.5g, 2.9mmol)、xantphos (2.59g, 5mmol), 并将混合物在 $80^\circ\text{C}$ 在 $\text{N}_2$ 下搅拌16小时。过滤混合物, 浓缩滤液, 得到黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至20% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂至干, 以给出呈白色固体的中间体16 (6.5g, 产率: 58%)。

[0501] 中间体17的制备

[0502] 向中间体16 (5.9g, 17.8mmol) 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) 中的溶液中添加2, 2, 2-三氟乙酸 (40mL)。将混合物在 $10^\circ\text{C}$ 搅拌3小时。在真空下除去大部分溶剂, 以给出黄色胶状物。将黄色胶状物溶解在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中。将 $\text{NaHCO}_3$ 添加至混合物中, 并将混合物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出黄色固体。将黄色固体通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至25% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈白色固体的中间体17 (3.3g, 产率: 81%)。

[0503] 化合物17的制备

[0504] 在 $10^\circ\text{C}$ 向3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)吡啶 (CAS2244109-98-4) (3.5g, 15.8mmol) 在THF (15mL) 中的溶液中添加三乙胺 (4mL, 30mmol)。然后添加中间体17 (0.5g, 2.1mmol) 在THF (15mL) 中的溶液。将混合物在 $40^\circ\text{C}$ 搅拌12小时。将混合物冷却至 $25^\circ\text{C}$ 。真空蒸发混合物, 以给出黄色固体。将混合物溶解在甲醇中, 并在 $10^\circ\text{C}$ 搅拌0.5小时。过滤混合物, 真空蒸发滤液, 以给出黄色固体。将黄色固体溶解在甲醇中。将混合物在 $10^\circ\text{C}$ 搅拌0.5小时, 以给出沉淀。过滤混合物并获得黄色固体的化合物17 (420mg, 0.9mmol)。

[0505] LC/MS:m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>, rt 0.92min, 纯度96.9%, 方法A。

[0506] 化合物18和19的制备

[0507] 通过SFC分离化合物17 (124mg, 0.26mmol) [柱: YMC手性直链淀粉-C (250mm\*30mm, 5  $\mu$ m), 条件: 溶剂A: 超临界CO<sub>2</sub>, 溶剂B: 在EtOH中的0.1%氨水, 开始时: A (55%) 和B (45%), 结束时: A (55%) 和B (45%), 流速 (ml/min) 50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物18 (44mg, 产率: 36.3%) 和呈白色固体化合物19 (43mg, 产率: 35.9%)。

[0508] 化合物18:

[0509] LC/MS: m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>, rt 4.43min. 纯度99.5%, 方法K

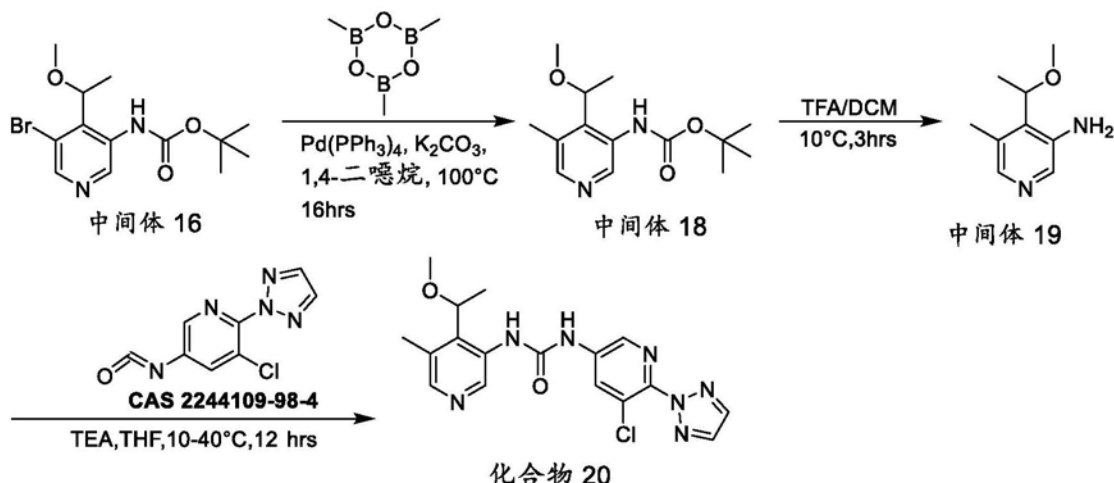
[0510] SFC: 纯度100%, rt 1.73min. 方法: SFC15

[0511] 化合物19:

[0512] LC/MS: m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>, rt 4.43min. 纯度99.8%, 方法K

[0513] SFC: 纯度99.2%, rt 2.36min. 方法: SFC15

[0514] 化合物20的合成



[0515] 中间 体 18 的 制 备

[0517] 将中间 体 16 (500mg, 1.5mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼环己烷 CAS 823-96-1 (417mg, 1.7mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (174mg, 0.1mmol)、碳酸钾 (417mg, 3.0mmol) 在 1,4-二噁烷 (5mL) 中的混合物脱气并重新填充N<sub>2</sub>三次。将混合物在N<sub>2</sub>下于100°C搅拌16小时。使混合物达到25°C。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭, 并且将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 以给出黄色固体。将黄色固体通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至35%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色固体的中间 体 18 (330mg, 产率: 80.6%)。

[0518] 中间 体 19 的 制 备

[0519] 中间 体 19 通过类似于针对中间 体 17 描述的 程 序 来 制 备。将 化 合 物 通 过 硅 胶 快 速 柱 色 谱 法 纯 化 (梯 度 洗 脱: 0 至 45% EtOAc/石 油 醚)。收 集 所 需 级 分, 真 空 浓 缩 溶 剂, 以 给 出 呈 黄 色 固 体 的 中 间 体 19 (180mg, 产 率: 89.7%)。

[0520] 化 合 物 20 的 制 备

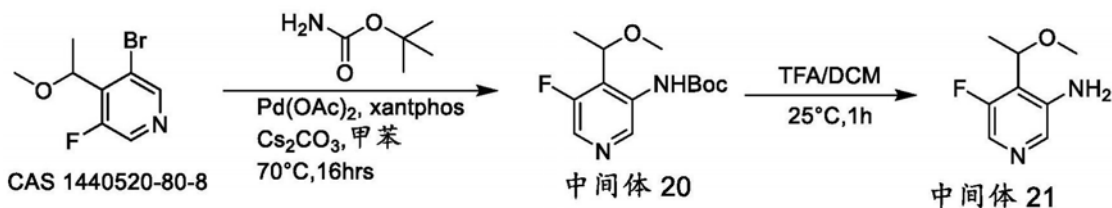
[0521] 在 25°C 向 3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶 (CAS2244109-98-4) (1.2g, 5.3mmol) 和三乙胺 (1.5mL, 10.6mmol) 在 THF (8mL) 中的 溶 液 中 添 加 中 间 体 19 (130mg,

0.76mmol)。将混合物在40℃搅拌12小时。将混合物冷却至25℃。将混合物真空蒸发,然后溶解在甲醇中并在25℃搅拌0.5小时。过滤混合物,真空蒸发滤液,以给出黄色固体。将黄色固体通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Boston Prime C18 150\*30mm 5um,条件:A:水(0.05%氢氧化氨),B:MeCN,开始时:A(72%) 和B(28%),结束时:A(42%) 和B(58%),梯度时间8min;100%B保持时间2min;流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物20(214mg,产率:71.1%)。

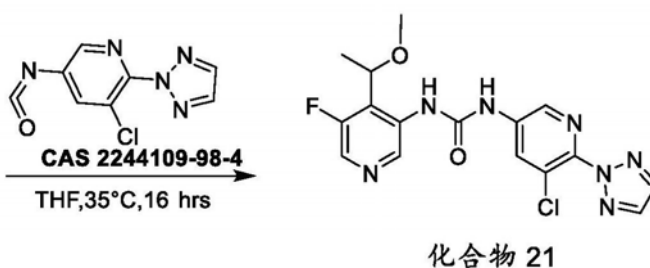
[0522] LC/MS:m/z 388.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 3.28min,纯度98.5%,方法:K。

[0523] SFC:纯度50.1%/49.9%,rt 4.50min/5.16min。方法:SFC5

[0524] 化合物21的合成



[0525]



[0526] 中间体20的制备

[0527] 将由CAS 1440520-80-8(657mg, 2.8mmol)、叔-丁基氨基甲酸酯(395mg, 3.4mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8g, 5.6mmol)在二噁烷(20mL)中组成的混合物用N<sub>2</sub>脱气10min。然后添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(32mg, 0.14mmol)和xantphos(162mg, 0.28mmol),并将混合物在100℃在N<sub>2</sub>下搅拌16小时。过滤混合物,浓缩滤液,得到黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至30%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂至干,以给出呈黄色固体的中间体20(663mg,产率:87%)。

[0528] 中间体21的制备

[0529] 在25℃向中间体20(663mg, 2.5mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在25℃搅拌2小时。将饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液添加至混合物中,并将混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至70%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈黄色固体的中间体21(350mg,产率:68%)。

[0530] 化合物21的制备

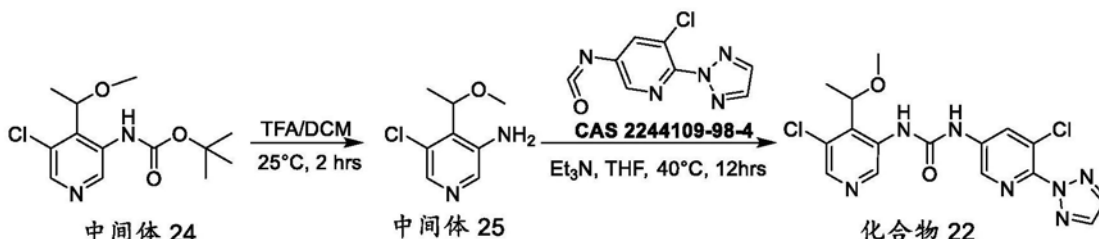
[0531] 化合物21通过类似于针对化合物20描述的程序来制备。将该化合物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱:Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10um,条件:A:水(0.05%氢氧化氨),B:MeCN。开始时:A(65%) 和B(35%),结束时:A(35%) 和B(65%),梯度时间:10min;100%B保持时间:3min;流速:25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物21(28mg,产率:23.2%)。

[0532] LC/MS:m/z 392.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt 4.06min, 纯度95.5%, 方法K

[0533] 化合物22的合成



[0534]



[0535] 中间体22的制备

[0536] 在0°C向3-溴-5-氯异烟醛(1g, 4.5mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(在THF中3M, 2.3mL, 6.8mmol)。将该混合物在25°C搅拌1小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱: 0至15%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈白色固体的中间体22(0.9g, 产率: 84%)。

[0537] 中间体23的制备

[0538] 在0°C向中间体22(0.9g, 3.8mmol)在THF(15mL)中的混合物添加氢化钠(230mg, 5.7mmol, 在矿物油中60%)并将混合物搅拌10min。添加碘甲烷(3.7g, 25.7mmol)并将混合物在25°C搅拌2小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱: 0至5%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂至干, 以给出呈白色固体的中间体23(0.8g, 产率: 84%)。

[0539] 中间体24的制备

[0540] 将中间体23(0.7g, 2.8mmol)、叔-丁基氨基甲酸酯(393mg, 3.4mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6g, 11.2mmol)在甲苯(40mL)中的混合物用N<sub>2</sub>脱气10min。然后添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(94mg, 0.4mmol)和xantphos(162mg, 0.3mmol), 并将混合物在100°C在N<sub>2</sub>下搅拌12小时。将混合物冷却至25°C, 然后过滤。将滤液浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱: 0至4%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂至干, 以给出呈白色固体的中间体24(0.60g, 产率: 71%)。

[0541] 中间体25的制备

[0542] 在25°C向中间体24(0.6g, 2.0mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中的溶液中添加TFA(3mL)。将混合物在25°C搅拌2小时。将饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液添加至混合物中, 并将混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱: 0至26%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈白色固体的中间体25(360mg, 产率: 96%)。

[0543] 化合物22的制备



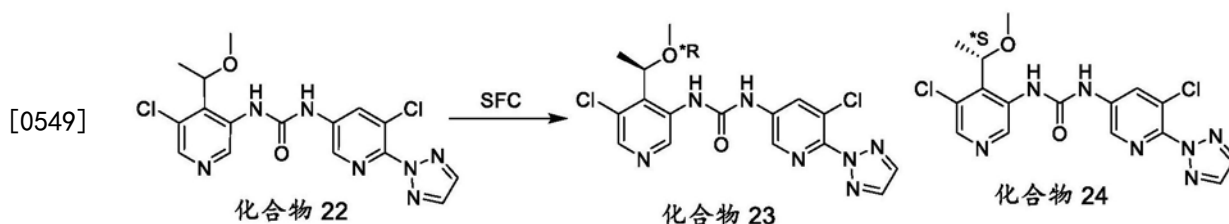
[0544] 在25℃向3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶(CAS 2244109-98-4)(328mg, 1.5mmol)和三乙胺(0.4mL, 3mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加中间体25(100mg, 0.5mmol)在THF(5mL)中的溶液。将反应混合物在40℃搅拌12小时。使混合物冷却至25℃并过滤。将滤液在真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱: Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10um, 条件:A:水(0.04%氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B:MeCN。开始时:A(65%)和B(35%), 结束时:A(35%)和B(65%), 梯度时间:8min; 100%B保持时间:2min; 流速:25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物22(55mg, 产率:25%)。

[0545] 化合物22:

[0546] LC/MS:m/z 408.0[M+H]<sup>+</sup>, rt:4.29min, 纯度:96.4%, 方法:K

[0547] SFC:纯度49.9%/50.1%, rt:5.27min/5.93min, 方法:SFC1

[0548] 化合物23和24的合成



[0550] 通过SFC分离化合物22(300mg, 0.7mmol) [柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm\*30mm, 5μm), 条件:溶剂,A:超临界CO<sub>2</sub>。溶剂,B:EtOH中的0.1%氨水。开始时:A(60%)和B(40%), 结束时:A(60%)和B(40%), 流速(ml/min):50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将混合物冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物23(145mg, 产率:48.3%)和化合物24(144mg, 产率:47.8%)。

[0551] 化合物23:

[0552] LC/MS:m/z 408.1[M+H]<sup>+</sup>, rt:4.37min, 纯度:99.8%, 方法:K。

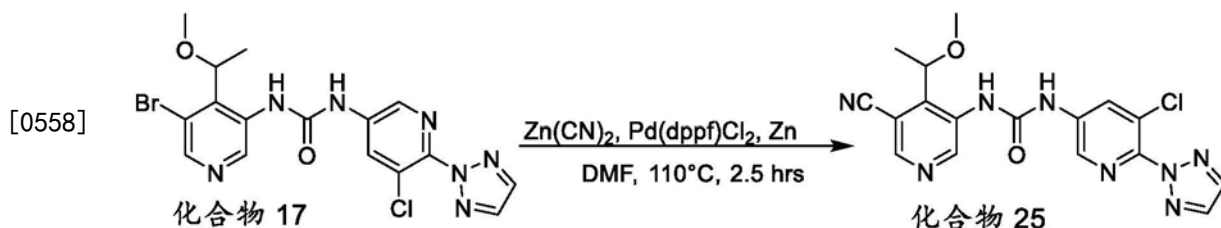
[0553] SFC:纯度100%, rt:5.24min, 方法:SFC1

[0554] 化合物24:

[0555] LC/MS:m/z 408.1[M+H]<sup>+</sup>, rt:4.38min, 纯度:100%, 方法:K

[0556] SFC:纯度100%, rt:5.89min, 方法:SFC1

[0557] 化合物25的合成



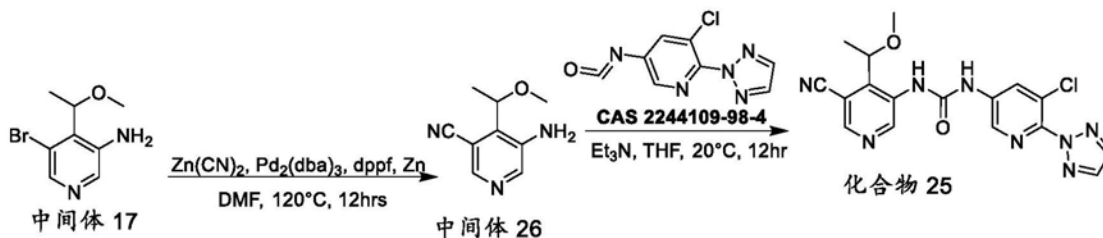
[0559] 最终化合物25的制备

[0560] 在25℃向化合物17(50mg, 0.11mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub>(16mg, 0.14mmol)和Zn(2mg, 0.02mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(12mg, 0.02mmol)。将反应混合物在110℃搅拌2.5小时。使混合物冷却至25℃并过滤。将滤液浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱:Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10um, 条件:A:水(0.04%

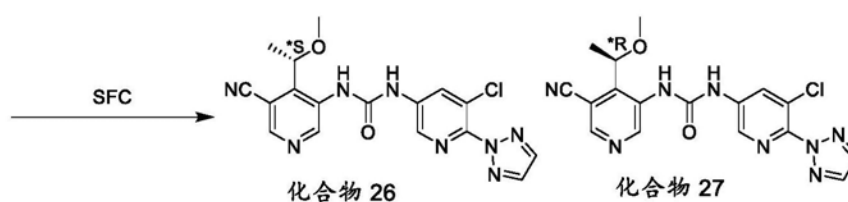
氨水+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B: MeCN。开始时: A (70%) 和 B (30%), 结束时: A (40%) 和 B (60%), 梯度时间: 8min; 100%B 保持时间: 2min; 流速: 25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物 25 (8mg, 产率: 18%)。

[0561] LC/MS: m/z 399.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt: 4.06min, 纯度: 99.8%, 方法: K。

[0562] 化合物 25、26 和 27 的合成



[0563]



[0564] 中间体 26 的制备

[0565] 将中间体 17 (0.8g, 3.5mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0.25g, 2.1mmol) 和  $\text{Zn}$  (68mg, 1.1mmol) 在 DMF (20mL) 中的混合物用  $\text{N}_2$  脱气 10min。然后添加  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (159mg, 0.17mmol) 和 dppf (192mg, 0.35mmol) 并将混合物在 120°C 在  $\text{N}_2$  下搅拌 12 小时。使混合物冷却至 25°C 并过滤。将滤液浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 30% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂至干, 以给出呈白色固体的中间体 26 (0.55g, 产率: 85%)。

[0566] 化合物 25 的制备 (替代程序)

[0567] 在 25°C 向 3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶 (CAS 2244109-98-4) (664mg, 3.0mmol) 和三乙胺 (0.8mL, 6.0mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液中添加中间体 26 (200mg, 1.1mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液。将反应混合物在 40°C 搅拌 12 小时。使混合物达到 25°C 并过滤。将滤液在真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱: Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10um, 条件: A: 水 (0.04% 氨水+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B: MeCN。开始时: A (65%) 和 B (35%), 结束时: A (35%) 和 B (65%), 梯度时间: 8min; 100%B 保持时间: 2min; 流速: 25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物 25 (120mg, 产率: 27.7%)。

[0568] 化合物 26 和 27 的制备

[0569] 通过 SFC 分离化合物 25 (120mg, 0.3mmol) [柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5 $\mu\text{m}$ ), 条件: 溶剂, A: 超临界  $\text{CO}_2$ ; 溶剂, B: EtOH 中的 0.1% 氨水。开始时: A (60%) 和 B (40%), 结束时: A (60%) 和 B (40%), 流速 (ml/min): 50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加 MeCN 和  $\text{H}_2\text{O}$ , 并将混合物冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物 26 (41mg, 产率: 34%) 和化合物 27 (43mg, 产率: 36%)。

[0570] 化合物 26:

[0571]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1.52 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.82 (q, J=6.8Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.24 (s, 1H);

[0572] HPLC/MS:m/z 399.1 [M+H] $^+$ , rt:4.20min, 纯度:98%, 方法:M。

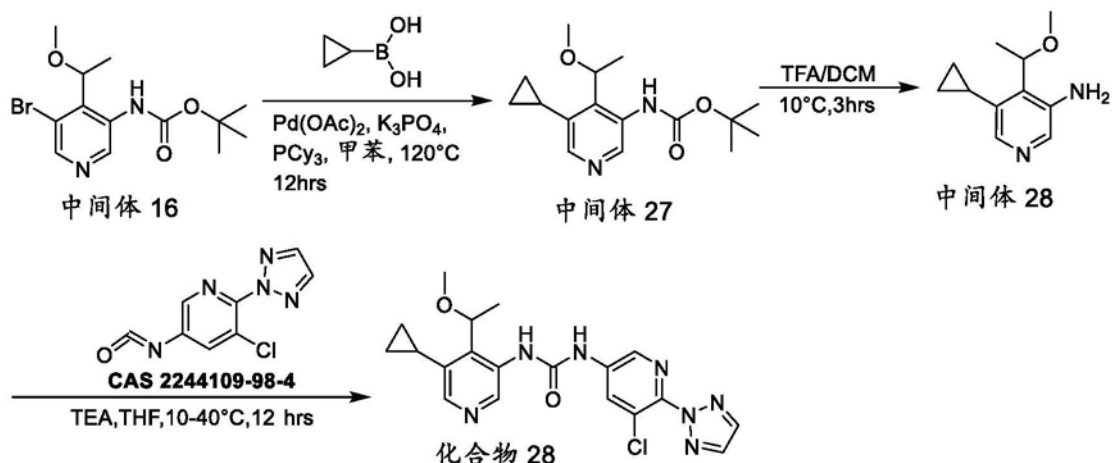
[0573] SFC:纯度99.8%, rt:4.74min, 方法:SFC7

[0574] 化合物27:

[0575] LC/MS:m/z 399.1 [M+H] $^+$ , rt:4.12min, 纯度:100%, 方法:K

[0576] SFC:纯度99.5%, rt:5.30min, 方法:SFC7

[0577] 化合物28的合成



[0578]

[0579] 中间 体 27 的 制 备

[0580] 在 $\text{N}_2$ 下向中间 体 16 (300mg, 0.91mmol)、环丙基硼酸 (156mg, 1.8mmol) 和磷酸钾 (385mg, 1.8mmol) 在甲苯 (2mL) 和 $\text{H}_2\text{O}$  (0.5mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10mg, 0.04mmol) 和三环己基膦 (25mg, 0.09mmol)。将该反应混合物在 $120^\circ\text{C}$ 在 $\text{N}_2$ 下搅拌 12 小时。将混合物冷却至 $25^\circ\text{C}$ 。将混合物用 $\text{EtOAc}$ 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出胶状物。将黄色胶状物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 30%  $\text{EtOAc}$ /石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈浅黄色油状物的中间 体 27 (200mg, 产率: 71.9%)。

[0581] 中间 体 28 的 制 备

[0582] 中间 体 28 通过针对中间 体 17 所述的类似程序制备。将化合物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 40%  $\text{EtOAc}$ /石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色固体的中间 体 28 (111mg, 产率: 88.5%)。

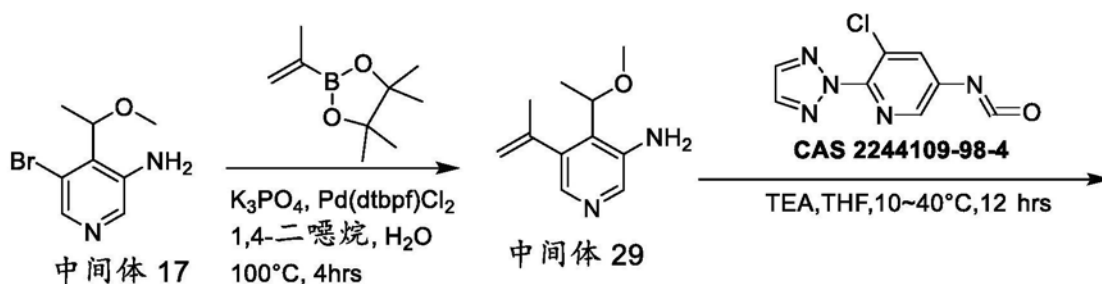
[0583] 化合物 28 的 制 备

[0584] 化合物 28 通过类似于针对化合物 20 描述的的程序来制备。将该化合物通过制备型高效液相色谱法纯化 [柱: Boston Prime C18 150\*30mm 5 $\mu\text{m}$ , 条件: A: 水 (0.05% 氢氧化氨), B:  $\text{MeCN}$ , 开始时: A (70%) 和 B (30%), 结束时: A (40%) 和 B (60%), 梯度时间 9min; 100% B 保持时间 2min; 流速 25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物 28 (75mg, 产率: 27%)。

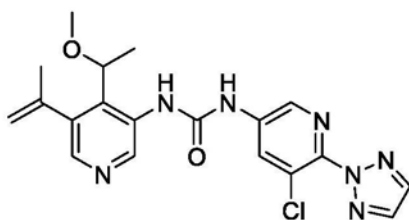
[0585] LC/MS:m/z 414.2 [M+H] $^+$ , rt 3.54min, 纯度 99.3%, 方法 K。

[0586] SFC: 纯度 50.3%/49.7%, rt 4.78min/5.40min。方法: SFC7

## [0587] 化合物29的合成



## [0588]



化合物 29

## [0589] 中间体29的制备

[0590] 将中间体17 (300mg, 1.3mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷CAS 126726-62-3 (250mg, 1.5mmol)、磷酸钾 (547mg, 2.6mmol) 在1,4-二噁烷 (20mL) 和H<sub>2</sub>O (4mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>鼓泡5分钟, 然后用Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> CAS 95408-45-0 (84mg, 0.1mmol) 处理。将混合物用N<sub>2</sub>再鼓泡5分钟, 然后在100°C搅拌4小时。使混合物达到室温并用H<sub>2</sub>O淬灭, 并将混合物用EtOAc萃取两次。将有机层分离, 用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空蒸发, 以给出黄色胶状物。将黄色胶状物通过硅胶快速柱色谱法 (梯度洗脱: 0至41% EtOAc/石油醚) 纯化以给出呈黄色固体的中间体29 (205mg, 产率: 80.9%)。

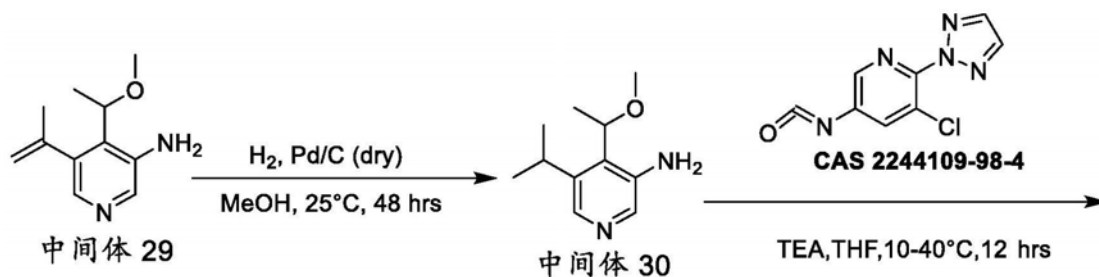
## [0591] 化合物29的制备

[0592] 化合物29通过类似于针对化合物20描述的程序来制备。将该化合物通过制备型高效液相色谱法纯化 [柱: Boston Prime C18 150\*30mm 5μm, 条件: A: 水 (0.05% 氢氧化氨), B: MeCN, 开始时: A (70%) 和 B (30%), 结束时: A (40%) 和 B (60%), 梯度时间 8min; 100% B 保持时间 2min; 流速 25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物29 (83mg, 产率: 19%)。

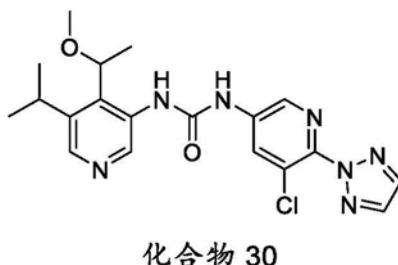
[0593] LC/MS: m/z 414.2 [M+H]<sup>+</sup>, rt 3.74min。纯度 99.8%, 方法 K。

[0594] SFC: 纯度 48.8%; 51.2%, rt 1.84min, 2.12min。方法: SFC9。

## [0595] 化合物30的合成



[0596]



[0597] 中间体30的制备

[0598] 将中间体29 (270mg, 1.38mmol) 在甲醇 (50mL) 中的混合物在25°C (40psi) 用Pd/C (100mg) 作为催化剂进行氢化。将该反应混合物搅拌48小时。吸收H<sub>2</sub> (1当量) 后, 将催化剂过滤出, 并且将滤液进行蒸发。真空浓缩滤液, 得到黄色胶状物。将黄色胶状物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至60% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈浅黄色固体的中间体30 (140mg, 产率: 51.9%)。

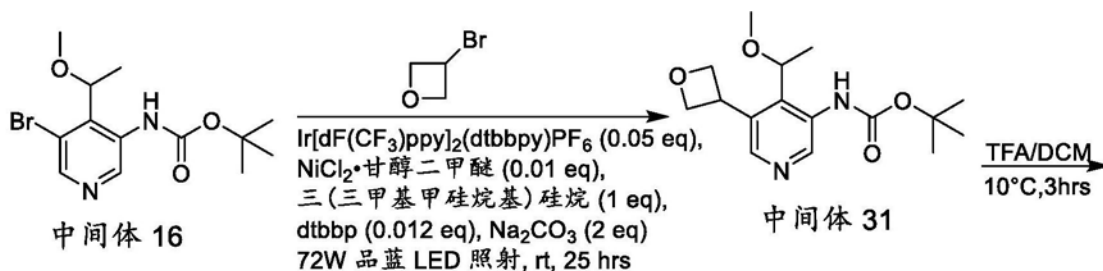
[0599] 化合物30的合成

[0600] 化合物30通过类似于针对化合物20描述的程序来制备。将该化合物通过制备型高效液相色谱法纯化 [柱: Boston Prime C18 150\*30mm 5um, 条件: A: 水 (0.05% 氢氧化氨), B: MeCN, 开始时: A (68%) 和 B (32%), 结束时: A (38%) 和 B (62%), 梯度时间9min; 100%B 保持时间2min; 流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物30 (73.5mg, 产率: 24.0%)。

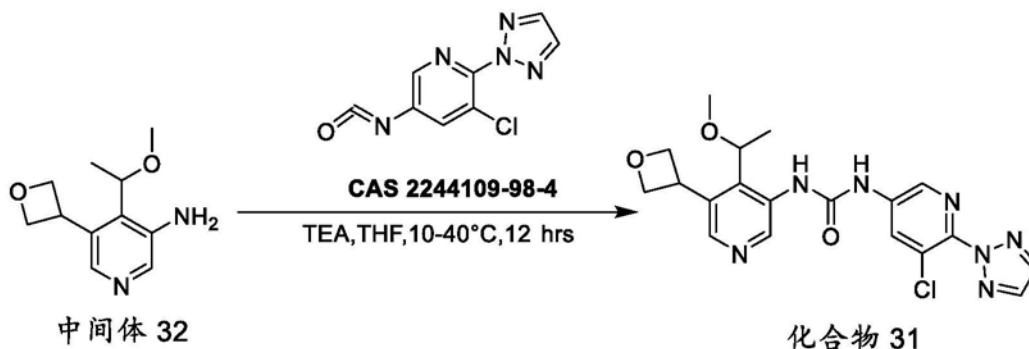
[0601] LC/MS: m/z 416.2 [M+H]<sup>+</sup>, rt 3.63min。纯度97.2%, 方法K

[0602] SFC: 纯度49.3%/50.7%, rt 4.42min/4.71min。方法: SFC7。

[0603] 化合物31的合成



[0604]



[0605] 中间体31的制备

[0606] 向中间体16 (1100mg, 3.3mmol)、3-溴氧杂环丁烷 (478mg, 3.5mmol)、三(三甲基甲硅烷基)硅烷 (826mg, 3.3mmol)、4,4'-二-叔丁基-2,2'-联吡啶 (CAS 72914-19-3) (10.7mg, 0.04mmol) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (704mg, 6.6mmol) 在 DME (3mL) 中的黄色混合物中添加 NiCl<sub>2</sub>·甘醇二甲醚 (7.3mg, 0.03mmol) 和 (Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy))PF<sub>6</sub> (CAS 870987-63-6) (74mg, 0.07mmol)。将混合物用 N<sub>2</sub> 鼓泡, 在 RT 在 N<sub>2</sub> 下在 72W 品蓝 LED 照射下搅拌 25 小时。过滤混合物, 真空蒸发滤液, 以给出黄色油状物。将黄色油状物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 50% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈黄色固体的中间体 31 (380mg, 产率: 32.2%)。

[0607] 中间体32的制备

[0608] 中间体 32 通过类似于针对中间体 17 描述的程序来制备。将化合物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 40% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色固体的中间体 32 (140mg, 产率: 57.6%)。

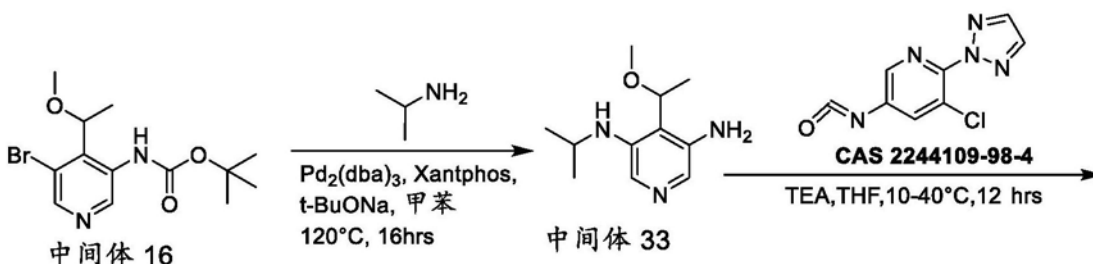
[0609] 化合物31的制备

[0610] 化合物 31 通过类似于针对化合物 20 描述的程序来制备。将该化合物通过制备型高效液相色谱法纯化 [柱: Boston Prime C18 150\*30mm 5um, 条件: A: 水 (0.05% 氢氧化氨), B: MeCN, 开始时: A (77%) 和 B (23%), 结束时: A (62%) 和 B (38%), 梯度时间 9min; 100% B 保持时间 2min; 流速 25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物 31 (44mg, 产率: 38%)。

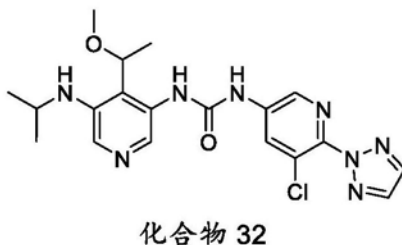
[0611] HPLC/MS: m/z 430.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt 3.81min, 纯度 96.6%, 方法 M。

[0612] SFC: 纯度 49.6%/50.4%, rt 3.03min/3.42min。方法: SFC16

[0613] 化合物32的合成



[0614]



[0615] 中间体33的制备

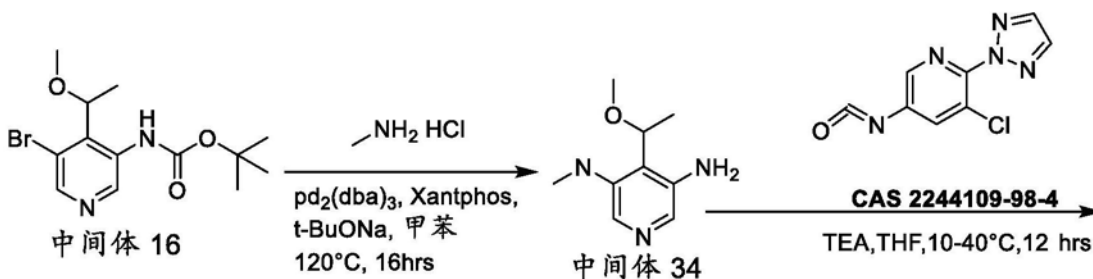
[0616] 将中间体16 (100mg, 0.3mmol)、xantphos (35mg, 0.06mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (28mg, 0.03mmol) 和叔丁醇钠 (87mg, 0.9mmol) 在甲苯 (4mL) 中的混合物用 $\text{N}_2$ 鼓泡1min。然后将甲苯 (1mL) 中的丙-2-胺 (125mg, 2.1mmol) 添加上述混合物中。将所得混合物在 $120^\circ\text{C}$ 在 $\text{N}_2$ 下搅拌16小时。将混合物冷却至 $25^\circ\text{C}$ 。过滤混合物，真空蒸发滤液，以给出黄色胶状物。将黄色胶状物通过制备型TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1$ ) 纯化，以给出呈黄色固体的中间体33 (25mg, 产率: 40%)。

[0617] 化合物32的合成

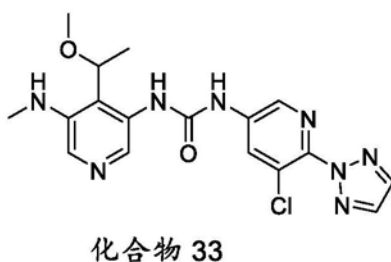
[0618] 化合物32通过类似于针对化合物20描述的程序来制备。将该化合物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:沃特世Xbridge 150\*255um, 条件:A:水 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B:MeCN, 开始时:A (70%) 和B (30%), 结束时:A (52%) 和B (48%), 梯度时间8min; 100%B保持时间2min; 流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物32 (13.5mg, 产率: 14.2%)。

[0619] LC/MS:  $m/z$  431.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  3.78min, 纯度95.2%, 方法:K。

[0620] 化合物33的合成



[0621]



[0622] 中间体34的制备

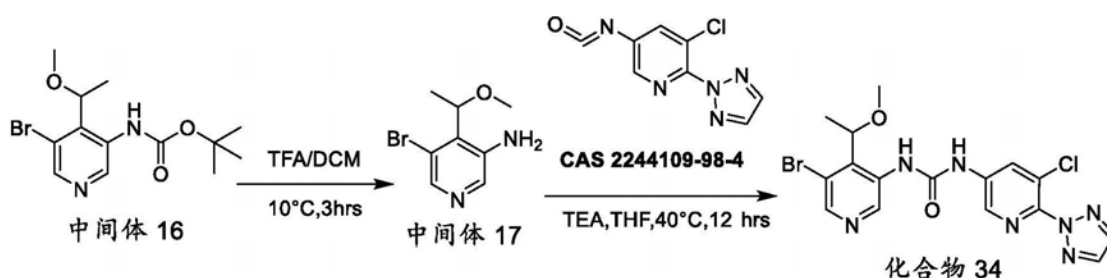
[0623] 中间体34通过类似于针对中间体33描述的程序来制备。将化合物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:在DCM中0至10%MeOH)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈黄色固体的中间体34(270mg,产率:86.1%)。

[0624] 化合物33的合成

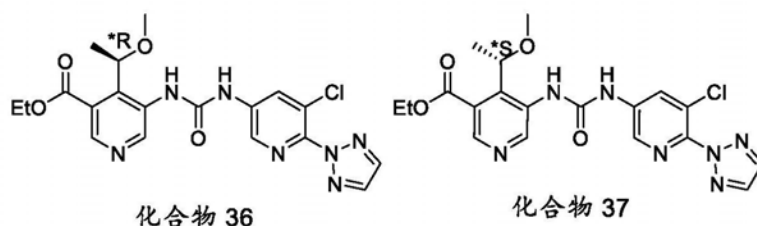
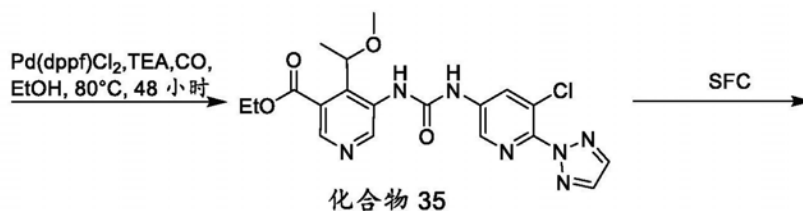
[0625] 化合物33通过类似于针对化合物20描述的程序来制备。反应后,真空蒸发混合物,以给出黄色固体。将黄色固体溶解在MeOH中。将该混合物在20℃搅拌1小时。过滤混合物,真空蒸发滤液,以给出黄色固体。将黄色固体溶解在DMSO和EtOAc中。将该混合物在20℃搅拌1小时。过滤混合物并用EtOAc和MeOH洗涤滤饼。将滤饼溶解在H<sub>2</sub>O和MeOH中。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物33(192mg,产率:36.3%)。

[0626] HPLC/MS:m/z 403.2[M+H]<sup>+</sup>,rt 3.89min,纯度98.9%,方法:M。

[0627] 化合物34、35、36和37的合成



[0628]



[0629] 中间体17的制备

[0630] 在10℃向中间体16(5.9g,17.8mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)中的溶液中添加TFA(40mL)。将混合物在10℃搅拌3小时。将混合物用饱和溶液NaHCO<sub>3</sub>水溶液处理并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至25%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈黄色固体的中间体17(3.4g,产率:81%)。

[0631] 化合物34的制备

[0632] 向3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶CAS2244109-98-4(2.3g,10.3mmol)和三乙胺(2.8mL,20.6mmol)在THF(80mL)中的溶液中添加中间体17(1g,4.3mmol)。将混合物在40℃搅拌12小时。将混合物在真空浓缩以给出粗产物。将粗产物用



MeOH/EtOAc洗涤,将滤饼干燥,以给出呈白色固体的化合物34 (1.2g,产率:62%)。

[0633] 化合物35的制备

[0634] 将化合物34 (100mg, 0.2mmol) 和TEA (154 $\mu$ L, 1.1mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液在CO气氛下在80 $^{\circ}$ C 50psi用Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>作为催化剂处理48小时。过滤混合物,真空浓缩滤液,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至50%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈黄色固体的化合物35 (85mg,产率:86%)。

[0635] LC/MS:m/z 446.0[M+H]<sup>+</sup>,rt 1.68min,纯度94.2%,方法C

[0636] 化合物36和37的制备

[0637] 通过SFC分离化合物35 (85mg, 0.19mmol) 。[柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m), 条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>, 溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水,开始时:A (60%) 和B (40%), 结束时:A (60%) 和B (40%), 流速 (ml/min) 50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物36 (8.1mg,产率:7.9%) 和呈白色固体化合物37 (7.6mg,产率:7.5%)。

[0638] 化合物36:

[0639] LC/MS:m/z 446.2[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.315min.纯度96.5%,方法K

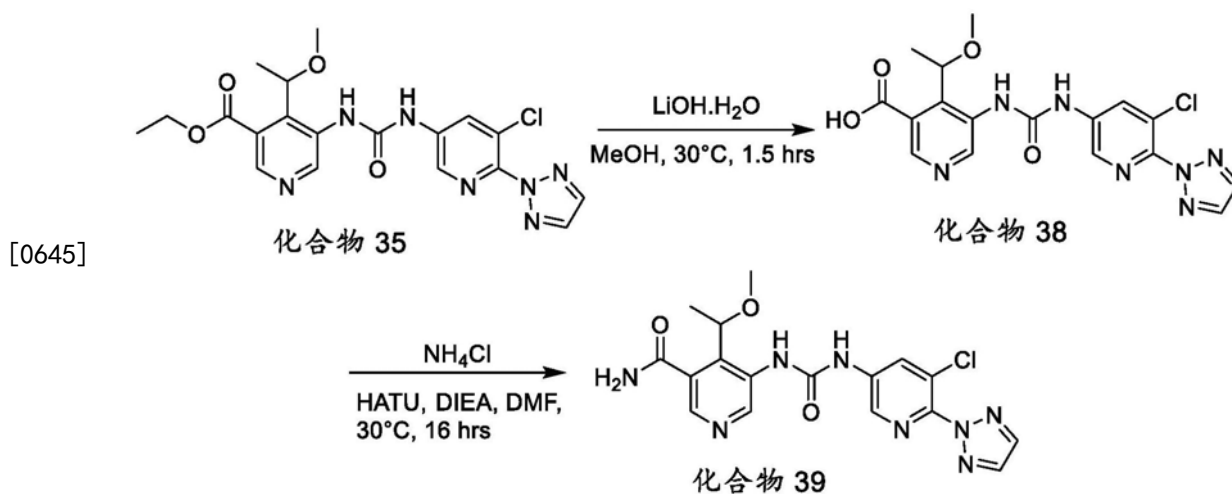
[0640] SFC:纯度97.7%,rt 4.019min.方法:SFC17

[0641] 化合物37:

[0642] HPLC/MS:m/z 446.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.404min.纯度97.7%,方法M

[0643] SFC:纯度95.8%,rt 4.471min.方法:SFC17

[0644] 化合物38和39的合成



[0646] 化合物38的制备

[0647] 向化合物35 (160mg, 0.4mmol) 的甲醇 (5mL) 中的溶液中添加LiOH.H<sub>2</sub>O (1.8mL, 3.7mmol, 2M)。将混合物在30 $^{\circ}$ C搅拌1.5小时。将混合物冷却至25 $^{\circ}$ C。将混合物用HCl (1N) 调节至pH=6。将混合物用MeOH/DCM (v/v=1/3) (20mL x 5) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液真空浓缩,得到呈黄色固体的化合物38。(160mg,产率:99.6%)呈黄色固体。

[0648] LC/MS:m/z 418.0[M+H]<sup>+</sup>,rt 1.41min,纯度96.4%,方法C。

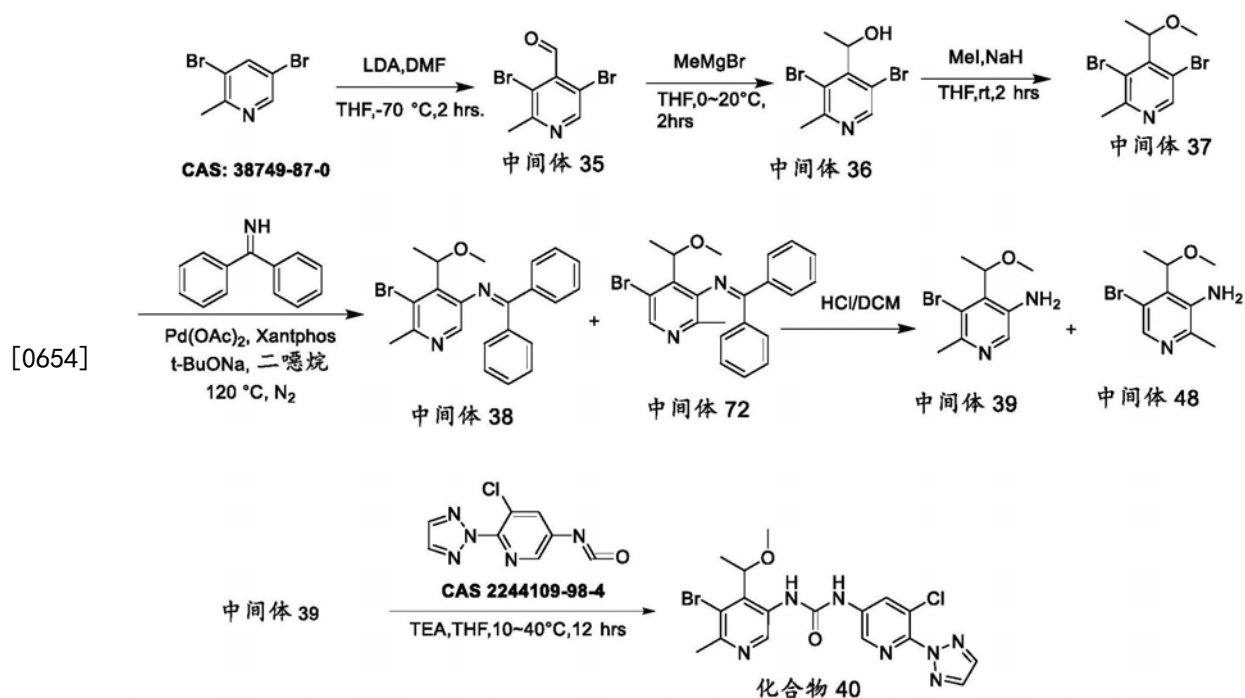
[0649] 化合物39的制备

[0650] 将化合物38 (160mg, 0.4mmol)、HATU (210mg, 0.5mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (191mg, 1.5mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物在30℃搅拌10分钟。将NH<sub>4</sub>Cl (30mg, 0.5mmol) 添加至混合物中并在30℃搅拌16小时。过滤混合物, 真空蒸发滤液, 以给出黄色胶状物。将黄色胶状物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Xtimate C18 10μ250mm\*50mm, 条件:A:水 (0.05%氢氧化氨), B:MeCN, 开始时:A (80%) 和B (20%), 结束时:A (60%) 和B (40%), 梯度时间9min; 100%B保持时间2min; 流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物39 (56mg, 产率:345%)。

[0651] HPLC/MS:m/z 417.1[M+H]<sup>+</sup>, rt 3.47min, 纯度95.2%, 方法M。

[0652] SFC: 纯度50.1%/49.9%, rt 4.82min/5.03, 方法:SFC1

[0653] 化合物40的合成



[0655] 中间体35的制备

[0656] 将3,5-二溴-2-甲基吡啶 (15g, 60mmol) 溶解在THF (300mL) 中并将混合物冷却至-70℃, 添加LDA (在THF和庚烷中2M, 35.9mL, 71.8mmol)。将反应混合物在-70℃搅拌1小时。向混合物中添加DMF (6.9mL, 90mmol) 并将混合物在-70℃搅拌1小时。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液在-20℃至-70°之间的温度淬灭, 然后添加H<sub>2</sub>O并升温至室温。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩, 得到呈黄色固体的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至7%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈浅黄色固体的中间体35 (9.5g, 产率: 57%)。

[0657] 中间体36的制备

[0658] 在0℃向中间体35 (16g, 57mmol) 在THF (400mL) 中的溶液中添加甲基溴化镁 (在THF中3M, 28.7mL, 86mmol)。使混合物升温至20℃并在20℃搅拌1小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至15% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈浅黄色固体的中间体36 (15g, 产

率:89%)。

[0659] 中间体37的制备

[0660] 向中间体36 (15g, 50mmol) 在THF (200mL) 中的溶液中添加NaH (在矿物油中60%, 3g, 75mmol), 在0℃置10min。在0℃添加CH<sub>3</sub>I (26g, 184mmol)。使混合物升温至rt并在rt搅拌2小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭, 并且将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至4% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂至干, 以给出呈白色固体的中间体37 (14g, 产率: 90%)。

[0661] 中间体38和中间体72的制备

[0662] 将中间体37 (6.0g, 19mmol)、二苯甲胺 (5.3g, 29mmol) 和t-BuONa (2.8g, 29mmol) 在二噁烷 (120mL) 中的混合物并用N<sub>2</sub>吹扫10min。添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.44g, 1.9mmol) 和xantphos (2.2g, 3.9mmol)。将反应混合物在120℃搅拌16小时。使反应达到25℃并过滤。将残余物用EtOAc (400mL) 洗涤。真空浓缩滤液, 得到呈黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至10% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色油状物的中间体38和中间体72的混合物 (5.2g, 纯度: 73%)。

[0663] 中间体39和中间体48的制备

[0664] 将中间体38和72 (5.2g, 73%纯度) 的混合物溶解在DCM (50mL) 中。添加HCl水溶液 (4mL, 12M) 并将混合物在40℃搅拌18小时。将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>调节至pH=8并用EtOAc (100mL\*3) 萃取。将合并的有机层分离, 用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空蒸发滤液, 以给出黄色油状物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至30% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色固体的中间体39 (1.1g) 和中间体48 (800mg)。

[0665] 制备中间体38的替代程序

[0666] 将中间体37 (10g, 32.4mmol)、二苯基甲胺 (6.5g, 35.6mmol) 和t-BuONa (3.1g, 32.4mmol) 在甲苯 (200mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫10min。添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.5g, 1.6mmol) 和BINAP (3.0g, 4.8mmol)。将反应混合物在120℃搅拌16小时。使反应达到25℃并过滤。将残余物用EtOAc (500mL) 洗涤。真空浓缩滤液, 得到呈黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至12% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色油状物的粗中间体38 (20g, 纯度: 39%)。

[0667] 制备中间体的替代程序39

[0668] 将粗中间体38 (通过制备中间体38的替代程序获得) (20g, 39%纯度) 溶解在DCM (60mL) 中。添加HCl水溶液 (10mL, 2M) 并将混合物在40℃搅拌5小时。将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>调节至pH=8并用EtOAc (100mL\*3) 萃取。将合并的有机层分离, 用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空蒸发滤液, 以给出黄色油状物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至30% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色固体的中间体39 (4g产率: 两步产率为50.4%)。

[0669] 化合物40的合成

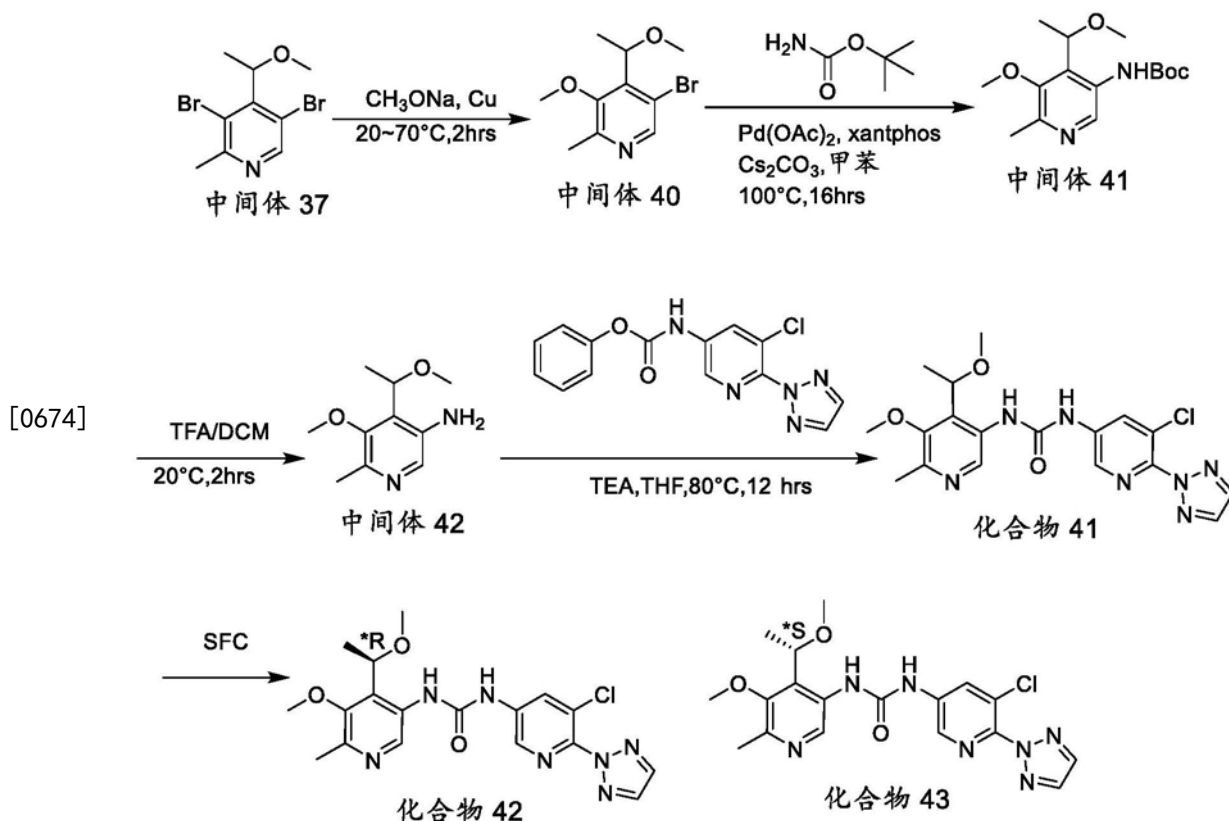
[0670] 化合物40通过类似于针对化合物20描述的程序来制备。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化 [柱: Xtimate C18 10μ250mm\*50mm, 条件: A: 水 (0.04% 氨水+10mM

$\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B: MeCN, 开始时: A (50%) 和 B (50%), 结束时: A (20%) 和 B (80%), 梯度时间 8min; 100%B 保持时间 0min; 流速 25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物 40 (6mg, 产率: 8.4%)。

[0671] HPLC/MS: m/z 466  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt 4.716min。纯度 98.7%, 方法 M

[0672] SFC: 纯度 53.1%; 46.9%, rt 5.535min, 6.995min。方法: SFC1

[0673] 化合物 41、42 和 43 的合成



[0675] 中间体 40 的制备

[0676] 在 20°C 向中间体 37 (1g, 3mmol) 在 DMF (10mL) 中的混合物中添加  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (810mg, 15mmol) 和 Cu 粉末 (20mg, 0.3mmol)。将混合物在 70°C 搅拌 2 小时。将盐水添加至混合物中, 并且将混合物用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 5% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈无色油状物的中间体 40 (520mg, 产率: 53.3%)。

[0677] 中间体 41 的制备

[0678] 将由中间体 40 (240mg, 0.9mmol)、叔-丁基氨基甲酸酯 (162mg, 1.4mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.2g, 3.7mmol) 在甲苯 (6mL) 中组成的混合物用  $\text{N}_2$  脱气 10min。然后添加  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (31mg, 0.14mmol)、xantphos (53mg, 0.1mmol), 并将混合物在 100°C 在  $\text{N}_2$  下搅拌 16 小时。过滤混合物, 浓缩滤液, 得到黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 10% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂至干, 以给出呈白色固体的中间体 41 (140mg, 产率: 48%)。

[0679] 中间体 42 的制备

[0680] 在20℃向中间体41 (280mg, 0.9mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中的溶液中添加TFA (2mL)。将混合物在20℃搅拌2小时。将混合物用饱和溶液NaHCO<sub>3</sub>水溶液处理并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱: 0至30% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈白色固体的中间体42 (130mg, 产率: 70.1%)。

[0681] 化合物41的制备

[0682] 在20℃向中间体42 (110mg, 0.6mmol) 和N-[5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-吡啶基]-氨基甲酸苯基酯 (CAS 2178988-79-7) (226mg, 0.7mmol) 在THF (8mL) 中的溶液中添加TEA (233uL, 1.68mmol)。将反应混合物在80℃搅拌12小时。使混合物冷却室温并真空浓缩, 以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱: Phenomenex Gemini150\*25mm\*10um, 条件: A: 水 (0.04% 氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: MeCN, 开始时: A (65%) 和B (35%), 结束时: A (35%) 和B (65%), 梯度时间8min; 100%B保持时间8min; 流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物41 (150mg, 产率: 64%)。

[0683] 化合物42和43的制备

[0684] 通过SFC分离化合物41 (150mg, 0.36mmol) [柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5μm), 条件: 溶剂A: 超临界CO<sub>2</sub>, 溶剂B: 在EtOH中的0.1% 氨水, 开始时: A (55%) 和B (45%), 结束时: A (55%) 和B (45%), 流速 (ml/min) 70]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物42 (71mg, 产率: 48%) 和呈白色固体化合物43 (71mg, 产率: 48%)。

[0685] 化合物42:

[0686] LC/MS: m/z 418.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt 3.470min. 纯度100%, 方法K

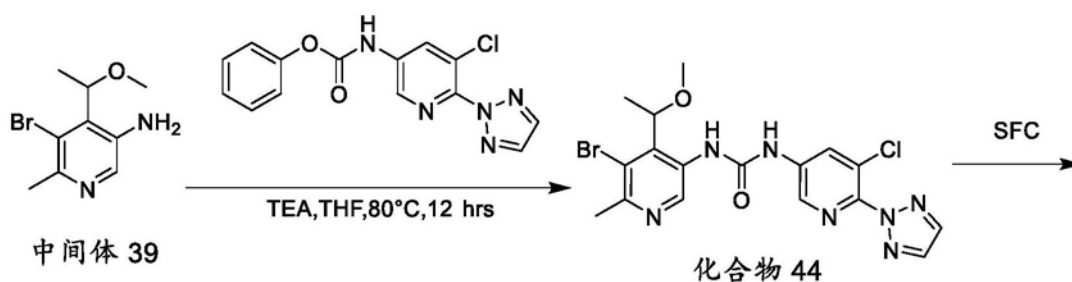
[0687] SFC: 纯度100%, rt 5.66min. 方法: SFC1

[0688] 化合物43:

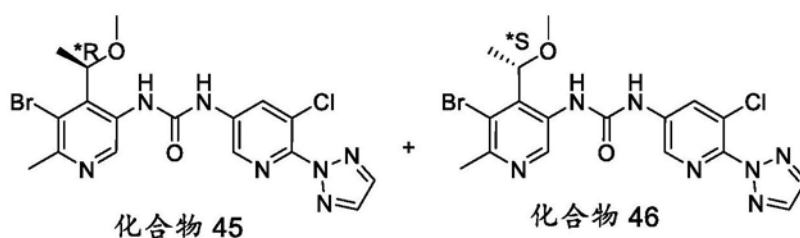
[0689] LC/MS: m/z 418.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt 3.47min. 纯度100%, 方法K

[0690] SFC: 纯度100%, rt 6.76min. 方法: SFC1

[0691] 化合物44、45和46的合成



[0692]



[0693] 化合物44的制备

[0694] 通过类似于针对化合物41所述的程序,从中间体39和N-[5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-吡啶基]-氨基甲酸苯基酯(CAS2178988-79-7)开始制备化合物44。将反应混合物真空浓缩,得到呈白色固体的粗产物。将MeOH(100mL)添加至混合物中并在70℃搅拌1小时。过滤并真空浓缩滤液,得到呈黄色油状物的粗化合物44。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Boston Prime C18 150\*30mm 5um,条件:A:水(0.04%氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),B:MeCN,开始时:A(55%) 和B(45%),结束时:A(25%) 和B(75%),梯度时间8min;100%B保持时间2min;流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物44(460mg,产率:48%)。

[0695] LC/MS:m/z 466.1/468.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 1.015min,纯度99.4%,方法G。

[0696] 化合物45和46的制备

[0697] 通过SFC分离化合物44(500mg,1.07mmol)[柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm\*30mm,10μm),条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>,溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水,开始时:A(55%) 和B(45%),结束时:A(55%) 和B(45%),流速(ml/min)70]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物45(235mg,产率:47.5%) 和呈白色固体化合物46(235.8mg,产率:47.7%)。

[0698] 化合物45:

[0699] LC/MS:m/z 466.1/468.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.338min。纯度99.8%,方法K;

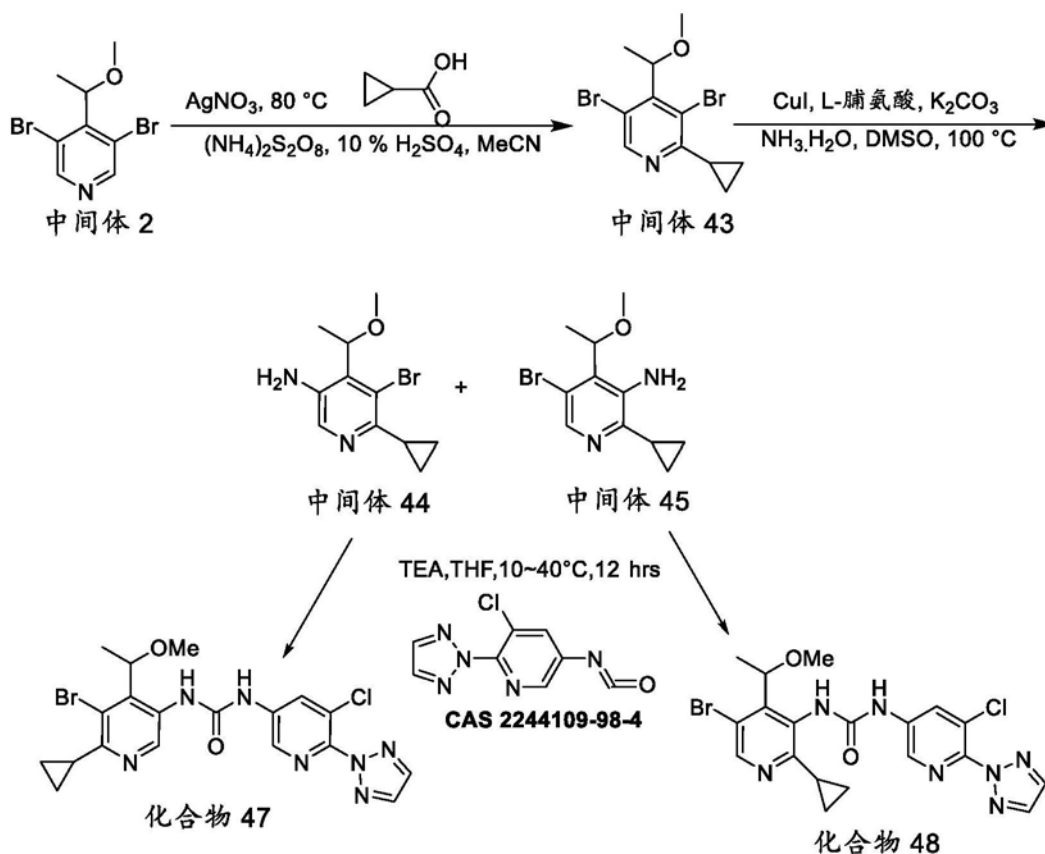
[0700] SFC:纯度100%,rt 1.880min。方法:SFC14。

[0701] 化合物46:

[0702] LC/MS:m/z 466.1/468.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.326min。纯度100%,方法K;

[0703] SFC:纯度100%,rt 2.347min。方法:SFC14。

[0704] 化合物47和48的合成



[0705]

[0706] 中间体43的制备

[0707] 将 $\text{AgNO}_3$  (3g, 18mmol) 和环丙烷羧酸 (4.6g, 54mmol) 添加至中间体2 (5.4g, 18mmol) 在MeCN (90mL) 和10% $\text{H}_2\text{SO}_4$  (90mL) 的混合物中的溶液中。将反应混合物加热至70°C至80°C之间的温度。将 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  (12.3g, 54mmol) 在 $\text{H}_2\text{O}$  (150mL) 中的新鲜制备溶液缓慢添加至混合物中。将反应混合物在80°C搅拌4小时。使混合物达到25°C, 并使用 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 将pH值调节至10。将混合物用EtOAc萃取三次。将合并的有机层分离, 用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发滤液, 以给出黄色油状物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至5% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出粗品 (2g, 60%纯度), 将其通过制备型高效液相色谱法纯化 [柱: Phenomenex Synergi Max-RP 250\*50mm\*10um, 条件: A: 水 (0.225%FA), B: MeCN, 开始时: A (70%) 和B (30%), 结束时: A (15%) 和B (85%), 梯度时间 24min; 100%B保持时间8min; 流速100ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈无色油状物的中间体43 (600mg, 产率: 7.5%)。

[0708] 中间体44和45的制备

[0709] 将中间体43 (500mg, 1.5mmol)、CuI (57mg, 0.3mmol)、L-脯氨酸 (69mg, 0.6mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (311mg, 2.25mmol)、 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  (8mL) 在DMSO (5mL) 中的溶液用 $\text{N}_2$ 吹扫。将混合物在100°C搅拌4小时。添加 $\text{H}_2\text{O}$ , 并且将混合物用EtOAc萃取三次。将合并的有机层分离, 用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发滤液, 以给出黄色油状物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至15% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈白色固体的中间体44 (30mg, 产率: 6%) 和呈黄色油状物的中间体45 (60mg, 产率: 12%)。

[0710] 化合物47的合成

[0711] 通过类似于针对化合物20所述的程序, 使用中间体44和3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-

1,2,3-三唑-2-基)-吡啶 (CAS 2244109-98-4) 制备化合物47。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Xtimate C18 10 $\mu$ 250mm\*50mm, 条件:A:水(0.04%氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B:MeCN, 开始时:A(50%) 和B(50%), 结束时:A(20%) 和B(80%), 梯度时间8min; 100%B保持时间0min; 流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物47(6mg, 产率:13%)。

[0712] LC/MS:m/z 492[M+H]<sup>+</sup>, rt 5.138min。纯度99.8%, 方法K

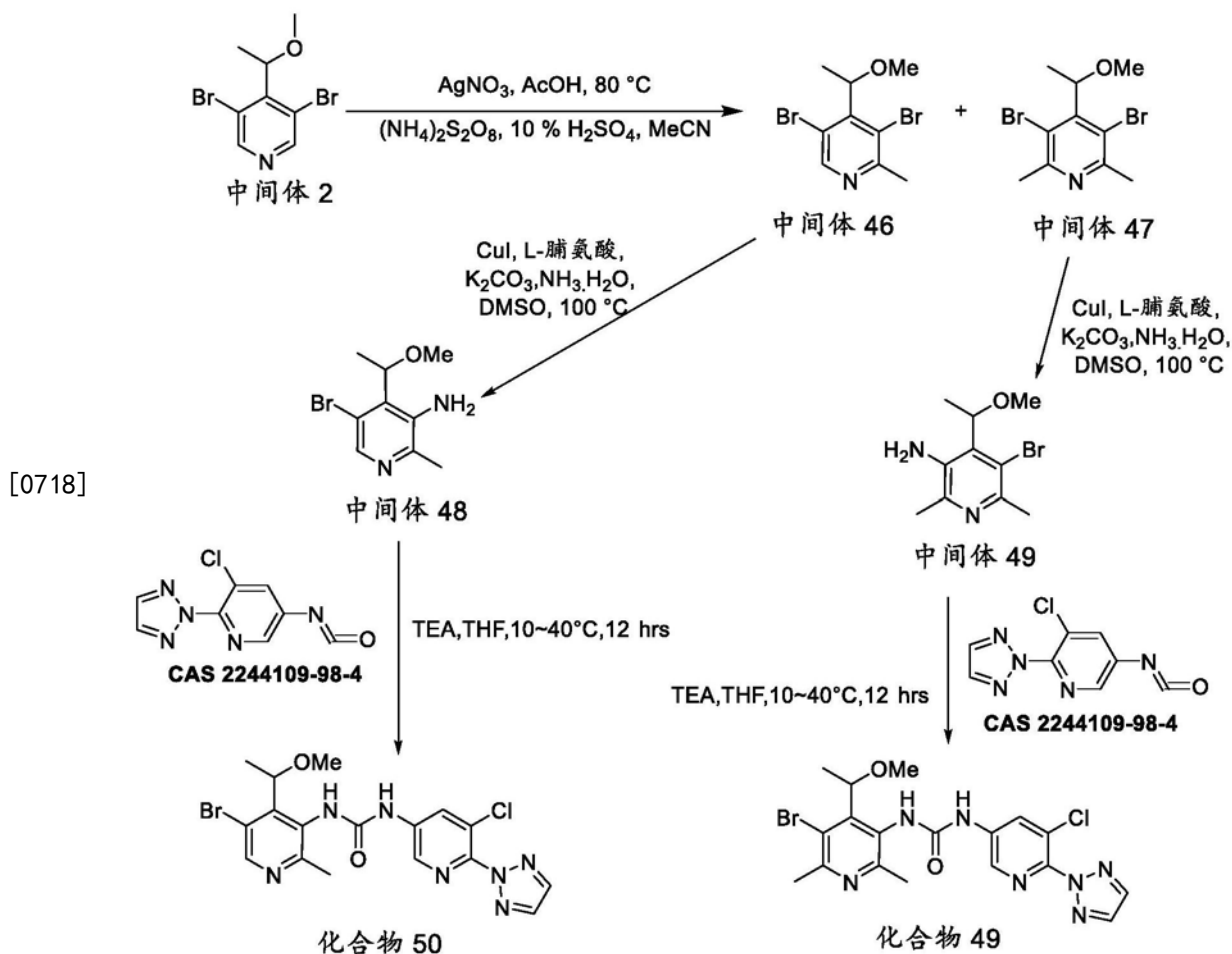
[0713] SFC:纯度50.7%;49.3%, rt 4.758min, 5.371min。方法:SFC1化合物48的合成

[0714] 通过类似于针对化合物20所述的程序, 使用中间体45和3-氯-5-异氰酸基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶 (CAS 2244109-98-4) 制备化合物48。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Boston Prime C18 150\*30mm 5 $\mu$ m, 条件:A:水(0.04%氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B:MeCN, 开始时:A(50%) 和B(50%), 结束时:A(20%) 和B(80%), 梯度时间8min; 100%B保持时间0min; 流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物48(3mg, 产率:5%)。

[0715] LC/MS:m/z 492[M+H]<sup>+</sup>, rt 4.772min。纯度98.9%, 方法K

[0716] SFC:纯度47.9%;52.1%, rt 3.945min, 4.493min。方法:SFC1。

[0717] 化合物49和50的合成



[0719] 中间体46和47的制备

[0720] 中间体46和47通过类似于针对中间体43所述的程序制备。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至5%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出粗



产物,将其通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Phenomenex Synergi Max-RP 250\*50mm\*10um,条件:A:水(0.225%FA),B:MeCN,开始时:A(80%)和B(20%),结束时:A(25%)和B(75%),梯度时间24min;100%B保持时间3min;流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥至干,以给出中间体47(150mg,产率:2%)和中间体46(650mg,产率:8%),呈黄色固体。

[0721] 中间体49的制备

[0722] 中间体49通过类似于针对中间体45描述的程序来制备。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至15%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈白色固体的中间体49(20mg,25%)。

[0723] 化合物49的合成

[0724] 化合物49通过类似于针对化合物20描述的程序来制备。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Boston Prime C18 150\*30mm 5um,条件:A:水(0.04%氨水+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ),B:MeCN,开始时:A(55%)和B(45%),结束时:A(25%)和B(75%),梯度时间8min;100%B保持时间2min;流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物49(4mg,产率:7%)。

[0725] LC/MS:m/z 480.0/482.0[M+H]<sup>+</sup>,rt 3.911min。纯度99.8%,方法K

[0726] SFC:纯度51.7%;48.3%,rt 4.483min,4.944min。方法:SFC1

[0727] 中间体48的制备

[0728] 中间体48通过类似于针对中间体45描述的程序来制备;或如制备化合物40的实验程序中描述来制备。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至15%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈黄色固体的中间体48(40mg,产率:8%)。

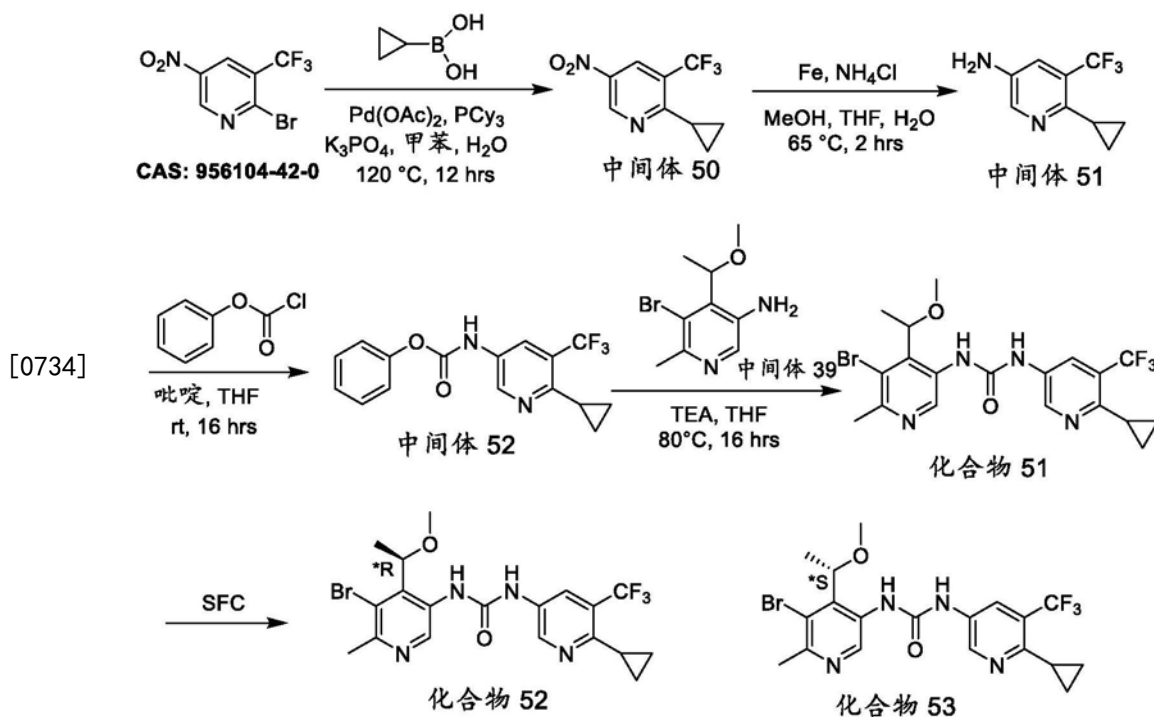
[0729] 化合物50的制备

[0730] 化合物50通过类似于针对化合物20描述的程序从中间体48开始制备。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Xtimate C1810μ250mm\*50mm,条件:A:水(0.04%氨水+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ),B:MeCN,开始时:A(60%)和B(40%),结束时:A(30%)和B(70%),梯度时间8min;100%B保持时间0min;流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物50(4mg,产率:5%)。

[0731] LC/MS:m/z 466[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.255min。纯度97.3%,方法K

[0732] SFC:纯度52.9%;47.1%,rt 6.058min,7.033min。方法:SFC13

[0733] 化合物51、52和53的合成



[0735] 中间体50的制备

[0736] 将2-溴-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 (20g, 74mmol) 和环丙基硼酸 (13g, 148mmol) 溶解在甲苯 (160mL) 和 H<sub>2</sub>O (40mL) 的溶剂混合物中, 然后在 N<sub>2</sub> 下添加 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (31g, 148mmol)、PCy<sub>3</sub> (3g, 11mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (1g, 5mmol)。在 N<sub>2</sub> 下, 将反应在 120 °C 搅拌 12 小时。将溶液冷却至室温后, 过滤混合物, 并且将残余物用 200mL 乙酸乙酯洗涤两次。将有机层用盐水洗涤并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 10% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈黄色固体的中间体 50 (13g, 产率: 76%)。

[0737] 中间体51的制备

[0738] 在室温将 NH<sub>4</sub>Cl (15g, 280mmol) 添加到中间体 50 (13g, 56mmol) 在 MeOH (40mL)、THF (80mL) 和 H<sub>2</sub>O (20mL) 中的溶液中。缓慢添加铁粉 (16g, 280mmol)。在 65 °C 将反应物搅拌 2 小时。使混合物冷却至 25 °C, 然后过滤。将残余物用 300mL 乙酸乙酯洗涤两次。将有机层用盐水洗涤并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 30% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈黄色固体的中间体 51 (10.5g, 产率: 89%)。

[0739] 中间体52的制备

[0740] 在室温向中间体 51 (2g, 10mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液中添加吡啶 (1.2mL, 14.8mmol)。缓慢添加氯甲酸苯酯 (2g, 13mmol)。将反应在室温搅拌 16 小时。将混合物用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液淬灭, 并且将混合物用 EtOAc (100mL) 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 30% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈白色固体的中间体 52 (3g, 产率: 75%)。

[0741] 化合物51的制备

[0742] 在 25 °C 向中间体 52 (657mg, 1.6mmol) 和中间体 39 (200mg, 0.8mmol) 在 THF (5mL) 中

的溶液中添加TEA (340 $\mu$ L, 2.5mmol)。将反应混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌16小时。使混合物达到室温并真空浓缩,以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Xtimate C18 10 $\mu$ 250mm\*50mm,条件:A:水(0.04%氨水+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ),B:MeCN,开始时:A(40%)和B(60%),结束时:A(10%)和B(90%),梯度时间8min;100%B保持时间2min;流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物51(240mg,产率:57.3%)。

[0743] LC/MS:m/z 473.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 2.37min,纯度92.2%,方法:D

[0744] 化合物52和53的制备

[0745] 通过SFC分离化合物51(240mg,0.43mmol)[柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm\*30mm,5 $\mu$ m),条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>,溶剂B:在MeOH中的0.1%氨水,开始时:A(70%)和B(30%),结束时:A(70%)和B(30%),流速(ml/min)50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物52(105mg,产率:46.8%)和呈白色固体化合物53(110mg,产率:49.7%)。

[0746] 化合物52:

[0747] LC/MS:m/z 473.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 5.15min.纯度98.7%,方法:K

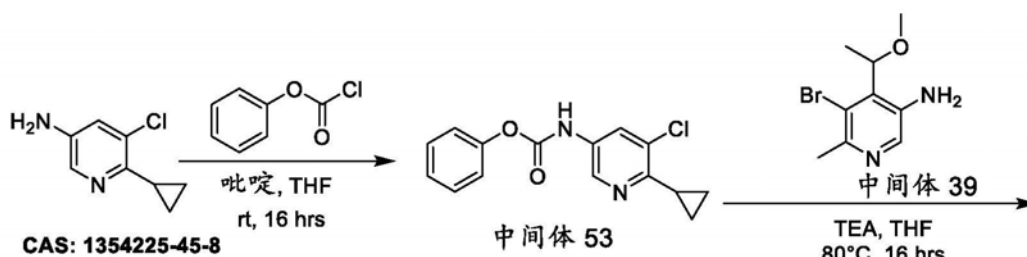
[0748] SFC:纯度100%,rt 3.98min.方法:SFC11

[0749] 化合物53:

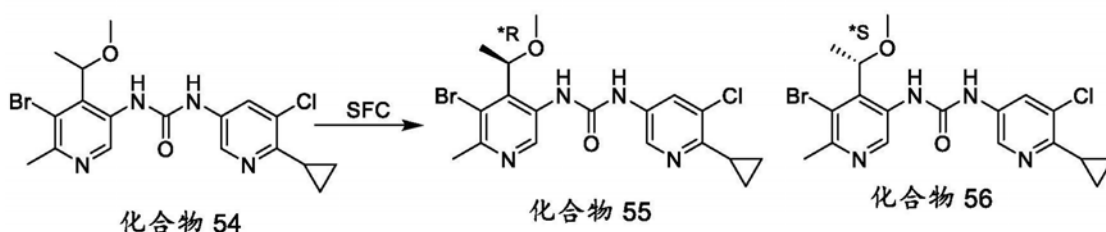
[0750] LC/MS:m/z 473.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 5.15min.纯度99.9%,方法:K

[0751] SFC:纯度99.7%,rt 4.56min.方法:SFC11

[0752] 化合物54、55和56的合成



[0753]



[0754] 中间体53的制备

[0755] 在室温向5-氯-6-环丙基-3-吡啶胺(500mg,2.8mmol)在THF(10mL)中溶液中添加吡啶(0.4mL,4.3mmol)。缓慢添加氯甲酸苯酯(0.5mL,3.7mmol)。将反应在室温搅拌16小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至33%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以得到呈白色固体

的中间体53 (755mg, 产率: 93%)。

[0756] 化合物54的制备

[0757] 在25°C向中间体53 (353mg, 1.2mmol) 和中间体39 (200mg, 0.8mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加三乙胺 (340uL, 2.5mmol)。将反应混合物在80°C搅拌16小时。使混合物冷却室温并真空浓缩, 以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化 [柱: Xtimate C18 10μ250mm\*50mm, 条件: A: 水 (0.04% 氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: MeCN, 开始时: A (40%) 和B (60%), 结束时: A (10%) 和B (90%), 梯度时间8min; 100%B保持时间2min; 流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物54 (186mg, 产率: 51.8%)。

[0758] LC/MS: m/z 439.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt: 2.30min, 纯度: 100%, 方法: B

[0759] 化合物55和56的制备

[0760] 通过SFC分离化合物54 (186mg, 0.42mmol) [柱: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm\*30mm, 5μm)。条件: 溶剂A: 超临界CO<sub>2</sub>, 溶剂B: 在MeOH中的0.1% 氨水。开始时: A (60%) 和B (40%), 结束时: A (60%) 和B (40%), 流速 (ml/min) 50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物55 (79mg, 产率: 42%) 和呈白色固体化合物56 (90mg, 产率: 48%)。

[0761] 化合物55:

[0762] LC/MS: m/z 439.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt: 4.85min。纯度: 99.3%, 方法: K

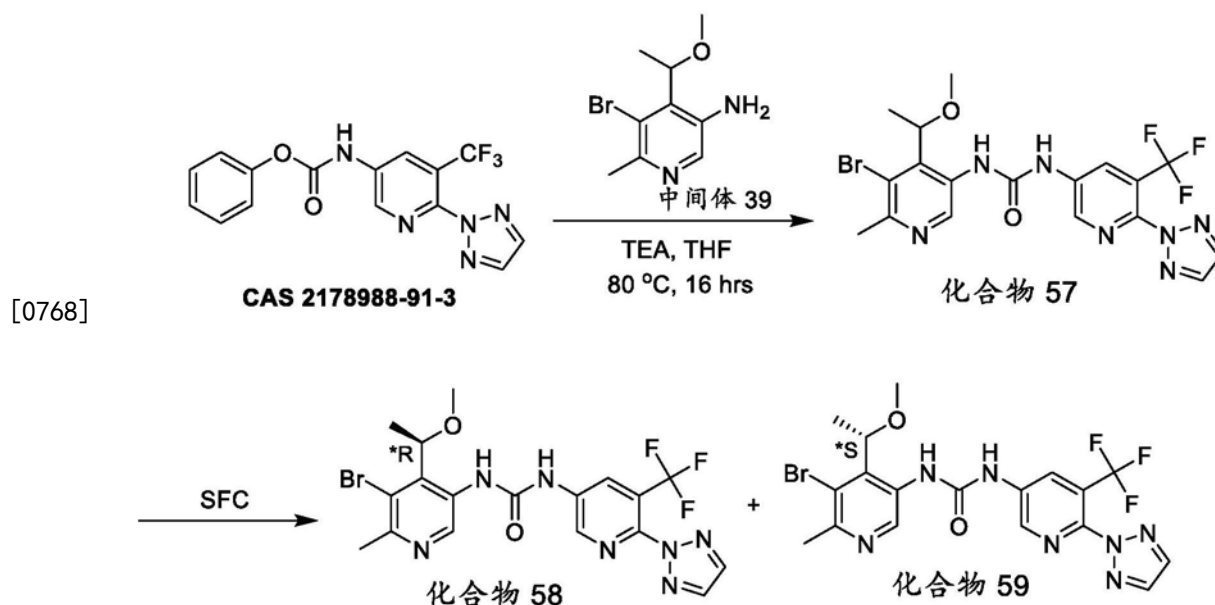
[0763] SFC: 纯度100%, rt: 5.01min。方法: SFC12

[0764] 化合物56:

[0765] LC/MS: m/z 439.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt 4.84min。纯度99%, 方法: K

[0766] SFC: 纯度98.9%, rt: 5.57min。方法: SFC12

[0767] 化合物57、58和59的合成



[0769] 化合物57的制备

[0770] 在25°C向N-[6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-氨基甲酸苯基酯 (CAS 2178988-91-3) (427mg, 1.2mmol) 和中间体39 (200mg, 0.8mmol) 在THF (5mL) 中的溶

液中添加TEA (0.34mL, 2.5mmol)。将反应混合物在80°C搅拌16小时。使混合物达到室温并真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Xtimate C18 10 $\mu$  250mm\*50mm, 条件:A:水 (0.04%氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B:MeCN, 开始时:A (48%) 和B (52%), 在结束时:A (18%) 和B (82%), 梯度时间8min; 100%B保持时间1min; 流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物57 (240mg, 产率:58%)。

[0771] LC/MS:m/z 500 [M+H]<sup>+</sup>, rt 2.08min, 纯度99.1%, 方法:D。

[0772] 化合物58和59的制备

[0773] 通过SFC分离化合物57 (240mg, 0.48mmol) [柱:Phenomenex-直链淀粉-1 (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m), 条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>, 溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水, 开始时:A (70%) 和B (30%), 结束时:A (70%) 和B (30%), 流速 (ml/min) 50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物58 (95mg, 产率:39%) 和呈白色固体化合物59 (80mg, 产率:33%)。

[0774] 化合物58:

[0775] LC/MS:m/z 500.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt 4.62min. 纯度96.7%, 方法:K

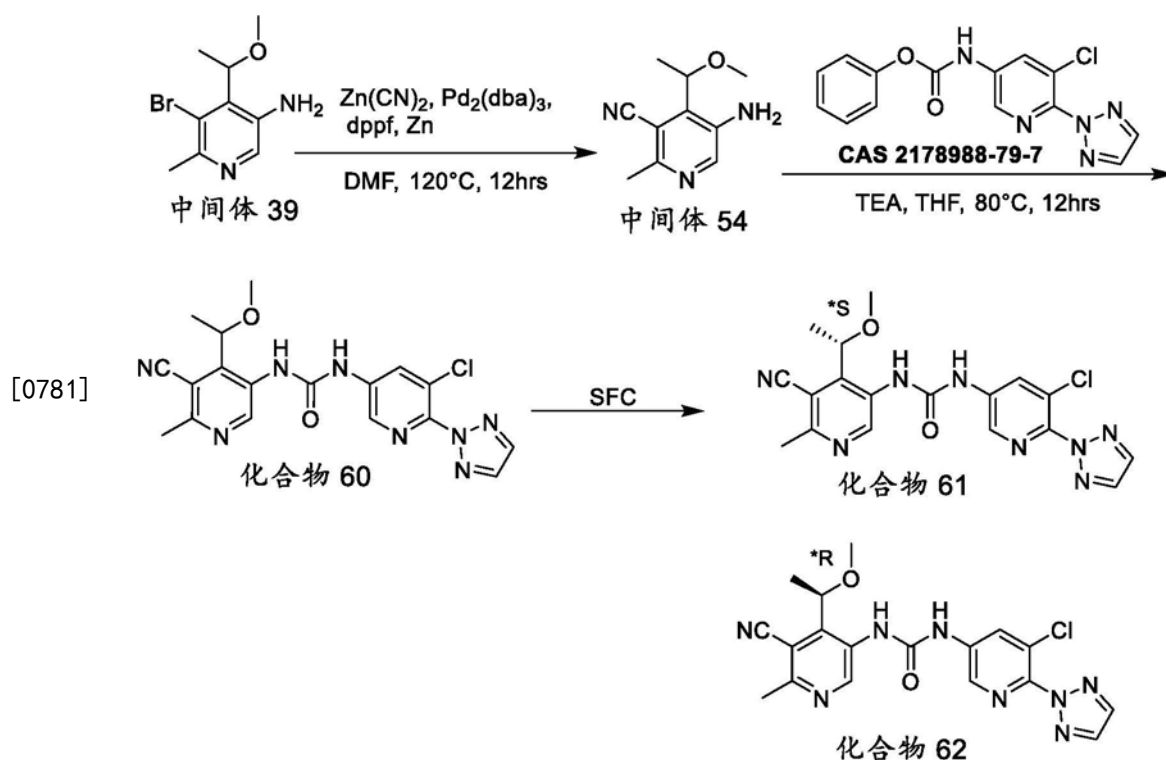
[0776] SFC:纯度98.5%, rt 4.21min. 方法:SFC1

[0777] 化合物59:

[0778] LC/MS:m/z 500.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt 4.62min. 纯度99.3%, 方法:K

[0779] SFC:纯度99.6%, rt 3.77min. 方法:SFC1

[0780] 化合物60、61和62的合成



[0782] 中间体54的制备

[0783] 将中间体39 (7.0g, 28mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (2.1g, 18mmol) 和Zn (0.55g, 8.4mmol) 在DMF (150mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>脱气5min。添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.3g, 1.4mmol) 和dppf (1.6g, 2.8mmol)。

在N<sub>2</sub>下将混合物在120℃搅拌12小时。过滤混合物，浓缩滤液，得到黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至30%EtOAc/石油醚)。收集所需级分，真空浓缩溶剂，以给出呈黄色固体的中间体54(5.0g,纯度:90%)。

[0784] 化合物60的制备

[0785] 在25℃向中间体54(150mg,0.78mmol)和N-[5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-吡啶基]-氨基甲酸苯基酯(CAS 2178988-79-7)(316mg,0.94mmol)在THF(6mL)中的溶液中添加三乙胺(0.32mL,2.4mmol)。将反应混合物在80℃搅拌12小时。使混合物冷却至25℃并过滤。真空浓缩滤液，以给出呈黄色固体的粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化。[柱:PhenomenexGemini150\*25mm\*10um,条件:A:水(0.04%氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),B:MeCN。开始时:A(65%)和B(35%),结束时:A(35%)和B(65%),梯度时间:8min;100%B保持时间:2min;流速:25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥，以给出呈白色固体的化合物60(100mg,产率:30%)。

[0786] 化合物61和62的制备

[0787] 通过SFC分离化合物60(100mg,0.24mmol)[柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm\*30mm,5μm),条件:溶剂,A:超临界CO<sub>2</sub>;溶剂,B:EtOH中的0.1%氨水。开始时:A(65%)和B(35%),结束时:A(65%)和B(35%),流速(ml/min):50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将混合物冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物61(27mg,产率:28%)和化合物62(27mg,产率:28%)。

[0788] 化合物61:

[0789] LC/MS:m/z 413.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.27min,纯度:100%,方法:K。

[0790] SFC:纯度99.8%,rt:4.38min,方法:SFC10。

[0791] 化合物62:

[0792] LC/MS:m/z 413.2[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.26min,纯度:98.4%,方法:K

[0793] SFC:纯度99.2%,rt:4.87min,方法:SFC10。

[0794] 化合物60的替代制备

[0795] 在20℃向中间体54(500mg,2.5mmol)和N-[5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-吡啶基]-氨基甲酸苯基酯(CAS 2178988-79-7)(1.3g,3.8mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加DMAP(619mg,5.1mmol)。将反应混合物在60℃搅拌2小时。将混合物在真空浓缩以给出粗产物。向粗产物中添加石油醚:乙酸乙酯=1:1(50mL),并将混合物在25℃搅拌10min。将所得固体通过过滤收集并用石油醚:乙酸乙酯=1:1(20mL)洗涤。收集固体残余物,用MeCN(200mL)处理并将悬浮液在25℃搅拌10min。过滤混合物,真空浓缩含有产物的滤液,得到呈白色固体的化合物60(450mg,产率:43%)。

[0796] LC/MS:m/z 413.0[M+H]<sup>+</sup>,rt 0.75min,纯度100%,方法A

[0797] 化合物61和62的替代制备

[0798] 通过SFC分离化合物60(450mg,1.09mmol)[柱:Phenomenex-直链淀粉-1(250mm\*30mm,5μm),条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>,溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水,开始时:A(70%)和B(30%),结束时:A(70%)和B(30%),流速(ml/min)50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将它们冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物61(166mg,产率:37%)和呈白色固体化合物62(173.3mg,产率:38.3%)。

[0799] 化合物61:

[0800] HPLC-MS:m/z 413.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.25min.纯度100%,方法K;

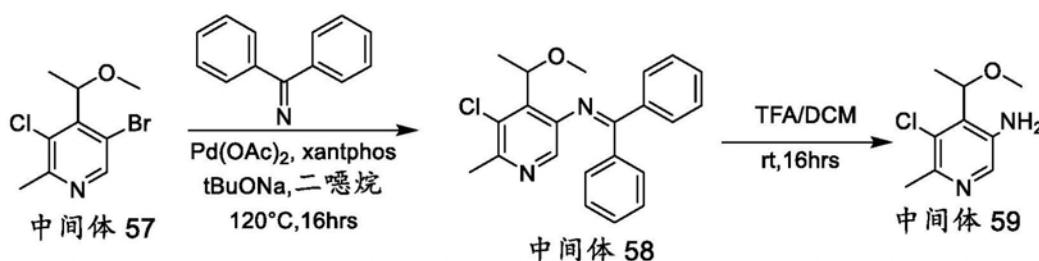
[0801] SFC:纯度100%,rt 4.40min.方法:SFC10。

[0802] 化合物62:

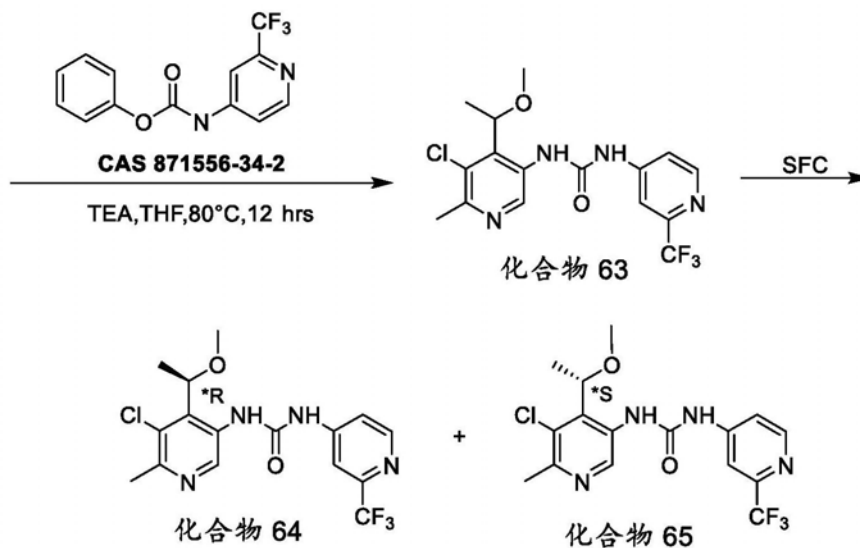
[0803] HPLC-MS:m/z 413.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.25min.纯度99.59%,方法K;

[0804] SFC:纯度99.38%,rt 4.88min.方法:SFC10。

[0805] 化合物63、64和65的合成



[0806]



[0807] 中间体55的制备

[0808] 将5-溴-3-氯-2-甲基吡啶 (6.5g, 31.5mmol) 溶解在THF (130mL) 中并冷却至-70 °C。逐滴添加LDA (在THF和庚烷中2M, 19mL, 38mmol)。将反应混合物在-70 °C搅拌1h。添加DMF (4.9mL, 63mmol) 至该混合物中并在-70 °C搅拌1小时。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液在-20 °C至-70 °C之间的温度淬灭, 然后添加H<sub>2</sub>O, 并将混合物升温至室温。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩, 得到呈黄色固体的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至3% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈浅黄色固体的中间体55 (6g, 产率: 81%)。

[0809] 中间体56的制备

[0810] 将中间体55 (6g, 26mmol) 溶解在THF (150mL) 中并在0℃搅拌。在0℃添加甲基溴化镁溶液 (在THF中3M, 17.1mL, 51mmol)。使混合物升温至20℃并在20℃搅拌1小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出呈黄色固体的粗中间体56 (5.9g, 产率: 89%)。

[0811] 中间体57的制备

[0812] 将中间体56 (6.3g, 25mmol) 溶解在THF (65mL) 中并在0℃搅拌。添加NaH (在矿物油中60%, 1.5g, 38mmol) 并将混合物在0℃搅拌0.5h。添加MeI (13g, 93mmol) 并在rt搅拌另外16小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭, 并且将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至9% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂至干, 以给出呈黄色油状物的中间体57 (6.1g, 产率: 91%)。

[0813] 中间体58的制备

[0814] 将中间体57 (3.9g, 19mmol) 和二苯基甲胺 (4.0g, 22mmol) 溶解在二噁烷 (60mL) 中。然后添加Pd (OAc)<sub>2</sub> (329mg, 1.5mmol)、xantphos (1.7g, 2.9mmol) 和tBuONa (2g, 22mmol), 并且将混合物用N<sub>2</sub>吹扫。将反应混合物在120℃搅拌16小时。将饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液添加至混合物中, 并且将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至8% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂至干, 以给出呈黄色油状物的中间体58 (6g, 产率68.6%)。

[0815] 中间体59的制备

[0816] 将中间体58 (2g, 5.5mmol) 溶于DCM (40mL) 中并添加TFA (20mL)。将反应混合物在rt搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩以除去TFA。将粗产物用EtOAc稀释并添加饱和NaHCO<sub>3</sub> 以获得pH=7。将水相用EtOAc萃取两次。将有机层用盐水洗涤并用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发, 以给出黄色固体。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至40% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂至干, 以给出呈黄色固体的中间体59 (0.8g, 产率73%)。

[0817] 化合物63的制备

[0818] 在25℃向中间体59 (200mg, 1.0mmol) 和N-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-氨基甲酸苯基酯 (CAS 871556-34-2) (445mg, 1.5mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加TEA (303mg, 3.0mmol)。将反应混合物在80℃搅拌12小时。将混合物在真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至60% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色固体的化合物63 (265mg, 产率: 68%)。

[0819] LC/MS: :m/z 389.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt 0.79min, 纯度100%, 方法A

[0820] 化合物64和65的制备

[0821] 通过SFC分离化合物63 (265mg, 0.68mmol) [柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5μm), 条件: 溶剂A: 超临界CO<sub>2</sub>, 溶剂B: 在EtOH中的0.1% 氨水, 开始时: A (85%) 和B (15%), 结束时: A (85%) 和B (15%), 流速 (mL/min) 60]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物64 (130mg, 产率: 49%) 和呈白色固体化合物65 (135mg, 产率: 51%)。

[0822] 化合物64:



[0823] LC/MS:m/z 389.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 5.54min.纯度100%,方法K

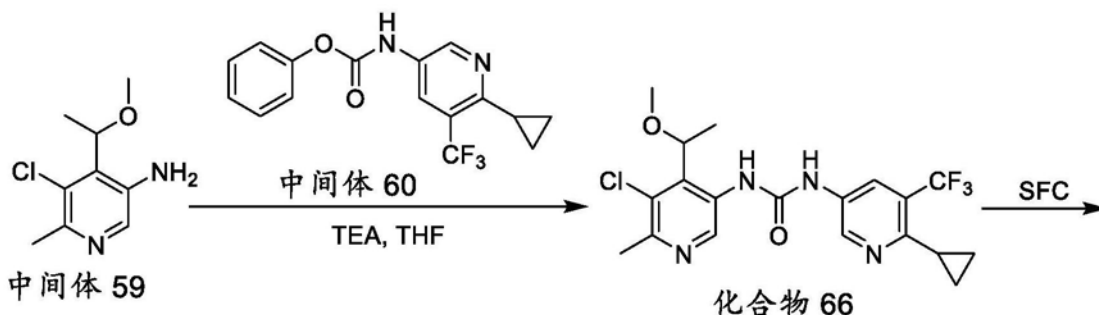
[0824] SFC:纯度100%,rt 2.82min.方法:SFC10

[0825] 化合物65:

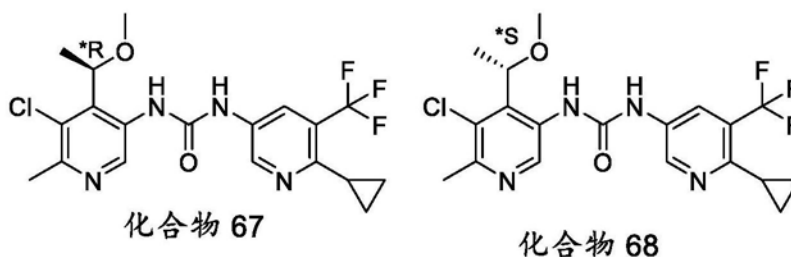
[0826] LC/MS:m/z 389.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 5.54min.纯度100%,方法K

[0827] SFC:纯度100%,rt 3.02min.方法:SFC10

[0828] 化合物66、67和68的合成



[0829]



[0830] 化合物66的制备

[0831] 在25℃向中间体59 (200mg, 1mmol) 和中间体60 (通过类似于WO 2018020474中的方案制备) (385mg, 1.2mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加三乙胺 (0.4mL, 3mmol)。将反应混合物在80℃搅拌12小时。然后添加另外量的中间体60 (160mg, 0.5mmol)。将反应混合物在80℃搅拌12小时。使反应混合物达到25℃并真空浓缩, 得到呈黄色固体的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至50% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 浓缩溶剂, 以给出呈黄色固体的产物。将黄色固体用石油醚/乙酸乙酯 (5:1) 洗涤, 以给出白色固体化合物66 (250mg, 产率: 58%)。

[0832] LC/MS:m/z 429.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:2.33min,纯度:100%,方法:C

[0833] SFC:纯度49.9/50.1%,rt:4.95/5.59,方法:SFC6

[0834] 化合物67和68的制备

[0835] 通过SFC分离化合物66 (250mg, 0.6mmol) [柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5μm), 条件:溶剂,A:超临界CO<sub>2</sub>;溶剂,B:EtOH中的0.1%氨水。开始时:A (60%) 和B (40%), 结束时:A (60%) 和B (40%), 流速(ml/min):60]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将混合物冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物67 (100mg, 产率:40%) 和化合物68 (103mg, 产率:41%)。

[0836] 化合物67:

[0837] LC/MS:m/z 429.2[M+H]<sup>+</sup>,rt:5.09min,纯度:100%,方法:K。

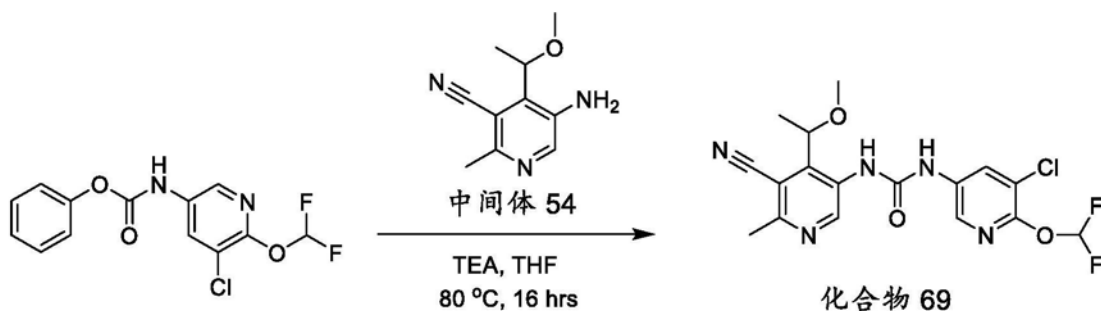
[0838] SFC:纯度100%,rt:4.94min,方法:SFC6

[0839] 化合物68:

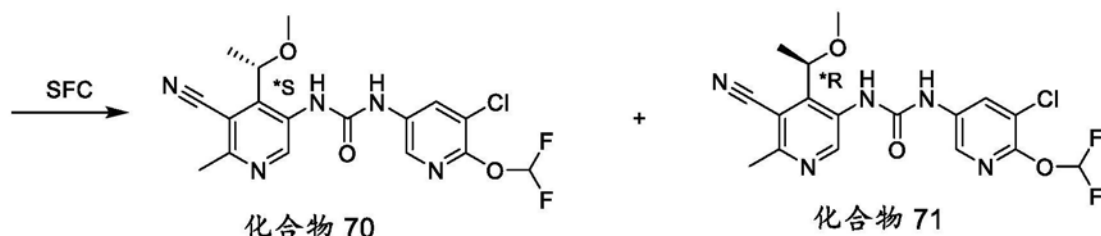
[0840] LC/MS:m/z 429.2[M+H]<sup>+</sup>,rt:5.10min,纯度:99.8%,方法:K

[0841] SFC:纯度100%,rt:5.57min,方法:SFC6

[0842] 化合物69、70和71的合成



[0843]



[0844] 化合物69的制备

[0845] 通过类似于针对化合物57描述的程序使用N-[5-氯-6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-氨基甲酸苯基酯(CAS 2178988-87-7)和中间体54制备化合物69。使混合物达到室温并真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱Boston Prime C18 150\*30mm 5um,条件:A:水(0.04%氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),B:MeCN,开始时:A(50%)和B(50%),结束时:A(20%)和B(80%),梯度时间8min;100%B保持时间2min;流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物69(125mg,产率:39%)。

[0846] LC/MS:m/z 412.2[M+H]<sup>+</sup>,rt:1.85min,纯度99.9%,方法:C。

[0847] 化合物70和71的制备

[0848] 通过SFC分离化合物69(125mg,0.3mmol)[柱:Phenomenex-直链淀粉-1(250mm\*30mm,5μm),条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>,溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水,开始时:A(85%)和B(15%),结束时:A(85%)和B(15%),流速(ml/min)50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物70(42mg,产率:33%)和呈白色固体化合物71(48mg,产率:38.3%)。

[0849] 化合物70:

[0850] HPLC/MS:m/z 412.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.96min,纯度98.5%,方法:K;

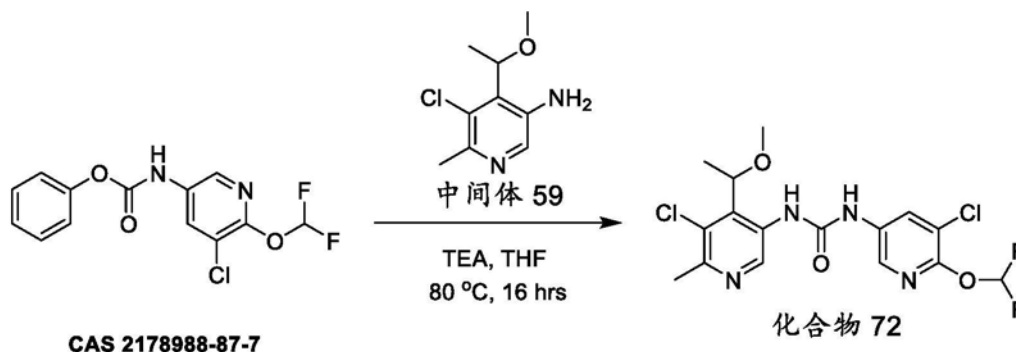
[0851] SFC:纯度99.8%,rt:2.87min,方法:SFC1。

[0852] 化合物71:

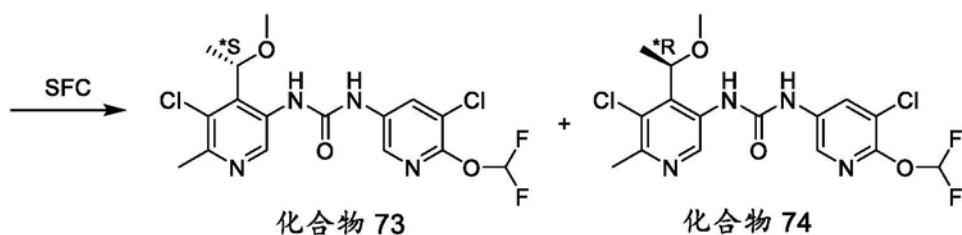
[0853] HPLC/MS:m/z 412.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.96min,纯度99.7%,方法:K;

[0854] SFC:纯度100%,rt:3.12min,方法:SFC1。

[0855] 化合物72、73和74的合成



[0856]



[0857] 化合物72的制备

[0858] 通过类似于针对化合物57描述的的程序使用氨基甲酸酯CAS2178988-87-7和中间体59制备化合物72。使混合物达到室温并真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Xtimate C18 10 $\mu$ 250mm\*50mm, 条件:A:水(0.04%氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B:MeCN, 开始时:A(45%) 和B(55%), 结束时:A(15%) 和B(85%), 梯度时间15min; 100%B保持时间0min; 流速60ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物72(170mg, 产率:53.4%)。

[0859] LC/MS:m/z 421.1[M+H]<sup>+</sup>, rt:1.96min, 纯度98.1%, 方法C。

[0860] 化合物73和74的制备

[0861] 通过SFC分离化合物72(170mg, 0.4mmol) [柱:Phenomenex-直链淀粉-1(250mm\*30mm, 5 $\mu$ m), 条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>, 溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水, 开始时:A(75%) 和B(25%), 结束时:A(75%) 和B(25%), 流速(ml/min) 50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物73(70mg, 产率:41.9%) 和呈白色固体化合物74(65mg, 产率:38.5%)。

[0862] 化合物73:

[0863] HPLC/MS:m/z 421.1[M+H]<sup>+</sup>, rt:4.88min, 纯度99.9%, 方法:K;

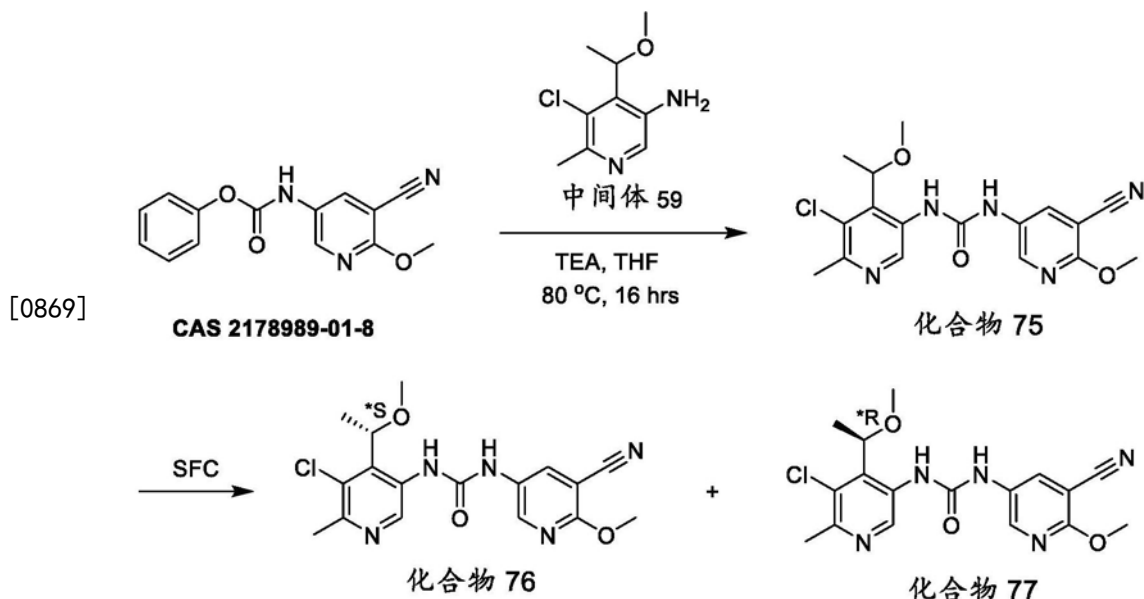
[0864] SFC:纯度99.7%, rt:3.53min, 方法:SFC10。

[0865] 化合物74:

[0866] HPLC/MS:m/z 421.1[M+H]<sup>+</sup>, rt:4.88min, 纯度98.8%, 方法:K;

[0867] SFC:纯度98.1%, rt:4.87min, 方法:SFC10。

[0868] 化合物75、76和77的合成



[0870] 化合物75的制备

[0871] 通过类似于针对化合物57描述的程序使用氨基甲酸酯CAS 2178989-01-8和中间体59制备化合物75。使混合物达到室温并真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Boston Prime C18 150\*30mm 5 $\mu$ m,条件:A:水(0.04%氨水+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ),B:MeCN,开始时:A(60%)和B(40%),结束时:A(30%)和B(70%),梯度时间8min;100%B保持时间2min;流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物75(160mg,产率:42.1%)。

[0872] LC/MS:m/z 376.2[M+H]<sup>+</sup>,rt:1.71min,纯度97.7%,方法:C.

[0873] 化合物76和77的制备

[0874] 通过SFC分离化合物75(160mg,0.42mmol)[柱:Phenomenex-直链淀粉-1(250mm\*30mm,5 $\mu$ m),条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>,溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水,开始时:A(70%)和B(30%),结束时:A(70%)和B(30%),流速(ml/min)50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物76(52mg,产率:33.2%)和呈白色固体化合物77(55mg,产率:35.2%)。

[0875] 化合物76:

[0876] HPLC/MS:m/z 376.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.17min.纯度99.7%,方法:K.

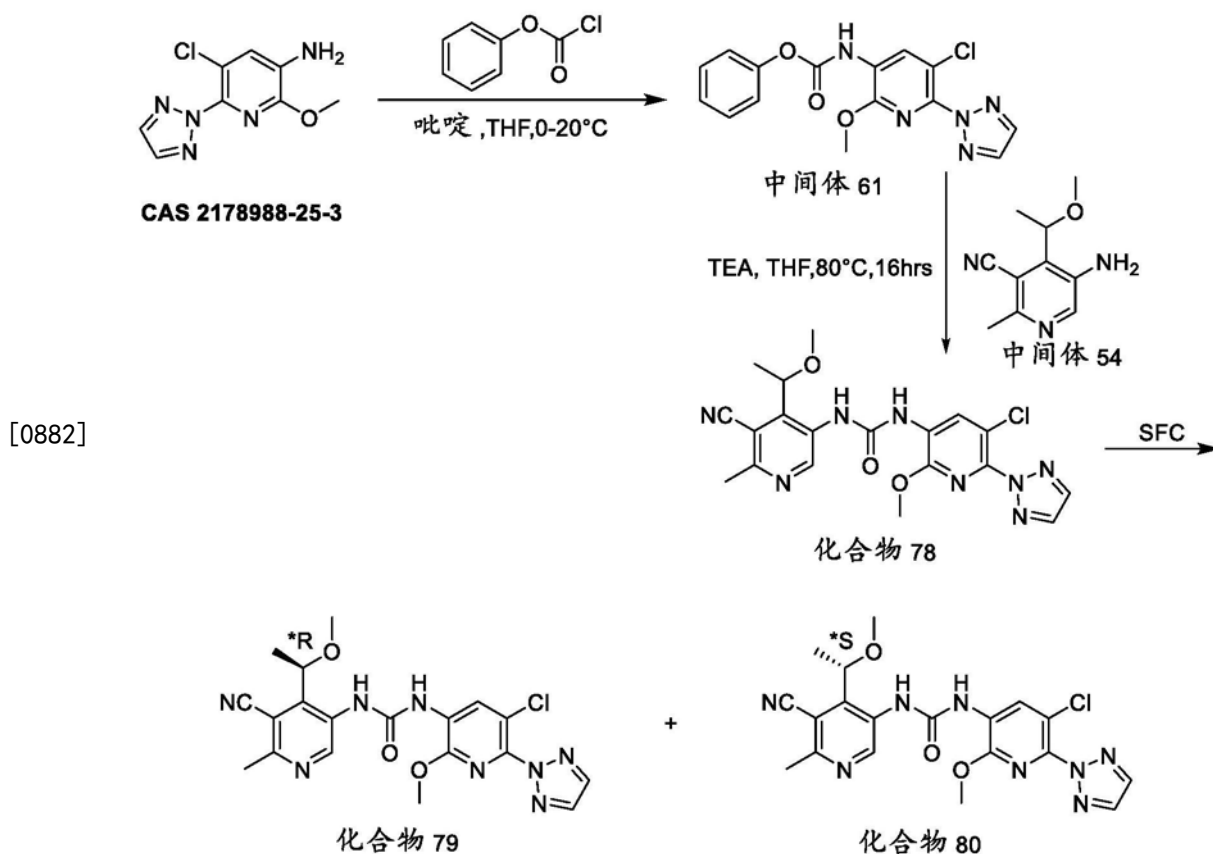
[0877] SFC:纯度99.9%,rt:4.39min,方法:SFC10.

[0878] 化合物77:

[0879] HPLC/MS:m/z 376.2[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.17min.纯度100%,方法:K.

[0880] SFC:纯度99.1%,rt:4.94min,方法:SFC10.

[0881] 化合物78、79和80的合成



[0883] 中间体61的制备

[0884] 向氨基吡啶CAS 2178988-25-3 (1.6g, 7mmol) 在THF (30mL) 中的混合物中在20°C添加吡啶 (1.1mL, 14mmol) 和在0°C添加氯甲酸苯酯 (1.6g, 10.5mmol)。将混合物在20°C搅拌16小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至30% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈白色固体的中间体61 (2g, 产率: 82%)。

[0885] 化合物78的制备

[0886] 通过类似于针对化合物57描述的程序使用中间体61和中间体54制备化合物78。使混合物达到室温并真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至50% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈白色固体的化合物78 (150mg, 产率: 32%)。

[0887] LC/MS: m/z 443.2 [M+H]<sup>+</sup>, rt: 0.83min, 纯度98.4%, 方法: B。

[0888] 化合物79和80的制备

[0889] 通过SFC分离化合物78 (150mg, 0.3mmol)。<sup>[柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5μm), 条件: 溶剂, A: 超临界CO<sub>2</sub>; 溶剂, B: 在MeOH中的0.1%氨水。开始时: A (45%) 和B (55%), 结束时: A (55%) 和B (45%), 流速 (ml/min): 50]</sup>。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将混合物冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物79 (65mg, 产率: 44%) 和呈白色固体化合物80 (65mg, 产率: 42%)。

[0890]

[0891] 化合物79:

[0892]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1.49 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.77 (q, J=6.8Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H)

[0893] HPLC/MS:m/z 443.2[M+H]<sup>+</sup>, rt:4.62min, 纯度99.3%, 方法:K;

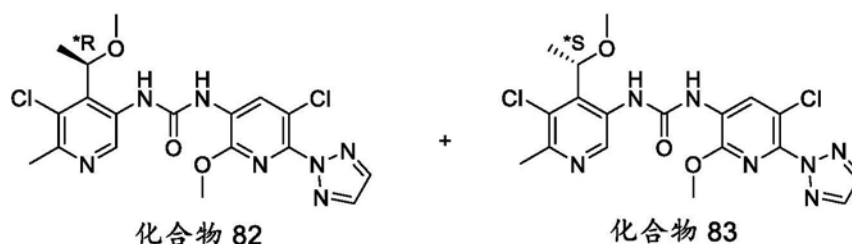
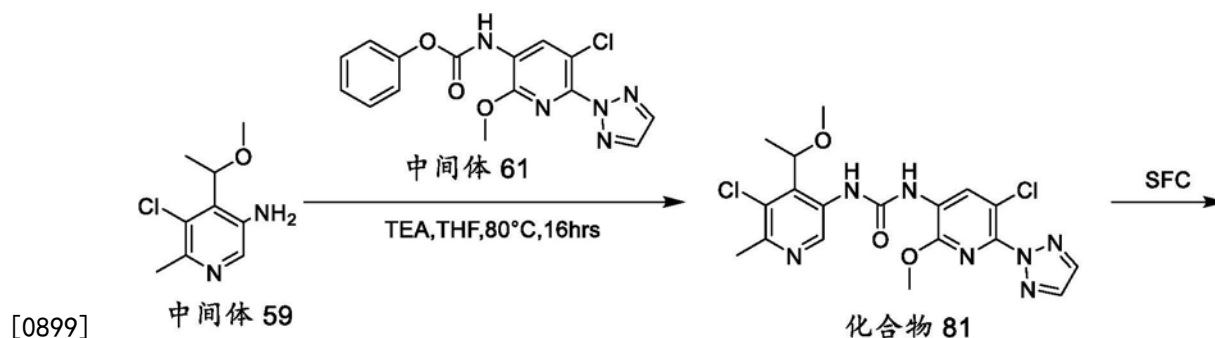
[0894] SFC:纯度100%, rt:4.43min, 方法:SFC19。

[0895] 化合物80:

[0896] HPLC/MS:m/z 443.2[M+H]<sup>+</sup>, rt:4.64min, 纯度95.1%, 方法:K;

[0897] SFC:纯度100%, rt:3.53min, 方法:SFC19。

[0898] 化合物81、82和83的合成



[0900] 化合物81的制备

[0901] 通过类似于针对化合物57描述的的程序使用中间体61和中间体59制备化合物81。使混合物达到室温并真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至50%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以得到呈白色固体的化合物81(200mg,产率:45%)。

[0902] LC/MS:m/z 452.1[M+H]<sup>+</sup>, rt:0.83min, 纯度100%, 方法:B。

[0903] 化合物82和83的制备

[0904] 通过SFC分离化合物81(200mg, 0.4mmol) [柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm\*30mm, 5 $\mu$ m), 条件:溶剂,A:超临界CO<sub>2</sub>; 溶剂,B:在MeOH中的0.1%氨水。开始时:A(50%)和B(50%), 结束时:A(50%)和B(50%), 流速(ml/min):70]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将混合物冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物82(80mg, 产率:40%)和呈白色固体化合物83(80mg, 产率:40%)。

[0905] 化合物82:

[0906] HPLC/MS:m/z 452.0[M+H]<sup>+</sup>, rt:4.7min, 纯度99.5%, 方法:K;

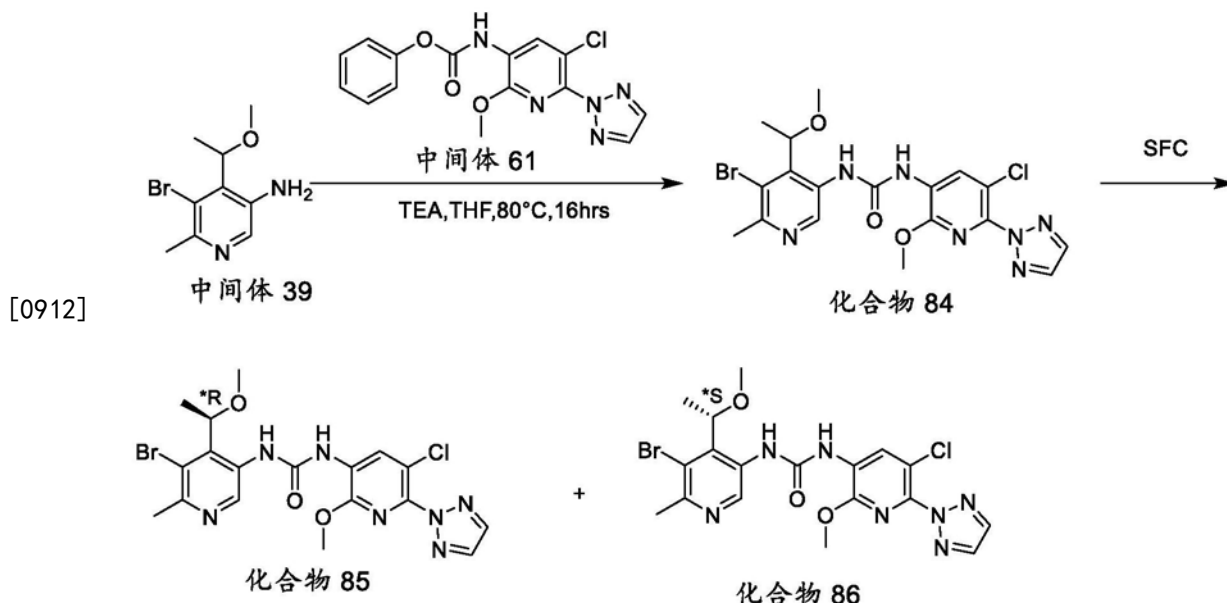
[0907] SFC:纯度98.8%, rt:2.72min, 方法:SFC19。

[0908] 化合物83:

[0909] HPLC/MS:m/z 452.0 [M+H]<sup>+</sup>, rt:4.7min, 纯度99.8%, 方法:K;

[0910] SFC:纯度100%, rt:1.38min, 方法:SFC19。

[0911] 化合物84、85和86的合成



[0913] 化合物84的制备

[0914] 通过类似于针对化合物57描述的程序使用中间体61和中间体39制备化合物84。使混合物达到室温并真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至50%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以得到呈白色固体的化合物84(150mg,产率:36%)。

[0915] LC/MS:m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>, rt:0.84min, 纯度98%, 方法:B。

[0916] 化合物85和86的制备

[0917] 通过SFC分离化合物84(150mg, 0.3mmol) [柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm\*30mm, 5 $\mu$ m), 条件:溶剂,A:超临界CO<sub>2</sub>; 溶剂,B:在MeOH中的0.1%氨水。开始时:A(50%) 和B(50%), 结束时:A(50%) 和B(50%), 流速(ml/min):70]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空中蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将混合物冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物85(60mg, 产率:39%) 和呈白色固体化合物86(60mg, 产率:40.9%)。

[0918] 化合物85:

[0919] HPLC/MS:m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>, rt:4.79min, 纯度96.3%, 方法:K;

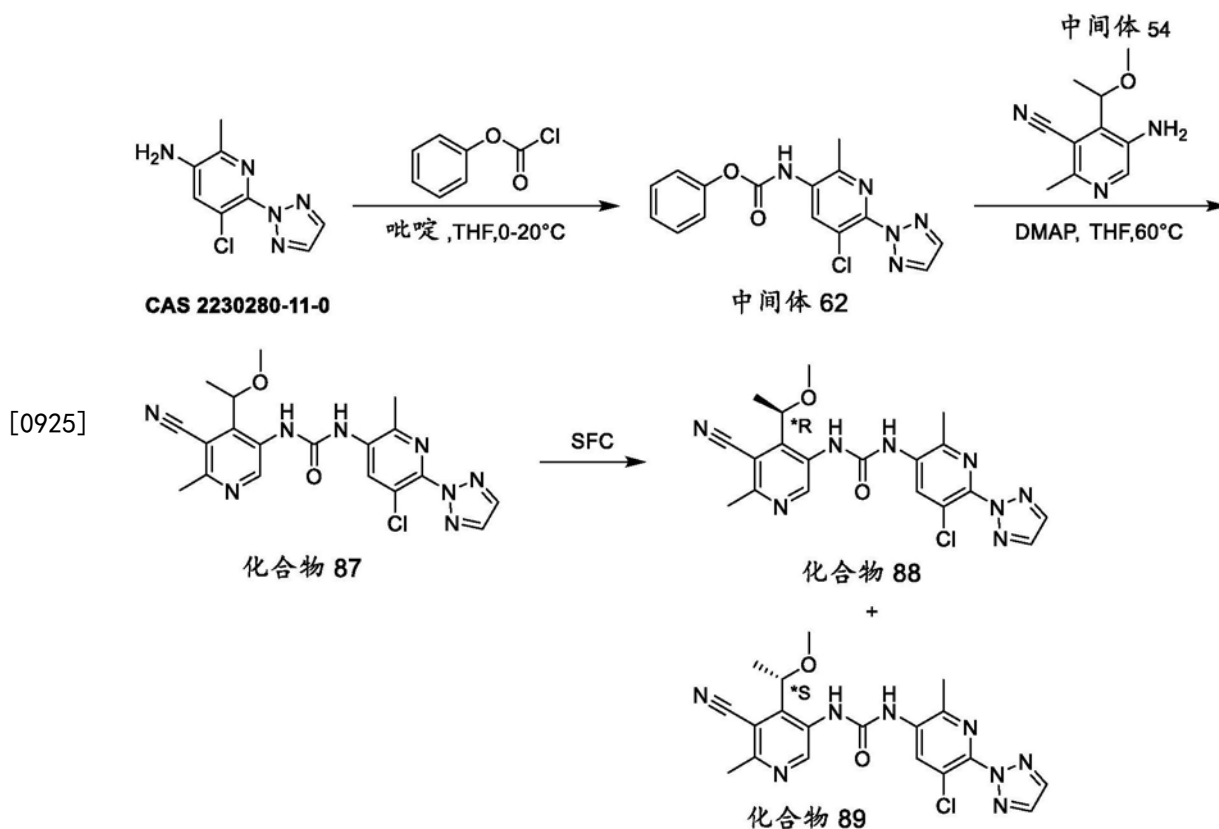
[0920] SFC:纯度100%, rt:3.30min, 方法:SFC19。

[0921] 化合物86:

[0922] HPLC/MS:m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>, rt:4.79min, 纯度100%, 方法:K;

[0923] SFC:纯度100%, rt:1.55min, 方法:SFC19。

[0924] 化合物87、88和89的合成



[0926] 中间体62的制备

[0927] 向CAS 2230280-11-0 (10g, 47mmol) 在THF (200mL) 中的混合物中在20°C添加吡啶 (11.5mL, 143mmol) 和在0°C添加氯甲酸苯酯 (9mL, 71mmol)。将混合物在20°C搅拌16小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱: 0至50% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈黄色固体的中间体62 (9g, 产率: 51%)。

[0928] 化合物87的制备

[0929] 在25°C向中间体54 (200mg, 1mmol) 在THF (10mL) 中的混合物中添加中间体62 (561mg, 1.5mmol) 和DMAP (247mg, 2mmol)。将反应混合物在60°C搅拌2小时。使混合物达到25°C并过滤。真空浓缩滤液, 以给出呈黄色固体的粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱: Phenomenex Gemini150\*25mm\*10μm, 条件: A: 水 (0.04% 氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: MeCN。开始时: A (70%) 和B (30%), 结束时: A (40%) 和B (60%), 梯度时间: 8min; 100%B保持时间: 2min; 流速: 25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈黄色固体的化合物87 (120mg, 产率: 27.4%)。

[0930] LC/MS: m/z 427.0 [M+H]<sup>+</sup>, rt: 0.75min, 纯度: 98.9%, 方法: A。

[0931] 化合物88和89的制备

[0932] 通过SFC分离化合物87 (120mg, 0.28mmol) [柱: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm\*30mm, 10μm), 条件: MeOH, A: 超临界CO<sub>2</sub>; 溶剂, B: MeOH。开始时: A (45%) 和B (55%), 结束时: A (45%) 和B (55%), 流速 (ml/min): 80]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将混合物冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物88



(41.3mg, 产率:35%) 和呈白色固体化合物89 (44.1mg, 产率:37%)。

[0933] 化合物88:

[0934] HPLC/MS:m/z 427.2,  $[M+H]^+$ , rt:4.25min, 纯度:100%, 方法:K。

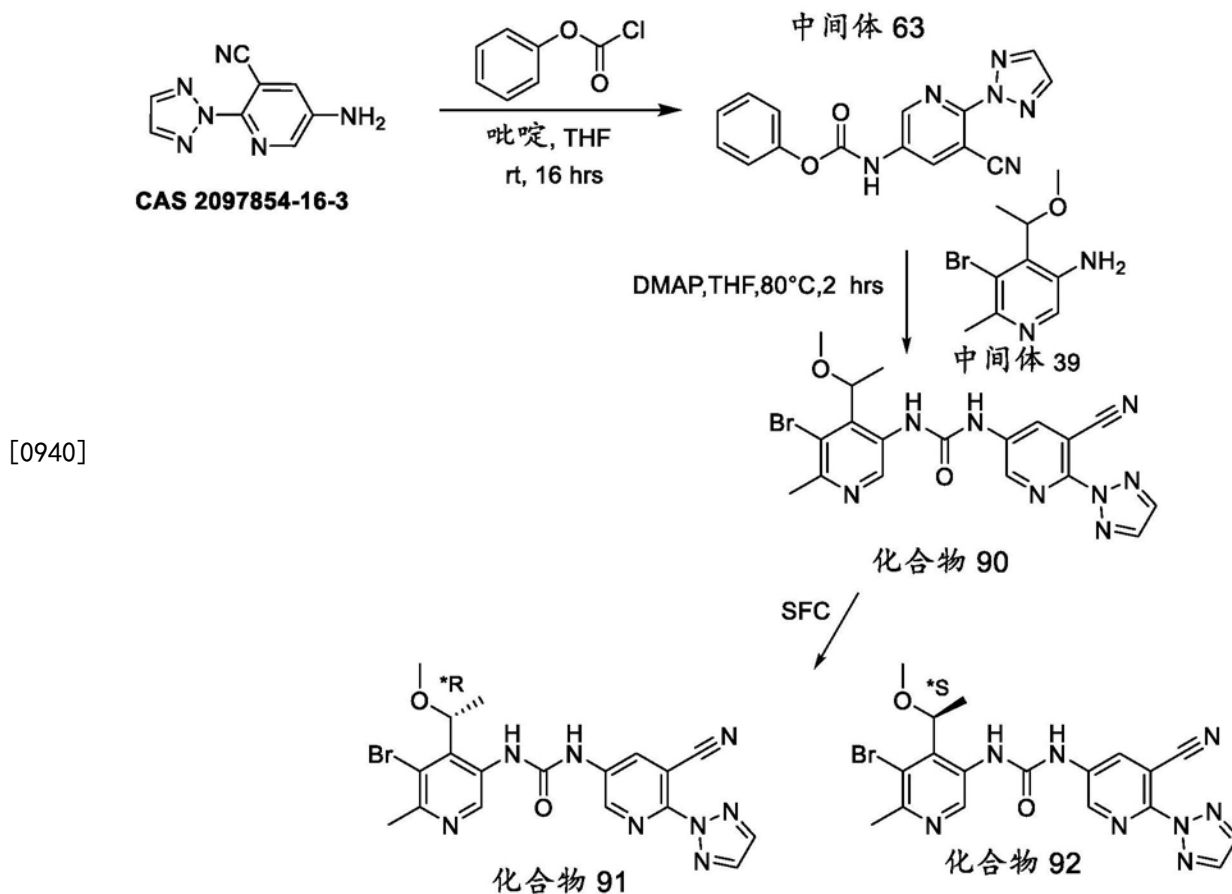
[0935] SFC:纯度100%, rt:1.93min, 方法:SFC19。

[0936] 化合物89:

[0937] HPLC/MS:m/z 427.2,  $[M+H]^+$ , rt:4.25min, 纯度:99.9%, 方法:K。

[0938] SFC:纯度99.99%, rt:4.40min, 方法:SFC19。

[0939] 化合物90、91和92的合成



[0941] 中间体63的制备

[0942] 在20℃向CAS 2097854-16-3 (10g, 54mmol) 和吡啶 (8.7mL, 108mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加氯甲酸苯酯 (11g, 70mmol)。将反应混合物在20℃搅拌16小时。将混合物在真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱:0至40%EtOAc/石油醚)。将这些纯级分进行收集并且将该溶剂在真空下蒸发以给出呈白色固体状的中间体63 (13g, 产率:70%)。

[0943] 化合物90的制备

[0944] 在20℃向中间体39 (200mg, 0.7mmol) 和中间体63 (300mg, 1.0mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加DMAP (159mg, 1.3mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2小时。将混合物在真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化 [柱:Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10um, 条件:A:水 (0.04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ +10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B:MeCN, 开始时:A (64%) 和B (36%), 结束时:A (34%) 和B (66%), 梯度时间8.5min;100%B保持时间2min;流速25ml/min]。将这

些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物90(180mg,产率:60%)。

[0945] LC/MS::m/z 457.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 1.0min,纯度100%,方法G

[0946] 化合物91和92的制备

[0947] 通过SFC分离化合物90(180mg,0.39mmol)[柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm\*30mm,10μm),条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>,溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水,开始时:A(50%)和B(50%),结束时:A(50%)和B(50%),流速(mL/min)70]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物91(86mg,产率:47.5%)和呈白色固体化合物92(86mg,产率:47.3%)。

[0948] 化合物91:

[0949] HPLC-MS:m/z 457.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.10min.纯度99.5%,方法K

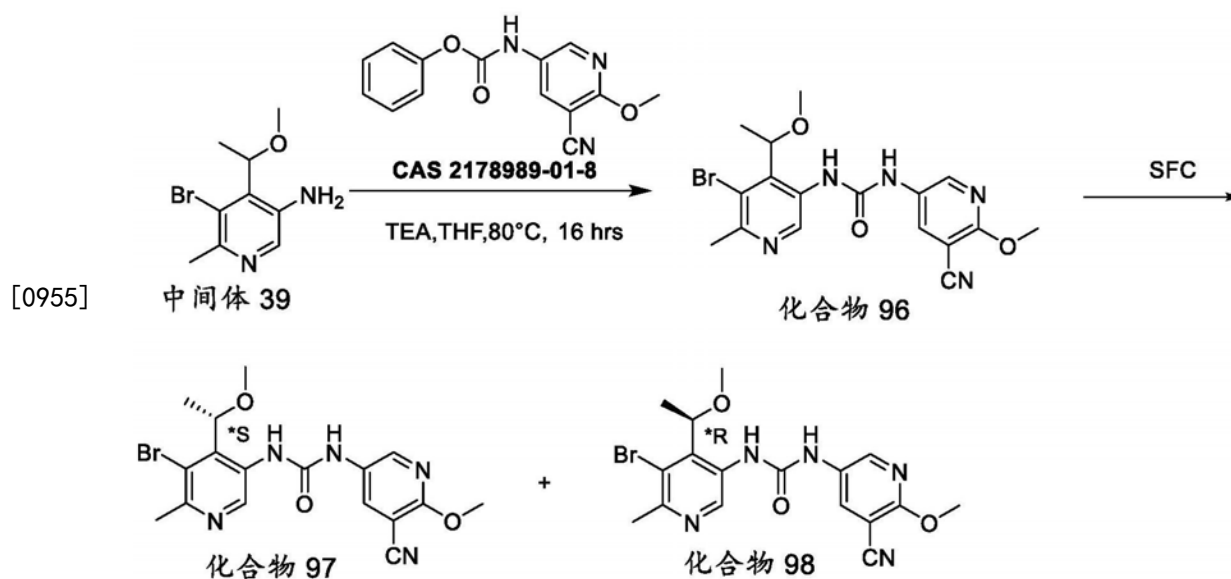
[0950] SFC:纯度100%,rt 0.59min.方法:SFC18

[0951] 化合物92:

[0952] HPLC-MS:m/z 457[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.10min.纯度99.1%,方法K

[0953] SFC:纯度100%,rt 1.51min.方法:SFC18

[0954] 化合物96、97和98的合成



[0956] 化合物96的制备

[0957] 通过类似于针对化合物57描述的程序使用CAS 2178989-01-8和中间体39作为起始材料制备化合物96。使混合物达到室温并真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Boston Prime C18 150\*30mm 5μm,条件:A:水(0.04%氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),B:MeCN,开始时:A(60%)和B(40%),结束时:A(30%)和B(70%),梯度时间8min;100%B保持时间2min;流速25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物96(200mg,产率:57%)。

[0958] 化合物97和98的制备

[0959] 通过SFC分离化合物96(200mg,0.47mmol)[柱:Phenomenex-直链淀粉-1(250mm\*30mm,5μm),条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>,溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水,开始时:A(70%)和B

(30%),结束时:A(70%)和B(30%),流速(ml/min)50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物97(66mg,产率:33.2%)和化合物98(70mg,产率:35.6%)。

[0960] 化合物97:

[0961] LC/MS:m/z 420.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.24min。纯度99.2%,方法K;

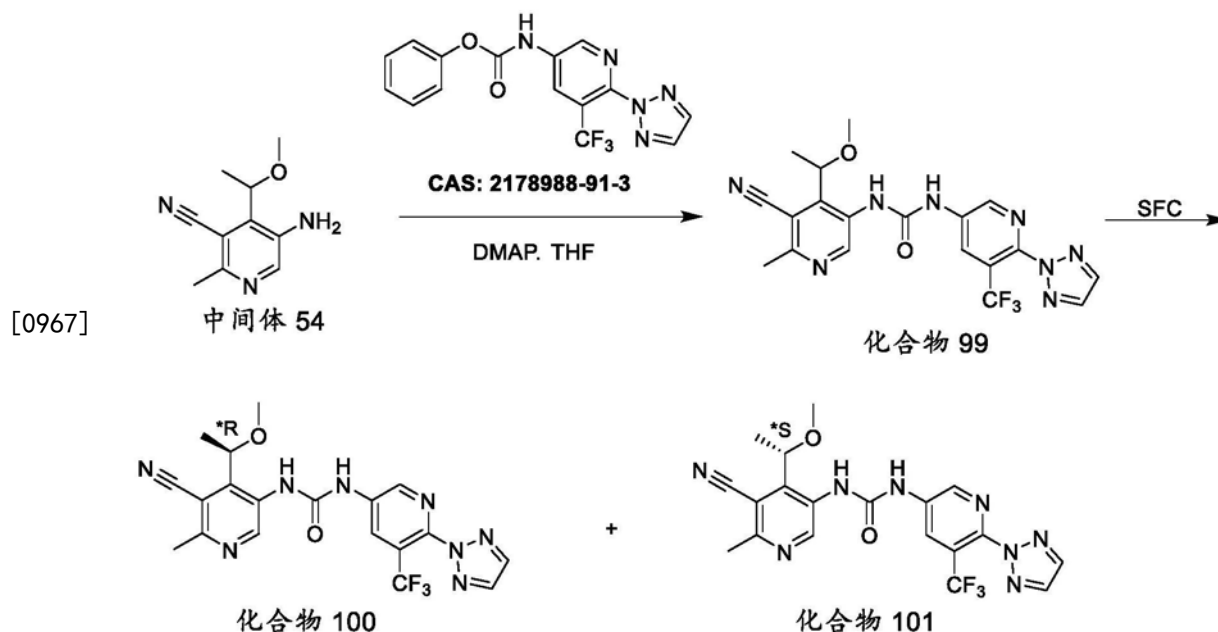
[0962] SFC:纯度99.7%,rt 4.68min。方法:SFC1

[0963] 化合物98:

[0964] LC/MS:m/z 420.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.24min。纯度100%,方法K;

[0965] SFC:纯度98.3%,rt 5.25min。方法:SFC1

[0966] 化合物99、100和101的合成



[0968] 化合物99的制备

[0969] 在20℃向中间体54(1g,5.1mmol)和CAS 2178988-91-3(2.6g,7.6mmol)在THF(30mL)中的溶液中添加DMAP(1.2g,10mmol)。将反应混合物在80℃搅拌3小时。将混合物在真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至55%EtOAc/石油醚)。收集纯级分,真空蒸发溶剂,以给出呈白色固体的产物。将该化合物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:PhenomenexGemini150\*25mm\*10um,条件:A:水(0.225%FA)-ACN,B:MeCN,开始时:A(70%)和B(30%),结束时:A(40%)和B(60%),梯度时间(min)8;100%B保持时间(min)2;流速(ml/min)60]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物99(1.1g,产率:47%)。

[0970] LC/MS:m/z 447.0[M+H]<sup>+</sup>,rt 0.783min。纯度98.6%,方法A

[0971] 化合物100和101的制备

[0972] 通过SFC分离化合物99(1.1g,2.4mmol)。<sup>[柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm\*30mm,5μm),条件:A:CO<sub>2</sub>,B:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH开始时:A(75%)和B(25%),结束时:A(75%)和B(25%),流速(ml/min)50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出化合物100(502mg,产率:47%)和呈白色固体的化合物101(505mg,产</sup>

率:47%)。

[0973] 化合物100:

[0974]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1.52 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 2.67 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.82 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (s, 2H), 8.69 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.84 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 9.10 (s, 1H), 10.46 (br s, 1H)

[0975] HPLC/MS:m/z 447.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt:4.59min。纯度:99.9%, 方法:K;

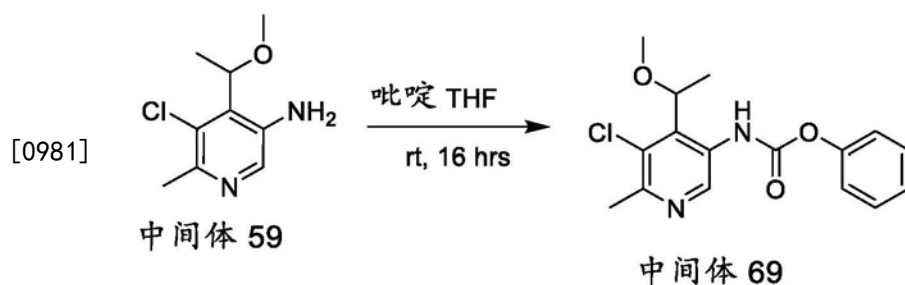
[0976] SFC:纯度99.9%, rt:4.85min, 方法:SFC13。

[0977] 化合物101:

[0978] HPLC/MS:m/z 447.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt:4.55min。纯度:100%, 方法:K;

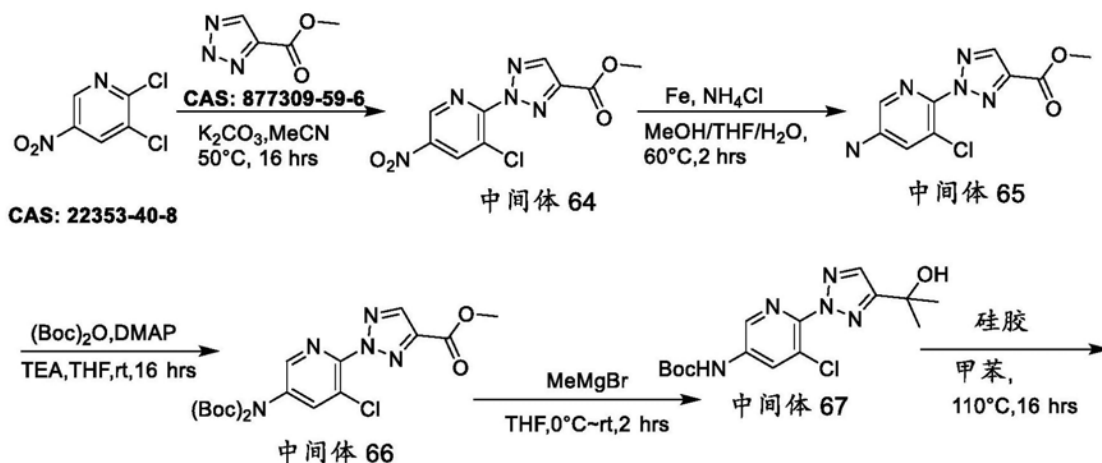
[0979] SFC:纯度99.7%, rt:5.36min, 方法:SFC13。

[0980] 化合物102、103和104的合成

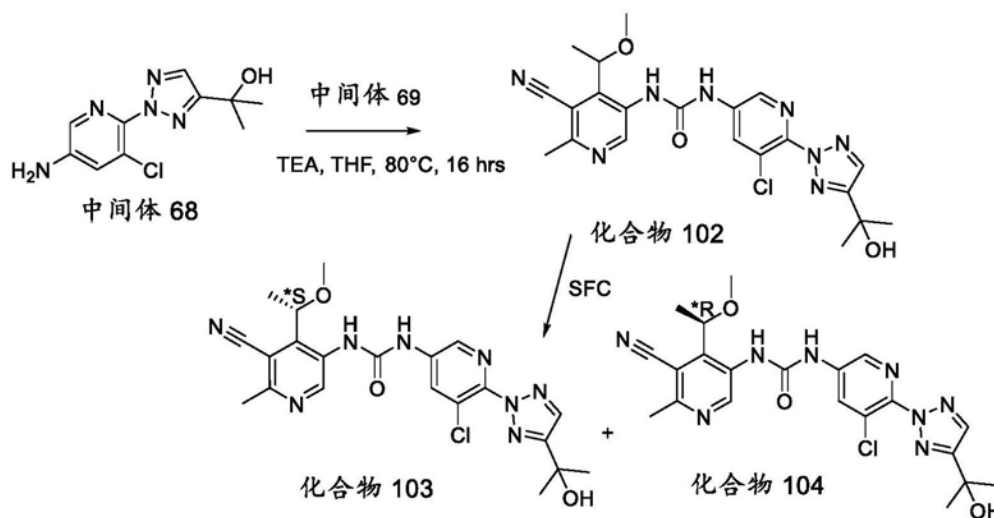


[0982] 中间体69的制备

[0983] 将中间体59 (350mg, 1.74mmol) 和吡啶 (0.21mL, 2.8mmol) 溶解在THF (4mL) 中并在0℃搅拌, 将氯甲酸苯酯 (0.4mL, 3.5mmol) 滴加到混合物中并使其升温至室温16小时。添加饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 10至30%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到中间体69 (450mg, 产率:80.4%)。



[0984]



[0985] 中间体64的制备

[0986] 向2,3-二氯-5-硝基吡啶 (16.7g, 86.5mmol) 和甲基2H-1,2,3-三唑-4-甲酸酯 (10.0g, 78.7mmol) 在MeCN (200mL) 中的混合物中添加 $K_2CO_3$  (32.6g, 236.0mmol) 并将混合物在50°C搅拌16小时。将混合物冷却至25°C并过滤并将滤液浓缩以给出呈黄色固体的中间体64 (22g, 产率:98.6%)。

[0987] 中间体65的制备

[0988] 将Fe粉末 (4.9g, 88.1mmol) 和 $NH_4Cl$  (4.7g, 88.1mmol) 添加到中间体64 (10g, 17.6mmol) 在MeOH (40mL)、THF (80mL) 和 $H_2O$  (20mL) 中的混合物中并将混合物在60°C搅拌2小时。将混合物冷却至25°C并过滤。浓缩滤液得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱:0至60%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂至干,以给出呈黄色固体的中间体65 (3.2g, 产率:35.8%)。

[0989] 中间体66的制备

[0990] 在25°C向中间体65 (6g, 23.7mmol)、DMAP (289mg, 2.4mmol) 和TEA (7.2g, 70.9mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中缓慢添加 $(Boc)_2O$  (25.8g, 118.3mmol)。在25°C将反应搅拌16小时。真空浓缩反应混合物,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱:0至30%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈白色固体的中间体66 (7.5g, 产率:69.8%)。

[0991] 中间体67的制备

[0992] 将中间体66 (2.9g, 6.4mmol) 溶解在THF (40mL) 中,并在0℃添加甲基溴化镁(在THF中3M, 8.9mL, 26.8mmol)。将混合物升温至25℃并在25℃搅拌2小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至60% EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以得到呈黄色固体的中间体67 (2.2g, 产率:96%)。

[0993] 中间体68的制备

[0994] 将硅胶(15g)添加到中间体67 (2.2g, 6.1mmol) 在甲苯(50mL)中的混合物中,在110℃搅拌16小时。将混合物冷却至25℃并过滤。浓缩滤液得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至100% EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂至干,以给出呈黄色固体的中间体68 (1.5g, 产率:97%)。

[0995] 化合物102的制备

[0996] 通过类似于针对化合物57描述的程序使用中间体68和69制备化合物102。使混合物达到室温并真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱: Boston Prime C18 150\*30mm 5um, 条件:A:水(0.04%氨水+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B:MeCN。开始时:A (65%) 和B (35%), 结束时:A (35%) 和B (65%), 梯度时间:8min; 100%B保持时间:2min; 流速:25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出化合物102 (114.7mg, 产率:30.3%)。

[0997] LC/MS:m/z 480.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt:1.87min, 纯度:100%, 方法:C。

[0998] 化合物103和104的制备

[0999] 通过SFC分离化合物102 (114.7mg, 0.24mmol) [柱:DAICEL CHIRALPAK AD (250mm\*30mm, 10μm), 条件:A:超临界CO<sub>2</sub>, B:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH开始时:A (55%) 和B (45%), 结束时:A (55%) 和B (45%), 流速(ml/min) 70]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物103 (44mg, 产率:38.3%) 和呈白色固体化合物104 (44mg, 产率:40%)。

[1000] 化合物103:

[1001] HPLC/MS:m/z 480.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt 4.21min, 纯度99.8%, 方法K。

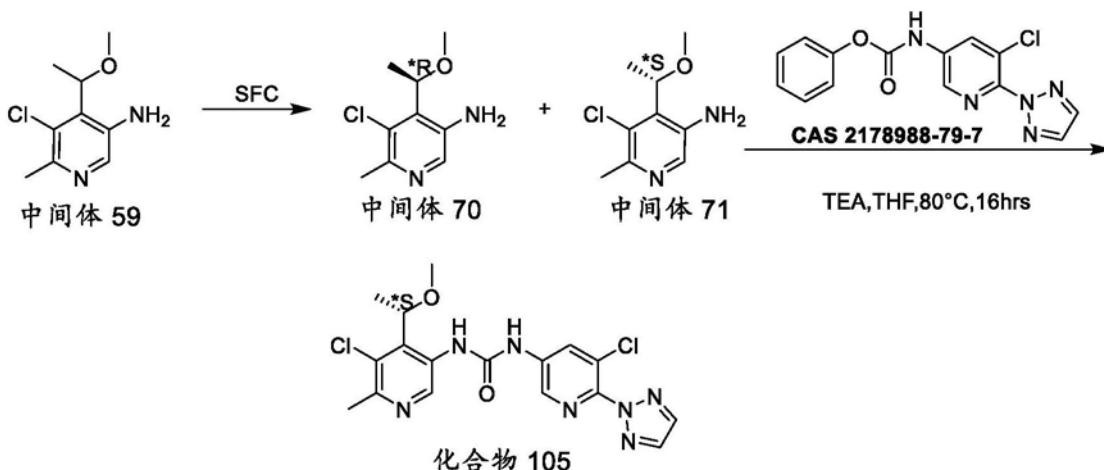
[1002] SFC:纯度100%, rt 5.57min。方法:SFC1。

[1003] 化合物104:

[1004] HPLC/MS:m/z 480.2 [M+H]<sup>+</sup>, rt 4.21min, 纯度100%, 方法K。

[1005] SFC:纯度100%, rt 7.02min。方法:SFC1。

[1006] 化合物105的合成



[1008] 中间体70和71的制备

[1009] 通过SFC分离化合物59 (500mg, 2.46mmol) [柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m), 条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>, 溶剂B:在MeOH中的0.1%氨水, 开始时:A (85%) 和B (15%), 结束时:A (85%) 和B (15%), 流速 (ml/min) 50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的中间体70 (220mg, 产率:44%) 和呈白色固体中间体71 (210mg, 产率:42%)。

[1010] 中间体70SFC:纯度100%, rt 2.594min。方法:SFC10。

[1011] 中间体71SFC:纯度99.87%, rt 2.848min。方法:SFC10。

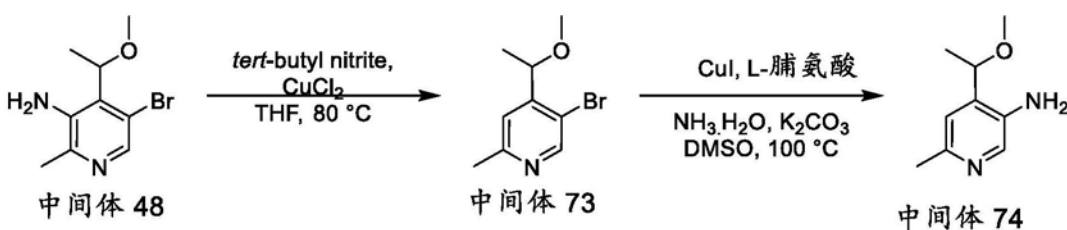
[1012] 化合物105的制备

[1013] 通过类似于针对化合物57描述的的程序使用CAS 2178988-79-7和中间体71制备化合物105。真空浓缩混合物, 以给出呈浅黄色固体的粗产物。将石油醚:乙酸乙酯=1:1 (50mL) 添加粗品中; 将混合物在25°C搅拌10min并过滤。将滤饼用另外20ml混合溶剂洗涤。收集滤饼并添加THF (20mL) 并将混合物在25°C搅拌10min。真空浓缩滤液, 以给出呈白色固体的化合物105 (164.4mg, 产率:37%)。

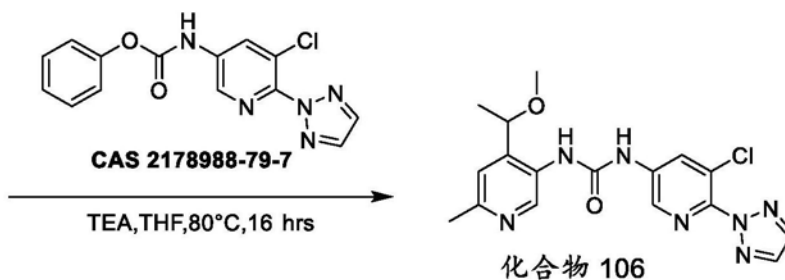
[1014] HPLC/MS:m/z 422.2[M+H]<sup>+</sup>, rt 4.225min。纯度99.47%, 方法K;

[1015] SFC:纯度99.93%, rt 1.653min。方法:SFC18。

[1016] 化合物106的合成



[1017]



## [1018] 中间体73的制备

[1019] 将中间体48 (500mg, 2mmol; 通过类似于中间体39制备)、亚硝酸叔丁酯 (630mg, 6.1mmol) 和  $\text{CuCl}_2$  (55mg, 0.4mmol) 在 THF (15mL) 中的混合物在  $80^\circ\text{C}$  搅拌 16 小时。使混合物冷却至  $25^\circ\text{C}$ 。添加  $\text{H}_2\text{O}$  (30mL) 并用 EtOAc (20mL\*2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并真空浓缩滤液, 得到呈黄色油状物的粗品。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至10% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出中间体73 (270mg, 纯度83%; 黄色油状物)。

## [1020] 中间体74的制备

[1021] 将中间体73 (220mg, 83% 纯度)、 $\text{CuI}$  (15mg, 0.08mmol)、L-脯氨酸 (18mg, 0.16mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (165mg, 1.2mmol)  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5mL) 的混合物溶解在 DMSO (5mL) 中。将混合物在  $100^\circ\text{C}$  搅拌 16 小时。将反应用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20mL) 淬灭, 用 EtOAc (20mL\*2) 萃取。将合并的有机层分离, 用盐水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并真空蒸发滤液, 以给出黄色油状物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至100% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色油状物的中间体74 (40mg, 产率: 29.5%)。

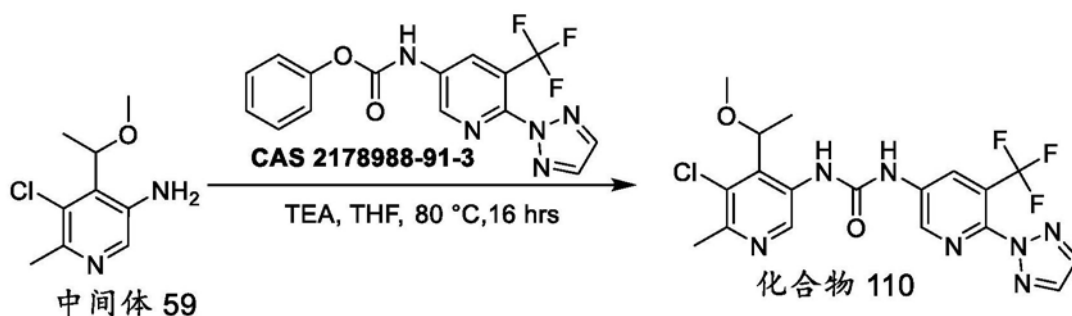
## [1022] 化合物106的制备

[1023] 通过类似于针对化合物57描述的的程序使用 N-[5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-吡啶基]-氨基甲酸苯基酯和中间体74制备化合物106。将反应混合物真空浓缩, 得到呈白色固体的粗品。将 MeOH (20mL) 添加至混合物中并在  $80^\circ\text{C}$  搅拌 15min。过滤并真空浓缩滤液, 得到呈黄色油状物的粗品。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化 [柱: Boston Prime C18 150\*30mm 5 $\mu\text{m}$ , 条件: A: 水 (0.04% 氨水+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B: MeCN, 开始时: A (75%) 和 B (25%), 结束时: A (45%) 和 B (55%), 梯度时间 8min; 100% B 保持时间 2min; 流速 25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥以给出呈白色固体的作为 2 种对映异构体的 1:1 混合物的化合物 106 (21mg, 产率: 23%)。

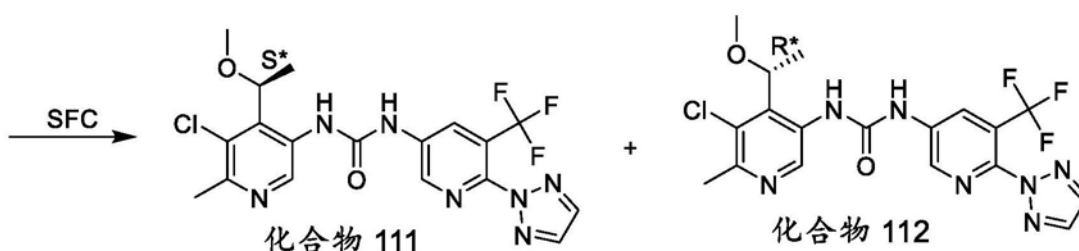
[1024] HPLC/MS:  $m/z$  388.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  3.903min。纯度 100%, 方法 M;

[1025] SFC: 纯度 49.79%; 50.21%,  $rt$  5.813min, 8.012min。方法: SFC1

## [1026] 化合物110、111和112的合成



[1027]





[1028] 化合物110的制备

[1029] 通过类似于针对化合物57描述的程序使用CAS 2178988-91-3和中间体59制备化合物110。使混合物达到室温并真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化[柱:Boston Prime C18 150\*30mm 5 $\mu$ m,条件:A:水(0.04%氨水+10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), B:MeCN。开始时:A (55%) 和B (45%),结束时:A (25%) 和B (75%),梯度时间:8min;100%B保持时间:2min;流速:25ml/min]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥,以给出呈白色固体的化合物110 (200mg,产率:44%)。

[1030] LC/MS:m/z 456.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:1.85min,纯度:100%,方法:C。

[1031] 化合物111和112的制备

[1032] 通过SFC分离化合物110 (200mg,0.44mmol) [柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm,5 $\mu$ m),条件:A:超临界CO<sub>2</sub>,B:0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH开始时:A (75%) 和B (25%),结束时:A (75%) 和B (25%),流速 (ml/min) 60]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物111 (89.5mg,产率:44.7%) 和化合物112 (98.2mg,产率47.5%)。

[1033] 化合物111:

[1034] HPLC/MS:m/z 456.2[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.55min。纯度100%,方法K

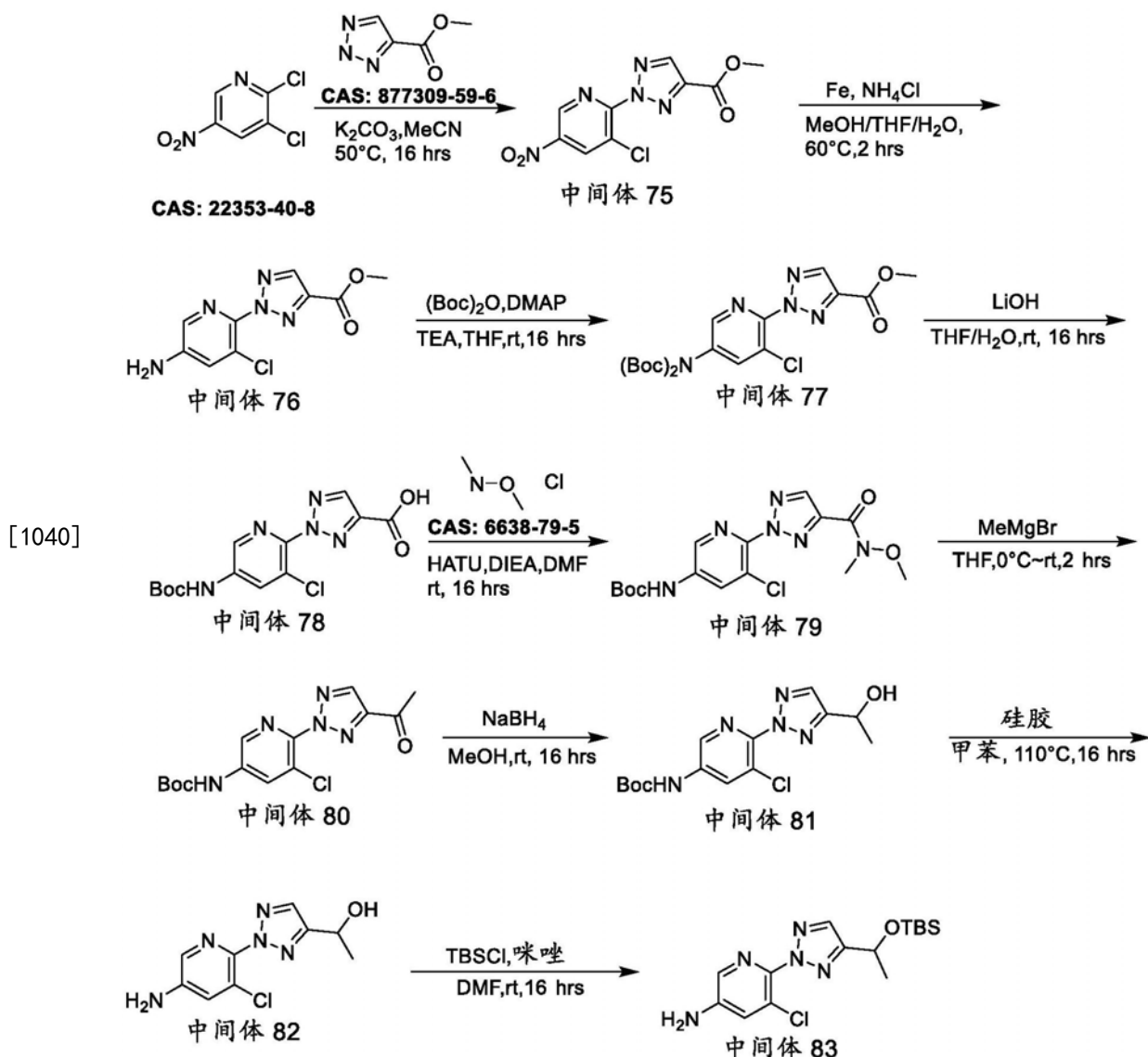
[1035] SFC:纯度100%,rt 3.54min。方法:SFC1。

[1036] 化合物112:

[1037] HPLC/MS:m/z 456.0[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.55min。纯度96.6%,方法K

[1038] SFC:纯度100%,rt 3.92min。方法:SFC1。

[1039] 化合物113、114和115的合成



[1041] 中间体75的制备

[1042] 向2,3-二氯-5-硝基吡啶(16.7g, 86.5mmol)和甲基2H-1,2,3-三唑-4-甲酸酯(10.0g, 78.7mmol)在MeCN(200mL)中的混合物中添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (32.6g, 236.0mmol)并将混合物在 $50^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。将混合物冷却至 $25^\circ\text{C}$ 并过滤并将滤液浓缩以给出呈黄色固体的中间体75(22g, 产率:98.6%)。

[1043] 中间体76的制备

[1044] 将Fe粉末(4.9g, 88.1mmol)和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (4.7g, 88.1mmol)添加到中间体75(10g, 17.6mmol)在MeOH(40mL)、THF(80mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (20mL)中的混合物中。将混合物在 $60^\circ\text{C}$ 搅拌2小时。将混合物冷却至 $25^\circ\text{C}$ 并过滤。浓缩滤液得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至60%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂至干,以给出呈黄色固体的中间体76(3.2g, 产率:35.8%)。

[1045] 中间体77的制备

[1046] 在 $25^\circ\text{C}$ 向中间体76(6g, 23.7mmol)、DMAP(289mg, 2.4mmol)和TEA(7.2g, 70.9mmol)在THF(100mL)中的溶液中缓慢添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (25.8g, 118.3mmol)。在 $25^\circ\text{C}$ 将反应搅拌16小时。真空浓缩反应混合物,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:

0至30%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈白色固体的中间体77(7.5g,产率:69.8%)。

[1047] 中间体78的制备

[1048] 在25℃向中间体77(3g,6.6mmol)在THF(24mL)和H<sub>2</sub>O(6mL)中的溶液中添加LiOH(2.8g,66.0mmol)。在25℃将反应搅拌16小时。将反应混合物用HCl水溶液(5M)调节至pH=3至4并用EtOAc(50mL\*3)萃取。将合并的有机层分离,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,以给出呈白色固体的粗中间体78(2.2g,产率:97.3%)。

[1049] 中间体79的制备

[1050] 在25℃向中间体78(2.2g,6.4mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(0.94g,9.6mmol)和DIEA(4.8mL,28.9mmol)在DMF(30mL)中的溶液中缓慢添加HATU(3.7g,9.6mmol)。在25℃将反应搅拌16小时。将混合物用H<sub>2</sub>O稀释并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至60%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂至干,以给出呈白色固体的中间体79(2.4g,产率:96%)。

[1051] 中间体80的制备

[1052] 将中间体79(2.4g,6.2mmol)溶解在THF(60mL)中,并在0℃添加甲基溴化镁(在THF中3M,8.3mL,24.8mmol)。将混合物升温至25℃并在25℃搅拌2小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至50%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以得到呈黄色固体的中间体80(2g,产率:95%)。

[1053] 中间体81的制备

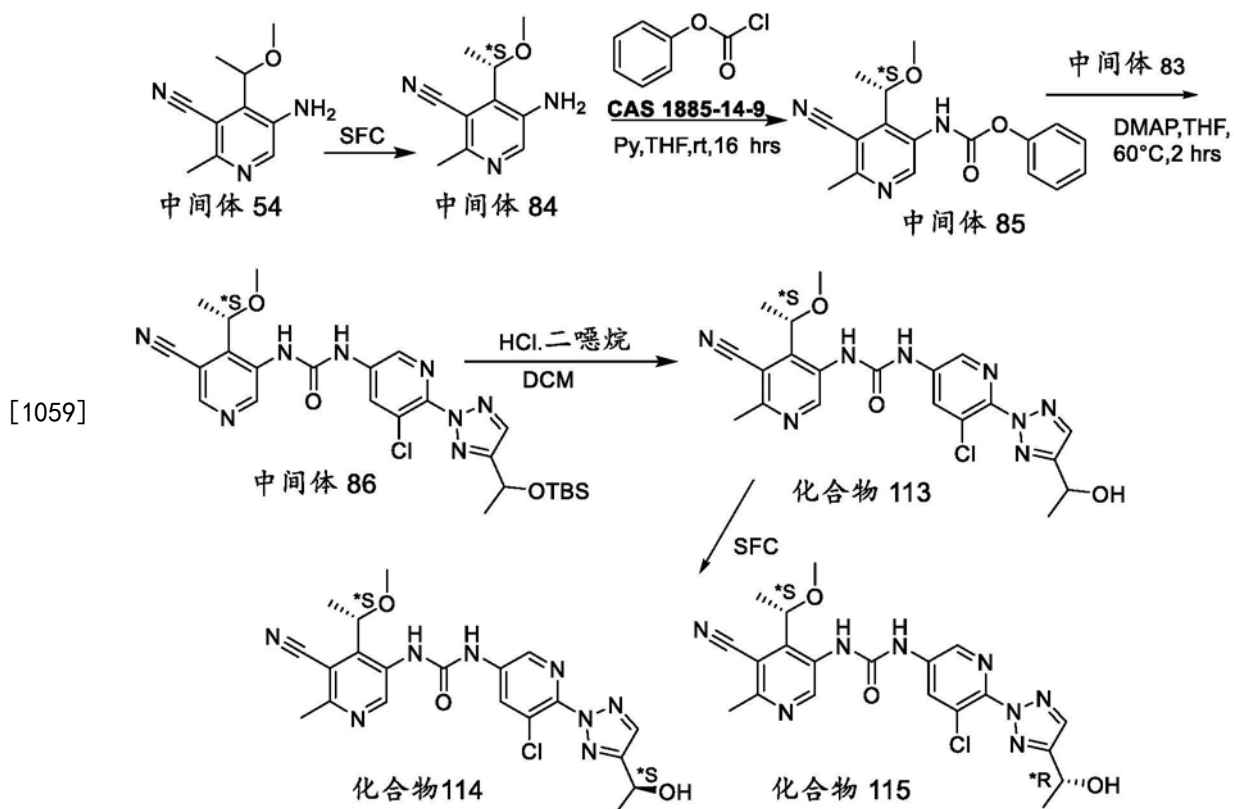
[1054] 将中间体80(2g,5.9mmol)溶解在MeOH(30mL)中,并在25℃缓慢添加NaBH<sub>4</sub>(1.1g,29.6mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至100%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以得到呈黄色固体的中间体81(1.7g,产率:84%)。

[1055] 中间体82的制备

[1056] 将硅胶(8g)添加到中间体81(1.1g,3.2mmol)在甲苯(30mL)中的混合物中。将混合物在110℃搅拌18小时。将混合物冷却至25℃并过滤。浓缩滤液得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至100%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂至干,以给出呈黄色固体的中间体82(650mg,产率:82.3%)。

[1057] 中间体83的制备

[1058] 在N<sub>2</sub>下在0℃将叔丁基氯二甲基硅烷添加到中间体82(650mg,2.7mmol)和咪唑(910mg,13.3mmol)在DMF(10mL)中的混合物中。将反应混合物在rt搅拌16小时。使混合物升温至25℃。添加H<sub>2</sub>O(30mL)并用EtOAc(30mL\*2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩滤液,得到呈黄色固体的粗品。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至60%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈白色固体的中间体83(700mg,纯度:74%)。



[1060] 中间体84的制备

[1061] 通过SFC分离化合物54 (2.6g, 13.6mmol) [柱:DAICEL CHIRALPAK AY (250mm\*50mm, 10 $\mu$ m), 条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>, 溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水, 开始时:A (85%) 和B (15%), 结束时:A (85%) 和B (15%), 流速(ml/min) 180]。收集纯级分并真空浓缩, 以给出呈黄色固体的中间体84 (1.1g, 纯度:100%)。

[1062] SFC:纯度100%, rt:3.36min, 方法:SFC20

[1063] 中间体85的制备

[1064] 在室温向中间体84 (300mg, 1.6mmol) 的THF (10mL) 溶液中添加吡啶 (0.3mL, 3.1mmol)。缓慢添加氯甲酸苯酯 (320mg, 2.0mmol)。将反应在室温搅拌16小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭, 然后用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱:0至50%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈白色固体的中间体85 (450mg, 产率:92%)。

[1065] 中间体86的制备

[1066] 中间体86通过类似于针对化合物87描述的程序从中间体85和中间体83开始制备。使混合物达到室温并真空浓缩以给出粗品。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱:0至60%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈白色固体的中间体86 (420mg, 产率:88%)。

[1067] 化合物113的制备

[1068] 在25 $^\circ$ C向中间体86 (350mg, 0.6mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加HCl. 二噁烷 (4M) (5mL)。在25 $^\circ$ C将反应搅拌2小时。将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>调节至pH=8至9并用EtOAc (30mL\*3) 萃取。将合并的有机层分离, 用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 以给出

粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至100%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以得到呈白色固体的化合物113(260mg,产率:91%)。LC/MS:m/z 457.2[M+H]<sup>+</sup>,rt:0.82min,纯度98.6%,方法:B

[1069] SFC:纯度50.0%/50.0%,rt:2.3min/6.0min,方法:SFC21

[1070] 化合物114和115的制备

[1071] 通过SFC分离化合物113(260mg,0.56mmol)[柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm\*30mm,10 $\mu$ m),条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>,溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水,开始时:A(60%)和B(40%),结束时:A(60%)和B(40%),流速(ml/min)70]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物114(89.0mg,产率:34%)和化合物115(95.0mg,产率:36%)。

[1072] 化合物114:

[1073] HPLC/MS:m/z 457.0[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.60min。纯度98.2%,方法M

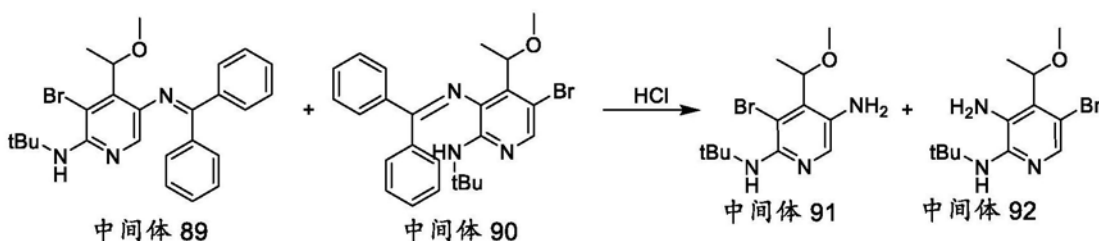
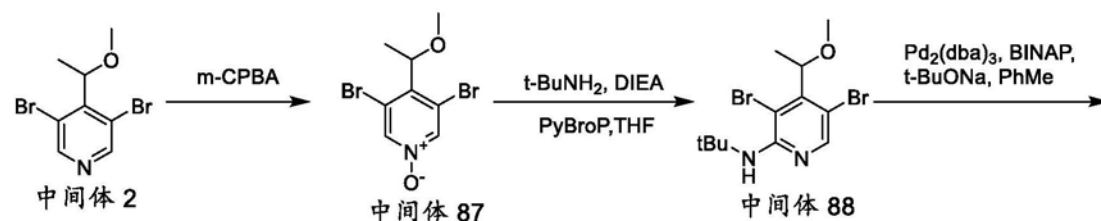
[1074] SFC:纯度100%,rt:5.57min,方法:SFC21

[1075] 化合物115:

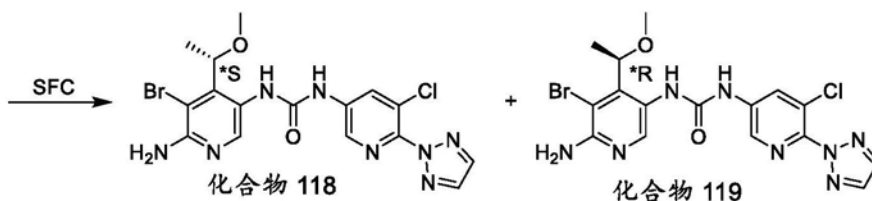
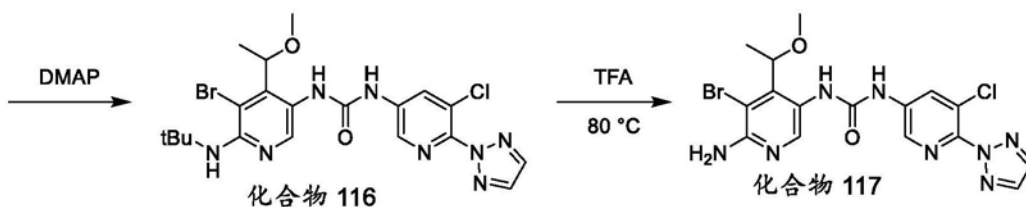
[1076] HPLC/MS:m/z 457.0[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.67min。纯度97.4%,方法M。

[1077] SFC:纯度99.2%,rt:6.3min,方法:SFC21

[1078] 化合物116、117、118和119的合成



[1079]



[1080] 中间体87的制备

[1081] 将中间体87 (10g, 40mmol) 溶解在DCM (100mL) 中并添加m-CPBA (85%, 13.7g, 688mmol)。将混合物在20℃搅拌16小时。使用NaOH (5M) 将pH调节至12, 添加水 (100mL) 并将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 以给出粗产物。将粗产物用100mL混合溶剂 (石油醚/乙酸乙酯=10:1) 洗涤。收集固体并真空浓缩, 得到呈白色固体的中间体87 (9.8g, 产率: 90%)。

[1082] 中间体88的制备

[1083] 向中间体87 (30g, 96.5mmol) 在THF (200mL) 中的溶液中添加叔丁胺 (8.82g, 120.6mmol)、PyBroP CAS 132705-51-2 (58.5g, 125.4mmol) 和DIPEA (46.7mmol, 361.8mmol)。在80℃将反应搅拌16小时。将混合物冷却至25℃, 然后过滤, 将残余物用150mL乙酸乙酯洗涤两次。添加饱和NH<sub>4</sub>Cl (400mL), 将合并的有机层用盐水洗涤并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至10%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈白色固体的中间体88 (12.5g, 产率: 35.4%)。

[1084] 中间体89和90的混合物的制备

[1085] 中间体89和90的混合物通过类似于针对中间体38描述的程序制备。将残余物用EtOAc (200mL) 洗涤。真空浓缩滤液, 得到呈黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至8%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出中间体89和90的呈黄色油状物的混合物 (6g粗品)。

[1086] 中间体91和92的制备

[1087] 将中间体89和90 (6g粗品) 的混合物溶解在DCM (20mL) 中。添加HCl水溶液 (80mL, 1M) 并将混合物在25℃搅拌16小时。将反应混合物用NaOH水溶液 (5M) 调节至pH=8并用DCM (80mL\*2) 萃取。将合并的有机层分离, 用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空蒸发滤液, 以给出黄色油状物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至10%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈白色固体的中间体91 (1.5g, 产率: 经两步25%) 和呈黄色油状物的未反应的中间体90 (4g, 粗品)。然后将中间体90 (4g粗品) 溶解在DCM (10mL) 中。添加HCl水溶液 (30mL, 3M) 并将混合物在25℃搅拌16小时。将反应混合物用NaOH水溶液 (5M) 调节至pH=8并用DCM (50mL\*2) 萃取。将合并的有机层分离, 用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空蒸发滤液, 以给出黄色油状物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至12%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色固体的中间体92 (700mg产率: 经三步12%)。

[1088] 化合物116的制备

[1089] 化合物116通过类似于针对化合物99描述的程序来制备。将反应混合物冷却至25℃, 过滤并将残余物用EtOAc (50mL) 洗涤。真空浓缩合并的滤液, 得到呈黄色油状物的粗品。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0至60%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色固体的化合物116 (1.0g, 产率: 60%)。

[1090] LC/MS: m/z 523.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt 2.230min, 纯度99.3%, 方法C。

[1091] 化合物117的制备

[1092] 将化合物116 (1.0g, 1.9mmol) 溶解在DCM (10mL) 中, 添加TFA (10mL)。将反应混合物在80℃搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩, 得到呈黄色油状物的粗产物。将反应混合物用

饱和NaHCO<sub>3</sub>调节至pH=7,添加50mL水并在室温搅拌30min。通过过滤收集产物,收集残余物并真空干燥,得到呈白色固体的化合物117(700mg,产率:72%)。

[1093] LC/MS:m/z 467.0[M+H]<sup>+</sup>,rt 1.488min,纯度90.8%,方法C。

[1094] 化合物118和119的制备

[1095] 通过SFC分离化合物117(600mg,1.165mmol)[柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm\*30mm,10μm),条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>,溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水,开始时:A(45%)和B(55%),结束时:A(45%)和B(55%),流速(ml/min)60]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O,并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物118(252mg,产率:46.3%)和呈白色固体化合物119(255mg,产率:46.8%)。

[1096] 化合物118:

[1097] HPLC/MS:m/z 467[M+H]<sup>+</sup>,rt:3.526min,纯度98.4%,方法:K;

[1098] SFC:纯度100%,rt:7.808min,方法:SFC22。

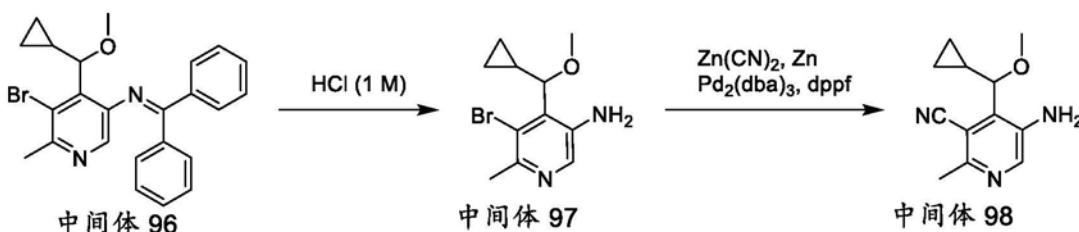
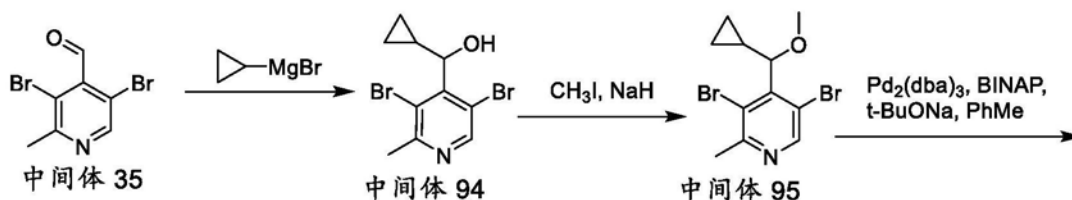
[1099] 化合物119:

[1100] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.37(d,J=6.8Hz,3H)3.21(s,3H)4.89(q,J=6.8Hz,1H)6.14(s,2H)8.11(s,2H)8.20(s,1H)8.25(br s,1H)8.42-8.44(m,1H)8.45-8.47(m,1H)10.17(br s,1H)

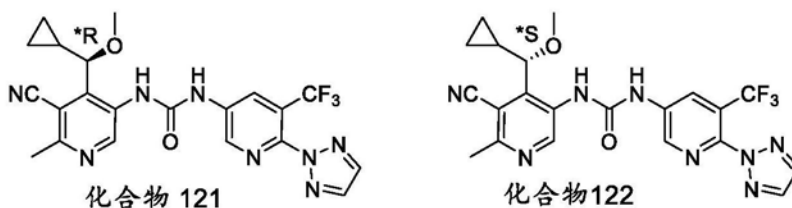
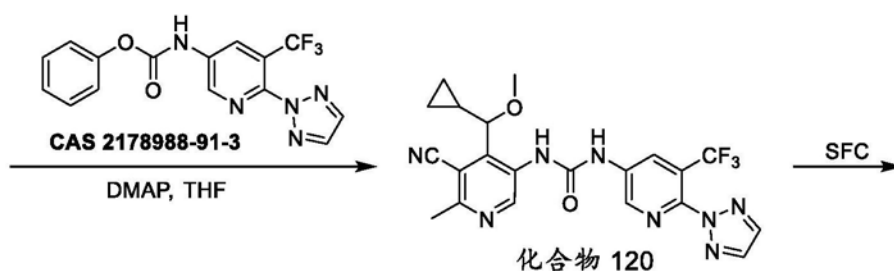
[1101] HPLC/MS:m/z 467[M+H]<sup>+</sup>,rt:3.536min,纯度98.8%,方法:K;

[1102] SFC:纯度100%,rt:9.907min,方法:SFC22。

[1103] 化合物120、121和122的合成



[1104]



[1105] 中间体94的制备

[1106] 将中间体35 (2.0g, 7.2mmol) 溶解在THF (20mL) 中并在-78℃添加环丙基溴化镁 (28.7mL, 14.3mmol, 在THF中0.5M)。将反应混合物在-78℃搅拌2小时。TLC显示反应完成。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭, 然后添加H<sub>2</sub>O, 并将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并将滤液真空浓缩, 得到呈黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱: 0至20%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈黄色油状物的中间体94 (1.8g, 产率: 78%)。

[1107] 中间体95的制备

[1108] 在0℃向中间体94 (1.8g, 5.6mmol) 的THF (20mL) 溶液中添加NaH (336mg, 8.4mmol, 在矿物油中60%)。将该混合物在0℃搅拌0.5小时。然后添加MeI (3.2g, 22.4mmol)。将混合物在20℃搅拌2小时。将混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱: 0至20%EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈黄色油状物的中间体95 (1.4g, 产率: 74%)。

[1109] 中间体96的制备

[1110] 向中间体95 (1.4g, 4.2mmol) 在甲苯 (16mL) 中的混合物中添加二苯基甲胺 (0.8g,



4.6mmol) 和 *t*-BuONa (0.4g, 4.2mmol), 并将混合物用  $N_2$  吹扫 10min。添加  $Pd_2(dba)_3$  (0.2g, 0.2mmol) 和 BINAP (0.4g, 0.6mmol)。将反应混合物在 120℃ 搅拌 12 小时。TLC 显示反应完成。过滤混合物, 浓缩滤液, 得到黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 20% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色油状物的中间体 96 (1.0g, 产率: 36%)。

[1111] 中间体 97 的制备

[1112] 向中间体 96 (1.0g, 1.5mmol) 在 DCM (15mL) 中的溶液中添加 HCl (3mL, 1M)。将混合物在 40℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和  $NaHCO_3$  水溶液调节至 pH=8 并用  $CH_2Cl_2$  萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并真空蒸发, 以给出黄色油状物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 55% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈白色固体的中间体 97 (330mg)。

[1113] 中间体 98 的制备

[1114] 向中间体 97 (330mg, 1.1mmol)、 $Zn(CN)_2$  (82mg, 0.7mmol) 和 Zn (23mg, 0.3mmol) 的混合物中添加 DMF (10mL)。将混合物用  $N_2$  吹扫 5min。添加  $Pd_2(dba)_3$  (53mg, 0.1mmol) 和 dppf CAS 12150-46-8 (65mg, 0.1mmol)。将反应混合物在 120℃ 搅拌 12 小时。过滤混合物, 浓缩滤液, 得到黄色油状物的粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 52% EtOAc/石油醚)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色固体的中间体 98 (250mg, 产率: 88%)。

[1115] 化合物 120 的制备

[1116] 在 20℃ 向中间体 98 (150mg, 0.6mmol) 和 CAS 2178988-91-3 (322mg, 0.9mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中添加 DMAP (150mg, 1.2mmol)。将反应混合物在 80℃ 搅拌 3 小时。将混合物在真空浓缩以给出粗品。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (梯度洗脱: 0 至 45% EtOAc/石油醚)。收集纯级分, 真空蒸发溶剂, 以给出呈白色固体的产物。将该化合物通过制备型高效液相色谱法纯化 [柱: Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10um, 条件: A: 水 (0.04%  $NH_3 \cdot H_2O$  + 10mM  $NH_4HCO_3$ ) - ACN, B: MeCN, 开始时: A (58%) 和 B (42%), 结束时: A (28%) 和 B (72%), 梯度时间 (min) 8; 100%B 保持时间 (min) 2; 流速 (ml/min) 25]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的化合物 120 (70mg, 产率: 24%)。

[1117] LC/MS: m/z 473.1 [M+H]<sup>+</sup>, rt: 0.96min, 纯度 100%, 方法: A.

[1118] SFC: 纯度 50.1%/49.9%, rt: 5.2min/6.9min, 方法: SFC13.

[1119] 化合物 121 和 122 的制备

[1120] 通过 SFC 分离化合物 120 (70mg, 0.1mmol) [柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm\*30mm, 5μm), 条件: A:  $CO_2$ , B: 0.1%  $NH_3 \cdot H_2O$  EtOH 开始时: A (60%) 和 B (40%), 结束时: A (60%) 和 B (40%), 流速 (ml/min) 70]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出化合物 121 (29.5mg, 产率: 42%) 和呈白色固体的化合物 122 (28.6mg, 产率: 40%)。

[1121] 化合物 121:

[1122] HPLC/MS: m/z 473.2 [M+H]<sup>+</sup>, rt: 4.87min. 纯度 100%, 方法: K;

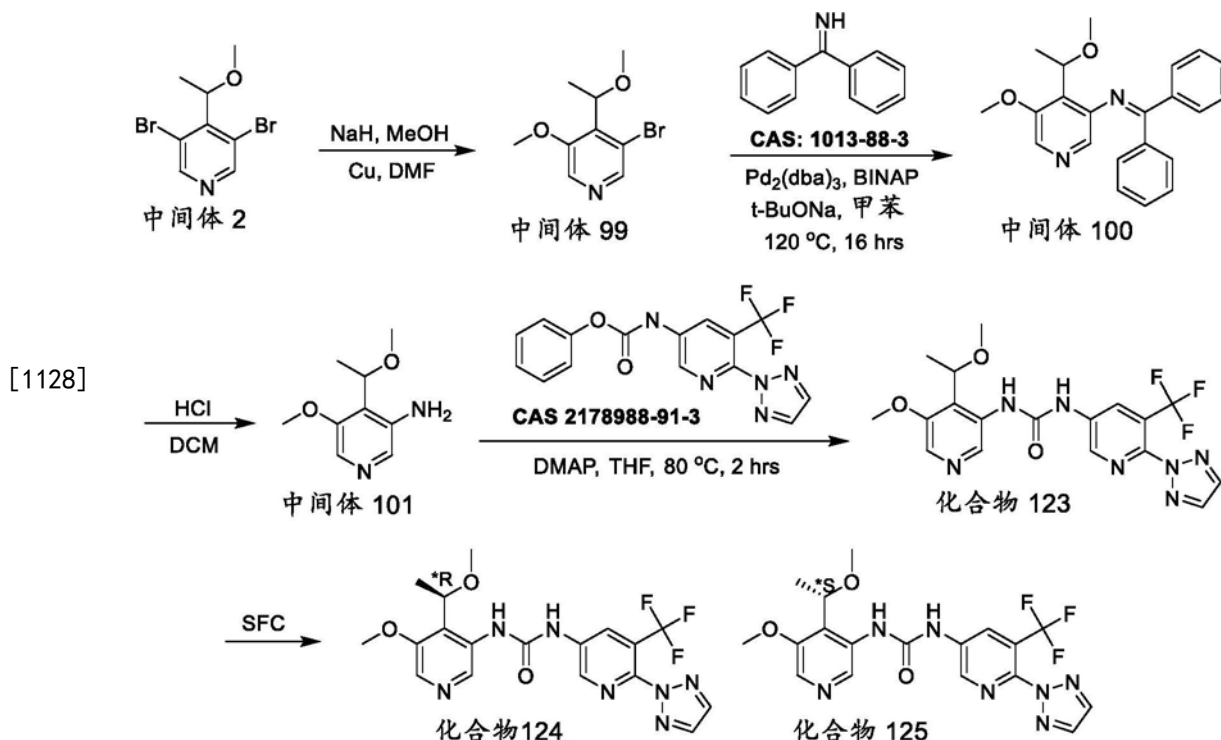
[1123] SFC: 纯度 100%, rt: 5.19min, 方法: SFC13.

[1124] 化合物 122:

[1125] HPLC/MS:m/z 473.2[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.87min。纯度:100%,方法:K;

[1126] SFC:纯度100%,rt:6.87min,方法:SFC13。

[1127] 化合物123、124和125的合成



[1129] 中间体99的制备

[1130] 将甲醇(0.83g,26mmol)溶解在DMF(30mL)中,并在0℃添加NaH(1.0g,26mmol,在矿物油中60%)。将混合物在室温搅拌1小时。然后将中间体2(2.0g,6.5mmol)和Cu粉(0.040g,0.65mmol)缓慢添加混合物中。将混合物在80℃搅拌20min。将反应冷却至0℃并通过滴加水(30mL)淬灭,然后用EtOAc(50mL×2)萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至60%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以得到呈无色液体的中间体99(1.13g,产率:70.4%)。

[1131] 中间体100的制备

[1132] 将中间体99(1.13g,4.58mmol)、二苯基甲胺CAS 1013-88-3(0.9g,5mmol)和t-BuONa(0.44g,4.58mmol)在甲苯(20mL)中的混合物用N<sub>2</sub>吹扫10min。然后添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.21g,0.23mmol)和BINAP(0.43g,0.69mmol)。将反应混合物在120℃搅拌16小时。将反应冷却至25℃并过滤。将残余物用EtOAc(50mL)洗涤。真空浓缩滤液,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至70%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈黄色油状物的粗中间体100(1.78g,产率:65.9%)。

[1133] 中间体101的制备

[1134] 将粗中间体100(1.78g,58.7%纯度)溶解在DCM(20mL)中。添加HCl水溶液(6mL,1M)并将混合物在室温搅拌24小时。将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>调节至pH=8,并用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空蒸发滤液,以给出黄色油状物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至90%EtOAc/石油醚)。收

集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈白色固体的中间体101 (0.47g产率:经两步56%)。

[1135] 化合物123的制备

[1136] 在20℃向中间体101 (350mg, 1.92mmol) 和CAS 2178988-91-3 (805mg, 2.3mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加DMAP (469uL, 3.84mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2小时。使混合物冷却室温并真空浓缩,以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至90%EtOAc/石油醚)。收集所需级分,真空浓缩溶剂,以给出呈白色固体的化合物123 (0.6g, 产率:66%)。

[1137] LC/MS:m/z 438.1[M+H]<sup>+</sup>, rt:0.699min, 纯度92.8%, 方法:B。

[1138] 化合物124和125的制备

[1139] 通过SFC分离化合物123 (600mg, 1.27mmol) [柱:DAICEL CHIRALPAK AD (250mm\*50mm, 10μm), 条件:溶剂A:超临界CO<sub>2</sub>, 溶剂B:在EtOH中的0.1%氨水, 开始时:A (65%) 和B (35%), 结束时:A (65%) 和B (35%), 流速 (ml/min) 80]。收集纯级分,真空蒸发溶剂,以给出呈白色固体的粗品 (260mg, 纯度:93.5%)。将粗品通过硅胶快速柱色谱法纯化(梯度洗脱:0至90%EtOAc/石油醚)。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。向残余物中添加MeCN和H<sub>2</sub>O, 并将其冻干至干燥以给出呈白色固体的化合物124 (207mg, 产率:37%) 和化合物125 (253mg, 产率:45%)。

[1140] 化合物124:

[1141] HPLC/MS:m/z 438.2[M+H]<sup>+</sup>, rt:3.762min, 纯度99.9%, 方法:K。

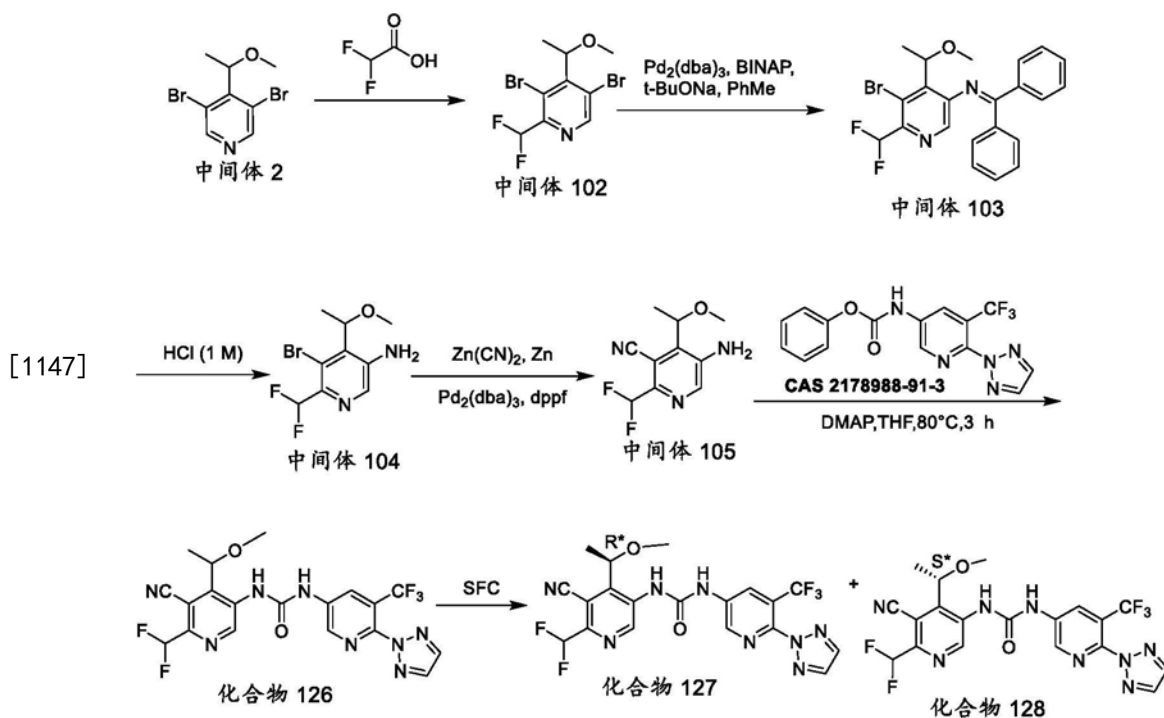
[1142] SFC:纯度100%, rt:0.928min, 方法:SFC1。

[1143] 化合物125:

[1144] LC/MS:m/z 438.2[M+H]<sup>+</sup>, rt:3.765min, 纯度100%, 方法:K。

[1145] SFC:纯度100%, rt:1.163min, 方法:SFC1。

[1146] 化合物126、127和128的合成



[1148] 中间体102的制备

[1149] 将 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10eq) 添加到中间体2 (5.0g; 17mmol)、2,2-二氟乙酸 (5eq) 和 $\text{AgNO}_3$  (5eq) 在 $\text{CH}_3\text{CN}$  (250mL) 和 $\text{H}_2\text{O}$  (125mL) 的混合物中的混合物中。将反应混合物加热至 $60^\circ\text{C}$ 。将反应混合物在 $60^\circ\text{C}$ 搅拌36小时。将反应混合物用 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 调节至 $\text{pH}=10$ 并用EtOAc (100mL\*3) 萃取。将合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并将滤液真空浓缩, 得到黄色油状物。将粗品通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯从100/0至95/5) 进行纯化。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色油状物的粗中间体102 (2.5g), 将其通过pre-HPLC纯化: 柱: Xtimate C18 150\*25mm\*5 $\mu\text{m}$  条件: A: 水 (0.225%FA) B: MeCN, 开始时: A (60%) 和B (40%), 结束时: A (30%) 和B (70%) 梯度时间 (min) 7 100%B保留时间 (min) 2; 流速 (ml/min) 30。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。将水层冻干至干燥, 以给出呈白色固体的中间体102 (800mg, 产率: 15.5%)。

[1150] 中间体103的制备

[1151] 将中间体102 (800mg, 2.32mmol) 和二苯甲胺 (462mg, 2.55mmol) 溶解在甲苯 (20mL) 中,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  CAS: 51364-51-3 (106mg, 0.12mmol)。向溶液中添加BINAP (216mg, 0.35mmol) 和 $\text{NaOtBu}$  (223mg, 2.32mmol), 并将溶液用 $\text{N}_2$ 吹扫。将反应混合物在 $120^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。将反应冷却至室温并将混合物过滤并将滤饼用EtOAc (20mL) 洗涤。真空浓缩滤液, 得到粗产物。将粗品通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯从100/0至85/15) 进行纯化。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以给出呈黄色油状物的中间体103 (750mg, 产率: 72.3%)。

[1152] 中间体104的制备

[1153] 将中间体103 (750mg, 1.68mmol) 溶解在DCM (6mL) 中并添加HCl (6mL, 1M水溶液)。将反应混合物在rt搅拌16小时。将反应混合物用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 调节至 $\text{pH}=8$ , 并用DCM (30mL\*2) 萃取。将合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并将滤液真空浓缩, 得到呈黄色油状物的粗品。将粗品通过硅胶快速柱色谱 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯从100/0至45/55) 进行纯化。收集所需级分, 真空浓缩溶剂, 以得到呈黄色固体的中间体104 (350mg, 产率: 73.9%)。

[1154] 中间体105的制备

[1155] 将中间体104 (350mg, 1.24mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (150mg, 1.28mmol) 和锌粉 (49mg, 0.75mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液脱气5min。然后添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (57mg, 0.06mmol) 和dppf (69mg, 0.12mmol) 并将混合物在 $120^\circ\text{C}$ 在 $\text{N}_2$ 下搅拌16小时。过滤混合物, 真空浓缩滤液, 以给出粗产物。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (洗脱液: 石油醚/EtOAc从100/0至62/38)。收集所需级分, 真空浓缩溶剂至干, 以给出呈黄色固体的中间体105 (210mg, 产率: 65.6%)。

[1156] 化合物126的制备

[1157] 在室温向中间体105 (210mg, 0.82mmol) 和CAS 2178988-91-3 (428mg, 1.22mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加DMAP (299mg, 2.45mmol)。将反应混合物在 $80^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。向混合物中添加MeCN (10mL) 并过滤。将滤液在真空浓缩以给出粗产物。将该粗产物通过制备型高效液相色谱法纯化 [柱: 沃特世Xbridge Prep OBD C18 150\*40mm\*10 $\mu\text{m}$ , 条件: A: 水 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) B: MeCN, 开始时: A (62%) 和B (38%), 结束时: A (32%) 和B (68%), 梯度时间 (min) 15; 100%B保留时间 (min) 1; 流速 (ml/min) 25]。收集纯级分, 蒸发溶剂至干, 以给出呈白色固体的化合物126 (80mg, 产率: 20%)。

[1158] LC/MS: m/z 483.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt: 0.98min, 纯度99.2%, 方法: A。

[1159] 化合物127和128的制备

[1160] 通过SFC分离化合物126 (80mg, 0.16mmol) [柱:DAICEL CHIRALCEL OD (250mm\*30mm, 10 $\mu$ m), 条件:流动相:A:超临界CO<sub>2</sub>, B:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, 开始时:B (40%), 结束时:B (40%), 流速 (ml/min) 50]。将这些纯部分进行收集并且将有机溶剂在真空下蒸发。添加2mL CH<sub>3</sub>CN和20mL H<sub>2</sub>O, 将混合物冻干至干燥, 以给出化合物127 (35mg, 纯度:99%, 产率:43.8%) 和呈白色固体的化合物128 (35mg, 纯度:100%, 产率:44.1%)。

[1161] 化合物127:

[1162] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.54 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.93 (q, J=6.8Hz, 1H), 6.94-7.31 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.07 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.71 (br s, 1H)

[1163] LC/MS:m/z 483.1[M+H]<sup>+</sup>, rt:5.04min, 纯度99.3%, 方法:K;

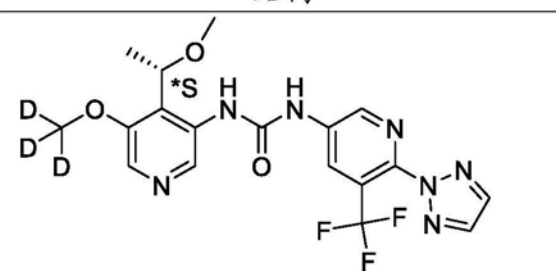
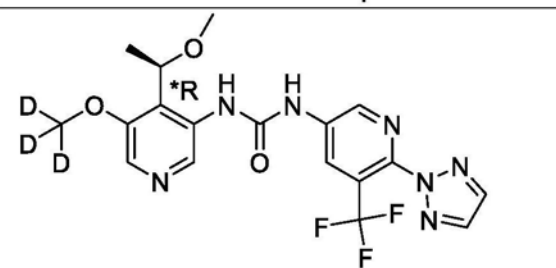
[1164] SFC:纯度100%, rt:5.43min, 方法:SFC23

[1165] 化合物128:

[1166] LC/MS:m/z 483.2[M+H]<sup>+</sup>, rt:5.04min, 纯度100%, 方法:K;

[1167] SFC:纯度99.6%, rt:5.90min, 方法:SFC23。

[1168] 下表中的化合物通过类似于前述化合物之一来制备。在针对“合成”的下表中, 参考了通用方案中描述的程序。

化合物	结构	合成(参考通用方案)
129		1 4 2a 13
130		1 4 2a 13

[1169]

[1170]

化合物	结构	合成(参考通用方案)
131		1 4 2a 13
132		1 4 2a 13
133		1 7 2b 13
134		1 7 2b 13
135		1 8 2b 13
136		1 8 2b 13

化合物	结构	合成(参考通用方案)
137		1 4 2a 13
138		1 8 2b 13
139		1 8 2b 13
140		1 4 2b 13
141		1 4 2b 13
142		1 2b 13
143		1 2b 13

[1171]

化合物	结构	合成(参考通用方案)
144		1 7 2b 13
145		1 2a 3 13
146		1 4 2a 13
147		1 7 2b 13
148		1 2a 3 13
149		1 2a 3 13

[1172]



化合物	结构	合成(参考通用方案)
150		1 2a 3 13
151		1 8 2b 13
[1173] 152		1 8 4 2b 13
153		1 8 2b 13
154		1 8 2b 13

[1174] 化合物130:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1.39 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 3.24 (s, 3H), 4.98 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.66 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.76 (s, 1H), 8.81 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.85 (s, 1H), 10.61 (br s, 1H);

[1175] HPLC/MS:m/z 441.1,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt:3.81min.纯度:100%,方法:K。

[1176] SFC:纯度:99.48%,rt:1.20min,方法:SFC30。

[1177] 化合物129:

[1178] HPLC/MS:m/z 441.1,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rt:3.81min.纯度:100%,方法:K;

- [1179] SFC:纯度:100%,rt:1.40min,方法:SFC30。
- [1180] 化合物132:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.39 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.97 (q, J=6.8Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.66 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.61 (s, 1H);
- [1181] HPLC/MS:m/z 441.1, [M+H]<sup>+</sup>,rt:4.04min,纯度:100%,方法:M;
- [1182] SFC:纯度:99.72%,室温:1.21min,方法:SFC30。
- [1183] 化合物131:
- [1184] HPLC/MS:m/z 441.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.15min,纯度:100%,方法:M;
- [1185] SFC:纯度:99.69%,rt:1.40min,方法:SFC30。
- [1186] 化合物134:
- [1187] LC/MS:m/z 492.1,494.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 5.1min.纯度100%,方法:K;
- [1188] SFC:纯度99.9%,rt 5.3min.方法:SFC 13。
- [1189] 化合物133:
- [1190] LC/MS:m/z 492.1,494.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 5.1min.纯度100%,方法:K;
- [1191] SFC:纯度99.3%,rt 5.6min.方法:SFC 13。
- [1192] 化合物136:
- [1193] HPLC/MS:m/z 422.1,423.1,424.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.2min.纯度98.6%,方法:K;
- [1194] SFC:纯度100%,rt 5.9min.方法:SFC1。
- [1195] 化合物135:
- [1196] HPLC/MS:m/z 422.1,423.1,424.1[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.2min.纯度98.6%,方法:K;
- [1197] SFC:纯度100%,rt 7.3min.方法:SFC1。
- [1198] 化合物146:
- [1199] LC/MS:m/z 468.2[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.0min.纯度99.6%,方法:K;
- [1200] SFC:纯度100%,rt 4.5min.方法:SFC25。
- [1201] 化合物137:
- [1202] LC/MS:m/z 468.2[M+H]<sup>+</sup>,rt 4.0min.纯度99.8%,方法:K;
- [1203] SFC:纯度98%,rt 4.7min.方法:SFC25。
- [1204] 化合物139:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.41 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.93 (q, J=6.8Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 8.16 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 10.34 (br s, 1H);
- [1205] HPLC/MS:m/z 501.1,503.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:3.875min,纯度99%,方法:K;
- [1206] SFC:纯度100%,rt:0.666min,方法:SFC 41。
- [1207] 化合物138:
- [1208] HPLC/MS:m/z 501.1,503.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:3.877min,纯度98.7%,方法:K;
- [1209] SFC:纯度99.89%,rt:1.128min,方法:SFC 41。
- [1210] 化合物140:
- [1211] HPLC/MS:m/z 434.2,436.2[M+H]<sup>+</sup>,rt 3.8min.纯度99.9%,方法:K。
- [1212] SFC:纯度100%,rt 3.3min.方法:SFC 25
- [1213] 化合物141:

- [1214] HPLC/MS:m/z 434.2,436.2[M+H]<sup>+</sup>,rt 3.8min.纯度100%,方法:K。
- [1215] SFC:纯度100%,rt 5.0min.方法:SFC 25
- [1216] 化合物143:
- [1217] HPLC/MS:m/z 482.2,484.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:3.61min.纯度:100%,方法:L;
- [1218] SFC:纯度99.9%,rt:3.51min,方法:SFC1。
- [1219] 化合物142:
- [1220] HPLC/MS:m/z 482.1,484.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:3.60min.纯度:100%,方法:L;
- [1221] SFC:纯度100%,rt:4.40min,方法:SFC1。
- [1222] 化合物144:
- [1223] HPLC/MS:m/z 536.0,538.0[M+H]<sup>+</sup>,rt:5.29min.纯度:99%,方法:K;
- [1224] SFC:纯度100%,rt:1.24min,方法:SFC33。
- [1225] 化合物147:
- [1226] HPLC/MS:m/z 535.9,537.9[M+H]<sup>+</sup>,rt:5.28min.纯度:98%,方法:K;
- [1227] SFC:纯度99.8%,rt:1.34min,方法:SFC33。
- [1228] 化合物145:
- [1229] HPLC/MS:m/z 380.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.43min.纯度100%,方法:K。
- [1230] SFC:纯度100%,rt:3.73min,方法:SFC39。
- [1231] 化合物149:
- [1232] HPLC/MS:m/z 380.2[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.43min.纯度:100%,方法:K;
- [1233] SFC:纯度99%,rt:3.55min,方法:方法:SFC39。
- [1234] 化合物148:<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 0.89 (t,J=7.2Hz,3H),1.69-1.81 (m,1H),1.94 (dt,J=14,7.2Hz,1H),2.64 (s,3H),3.26 (s,3H),4.56 (t,J=6.8Hz,1H),8.13 (s,2H),8.65 (s,2H),8.80 (s,1H),9.09 (s,1H),10.46 (br s,1H);
- [1235] HPLC/MS:m/z 461.2,[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.80min,纯度:100%,方法:K;
- [1236] SFC:纯度100%,rt:1.45,min,方法:SFC35。
- [1237] 化合物150:
- [1238] HPLC/MS:m/z 461.2,[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.79min,纯度:100%,方法:K;
- [1239] SFC:纯度100%,rt:1.58min,方法:SFC35。
- [1240] 化合物151:
- [1241] HPLC/MS:m/z 587.1,589.1[M+H]<sup>+</sup>,rt:4.649min,纯度96.77%,方法:L
- [1242] 化合物152:
- [1243] HPLC/MS:m/z 509.3,[M+H]<sup>+</sup>,rt:3.06min.纯度:100%,方法:L
- [1244] 化合物153:
- [1245] LC/MS:m/z 481.1,482.0,483.1[M+H]<sup>+</sup>,,rt 3.7min.纯度99.1%,方法:K;
- [1246] SFC:纯度100%,rt 4.0min.方法:SFC27
- [1247] 化合物154:
- [1248] LC/MS:m/z 481.1,482.0,483.1[M+H]<sup>+</sup>,,rt 3.7min.纯度98%,方法:K;
- [1249] SFC:纯度100%,rt 2.1min.方法:SFC27
- [1250] NMR描述

[1251] 对于一些化合物,如下进行NMR实验:在环境温度(295K)使用Bruker Avance III400光谱仪(使用内部氘锁并配备具有z梯度的5mm PABBO BB-1H/D探头,并在400MHz(对于质子)和100MHz(对于碳)下运行),或在环境温度(295K)使用Varian VNMRS 400M光谱仪(使用内部氘锁并配备5mm PFG 4Nuc探头并在400MHz(对于质子)和100MHz(对于碳)下运行)。化学位移( $\delta$ )以百万分率(ppm)报告。J值以Hz表示。

[1252] 可替代地,一些NMR试验使用以下仪器进行:在环境温度(295K)使用Varian MR 400MHz光谱仪(使用内部氘锁并且配备5mm PFG 4Nuc探头,并在400MHz(对于质子)和100MHz(对于碳)下运行)。化学位移( $\delta$ )以百万分率(ppm)报告。J值以Hz表示。

[1253] LCMS(液相色谱法/质谱法)

[1254] 通用程序

[1255] 使用LC泵、二极管阵列(DAD)或UV检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相色谱法(HPLC)测量。如果必要的话,包括其他检测器(参见下文的方法表格)。

[1256] 将来自柱的流带至配置有大气压离子源的质谱仪(MS)。设置调谐参数(例如扫描范围、停留时间等)以便获得允许鉴定化合物的标称单一同位素分子量(MW)的离子在技术人员知识内。利用适当的软件进行数据采集。

[1257] 通过其实验保留时间( $R_t$ )和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定,那么报道的分子离子对应于 $[M+H]^+$ (质子化的分子)和/或 $[M-H]^-$ (去质子的分子)。在该化合物不是直接可电离的情况下,指定加合物类型(即 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ 等)。对于具有多种同位素模式的分子(Br、Cl等)来说,报道的值是针对最低同位素质量获得的值。获得的所有结果具有通常与所使用的方法相关的实验不确定性。

[1258] 在下文中,“SQD”意指单四极检测器,“RT”室温,“BEH”桥连的乙基硅氧烷/二氧化硅杂合体,“HSS”高强度二氧化硅,“DAD”二极管阵列检测器。

[1259] 表1a:LCMS方法代码(以mL/min表示流量;以 $^{\circ}C$ 表示柱温度(T);以分钟表示运行时间)。

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量 (ml/min) ----- 柱温 (°C)	运行时间 (min)
A	岛津公司 (SHIMADZU) LC20-MS2010 UV 220, 254 nm	默克公司 (MERCK), RP-18e (25*2 mm)	A: 在 H <sub>2</sub> O 中的 0.04% TFA B: 在 CH <sub>3</sub> CN 中 的 0.02% TFA	在 0.7min 内从 95% A 到 5% A, 保 持 0.4 min, 在 0.01 min 内回 到 95% A, 保持 0.39min	1.5 ----- 50	1.5 min
B	安捷伦 LC1200-MS6110 UV 220, 254 nm	默克公司, RP-18e (25*2 mm)	A: 在 H <sub>2</sub> O 中的 0.04% TFA B: 在 CH <sub>3</sub> CN 中 的 0.02% TFA	在 0.7 min 内从 95% A 到 5% A, 保 持 0.4 min, 在 0.01 min 内回 到 95% A, 保持 0.39min	1.5 ----- 50	1.5 min
C	岛津公司 LC20-MS2020 UV 220, 254 nm	Xbridge C18 (3.5 μm 2.1*30 mm)	A: 在 H <sub>2</sub> O 中的 0.05% NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O B: 乙腈	在 2.0 min 内从 90% A 到 20% A 保 持 0.48	1.0 ----- 50	3 min

[1260]

[1261]

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量 (ml/min) ----- 柱温 (°C)	运行时间 (min)
				min, 在 0.01 min 内回 到 90% A, 保持 0.51 min		
D	安捷伦 LC1100-MS1946D UV 220, 254 nm	Xbridge Shield RP-18 (5 μm, 2.1*50 mm)	A: 在 H <sub>2</sub> O 中的 0.05% NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O B: 乙腈	在 2.0 min 内从 90% A 到 20% A, 保 持 0.48 min, 在 0.01 min 内回 到 90% A, 保持 0.51 min	1.0 ----- 30	3 min
E	安捷伦 LC1200-MS6110 UV 220, 254 nm	Xtimate C18 (3 μm, 2.1*30 mm)	A: 在 H <sub>2</sub> O 中的 0.04% TFA B: 在 CH <sub>3</sub> CN 中 的 0.02% TFA	在 0.9 min 内从 100% A 至 40% A 保持 0.6 min, 在 0.01 min 内回 到 100% A, 保持 0.49 min	1.2 ----- 50	2 min

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量 (ml/min) ----- 柱温 (°C)	运行时间 (min)
G	安捷伦 LC1200-MS6110, UV 220, 254	Xtimate C18 (3 μm, 2.1*30 mm)	A: 在 H <sub>2</sub> O 中的 0.04% TFA B: 在 CH <sub>3</sub> CN 中 的 0.02% TFA	在 0.9 min 内从 90% A 至 20% A 保 持 0.6 min, 在 0.01 min 内回 到 90% A, 保持 0.49 min	1.2 ----- 50	2 min
[1262] K	安捷伦 LC1200-MSD6110 UV 220 nm	Xbridge C18 (5 μm 2*50 mm)	A: 具有 0.04% TFA 的 H <sub>2</sub> O; B: 具有 0.02% TFA 的乙腈	100% A 保 持 1 min, 在 4 min 内 至 40% A, 在 2.5 min 内至 15% A, 在 2 min 内 返回至 100% A, 保持 0.5 min	0.8 ----- 50	10 min
L	安捷伦 LC1200-MSD6110 UV 220 nm	Xbridge C18 (5 μm 2*50 mm)	A: 具有 0.04% TFA 的 H <sub>2</sub> O; B: 具有 0.02% TFA 的乙腈	90% A 保 持 0.8 min, 在 3.7 min 内至 20% A, 保持 3	0.8 ----- 50	10 min

方法代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量 (ml/min) ----- 柱温 (°C)	运行时间 (min)
				min, 在 2 min 内返回至 90% A, 保持 0.5 min		
[1263]	安捷伦 LC1200-MSD6110 UV 220 nm	沃特世 XBridge ShieldRP18 柱 (5 μm, 2.1*50 mm)	A: 具有 0.05% NH <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O 的 H <sub>2</sub> O; B: 乙腈	100% A 保持 1 min, 在 4 min 内至 40% A, 在 2.5 min 内至 5% A, 在 2 min 内返回至 100% A, 保持 0.5 min	0.8 ----- 40	10 min

[1264] 分析型SFC

[1265] 用于SFC方法的通用程序

[1266] 使用分析型超临界流体色谱法 (SFC) 系统来进行SFC测量,该系统由以下构成:用于递送二氧化碳 (CO<sub>2</sub>) 和改性剂的二元泵、自动进样器、柱温箱、配备有经得起400巴的高压流动池的二极管阵列检测器。利用适当的软件进行数据采集。

[1267] 表2a.分析型SFC方法代码(流量以mL/min表示;以°C表示柱温度(T);以分钟表示运行时间,以巴表示背压(BPR)。“ACN”意指乙腈;“MeOH”意指甲醇;“EtOH”意指乙醇;“DEA”意指二乙胺;“HEP”意指正庚烷。下表中使用的所有其他使用的缩写词如前文的定义。



[1268]

方法代 码	柱	流动相	梯度	流量	运行时间
				柱温	BPR
SFC1	品牌Chiralpak® AD-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在5.5 min内5% B到 40%, 40% B保持3 min, 回到5% B保持1.5 min	2.5	10
				40	100
SFC2	品牌Chiralcel® OJ-H柱 (5.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: MeOH + 0.05% DEA	5% B保持0.5 min, 在3.5 min内5% B到40%, 40% B保持2.5 min, 回到5% B 保持1.5 min	3.0	8
				40	100
SFC3	品牌Chiralcel® OJ-3柱 (3.0 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在4.5 min内5% B到 40%, 40% B保持2.5 min, 回到5% B保持1 min	2.8	8
				40	100
SFC4	品牌Chiralcel® OJ-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在5 min内5% B至40%, 在0.5 min内40% B至 5%, 5% B保持1.5 min	2.5	7
				35	100
SFC5	品牌Chiralpak® AD-3柱 (3.0 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在4.5 min内5% B到 40%, 40% B保持2.5 min, 回到5% B保持1 min	2.8	8
				40	100
SFC6	品牌ChiralCel® OD-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: IPA + 0.1% 乙醇胺	40% B保持10 min	2.5	10
				40	100
SFC7	品牌Chiralcel® OD-3柱 (3.0 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在4.5 min内5% B到 40%, 40% B保持2.5 min, 回到5% B保持1 min	2.8	8
				40	100
SFC8	品牌Chiralpak® AS-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在5 min内5% B至40%, 在0.5 min内40% B至 5%, 5% B保持1.5 min	2.5	7
				35	100
SFC9	品牌Chiralpak®	A: CO <sub>2</sub>	在2.5 min内5% B至	2.5	3

[1269]

方法代 码	柱	流动相	梯度	流量	运行时间
				柱温	BPR
	AD-3柱 (3.0 μm, 50 x 3 mm)	B: EtOH + 0.05% DEA	40%, 40% B保持0.35 min, 在0.15 min内40% B 到5%	40	100
SFC10	品牌Chiralpak® AD-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在5.5 min内5% B到 40%, 回到5% B保持1.5 min	2.5 40	7 100
SFC11	品牌ChiralCel® OD-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: MeOH + 0.05% DEA	在5 min内5% B到40%, 40% B保持2.5 min, 回到 5% B保持2.5 min	2.5 35	10 100
SFC12	品牌ChiralCel® OD-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在5.5 min内5% B到 40%, 回到5% B保持1.5 min	2.5 40	7 100
SFC13	品牌ChiralCel® OD-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在5 min内5% B到40%, 40% B保持2.5 min, 回到 5% B保持2.5 min	2.5 35	10 100
SFC14	品牌Chiralpak® AD-3柱 (3.0 μm, 50 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: MeOH + 0.05% DEA	在2 min内5% B至40%, 40% B保持1.2 min, 回到 5% B保持0.8 min	4 35	4 100
SFC15	品牌Chiralpak® AD-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	40% B保持4 min	2.5 35	4 100
SFC16	品牌ChiralCel® OJ-3柱 (3.0 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: MeOH + 0.05% DEA	在4.5 min内5% B至 40%, 回到5% B保持1 min	2.8 40	5.5 100
SFC17	品牌ChiralCel® OD-3柱 (3.0 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: MeOH + 0.05% DEA	在4.5 min内5% B至 40%, 40% B保持2.5 min, 回到5% B保持1 min	2.8 40	8 100
SFC18	品牌Chiralpak® AD-3柱 (3.0 μm, 50 x 3 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	40% B保持3 min	4	3

[1270]

方法代 码	柱	流动相	梯度	流量	运行时间
				柱温	BPR
	50 x 4.6 mm)	0.05% DEA		35	100
SFC19	品牌Chiralpak® IC-3柱 (3.0 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在4 min内5% B至40%, 40% B保持2.5 min, 回到 5% B保持1.5 min	2.8 35	8 100
SFC20	品牌Chiralpak® AY-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	10% B保持5 min	2.5 40	5 100
SFC21	品牌Chiralpak® IC-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: IPA + 0.05% DEA	40% B保持9.5 min	2.5 40	9.5 100
SFC22	品牌Chiralpak® IC-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	40% B保持12 min	2.5 35	12 100
SFC23	品牌Chiralcel® OD-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: IPA + 0.05% DEA	在5 min内5% B到40%, 40% B保持2.5 min, 回到 5% B保持2.5 min	2.5 35	10 100
SFC25	品牌Chiralpak® IC-3柱 (3.0 μm, 100 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在5 min内5% B至40%, 40% B保持2.5 min, 回到 5% B保持2.5 min	2.8 35	10 100
SFC27	品牌Chiralpak® AD-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	40% B保持6 min	2.5 35	6 100
SFC30	品牌Chiralpak® AD-3柱 (3.0 μm, 50 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在2 min内5% B至40%, 40% B保持1.2 min, 回到 5% B保持0.8 min	4 35	4 100
SFC33	品牌Chiralpak® IG-3柱 (3.0 μm, 50 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: MeOH + 0.05% DEA	在2 min内5% B至40%, 40% B保持1.2 min, 回到 5% B保持0.8 min	4 35	4 100
SFC35	品牌Chiralpak® OD-3柱 (3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在2 min内5% B至40%, 40% B保持1.2 min, 回到 5% B保持0.8 min	4 35	4 100

方法代 码	柱	流动相	梯度	流量	运行时间
				柱温	BPR
	50 x 4.6 mm)	0.05% DEA	5% B保持0.8 min	35	100
[1271]	SFC39 品牌Chiralpak® (S,S)Whelk-01 100×4.6mm I.D., 5.0um	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	在5.5 min内5% B至 40%, 回到5% B保持1.5 min	2.5 ----- 40	7 ----- 100
	SFC41 品牌Chiralpak® AD-3柱 (3.0 μm, 50 x 4.6 mm)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH + 0.05% DEA	40% B保持2 min	4 ----- 35	2 ----- 100

[1272] 生物学实例

[1273] 体外测定包括确定用本发明化合物处理细胞的细胞形态、蛋白质表达和/或细胞毒性、酶抑制活性和/或后续功能结果的测定。替代的或另外的体外测定可用于定量抑制剂与细胞内蛋白质或核酸分子结合的能力。

[1274] 抑制剂结合可以通过在结合之前对抑制剂进行放射性标记、分离抑制剂/靶分子复合物并确定结合的放射性标记的量来测量。可替代地或另外地，抑制剂结合可以通过运行竞争实验来确定，其中将新抑制剂与跟已知放射性配体结合的纯化蛋白质或核酸一起孵育。用于测定本发明的作为MALT1抑制剂的具有式(I)化合物的示例性系统的详细条件在以下生物学实例中阐述。

[1275] 此类测定是示例性的并且不旨在限制本发明的范围。技术人员可以理解，可以对常规测定进行修改以开发可用于比较地评估活性或以其他方式表征如本文所述的化合物和/或组合物的等效测定或其他测定。

[1276] 下表中报告的IC<sub>50</sub>值受与所用测定和设备相关的误差范围的影响。

[1277] 体外测定

## [1278] 生物实例1

## [1279] MALT1生化蛋白酶测定

[1280] MALT1蛋白酶活性在体外测定中使用四肽作为底物和从杆状病毒感染的昆虫细胞中纯化的全长MALT1蛋白(Strep-MALT1(1-824)-His)进行评估。四肽LRSR与AMC(7-氨基-4-甲基香豆素)偶联,并为MALT1蛋白酶(SM生物化学制品公司(SM Biochemicals))提供淬灭的荧光底物。从精氨酸残基上裂解AMC导致在460nm(激发355nm)处测量的香豆素荧光增加。最终测定缓冲液由10nM FL MALT1蛋白、200μM Ac-LRSR-AMC、50mM Tris pH 7.5、0.6M柠檬酸盐、1mM DTT、1mM EDTA、0.05%BSA和1.5%DMSO组成。测试化合物在黑色384-Proxiplate(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))的每孔100%DMSO中以50nL点样。使用11个稀释步骤(1:3),测试化合物的浓度范围为30μM至0.5nM。背景信号是从含有没有酶的测定缓冲液的对照孔(其作为低对照(LC))中测量。使用与酶反应但没有化合物处理产生高对照(HC)值。将化合物与MALT1酶在室温预孵育50分钟。随后添加底物,并在雷勃公司荧光化学发光仪(Labsystems fluoroskan)中测量激发355nm和发射460nm处的荧光以确定时间0。随后将反

应在室温孵育4h并测量荧光。对于IC<sub>50</sub>计算,从4h时间点减去时间点0以校正化合物的任何潜在自发荧光。在4h的孵育期内,酶反应呈线性。底物Ac-LRSR-AMC的表征确定了在200μM处的米氏常数K<sub>M</sub>。

[1281] IC<sub>50</sub>值使用以下公式计算(Z素数(Z prime)应>0.5):

[1282] LC=低对照值的中位值

[1283] =低对照:没有酶的情况下的反应

[1284] HC=高对照值的中位值

[1285] =高对照:有酶的情况下的反应

[1286] %影响=100-[(样品-LC)/(HC-LC) x 100]

[1287] %对照=(样品/HC) x 100

[1288] 对照最小%=(样品-LC)/(HC-LC) x 100

[1289] 通过最小二乘法根据对照最小%对化合物浓度图拟合最佳拟合曲线。由此可以获得IC<sub>50</sub>值(引起50%抑制的抑制浓度)。还获得了根据希尔系数对绘图斜率的估计。

[1290] IC<sub>50</sub>计算:

$$[1291] \quad y = LB + \frac{UB - LB}{1 + 10^{(h(pConc - pIC50))}}$$

[1292] 其中y=估计的响应

[1293] UB=上限

[1294] LB=下限

[1295] h=希尔

[1296] “Lexis剂量响应曲线拟合”1.0版中使用。结果数据如表A中所示。

[1297] 表A。

[1298]

化合物	MALT1_生化活性 (Ac-LRSR-amc) IC50 ( $\mu\text{M}$ )
化合物 7	0.17
化合物 21	2.63
化合物 19	2.75
化合物 18	0.10
化合物 2	2.40
化合物 5	2.63
化合物 6	23.99
化合物 3	> 30.20
化合物 10	3.02
化合物 9	0.17
化合物 20	4.17
化合物 32	2.82
化合物 11	1.74

[1299]

化合物	MALT1_生化活性 (Ac-LRSR-amc) IC50 ( $\mu$ M)
化合物 33	1.82
化合物 29	0.98
化合物 12	1.70
化合物 28	0.60
化合物 30	2.14
化合物 47	8.71
化合物 50	7.41
化合物 31	1.23
化合物 40	0.05
化合物 49	0.62
化合物 48	> 30.20
化合物 13	0.85
化合物 14	3.24
化合物 36	0.23
化合物 16	1.41
化合物 37	1.48
化合物 22	0.29
化合物 25	0.24
化合物 39	8.71
化合物 24	4.57
化合物 23	0.11
化合物 27	2.10
化合物 43	12.02
化合物 42	0.54
化合物 26	0.19
化合物 46	0.58
化合物 45	0.02
化合物 53	> 30.20
化合物 59	0.01

[1300]

化合物	MALT1_生化活性 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
化合物 61	0.04
化合物 67	1.95
化合物 56	2.51
化合物 55	0.11
化合物 52	1.02
化合物 58	0.20
化合物 68	> 30.20
化合物 64	0.17
化合物 62	0.22
化合物 65	15.14
化合物 105	0.04
化合物 106	9.12
化合物 101	0.21
化合物 104	1.20
化合物 100	0.03
化合物 112	0.68
化合物 103	0.04
化合物 111	0.03
化合物 71	
化合物 70	0.05
化合物 76	0.16
化合物 97	0.08
化合物 73	0.08
化合物 98	5.89
化合物 74	1.35
化合物 77	8.32
化合物 82	0.05
化合物 91	0.02
化合物 88	0.10



[1301]

化合物	MALT1_生化活性 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
化合物 89	0.11
化合物 92	0.69
化合物 85	0.03
化合物 79	0.02
化合物 83	0.35
化合物 80	0.05
化合物 115	0.06
化合物 114	0.06
化合物 124	0.08
化合物 121	0.02
化合物 119	0.02
化合物 118	0.48
化合物 127	0.03
化合物 122	0.06
化合物 125	1.45
化合物 128	0.23
化合物 129	1.38
化合物 130	0.05
化合物 131	1.02
化合物 132	0.05
化合物 133	0.55
化合物 134	0.04
化合物 135	2.00
化合物 136	0.06
化合物 137	0.04
化合物 138	0.29
化合物 139	0.02
化合物 140	~0.62
化合物 141	0.06

化合物	MALT1_生化活性 (Ac-LRSR-amc)
	IC50 ( $\mu\text{M}$ )
化合物 142	0.79
化合物 143	0.05
化合物 144	0.04
化合物 145	0.29
化合物 146	0.27
化合物 147	0.56
化合物 148	0.03
化合物 149	2.88
化合物 150	0.10
化合物 151	> 30
化合物 152	> 30
化合物 153	25
化合物 154	2.69

[1302] 生物实例2

[1304] 人IL6/IL10中尺度(Mesoscale)测定

[1305]  $\text{NF}_\kappa\text{B}$ 信号传导调节多种细胞因子的分泌,包括IL6和IL10。使用中尺度测定测量OCI-LY3 ABC-DLBCL细胞对细胞因子IL6和IL10的分泌。MALT1抑制剂对 $\text{NF}_\kappa\text{B}$ 信号传导的抑制导致IL6/10分泌减少。

[1306] OCI-LY3细胞在RPMI-1640(西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich))中繁殖,该RPMI-1640补充有10%胎牛血清(HyClone公司)、1mM丙酮酸钠(英杰公司(Invitrogen))、2mM L-谷氨酰胺(西格玛奥德里奇公司)和1%PenStrep(西格玛奥德里奇公司)。细胞传代数不应超过30。在培养过程中,细胞应保持在50-250万个细胞/mL,细胞应每2-3天补充新鲜的50 $\mu\text{M}$  $\beta$ -巯基乙醇。在中尺度测定期间不使用 $\beta$ -巯基乙醇。

[1307] 对于中尺度测定,将100,000个OCI-LY3细胞/孔接种到底部透明的黑色96孔板(康宁公司(Corning) #3904)中,并以15 $\mu\text{M}$ 至58.6nM的9个稀释步骤(1:2)添加测试化合物(最终DMSO浓度为0.3%)。DMSO对照孔用于确定最大信号(高对照(HC))。使用剂量范围为30nM至131pM(1:2的9次稀释)的BTK抑制剂RN486处理作为 $\text{NF}_\kappa\text{B}$ 通路抑制的阳性对照,并用于确定最大抑制(低对照(LC))。化合物和细胞在37 $^\circ\text{C}$ 和5% $\text{CO}_2$ (测定体积为150 $\mu\text{L}$ )孵育24h。孵育24小时后,将50 $\mu\text{L}$ 上清液转移到MSD板(V-Plex促炎组1(人)试剂盒(中尺度公司(Mesoscale, MSD))并在室温伴随剧烈振荡(600rpm)孵育2h。孵育后,将板用PBS+0.05% Tween-20洗涤3x,每孔添加25 $\mu\text{L}$ 检测抗体溶液(稀释剂3(MSD)中的IL6和IL10抗体),然后在室温伴随剧烈振荡(600rpm)孵育2h。用PBS+0.05% Tween-20洗涤3x后,将板与150 $\mu\text{L}$  2x读取缓冲液T一起孵育,并在SECTOR成像仪上读取。结果数据如表B所示。

[1308] 表B。

[1309]

化合物	人 IL10 中尺度测定 (OCI-LY3) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	人 IL6 中尺度测定 (OCI-LY3) IC50 ( $\mu\text{M}$ )
化合物 7		
化合物 21		
化合物 19		
化合物 18	0.19	0.10
化合物 2		
化合物 5		
化合物 6		
化合物 3		
化合物 10		
化合物 9	0.17	0.19
化合物 20	> 3.02	> 3.02

[1310]

化合物	人 IL10 中尺度测定 (OCI-LY3) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	人 IL6 中尺度测定 (OCI-LY3) IC50 ( $\mu\text{M}$ )
化合物 32		
化合物 11		
化合物 33		
化合物 29	1.78	1.82
化合物 12		
化合物 28	1.10	1.95
化合物 30		
化合物 47		
化合物 50		
化合物 31		
化合物 40	0.08	0.10
化合物 49	1.70	2.34
化合物 48		
化合物 13		
化合物 14	8.13	10.96
化合物 36	0.14	0.22
化合物 16		
化合物 37	1.66	2.75
化合物 22	0.12	0.16
化合物 25	0.18	0.22
化合物 39	14.13	> 15.14
化合物 24	3.98	5.62
化合物 23	0.12	0.18
化合物 27	1.60	2.80
化合物 43	> 15	> 15
化合物 42	0.98	1.10
化合物 26	0.12	0.26
化合物 46	0.85	0.75
化合物 45	0.05	0.06

[1311]

化合物	人 IL10 中尺度测定 (OCI-LY3) IC50 ( $\mu$ M)	人 IL6 中尺度测定 (OCI-LY3) IC50 ( $\mu$ M)
化合物 53	> 15	> 15
化合物 59	0.07	0.10
化合物 61	0.09	0.13
化合物 67	1.78	4.17
化合物 56	9.33	> 15
化合物 55	0.21	0.58
化合物 52	0.71	1.45
化合物 58	0.30	0.76
化合物 68	> 15	> 15
化合物 64	0.19	0.68
化合物 62	0.45	0.75
化合物 65	6.61	> 15
化合物 105	0.06	0.12
化合物 106	5.75	7.24
化合物 101	0.15	0.24
化合物 104	1.58	2.69
化合物 100	0.06	0.09
化合物 112	0.48	0.87
化合物 103	0.10	0.15
化合物 111	0.06	0.09
化合物 71	0.15	0.32
化合物 70	0.03	0.06
化合物 76	0.11	0.13
化合物 97	0.09	0.14
化合物 73	0.06	0.11
化合物 98	2.57	5.75
化合物 74	0.65	0.93
化合物 77	6.03	7.59
化合物 82	0.09	0.12

[1312]

化合物	人 IL10 中尺度测定 (OCI-LY3) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	人 IL6 中尺度测定 (OCI-LY3) IC50 ( $\mu\text{M}$ )
化合物 91	0.05	0.09
化合物 88	0.17	0.29
化合物 89	0.16	0.25
化合物 92	1.51	3.02
化合物 85	0.050	0.10
化合物 79	0.06	0.11
化合物 83	0.18	0.50
化合物 80	0.09	0.15
化合物 115	0.10	0.23
化合物 114	0.17	0.40
化合物 124	0.11	0.15
化合物 121	0.04	0.06
化合物 119	0.05	0.09
化合物 118	1.51	2.75
化合物 127	0.04	0.06
化合物 122	0.13	0.14
化合物 125	2.24	4.57
化合物 128	0.21	0.46
化合物 145	0.17	0.26
化合物 149	1.32	1.91
化合物 144	~0.045	0.06
化合物 143	0.05	0.08
化合物 142	0.78	1.20
化合物 147	0.66	0.85
化合物 141	0.14	0.13
化合物 140	0.47	0.54
化合物 139	0.07	~0.10
化合物 138	0.38	0.60
化合物 137	0.08	0.08

[1313]

化合物	人 IL10 中尺度测定 (OCI-LY3) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	人 IL6 中尺度测定 (OCI-LY3) IC50 ( $\mu\text{M}$ )
化合物 146	0.16	0.32
化合物 136	0.03	0.06
化合物 135		
化合物 134	0.08	0.08
化合物 133	0.31	0.93
化合物 148	~0.06	~0.06
化合物 150	0.14	0.15
化合物 132	0.06	0.15
化合物 131	~0.89	2.34
化合物 130	~0.11	0.19
化合物 129	1.02	2.29
化合物 151	> 15	> 15
化合物 152	> 15	> 15
化合物 153	8.71	11.8
化合物 154	0.71	1.10

[1314] 尽管上述说明书教导了本发明的原理,以示例为目的提供了实例,但应该理解本发明的实施涵盖落入所附的权利要求的范围内的所有通常的变化、改适和/或修改及它们的等同体。