



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119424423 A

(43) 申请公布日 2025. 02. 14

(21) 申请号 202411574064.2

(22) 申请日 2020.10.29

(30) 优先权数据

2019-199140 2019.10.31 JP

PCT/JP2019/049075 2019.12.06 JP

(62) 分案原申请数据

202080087842.9 2020.10.29

(71) 申请人 大鵬药品工业株式会社

地址 日本东京都

申请人 阿斯泰科医疗有限公司

(72) 发明人 柴田和朗 河合祐一 朝仓大树

杉本哲哉 江头直树 山本伦广

铃木达也 片冈裕贵 相良武

坂本俊浩 近藤瞳

C・C・F・哈姆雷特 P・施奥夫

D・G・特威格

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 吴亦华 谌侃

(51) Int.Cl.

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07D 235/08 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

权利要求书15页 说明书140页

序列表 (电子公布) 附图1页

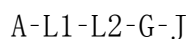
(54) 发明名称

4-氨基丁-2-烯酰胺衍生物及其盐

(57) 摘要

本发明提供抗肿瘤剂,其包含与GTP-结合的KRASG12C共价结合的化合物或其可药用盐作为活性成分。

1. 抗肿瘤剂,其包含与GTP-结合的KRAS G12C共价结合的化合物或其可药用盐作为活性成分,其中所述化合物具有下式:



其中,

A为能够与开关2和 $\alpha 3$ -螺旋之间的区域相互作用的化学部分;

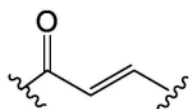
L1为连接基;

L2为连接基;

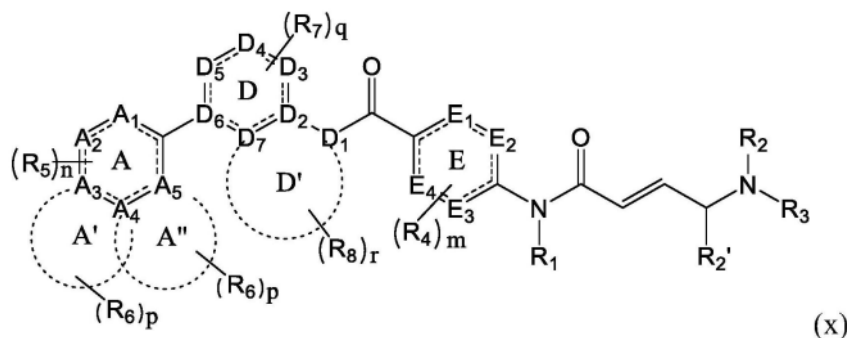
G为能够与GTP-结合的KRAS G12C的半胱氨酸12形成共价键的亲电子化学部分;

J为能够与GTP相互作用的化学部分,

其中,G由下式表示:



其中在式A-L1-L2-G-J中,L1由具有 $-C(=O)-$ 的D表示,L2由具有 $-NR_1-$ 的E表示,J由 $-CHR_2'-NR_2R_3$ 表示,并且所述化合物由式(x)表示:



其中A为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

其中当A为单环时,A'和A''不存在,并且所述单环由环A表示,环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环,其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 和 A_5 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH;

其中当A为稠环时,所述稠环为由环A和环A'或环A和环A''表示,其中环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环,其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 和 A_5 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH,并且环A'或A''为未取代的或被 R_6 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 A_3 和 A_4 或 A_4 和 A_5 的环A形成稠环;

D为具有至少一个氨基的单环,所述氨基与D和E之间的羰基结合形成酰胺,其中所述单环可被除所述氨基之外的取代基另外地取代,或者D为取代的或未取代的稠环;

其中当D为单环时,D'不存在,并且所述单环由环D表示,所述环D为可被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 表示N或NH,并且 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH;

其中当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH,并且环D'为未取代的或被 R_8 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的环D形成稠环;

E为未取代的或被 R_4 取代的不饱和的6元环,其中 E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 独立地表示C、CH或 CH_2 ;

R_1 为氢;

R_2 和 R_2' 连接在一起形成4-至10-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代;或

R_2 、 R_2' 和 R_3 独立地表示,且 R_2 为氢或C1-C4烷基、C3-C10环烷基或4-至10-元饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代,

R_2' 为氢;和

R_3 为氢;

R_a 独立地表示卤素、羟基、C1-C6烷基、C3-C10环烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6单烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基磺酰基、或者4-至10-元饱和的杂环基团;

R_4 为卤素或氰基;

m 为0至2的整数;

R_5 为卤素、氨基、吡啶基、羟基、取代的或未取代的C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基或C1-C6烷氧基;

当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

每个 R_6 可以独立地表示卤素、取代的或未取代的C1-C6烷基或取代的或未取代的C1-C6烷氧基;

R_7 为卤素或C1-C4烷基;

R_8 为卤素或C1-C4烷基;

q 和 r 独立地表示0、1或2;

n 为0至3的整数;和

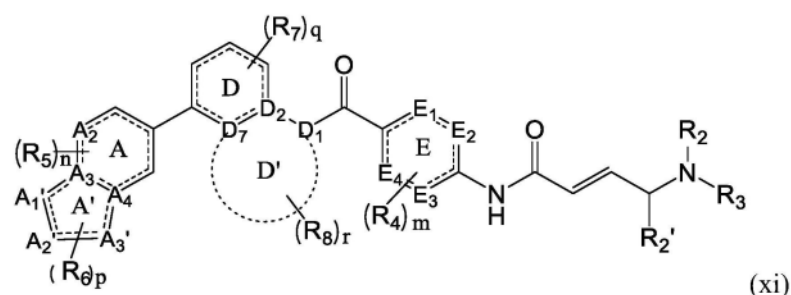
p 为0、1或2。

2. 根据权利要求1的抗肿瘤剂,其中环A'与含有 A_3 和 A_4 的环A形成稠环,并且 A_1 和 A_5 为C、CH或 CH_2 。

3. 根据权利要求2的抗肿瘤剂,其中环D中的 D_6 为C。

4. 根据权利要求3的抗肿瘤剂,其中 D_3 、 D_4 和 D_5 为C。

5. 根据权利要求1至4中任一项的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(xi)表示:



其中环A'为饱和的或不饱和的5-元环,其与环A形成含有 A_3 和 A_4 的稠环,其中 A_1' 、 A_2' 、 A_3' 独立地表示C、CH、 CH_2 、N、NH、O或S,

当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

每个 R_6 可以独立地为卤素、取代的或未取代的C1-C6烷基、或者取代的或未取代的C1-C6烷氧基。

6. 根据权利要求1至5中任一项的抗肿瘤剂,其中 A_2 为C。

7. 根据权利要求3至6中任一项的抗肿瘤剂,其中 R_2 和 R_2' 连接在一起形成4-至6-元饱和的杂环,其为未取代的;或

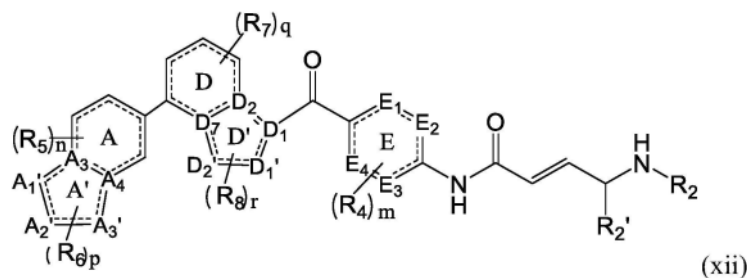
R_2 和 R_2' 独立地表示,且 R_2 为未取代的或被 R_a 取代的C1-C4烷基、未取代的或被 R_a 取代的C3-C10环烷基或者未取代的或被 R_a 取代的4-至10-元饱和的杂环基。

8. 根据权利要求1至7中任一项的抗肿瘤剂,其中 R_5 为羟基、卤素、C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基或C1-C3烷氧基。

9. 根据权利要求1至8中任一项的抗肿瘤剂,其中当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

每个 R_6 可以独立地表示取代的或未取代的C1-C3烷基或者取代的或未取代的C1-C6烷氧基。

10. 根据权利要求5至9中任一项的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(xii)表示:

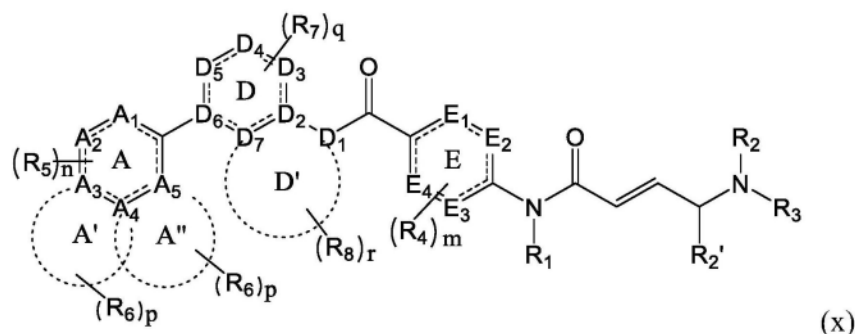


其中 R_2 和 R_2' 为如权利要求7中定义的; R_5 为如权利要求8中定义的,且 R_6 为如权利要求9中定义的;

其中D为由环D和环D'表示的稠环,环D'为饱和的或不饱和的5-元环,其与环D形成含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的稠环,并且 D_1' 和 D_2' 独立地表示C、CH、 CH_2 、N、NH或S,并且

R_7 为卤素或C1-C3烷基。

11. 由式(x)表示的化合物:



或其可药用盐,其中,

A为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

其中当A为单环时, A' 和 A'' 不存在,并且所述单环由环A表示,环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环,其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 和 A_5 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH;

其中当A为稠环时,所述稠环为由环A和环 A' 或环A和环 A'' 表示,其中环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环,其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 和 A_5 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH,并且环 A' 或 A'' 为未取代的或被 R_6 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 A_3 和 A_4 或 A_4 和 A_5 的环A形成稠环;

D为具有至少一个氨基的单环,所述氨基与D和E之间的羰基结合形成酰胺,其中所述单环可被除所述氨基之外的取代基取代,或者D为取代的或未取代的稠环;

其中当D为单环时, D' 不存在,并且所述单环由环D表示,所述环D为可被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 表示N或NH,并且 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH;

其中当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH,并且环D'为未取代的或被 R_8 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的环D形成稠环;

E为未取代的或被 R_4 取代的不饱和的6元环,其中 E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 独立地表示C、CH或 CH_2 ;

R_1 为氢;

R_2 和 R_2' 连接在一起形成4-至10-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代;或

R_2 、 R_2' 和 R_3 独立地表示,且 R_2 为氢或C1-C4烷基、C3-C10环烷基、或4-至10-元饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代;

R_2' 为氢;和

R_3 为氢;

R_a 独立地表示卤素、羟基、C1-C6烷基、C3-C10环烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6单烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基磺酰基、或者4-至10-元饱和的杂环基团;

R_4 为卤素或氰基;

m为0至2的整数;

R_5 为卤素、氨基、吡啶基、羟基、取代的或未取代的C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基或C1-C6烷氧基;

当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

每个 R_6 可以独立地表示卤素、取代的或未取代的C1-C6烷基或取代的或未取代的C1-C6烷氧基;

R_7 为卤素或C1-C4烷基;

R_8 为卤素或C1-C4烷基;

q和r独立地表示0、1或2;

n为0至3的整数;和

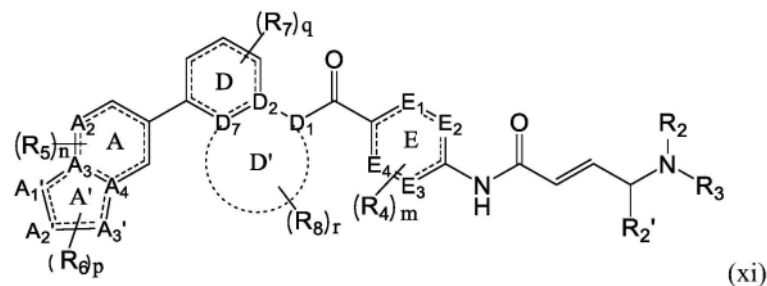
p为0、1或2。

12. 根据权利要求11的化合物,其中环A'与含有 A_3 和 A_4 的环A形成稠环,并且 A_1 和 A_5 为C、CH或 CH_2 ;或其可药用盐。

13. 根据权利要求12的化合物,其中环D中的 D_6 为C;或其可药用盐。

14. 根据权利要求13的化合物,其中 D_3 、 D_4 和 D_5 为C;或其可药用盐。

15. 根据权利要求11至14中任一项的化合物,其中所述化合物由式(xi)表示:



其中环A'为饱和的或不饱和的5-元环,其与环A形成含有 A_3 和 A_4 的稠环,其中 A_1' 、 A_2' 、 A_3' 独立地表示C、CH、 CH_2 、N、NH、O或S,

当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

每个 R_6 可以独立地为卤素、取代的或未取代的C1-C6烷基、或者取代的或未取代的C1-C6烷氧基;或其可药用盐。

16. 根据权利要求11至15中任一项的化合物,其中 A_2 为C;或其可药用盐。

17. 根据权利要求12至16中任一项的化合物,其中 R_2 和 R_2' 连接在一起形成4-至6-元饱和的杂环,其为未取代的;或

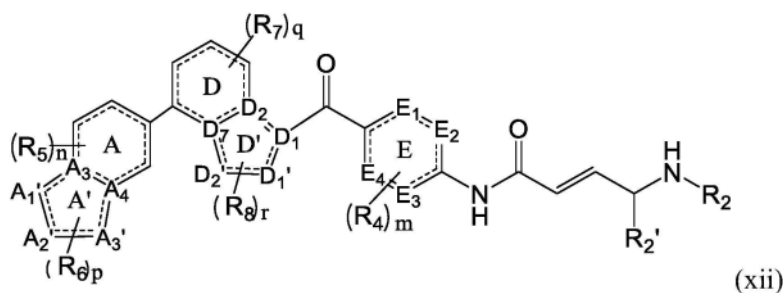
R_2 和 R_2' 独立地表示,且 R_2 为未取代的或被 R_a 取代的C1-C4烷基、未取代的或被 R_a 取代的C3-C10环烷基、未取代的或被 R_a 取代的4-10元饱和的杂环基;或其可药用盐。

18. 根据权利要求11至17中任一项的化合物,其中 R_5 为羟基、卤素、C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基或C1-C3烷氧基;或其可药用盐。

19. 根据权利要求11至18中任一项的化合物,其中,当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

每个 R_6 可以独立地表示取代的或未取代的C1-C3烷基或者取代的或未取代的C1-C6烷氧基;或其可药用盐。

20. 根据权利要求15至19中任一项的化合物,其中所述化合物为由式(xii)表示或其盐:

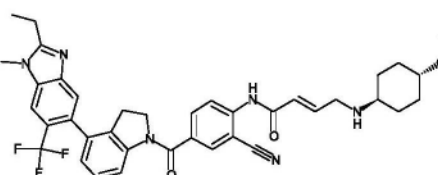
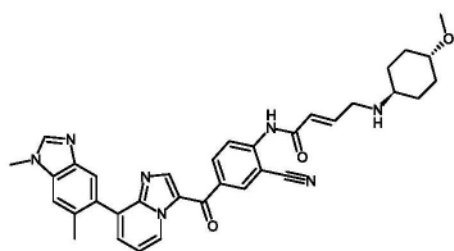
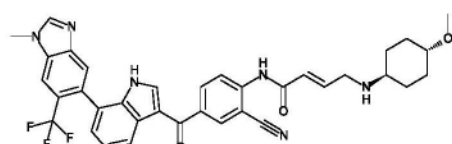
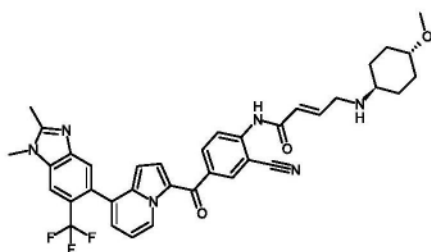
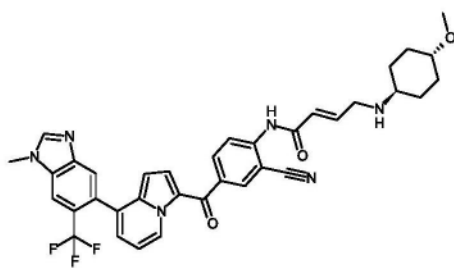
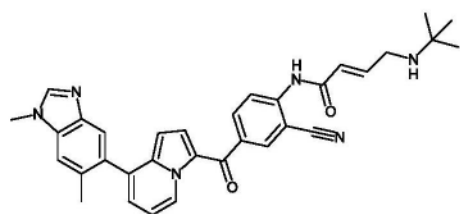
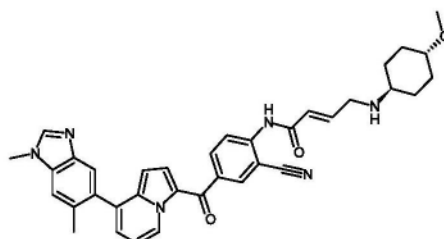
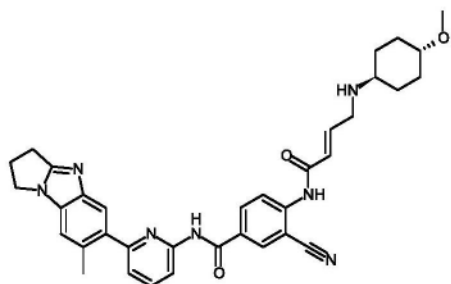
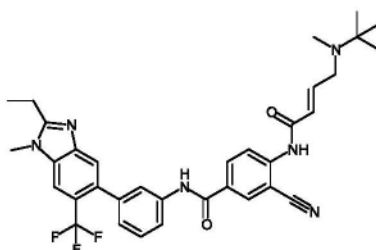
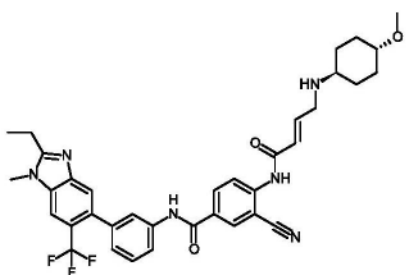


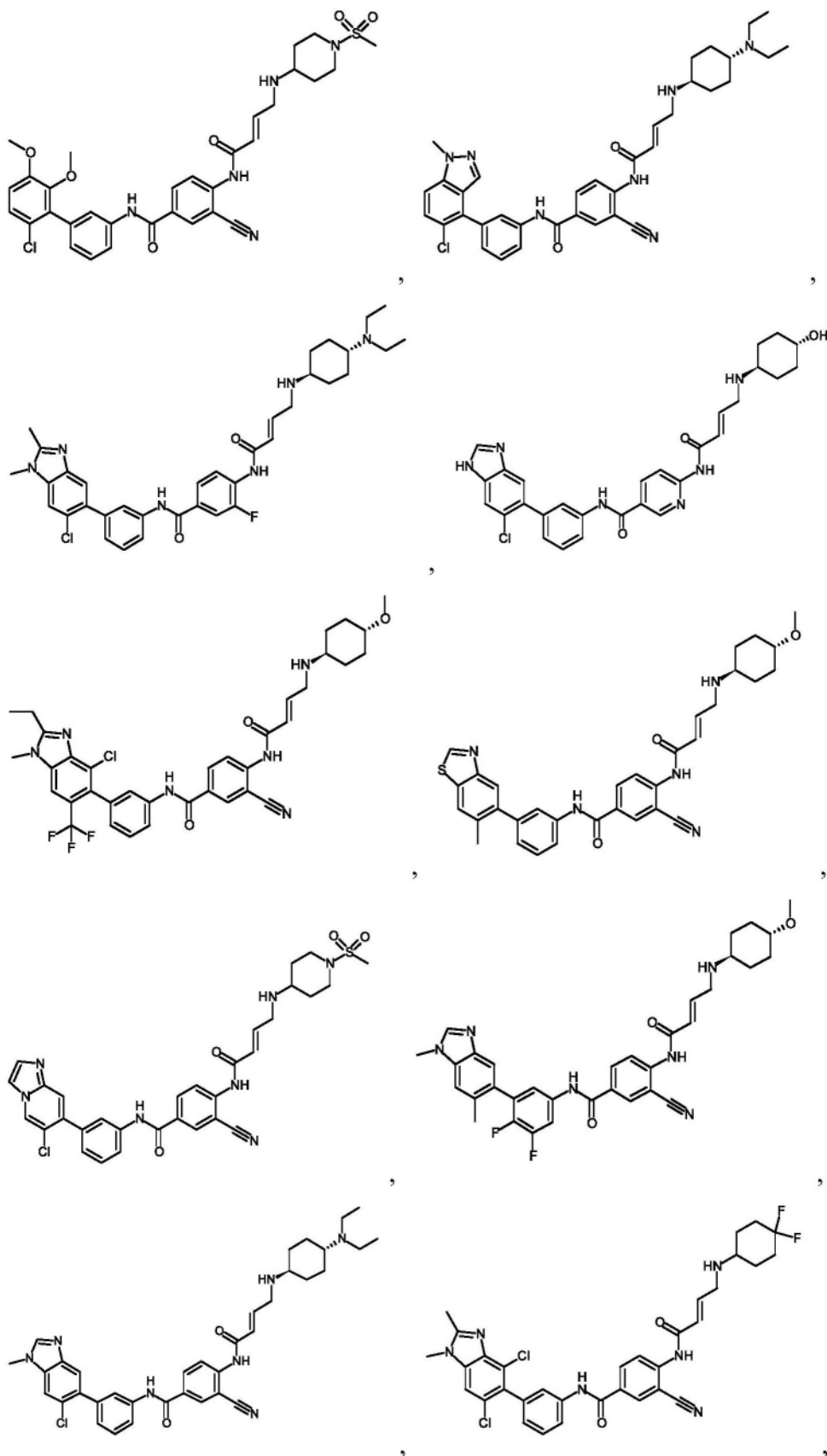
其中 R_2 和 R_2' 为如权利要求17中定义的; R_5 为如权利要求18中定义的,且 R_6 为如权利要求19中定义的;

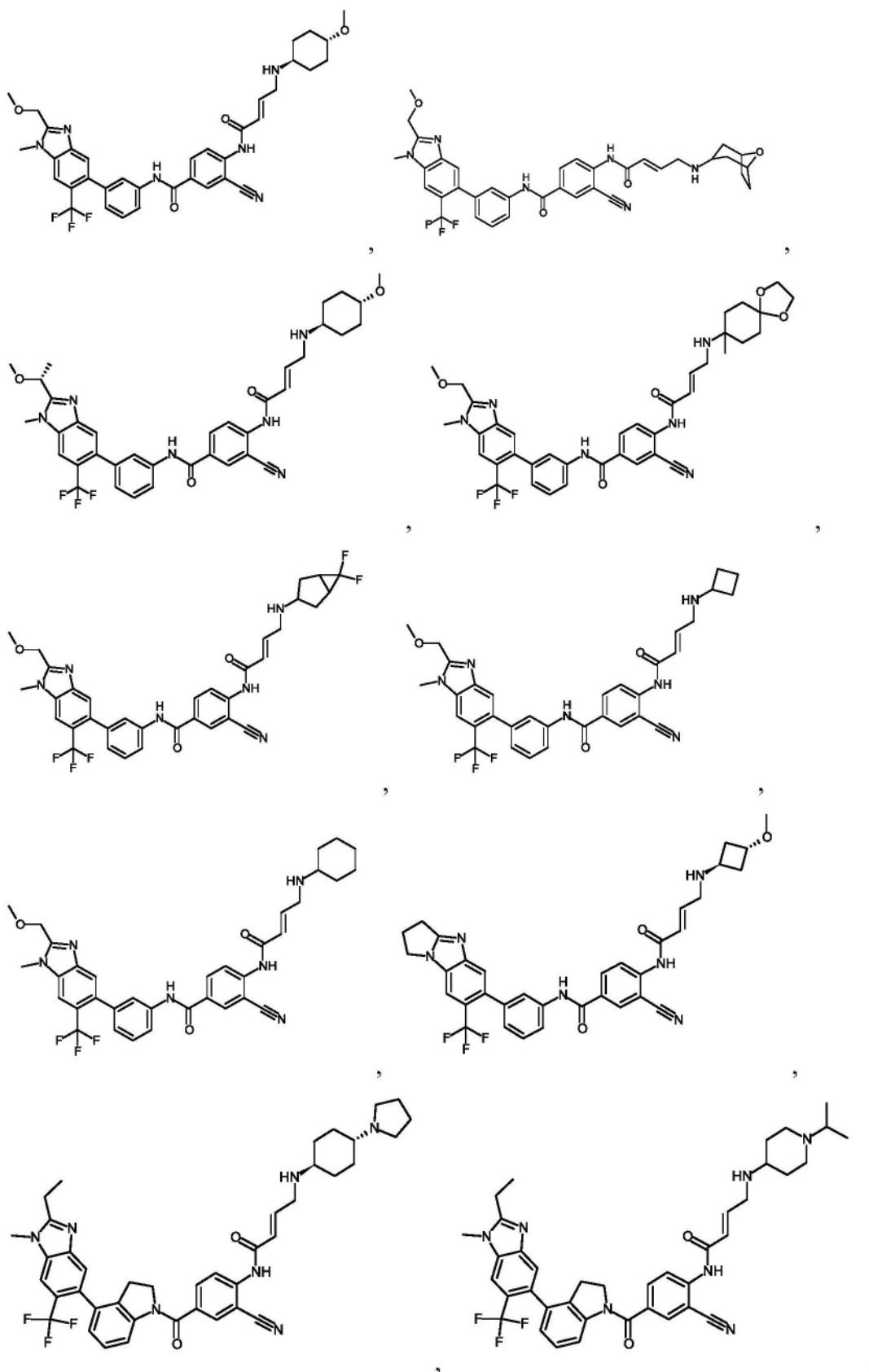
其中D为由环D和环D'表示的稠环,环D'为饱和的或不饱和的5-元环,其与环D形成含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的稠环,并且 D_1' 和 D_2' 独立地表示C、CH、CH₂、N、NH或S,

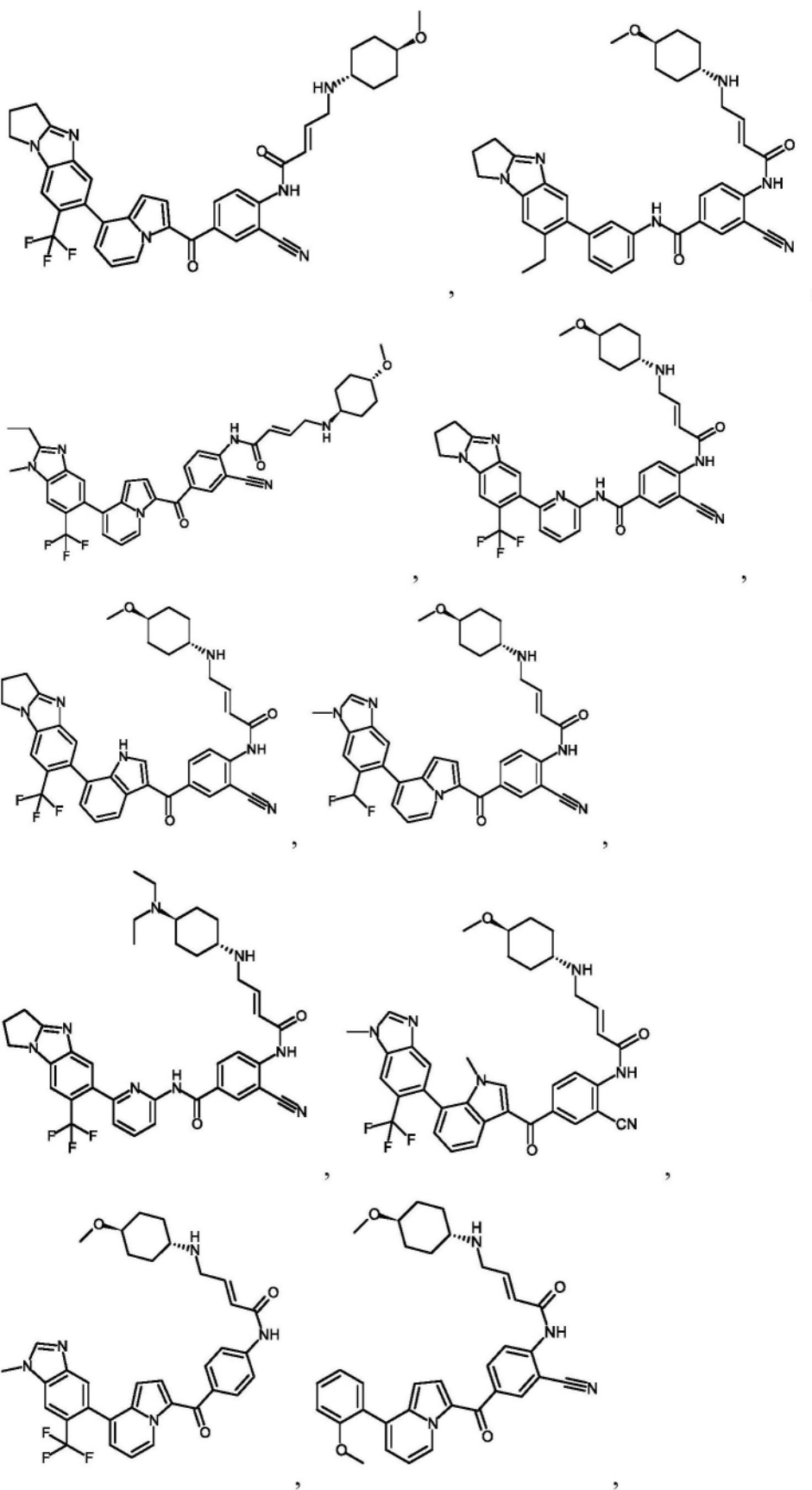
R_7 为卤素或C1-C3烷基;或其可药用盐。

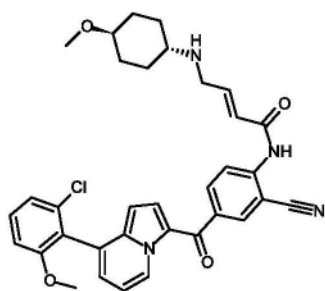
21. 选自以下的化合物:



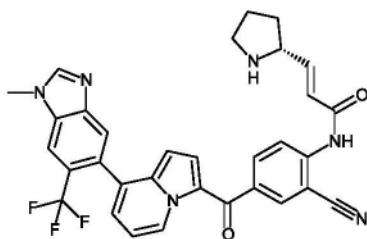




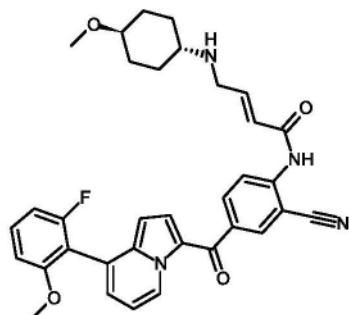




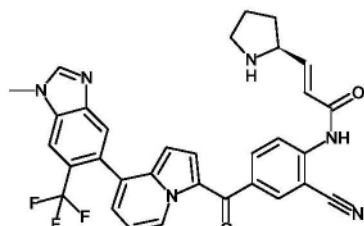
,



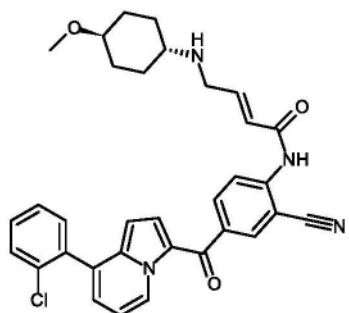
,



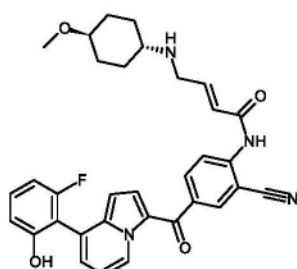
,



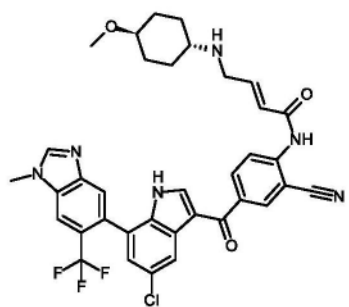
,



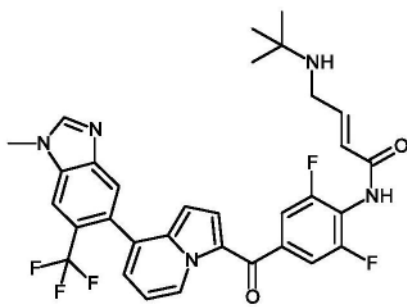
,



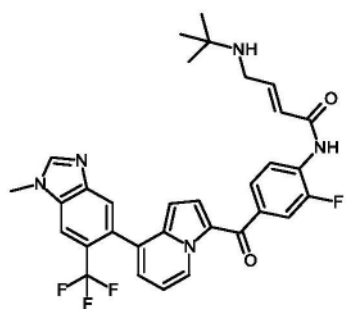
,



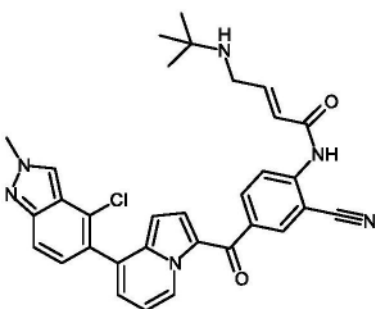
,



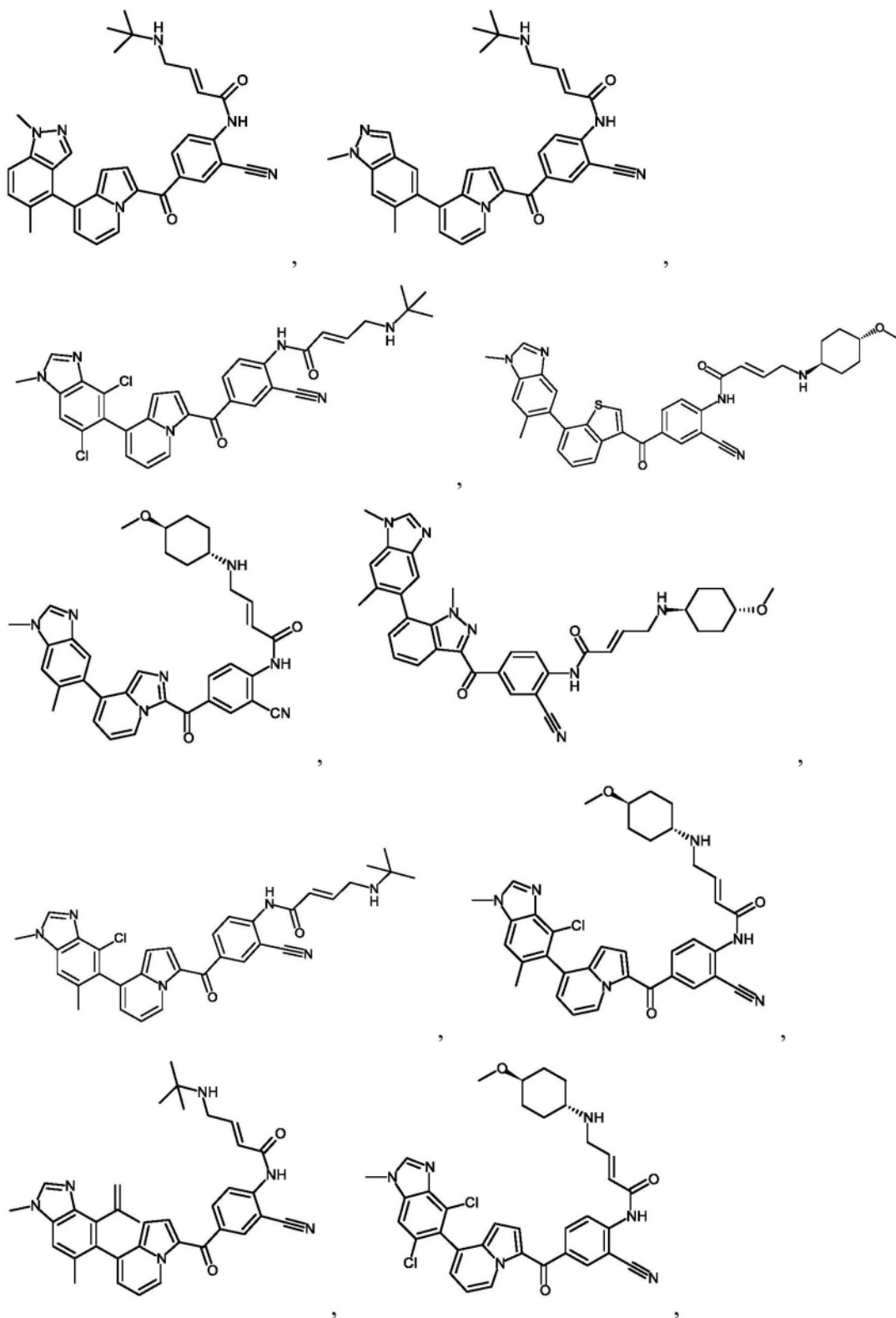
,

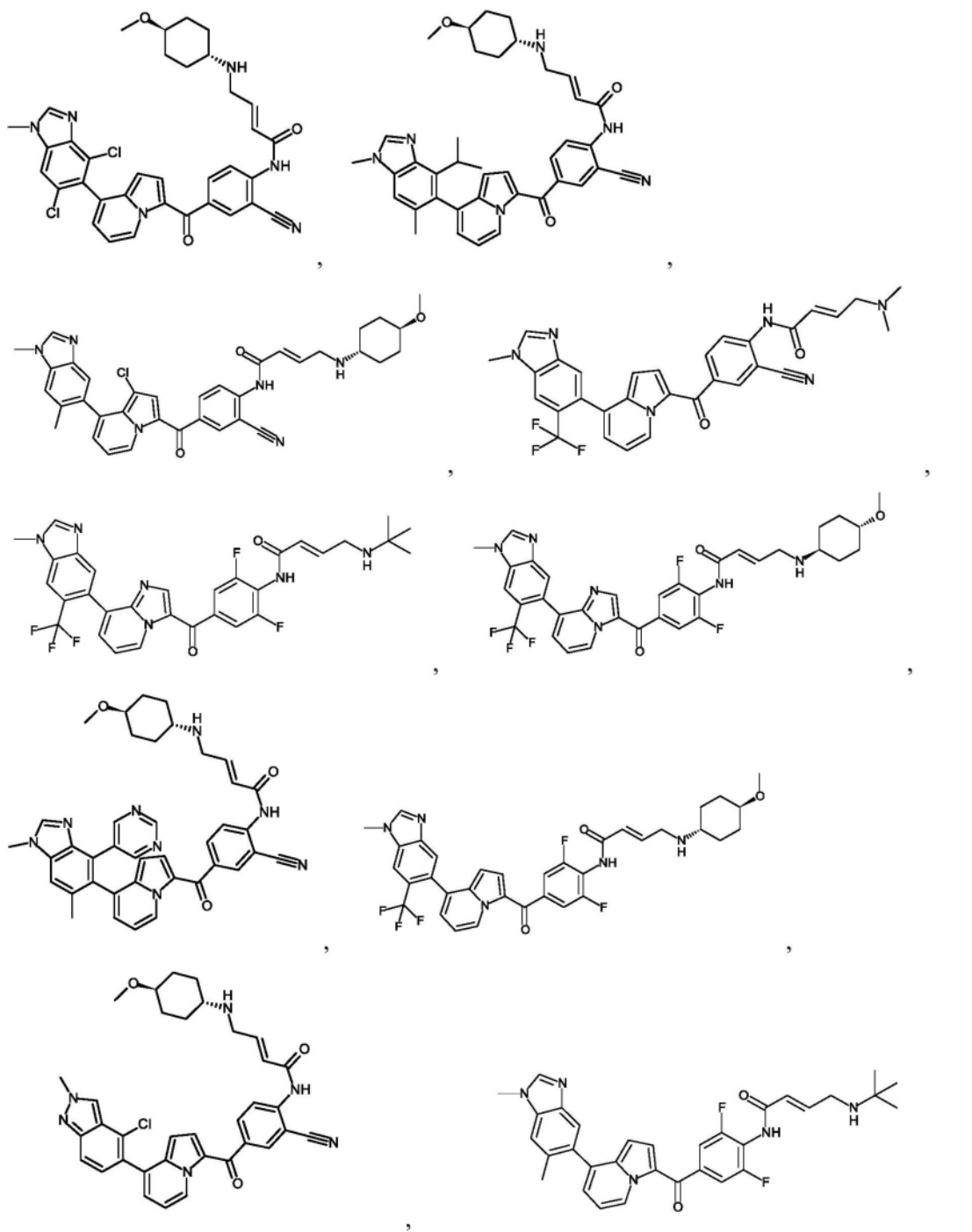


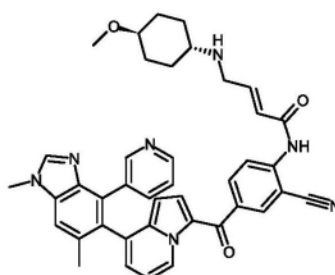
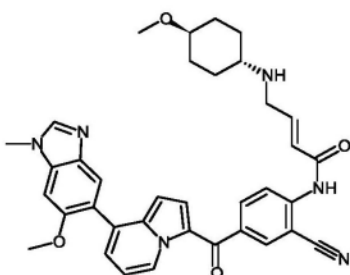
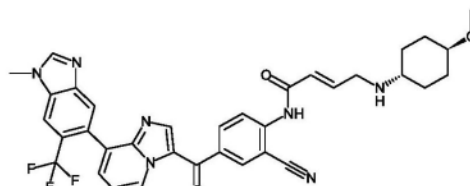
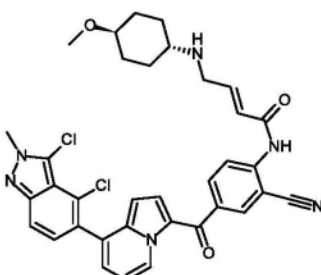
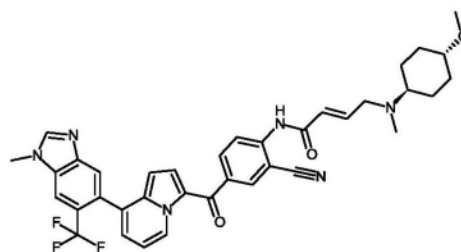
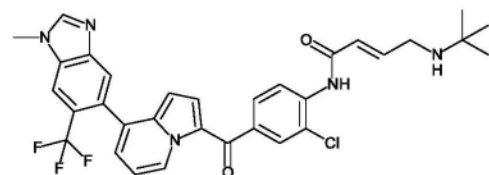
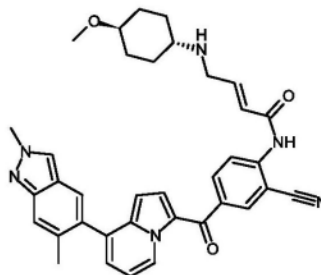
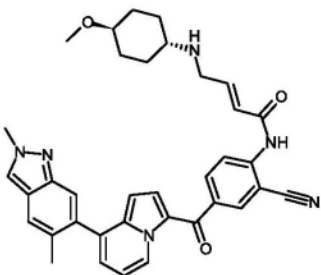
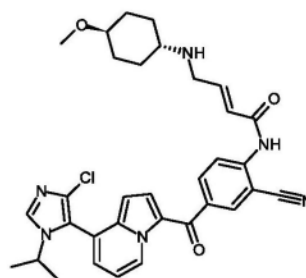
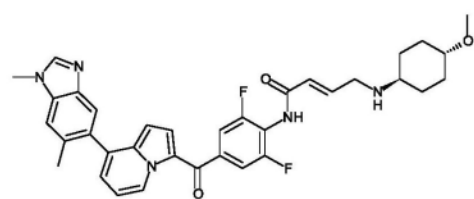
,



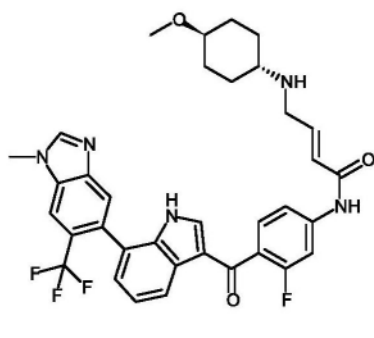
,







和



或其可药用盐。

22. 药物,其包含权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐。

23. 药物组合物,其包含权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐和可药用载体。

24. 抗肿瘤剂,其包含权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐作为活性成分。

25. 用于口服施用的抗肿瘤剂,其包含权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐作为活性成分。

26. 根据权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐用于制备药物组合物的用途。

27. 根据权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐用于制备抗肿瘤剂的用途。

28. 根据权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐用于制备口服施用的抗肿瘤剂的用途。

29. 权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐,用作药物。

30. 权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐,用于治疗肿瘤。

31. 权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐,用于通过口服施用治疗肿瘤。

32. 抗肿瘤剂,其包含权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐,和一种或多种其它抗肿瘤剂作为活性成分。

33. 抗肿瘤剂,其包含权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐作为活性成分,其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。

34. 根据权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐和一种或多种其它抗肿瘤剂用于制备抗肿瘤剂的用途。

35. 根据权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐用于制备抗肿瘤剂的用途,其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。

36. 权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐和一种或多种其它抗肿瘤剂的组合,用于治疗肿瘤。

37. 权利要求11至21中任一项的化合物或其可药用盐,用于治疗肿瘤,其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。

38. 根据权利要求1的抗肿瘤剂,其中所述肿瘤为癌症。

39. 根据权利要求38的抗肿瘤剂,其中所述癌症为选自癌、鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤、白血病、神经瘤、黑素瘤和淋巴瘤的一种或多种。

40. 根据权利要求39的抗肿瘤剂,其中所述鳞状细胞癌是子宫颈、睑板、结膜、阴道、肺、口腔、皮肤、膀胱、舌、喉或食道的癌症。

41. 根据权利要求39的抗肿瘤剂,其中所述腺癌是前列腺、小肠、子宫内膜、子宫颈、大肠、肺、胰腺、食道、直肠、子宫、胃、乳腺或卵巢的癌症。

42. 根据权利要求38的抗肿瘤剂,其中所述肿瘤是直肠癌、结肠癌、结肠直肠癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌或白血病。

43. 权利要求11-21中任一项的化合物或其可药用盐,用于治疗,或者权利要求11-21中任一项所述的化合物或其可药用盐在治疗中的用途。

44. 包含权利要求11-21中任一项的化合物或其可药用盐的药物组合物,用于治疗肿瘤,或者包含权利要求11-21中任一项所述的化合物或其可药用盐的药物组合物用于治疗肿瘤的用途。

45. 包含权利要求11-21中任一项的化合物或其可药用盐和其它抗肿瘤剂的药物组合物,用于治疗肿瘤,或者包含权利要求11-21中任一项的化合物或其可药用盐和其它抗肿瘤剂的药物组合物用于治疗肿瘤的用途。

4-氨基丁-2-烯酰胺衍生物及其盐

[0001] 本申请是申请日为2020年10月29日、申请号为202080087842.9、发明名称为“4-氨基丁-2-烯酰胺衍生物及其盐”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及对KRAS G12C突变的活性形式具有抑制活性的4-氨基丁-2-烯酰胺衍生物及其可药用盐,并且涉及包含其作为活性成分的药物组合物。

背景技术

[0003] Ras是一种具有分子量约21kDa的小的单体GTP-结合蛋白,其充当分子双位开关(on/off switch)。Ras可以通过结合鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)(例如SOS1)的蛋白质而结合GTP,其迫使释放结合的核苷酸,并释放GDP。当RAS结合GTP时,它被激活(开启)并募集和激活其它受体信号传播所必需的蛋白质,例如c-Raf和PI 3-激酶。Ras还具有酶活性,通过该酶活性,其切割核苷酸的末端磷酸并将其转化为GDP。转化速率通常很慢,但可以通过GTP酶活化蛋白(GAP)类的蛋白质(例如RasGAP)显著加速。当GTP被转化为GDP时,RAS失活(关闭)。

[0004] RAS亚家族的主要已知成员包括HRAS、KRAS和NRAS。其中,在许多恶性肿瘤中观察到KRAS的突变:95%的胰腺癌,45%的结肠直肠癌,和35%的肺癌。突变通常发生在位置12的甘氨酸残基中;特别地,在肺腺癌中,位置12的甘氨酸残基的突变占整体的约90%。在这些突变中,据报道最常发生的突变(44%)是成为半胱氨酸的突变(非专利文献(NPL)1)。

[0005] 在历史上,KRAS突变被认为在癌细胞中以组成型活性状态(GTP-结合的)存在。然而,最新研究表明KRAS G12C突变具有基础GTP酶活性。K-ras具有药物试剂可以结合的口袋结构。在口袋的一部分中,包含开关1(残基30至40)和开关2(残基60至76)。开关1具有苏氨酸-35,开关2具有甘氨酸-60,并且这些氨基酸分别与GTP的 γ -磷酸形成氢键,然后使开关1和开关2保持活性形式。这两个区域将通过GTP的水解和磷酸的释放而自由松开,以形成无活性的GDP形式。当与K-Ras结合的GTP被GDP替换时,含有这些开关的开关区的三维构象发生改变。所述变化可能涉及K-Ras和靶基因(例如c-Raf)之间的键。

[0006] 实际上,据报道ARS-853结合无活性KRAS(GDP)的G12C突变体的半胱氨酸,从而防止无活性KRAS(GDP)转化为活性KRAS(GTP),抑制下游信号传导,并诱导具有KRAS G12C突变的癌细胞的凋亡(专利文献(PTL)1和NPL2)。还报道了具有喹唑啉骨架的ARS-1620通过改善小鼠(PTL2和NPL3)中的代谢稳定性,在表达KRAS G12C突变的荷瘤小鼠中发挥抗肿瘤作用(PTL 2和NPL 3)。

[0007] 然而,由于其作用模式,结合KRAS G12C突变的无活性形式的抑制剂可能不能对KRAS G12C阳性癌症患者发挥足够的作用,在所述患者中KRAS蛋白(GTP)的活性形式倾向于通过在临床环境中激活KRAS上游途径或失活GTP酶活性的而增加。事实上,据报道,在KRAS G12C突变细胞系(NPL 2和NPL 4)中,KRAS活性的抑制和ARS-853的抗增殖作用通过EGFR活化而减弱。

- [0008] 引用文献清单
[0009] 专利文献
[0010] PTL 1:WO 2014/152588
[0011] PTL 2:WO 2015/054572
[0012] 非专利文献
[0013] NPL 1:Nature Reviews Drug Discovery 13(11),828-51,2014
[0014] NPL 2:Cancer Discov.6(3),316-29,2016
[0015] NPL 3:Cell.172(3),578-89,2018
[0016] NPL 4:Science.351(6273),604-8,2016

发明概述

[0017] 技术问题
[0018] 向KRAS蛋白的特异性KRAS上游输入或GAP功能的异常很可能是癌症类型或患者特异性的。因此,通过GDP形式KRAS G12C突变抑制剂(如ARS-853和ARS-1620)的适当治疗可能需要精确地理解KRAS途径上游或下游的肿瘤特异性信号传导弱点。因此,GDP形式KRAS G12C突变的抑制剂将需要选择有效的患者群体,并且可能必须基于KRAS上游下游信号传导的弱点来选择药物组合策略。另一方面,预期针对KRAS G12C突变的活性形式的抑制剂G12C突变具有针对更广泛G12C阳性患者的治疗机会,即使作为单一试剂,几乎不受KRAS上游状态的影响。

[0019] 因此,需要一种结合KRAS G12C突变的活性形式的突变半胱氨酸结合的新化合物或其盐以及包含其的药物组合物。

[0020] 解决问题的方案

[0021] 本发明涉及以下发明。

[0022] (1) 抗肿瘤剂,其包含与GTP-结合的KRAS G12C共价结合的化合物或其可药用盐作为活性成分。

[0023] (2) 根据(1)的抗肿瘤剂,其中所述化合物具有下式:

[0024] A-L1-L2-G-J

[0025] 其中,

[0026] A为能够与开关2和 α 3-螺旋之间的区域相互作用的化学部分;

[0027] L1为连接基;

[0028] L2为连接基;

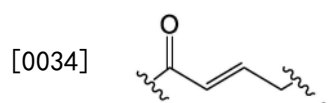
[0029] G为能够与GTP-结合的KRAS G12C的半胱氨酸12形成共价键的亲电子化学部分;

[0030] J为能够与GTP相互作用的化学部分。

[0031] (3) 根据(1)或(2)的抗肿瘤剂,其中所述试剂为具有下式的化合物:

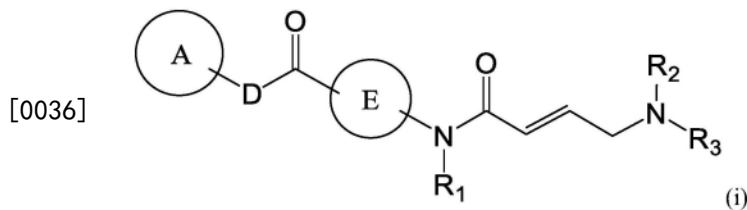
[0032] A-L1-L2-G-J

[0033] 其中,G由下式表示:



[0035] (4) 根据(1)至(3)中任一项的抗肿瘤剂,其中在式A-L1-L2-G-J中,L1由具有-C(=

O)-的D表示,L2由具有-NR₁-的E表示,J由NR₂R₃表示,并且所述化合物由式(i)表示:



[0037] 其中A为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0038] D为具有至少一个氨基的单环,所述氨基与D和E之间的羰基结合形成酰胺,其中所述单环为未取代的或被除所述氨基之外的取代基取代,或者D为取代的或未取代的稠环;

[0039] E为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0040] R₁为氢或者取代的或未取代的C1-C6烷基;

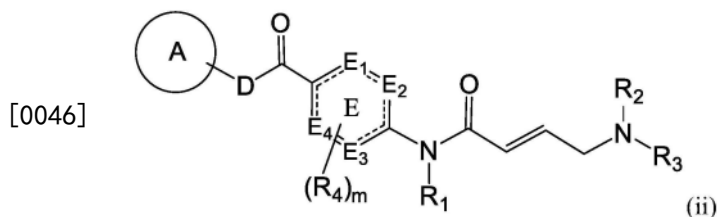
[0041] R₂和R₃连接在一起形成4-至10-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;或

[0042] R₂和R₃独立地表示,并且R₂为氢;或C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、C3-C10环烷基、C1-C10烷氧基、C6-C10芳基、4-至10-元饱和的杂环基团、4-至10-元部分饱和的杂环基团或4-至10-元不饱和的杂环基团,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;

[0043] R₃为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;

[0044] Ra独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的4-10元饱和的杂环基。

[0045] (5) 根据(4)的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(ii)表示:



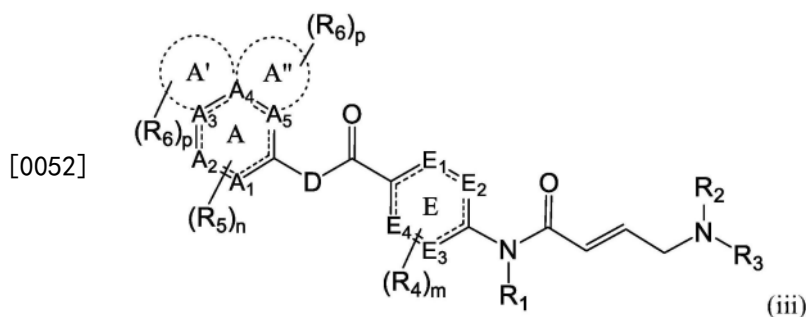
[0047] 其中A、D、R₁、R₂和R₃为如式(i)中定义的,

[0048] E为未取代的或被R₄取代的不饱和的6元环,其中E₁、E₂、E₃和E₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0049] R₄为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C10烯基、取代的或未取代的C2-C10炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0050] m为0至4的整数。

[0051] (6) 根据(5)的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(iii)表示:



[0053] 其中D、R₁、R₂和R₃为如式(i)中定义的,E、R₄和m为如式(ii)中定义的,

[0054] 当A为单环时,A'和A''不存在,并且所述单环由环A表示,环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环,其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0055] 当A为稠环时,所述稠环由环A和环A'或环A和环A''表示,其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环,其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环A'或A''为未取代的或被R₆取代的饱和的或不饱和的环且与含有A₃和A₄或A₄和A₅的环A形成稠环;

[0056] R₅为卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

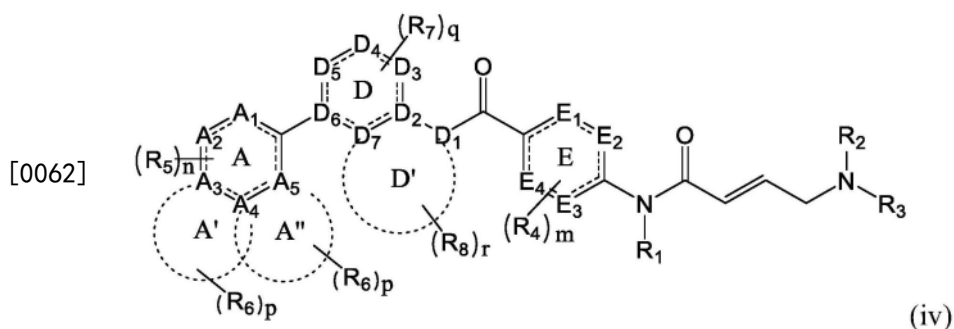
[0057] 当R₆的数目为两个或更多个时,两个R₆可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0058] R₆可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0059] n为0至5的整数;和

[0060] p为0、1或2。

[0061] (7) 根据(6)的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(iv)表示:



[0063] 其中R₁、R₂和R₃为如式(i)中定义的,E、R₄和m为如式(ii)中定义的,并且A、R₅、R₆、n和p为如式(iii)中定义的;

[0064] 当D为单环时,D'不存在,并且所述单环由环D表示,环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁表示N或NH,D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0065] 当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环D'为未取代的或

被 R_8 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的环D形成稠环；

[0066] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0067] R_8 为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基；

[0068] q 和 r 独立地表示0、1或2。

[0069] (8) 根据(7)的抗肿瘤剂,其中

[0070] 环A'与含有 A_3 和 A_4 的环A形成稠环,并且 A_1 和 A_5 为C、CH或 CH_2 。

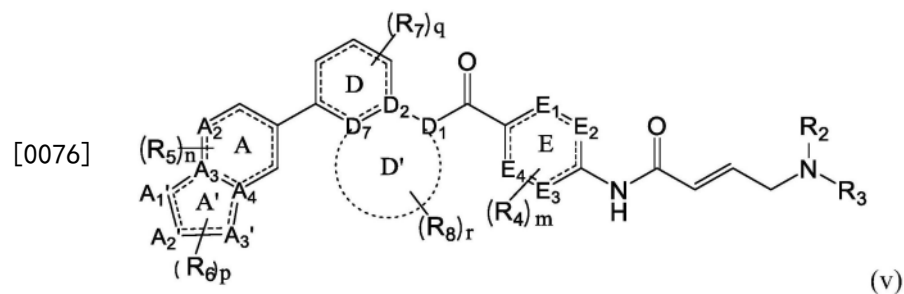
[0071] (9) 根据(8)的抗肿瘤剂,其中 R_1 为氢。

[0072] (10) 根据(9)的抗肿瘤剂,其中 R_2 和 R_3 独立地表示,且 R_3 为氢或C1-C3烷基。

[0073] (11) 根据(10)的抗肿瘤剂,其中环D中的 D_6 为C。

[0074] (12) 根据(11)的抗肿瘤剂,其中 D_3 、 D_4 和 D_5 为C。

[0075] (13) 根据(7)的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(V)表示:



[0077] 其中 R_2 和 R_3 为如式(i)中定义的, E 、 R_4 和 m 为如式(ii)中定义的, A 、 R_5 、 n 和 p 为如式(iii)中定义的,并且 D 、 R_7 、 R_8 、 q 和 r 为如式(iv)中定义的;

[0078] 环A'为饱和的或不饱和的5-元环,其与环A形成含有 A_3 和 A_4 的稠环,其中 A_1' 、 A_2' 、 A_3' 独立地表示C、CH、 CH_2 、N、NH、O或S,

[0079] 当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0080] R_6 可以独立地为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基。

[0081] (14) 根据(6)至(13)中任一项的抗肿瘤剂,其中 A_2 为C。

[0082] (15) 根据(4)至(14)中任一项的抗肿瘤剂,其中 R_2 为未取代的或被 R_a 取代的C1-C10烷基、未取代的或被 R_a 取代的C3-C10环烷基或者未取代的或被 R_a 取代的4至10元饱和的杂环基。

[0083] (16) 根据(1)至(15)中任一项的抗肿瘤剂,其中 R_3 为氢。

[0084] (17) 根据(5)至(16)中任一项的抗肿瘤剂,其中 R_4 为卤素、氰基或C1-C6烷基。

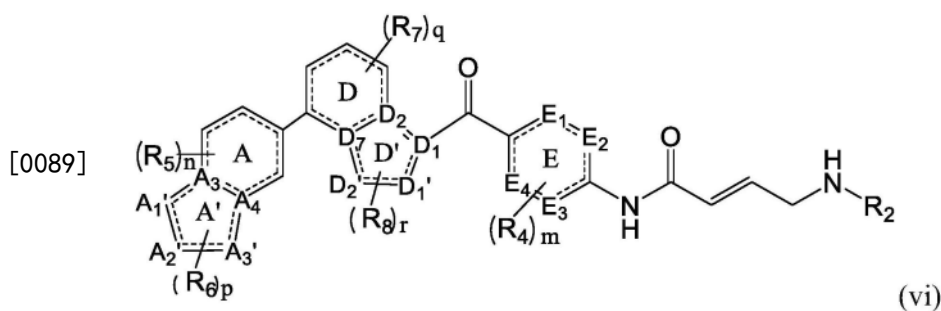
[0085] (18) 根据(6)至(17)中任一项的抗肿瘤剂,其中 R_5 为羟基、卤素、C1-C10烷基、C1-C6卤代烷基或C1-C10烷氧基。

[0086] (19) 根据(6)至(18)中任一项的抗肿瘤剂,其中,当 R_6 的数目是两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0087] 每个 R_6 可以独立地表示取代的或未取代的C1-C10烷基或者取代的或未取代的C1-

C10烷氧基。

[0088] (20) 根据(13)的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(vi)表示:



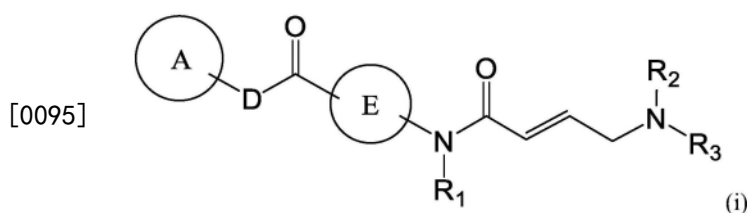
[0090] 其中 R_2 为如式(i)中定义的, E 、 R_4 和 m 为如式(ii)中定义的, A 、 R_5 、 n 和 p 为如式(iii)中定义的, R_8 、 q 和 r 为如式(iv)中定义的, R_6 和 A' 为如式(v)中定义的;

[0091] D 为由环 D 和环 D' 表示的稠环,环 D' 为饱和的或不饱和的5-元环,其与环 D 形成含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的稠环,并且 D_1' 和 D_2' 独立地表示C、CH、 CH_2 、N、NH或S,

[0092] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基。

[0093] (21) 根据(20)的抗肿瘤剂,其中 R_7 为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基。

[0094] (22) 由式(i)表示的化合物:



[0096] 或其可药用盐,其中,

[0097] A 为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0098] D 为具有至少一个氨基的单环,所述氨基与 D 和 E 之间的羰基结合形成酰胺,其中所述单环为未取代的或被除所述氨基之外的取代基取代,或者 D 为取代的或未取代的稠环;

[0099] E 为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0100] R_1 为氢或者取代的或未取代的C1-C6烷基;

[0101] R_2 和 R_3 连接在一起形成4-至10-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代;或

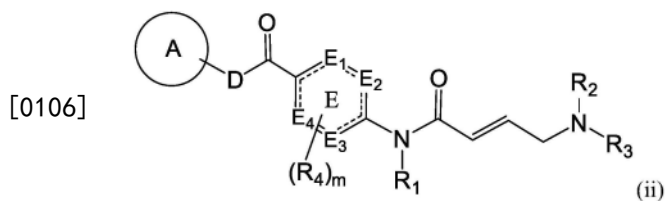
[0102] R_2 和 R_3 独立地表示,并且 R_2 为氢;或C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、C3-C10环烷基、C1-C10烷氧基、C6-C10芳基、4-至10-元饱和的杂环基、4-至10-元部分饱和的杂环基或4-至10-元不饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代;

[0103] R_3 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代的C1-C6烷基;

[0104] R_a 独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷

氧基羰基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基。

[0105] (23) 根据 (22) 的化合物, 其中所述化合物由式 (ii) 表示:



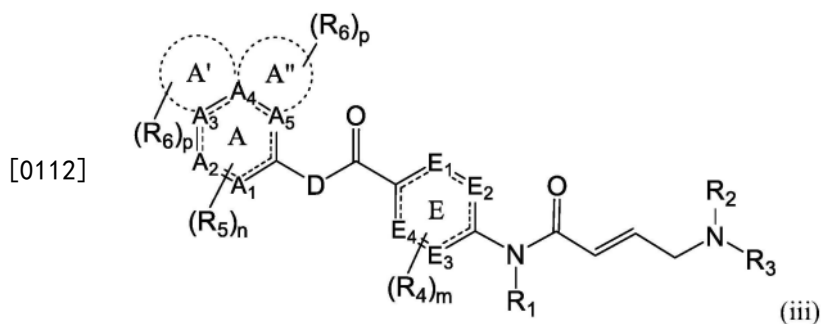
[0107] 其中A、D、R₁、R₂和R₃为如式 (i) 中定义的,

[0108] E为未取代的或被R₄取代的不饱和的6元环, 其中E₁、E₂、E₃和E₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0109] R₄为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C10烯基、取代的或未取代的C2-C10炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0110] m为0至4的整数;或其可药用盐。

[0111] (24) 根据 (24) 的化合物, 其中所述化合物由式 (iii) 表示:



[0113] 其中D、R₁、R₂和R₃为如式 (i) 中定义的, 并且E、R₄和m为如式 (ii) 中定义的,

[0114] 当A为单环时, A'和A''不存在, 并且所述单环由环A表示, 环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环, 其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0115] 当A为稠环时, 所述稠环由环A和环A'或环A和环A''表示, 其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环, 其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH; 并且环A'或A''为未取代的或被R₆取代的饱和的或不饱和的环且与含有A₃和A₄或A₄和A₅的环A形成稠环;

[0116] R₅为卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

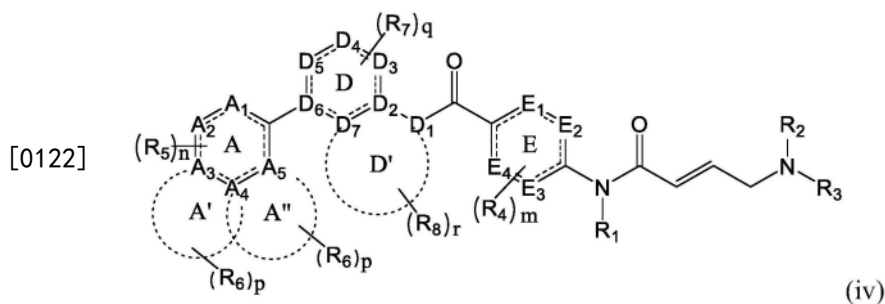
[0117] 当R₆的数目为两个或更多个时, 两个R₆可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0118] R₆可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0119] n为0至5的整数;和

[0120] p为0、1或2;或其可药用盐。

[0121] (25) 根据(24)的化合物,其中所述化合物由式(iv)表示:



[0123] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 为如式(i)中定义的, E 、 R_4 和 m 为如式(ii)中定义的,并且 A 、 R_5 、 R_6 、 n 和 p 为如式(iii)中定义的;

[0124] 当 D 为单环时, D' 不存在,并且所述单环由环 D 表示,环 D 为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 表示 N 或 NH ,并且 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示 C 、 CH 、 CH_2 、 N 或 NH ;

[0125] 当 D 为稠环时,所述稠环由环 D 和环 D' 表示,其中环 D 为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示 C 、 CH 、 CH_2 、 N 或 NH ,并且环 D' 为未取代的或被 R_8 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的环 D 形成稠环;

[0126] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 烷基、取代的或未取代的 $C2$ - $C6$ 烯基、取代的或未取代的 $C2$ - $C6$ 炔基、取代的或未取代的 $C1$ - $C6$ 卤代烷基、取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 烷氧基、取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 酰基、取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 烷氧基羰基或者取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 烷基磺酰基;

[0127] R_8 为卤素或者取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 烷基;

[0128] q 和 r 独立地表示0、1或2;或其可药用盐。

[0129] (26) 根据(25)的化合物,其中

[0130] 环 A' 与含有 A_3 和 A_4 的环 A 形成稠环,并且 A_1 和 A_5 为 C 、 CH 或 CH_2 ;或其可药用盐。

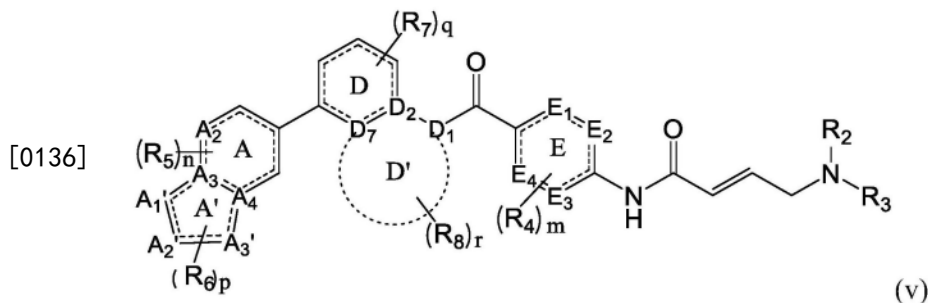
[0131] (27) 根据(26)的化合物,其中 R_1 为氢;或其可药用盐。

[0132] (28) 根据(27)的化合物,其中 R_2 和 R_3 独立地表示,且 R_3 为氢或 $C1$ - $C3$ 烷基;或其可药用盐。

[0133] (29) 根据(28)的化合物,其中环 D 中的 D_6 为 C ;或其可药用盐。

[0134] (30) 根据(29)的化合物,其中 D_3 、 D_4 和 D_5 为 C ;或其可药用盐。

[0135] (31) 根据(25)的化合物,其中所述化合物由式(v)表示:



[0137] 其中 R_2 和 R_3 为如式(i)中定义的, E 、 R_4 和 m 为如式(ii)中定义的, A 、 R_5 、 n 和 p 为如式(iii)中定义的,并且 D 、 R_7 、 R_8 、 q 和 r 为如式(iv)中定义的;

[0138] 环 A' 为饱和的或不饱和的5-元环,其与环 A 形成含有 A_3 和 A_4 的稠环,其中 A_1' 、 A_2' 、

A_3' 独立地表示C、CH、CH₂、N、NH、O或S,

[0139] 当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0140] R_6 可以独立地为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;或其可药用盐。

[0141] (32) 根据(24)至(31)中任一项的化合物,其中 A_2 为C;或其可药用盐。

[0142] (33) 根据(28)至(32)中任一项的化合物,其中 R_2 为未取代的或被 R_a 取代的C1-C10烷基、未取代的或被 R_a 取代的C3-C10环烷基、未取代的或被 R_a 取代的4-至10-元饱和的杂环基;或其可药用盐。

[0143] (34) 根据(28)至(33)中任一项的化合物,其中 R_3 为氢;或其可药用盐。

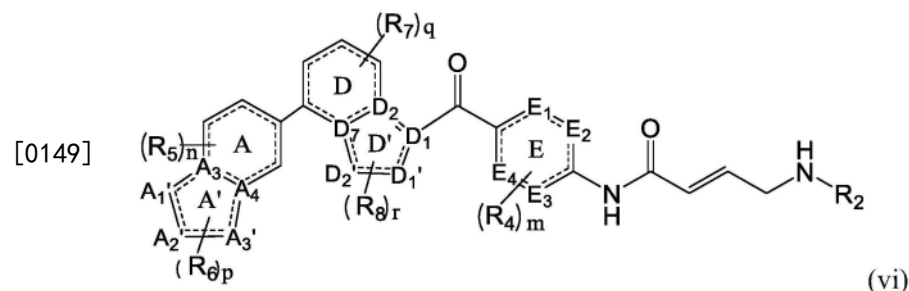
[0144] (35) 根据(23)至(34)中任一项的化合物,其中 R_4 为卤素、氰基或C1-C6烷基;或其可药用盐。

[0145] (36) 根据(24)至(35)中任一项的化合物,其中 R_5 为羟基、卤素、C1-C10烷基、C1-C6卤代烷基或C1-C10烷氧基;或其可药用盐。

[0146] (37) 根据(24)至(36)中任一项的化合物,其中,当 R_6 的数目是两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0147] 每个 R_6 可以独立地表示取代的或未取代的C1-C10烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;或其可药用盐。

[0148] (38) 根据(31)的化合物,其中所述化合物由式(vi)表示或其盐:



- [0158] (44) 根据 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐用于制备药物组合物的用途。
- [0159] (45) 根据 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐用于制备抗肿瘤剂的用途。
- [0160] (46) 根据 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐用于制备用于口服施用的抗肿瘤剂的用途。
- [0161] (47) (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐, 用作药物。
- [0162] (48) (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐, 用于治疗肿瘤。
- [0163] (49) (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐, 用于通过口服施用治疗肿瘤。
- [0164] (50) 一种治疗肿瘤的方法, 其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐。
- [0165] (51) (1) 的抗肿瘤剂, 其中所述试剂与药学有效量的一种或多种其它抗肿瘤药组合施用于有此需要的受试者。
- [0166] (52) (1) 的抗肿瘤剂, 其中所述肿瘤为癌症。
- [0167] (53) (52) 的抗肿瘤剂, 其中所述癌症是选自癌、鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤、白血病、神经瘤、黑素瘤和淋巴瘤的一种或多种。
- [0168] (54) (53) 的抗肿瘤剂, 其中所述鳞状细胞癌是子宫颈、睑板 (tarsus)、结膜、阴道、肺、口腔、皮肤、膀胱、舌、喉或食道的癌症。
- [0169] (55) (53) 的抗肿瘤剂, 其中所述腺癌是前列腺、小肠、子宫内膜、子宫颈、大肠、肺、胰腺、食道、直肠、子宫、胃、乳癌或卵巢的癌症。
- [0170] (56) (51) 的方法, 其中所述肿瘤是直肠癌、结肠癌、结肠直肠癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌或白血病。
- [0171] (57) 抗肿瘤剂, 其包含 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐, 和一种或多种其它抗肿瘤剂作为活性成分。
- [0172] (58) 抗肿瘤剂, 其包含 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐作为活性成分, 其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。
- [0173] (59) 根据 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其盐和一种或多种其它抗肿瘤剂用于制备抗肿瘤剂的用途。
- [0174] (60) 根据 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其盐用于制备抗肿瘤剂的用途, 所述抗肿瘤剂与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。
- [0175] (61) 根据 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其盐与一种或多种其它抗肿瘤剂的组合, 用于治疗肿瘤。
- [0176] (62) 用于治疗肿瘤的 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐, 其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。
- [0177] (63) 一种用于治疗肿瘤的方法, 其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐, 和一种或多种其它抗肿瘤剂。
- [0178] (64) 一种用于治疗肿瘤的方法, 其包括向有此需要的受试者施用与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用的治疗有效量的 (22) 至 (39) 中任一项的化合物或其可药用盐。
- [0179] (65) 共价结合GTP-结合的KRAS G12C的化合物或其可药用盐用于制备抗肿瘤剂的用途。

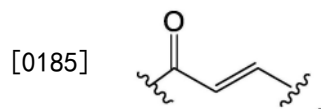
[0180] (66) 共价结合GTP-结合的KRAS G12C的化合物或其可药用盐,用于治疗肿瘤。

[0181] (67) 一种用于治疗肿瘤的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的共价结合GTP-结合的KRAS G12C的化合物或其可药用盐。

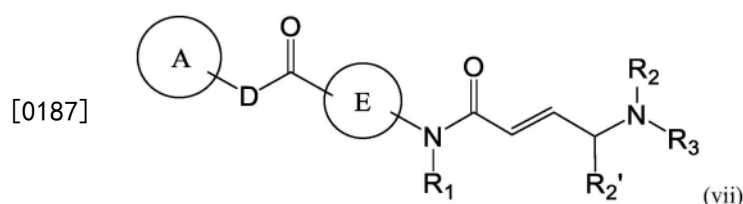
[0182] (68) 根据(1)或(2)的抗肿瘤剂,其中所述抗肿瘤剂具有下式的化合物:

[0183] A-L1-L2-G-J

[0184] 其中,G由下式表示:



[0186] (69) 根据(1)、(2)或(68)中任一项的抗肿瘤剂,其中在式A-L1-L2-G-J中,L1由具有-C(=O)-的D表示,L2由具有-NR₁-的E表示,J由-CHR₂'-NR₂R₃表示,并且所述化合物由式(vii)表示:



[0188] 其中A为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0189] D为具有至少一个氨基的单环,所述氨基与D和E之间的羰基结合形成酰胺,其中所述单环为未取代的或被除所述氨基之外的取代基取代,或者D为取代的或未取代的稠环;

[0190] E为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0191] R₁为氢或者取代的或未取代的C1-C6烷基;

[0192] R₂和R₃或R₂和R₂'连接在一起形成4-至10-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;或

[0193] R₂、R₂'和R₃独立地表示,且R₂为氢;或C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、C3-C10环烷基、C1-C10烷氧基、C6-C10芳烃、4-至10-元饱和的杂环基、4-至10-元部分饱和的杂环基或4-至10-元不饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;

[0194] R₂'为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;和

[0195] R₃为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;

[0196] Ra独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基。

[0197] (70) 根据(69)的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(viii)表示:

[0198]

(viii)

[0199] 其中A、D、 R_1 、 R_2 、 R_2' 和 R_3 为如(69)中的式(vii)定义的,

[0200] E为未取代的或被R₄取代的不饱和的6元环,其中E₁、E₂、E₃和E₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0201] R_4 为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C10烯基、取代的或未取代的C2-C10炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0202] m 为0至4的整数。

[0203] (71) 根据(70)的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(ix)表示:

[0204]

(ix)

[0205] 其中 D 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 和 R_3 为如(69)中的式(vii)中定义的,并且 E 、 R_4 和 m 为如(70)中的式(viii)中定义的,

[0206] 当A为单环时,A'和A''不存在,并且所述单环由环A表示,环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环,其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0207] 当A为稠环时,所述稠环由环A和环A'或环A和环A''表示,其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环,其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;并且环A'或A''为未取代的或被R_c取代的饱和的或不饱和的环且与含有A₂和A₁或A₄和A₅的环A形成稠环;

[0208] R₅为卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

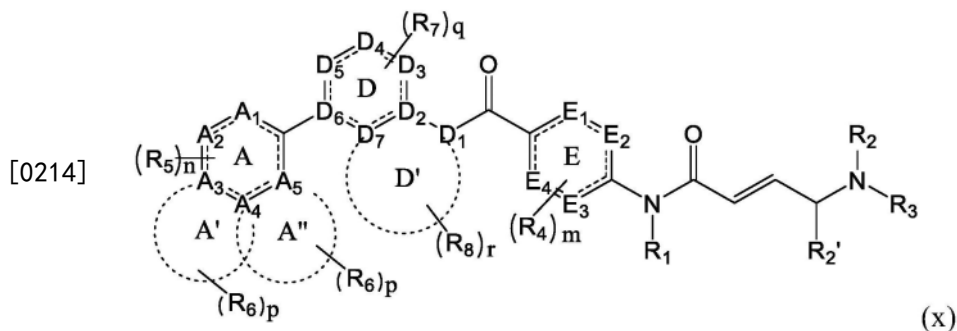
[0209] 当R₆的数目为两个或更多个时,两个R₆可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0210] R_6 可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0211] n为0至5的整数;和

[0212] p为0、1或2。

[0213] (72) 根据 (71) 的抗肿瘤剂, 其中所述化合物由式 (x) 表示:



[0215] 其中 R_1 、 R_2 、 R_2' 和 R_3 为如 (69) 中的式 (vii) 中定义的, E 、 R_4 和 m 为如 (70) 中的式 (viii) 中定义的, 并且 A 、 R_5 、 R_6 、 n 和 p 为如 (71) 中的式 (ix) 中定义的;

[0216] 当 D 为单环时, D' 不存在, 并且所述单环由环 D 表示, 环 D 为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环, 其中 D_1 表示 N 或 NH , D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示 C 、 CH 、 CH_2 、 N 或 NH ;

[0217] 当 D 为稠环时, 所述稠环由环 D 和环 D' 表示, 其中环 D 为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环, 其中 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示 C 、 CH 、 CH_2 、 N 或 NH , 并且环 D' 为未取代的或被 R_8 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的环 D 形成稠环;

[0218] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 烷基、取代的或未取代的 $C2$ - $C6$ 烯基、取代的或未取代的 $C2$ - $C6$ 炔基、取代的或未取代的 $C1$ - $C6$ 卤代烷基、取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 烷氧基、取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 酰基、取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 烷氧基羰基或者取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 烷基磺酰基;

[0219] R_8 为卤素或者取代的或未取代的 $C1$ - $C10$ 烷基;

[0220] q 和 r 独立地表示0、1或2。

[0221] (73) 根据 (72) 的抗肿瘤剂, 其中

[0222] 环 A' 与含有 A_3 和 A_4 的环 A 形成稠环, 并且 A_1 和 A_5 为 C 、 CH 或 CH_2 。

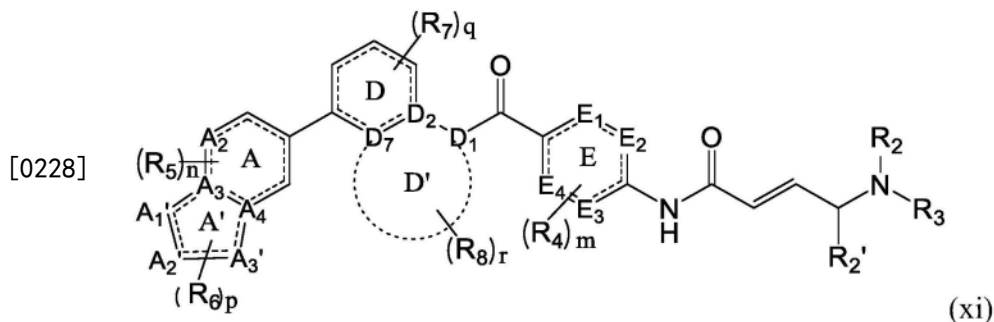
[0223] (74) 根据 (73) 的抗肿瘤剂, 其中 R_1 为氢。

[0224] (75) 根据 (74) 的抗肿瘤剂, 其中 R_2 和 R_3 独立地表示, 且 R_3 为氢或 $C1$ - $C3$ 烷基。

[0225] (76) 根据 (75) 的抗肿瘤剂, 其中环 D 中的 D_6 为 C 。

[0226] (77) 根据 (76) 的抗肿瘤剂, 其中 D_3 、 D_4 和 D_5 为 C 。

[0227] (78) 根据 (72) 至 (77) 中任一项的抗肿瘤剂, 其中所述化合物由式 (xi) 表示:



[0229] 其中 R_2 和 R_2' 为如 (69) 中的式 (vii) 中定义的; R_2 和 R_3 独立地表示, 且 R_3 为氢或 $C1$ - $C3$ 烷基; E 、 R_4 和 m 为如 (70) 中的式 (viii) 中定义的; A 、 R_5 、 n 和 p 为如 (71) 中的式 (ix) 中定义的, 并且 D 、 R_7 、 R_8 、 q 和 r 如 (72) 中的式 (x) 中定义的;

[0230] 环 A' 为饱和的或不饱和的5-元环, 其与环 A 形成含有 A_3 和 A_4 的稠环, 其中 A_1' 、 A_2' 、

A_3' 独立地表示C、CH、CH₂、N、NH、O或S,

[0231] 当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0232] R_6 可以独立地为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基。

[0233] (79) 根据(71)至(78)中任一项的抗肿瘤剂,其中 A_2 为C。

[0234] (80) 根据(75)至(79)中任一项的抗肿瘤剂,其中 R_2 和 R_2' 连接在一起形成未取代的或被1~2个独立地由 R_a 表示的取代基取代的4-至6-元饱和的杂环;或

[0235] R_2 和 R_2' 独立地表示,且 R_2 为未取代的或被 R_a 取代的C1-C10烷基、未取代的或被 R_a 取代的C3-C10环烷基或者未取代的或被 R_a 取代的4-至10-元饱和的杂环基。

[0236] (81) 根据(75)至(80)中任一项的抗肿瘤剂,其中 R_3 为氢。

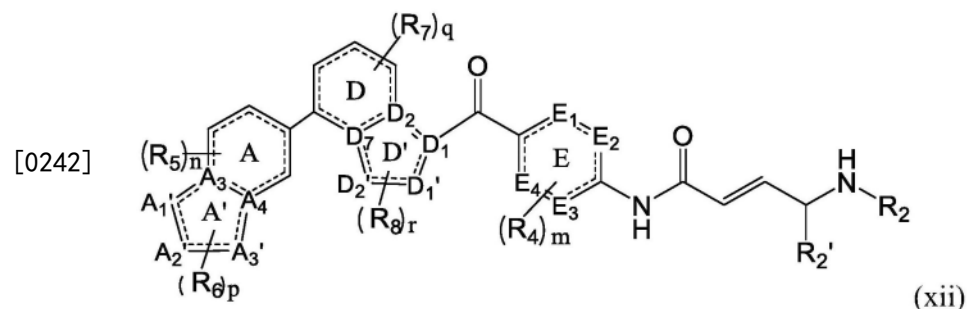
[0237] (82) 根据(70)至(81)中任一项的抗肿瘤剂,其中 R_4 为卤素、氰基或C1-C6烷基。

[0238] (83) 根据(71)至(82)中任一项的抗肿瘤剂,其中 R_5 为羟基、卤素、C1-C10烷基、C1-C6卤代烷基或C1-C10烷氧基。

[0239] (84) 根据(71)至(83)任一项的抗肿瘤剂,其中,当 R_6 的数目是两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0240] 每个 R_6 可以独立地表示取代的或未取代的C1-C10烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基。

[0241] (85) 根据(78)至(84)中任一项的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(xii)表示:



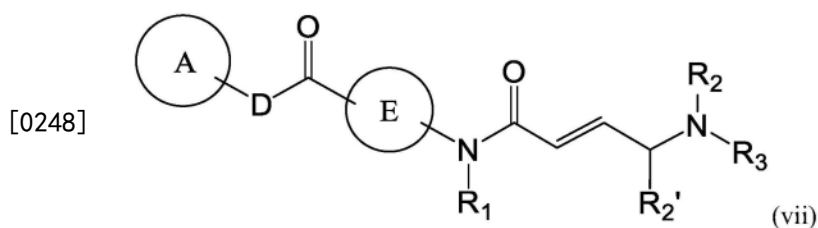
[0243] 其中 R_2 和 R_2' 为如(80)中定义的, E 和 m 如(70)中的式(viii)中定义的, A 、 n 和 p 为如(71)中的式(ix)中定义的, R_8 、 q 和 r 为如(72)中的式(x)中定义的, A' 为如(78)中的式(xi)中定义的, R_4 为如(82)中定义的, R_5 为如(83)中定义的, R_6 为如(84)中定义的;

[0244] D 为由环 D 和环 D' 表示的稠环,环 D' 为饱和的或不饱和的5-元环,其与环 D 形成含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的稠环,并且 D_1' 和 D_2' 独立地表示C、CH、CH₂、N、NH或S,

[0245] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基。

[0246] (86) 根据(85)的抗肿瘤剂,其中 R_7 为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基。

[0247] (87) 由式(ii)表示的化合物:



[0249] 或其可药用盐,其中,

[0250] A为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0251] D为具有至少一个氨基的单环,所述氨基与D和E之间的羰基结合形成酰胺,其中所述单环为未取代的或被除所述氨基之外的取代基取代,或者D为取代的或未取代的稠环;

[0252] E为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0253] R_1 为氢或者取代的或未取代的C1-C6烷基;

[0254] R_2 和 R_3 或 R_2 和 R_2' 连接在一起形成4-至10-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代;或

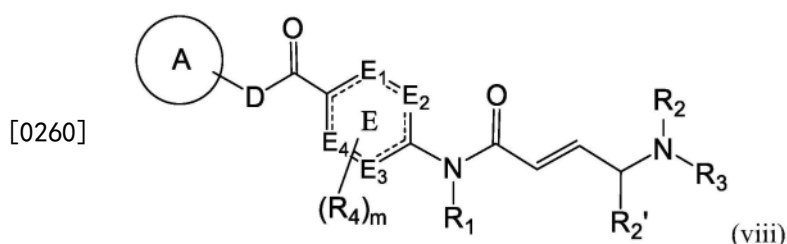
[0255] R_2 、 R_2' 和 R_3 独立地表示,且 R_2 为氢;或C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、C3-C10环烷基、C1-C10烷氧基、C6-C10芳烃、4-至10-元饱和的杂环基、4-至10-元部分饱和的杂环基或4-至10-元不饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代;

[0256] R_2' 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代的C1-C6烷基;和

[0257] R_3 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代的C1-C6烷基;

[0258] R_a 独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基。

[0259] (88) 根据 (87) 的化合物,其中所述化合物由式(viii)表示:



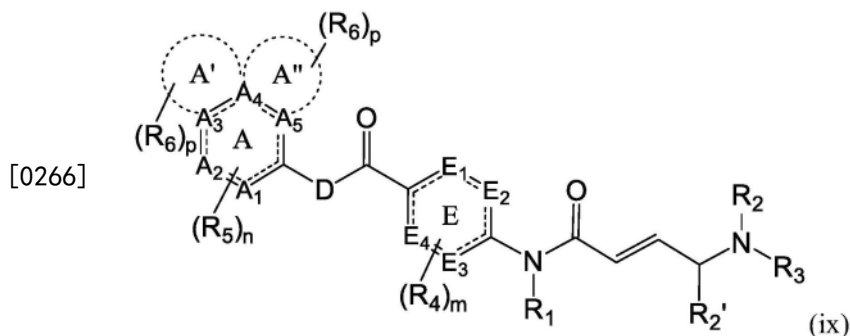
[0261] 其中A、D、 R_1 、 R_2 、 R_2' 和 R_3 为如式(87)中的式(vii)定义的,

[0262] E为未取代的或被 R_4 取代的不饱和的6元环,其中 E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH;

[0263] R_4 为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C10烯基、取代的或未取代的C2-C10炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0264] m为0至4的整数;或其可药用盐。

[0265] (89) 根据 (88) 的化合物, 其中所述化合物由式 (ix) 表示:



[0267] 其中D、R₁、R₂、R₂'和R₃为如 (87) 中的式 (vii) 中定义的, 并且E、R₄和m为如 (88) 中的式 (viii) 中定义的,

[0268] 当A为单环时, A'和A''不存在, 并且所述单环由环A表示, 环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环, 其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0269] 当A为稠环时, 所述稠环由环A和环A'或环A和环A''表示, 其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环, 其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH, 并且环A'或A''为未取代的或被R₆取代的饱和的或不饱和的环且与含有A₃和A₄或A₄和A₅的环A形成稠环;

[0270] R₅为卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

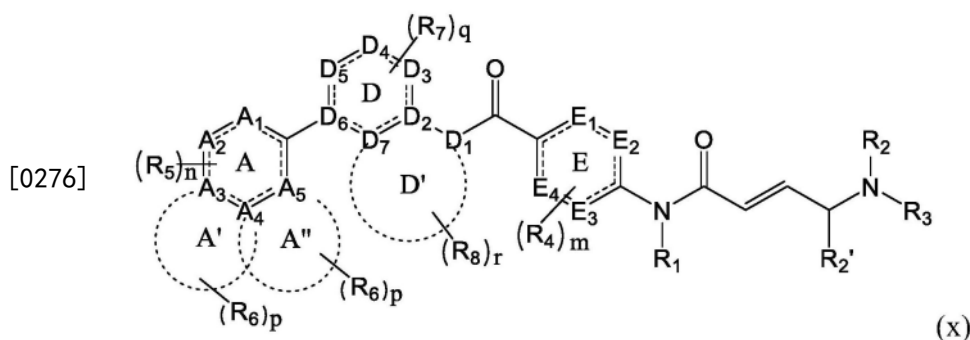
[0271] 当R₆的数目为两个或更多个时, 两个R₆可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环; 或

[0272] R₆可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0273] n为0至5的整数; 和

[0274] p为0、1或2; 或其可药用盐。

[0275] (90) 根据 (89) 的化合物, 其中所述化合物由式 (x) 表示:



[0277] 其中R₁、R₂、R₂'和R₃为如 (87) 中的式 (vii) 中定义的, E、R₄和m为如 (88) 中的式 (viii) 中定义的, 并且A、R₅、R₆、n和p为如 (89) 中的式 (ix) 中定义的;

[0278] 当D为单环时, D'不存在, 并且所述单环由环D表示, 环D为未取代的或被R₇取代的

不饱和的6元环,其中D₁表示N或NH,并且D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0279] 当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环D'为未取代的或被R₈取代的饱和的或不饱和的环且与含有D₁、D₂和D₇的环D形成稠环;

[0280] R₇为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0281] R₈为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0282] q和r独立地表示0、1或2;或其可药用盐。

[0283] (91) 根据 (90) 的化合物,其中

[0284] 环A'与含有A₃和A₄的环A形成稠环,并且A₁和A₅为C、CH或CH₂;或其可药用盐。

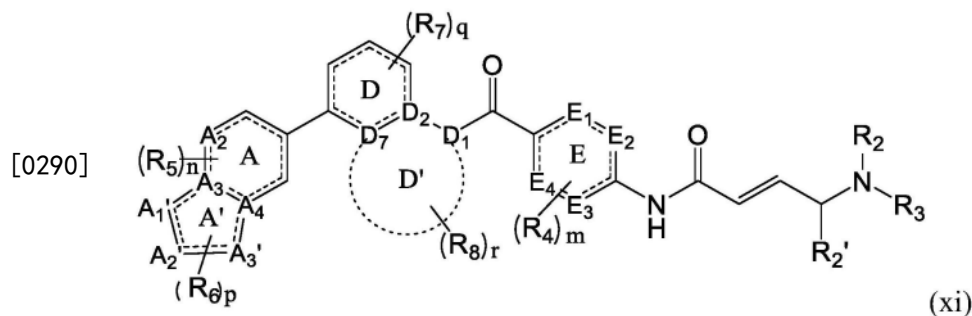
[0285] (92) 根据 (91) 的化合物,其中R₁为氢;或其可药用盐。

[0286] (93) 根据 (92) 的化合物,其中R₂和R₃独立地表示,且R₃为氢或C1-C3烷基;或其可药用盐。

[0287] (94) 根据 (93) 的化合物,其中环D中的D₆为C;或其可药用盐。

[0288] (95) 根据 (94) 的化合物,其中D₃、D₄和D₅为C;或其可药用盐。

[0289] (96) 根据 (90) 至 (95) 中任一项的化合物,其中所述化合物由式 (xi) 表示:



[0291] 其中R₂和R₂'为如 (87) 中的式 (vii) 中定义的;R₂和R₃独立地表示,且R₃为氢或C1-C3烷基;E、R₄和m为如 (88) 中的式 (viii) 中定义的;A、R₅、n和p为如 (89) 中的式 (ix) 中定义的,并且D、R₇、R₈、q和r为如 (90) 中的式 (x) 中定义的;

[0292] 环A'为饱和的或不饱和的5-元环,其与环A形成含有A₃和A₄的稠环,其中A₁'、A₂'、A₃'独立地表示C、CH、CH₂、N、NH、O或S,

[0293] 当R₆的数目为两个或更多个时,两个R₆可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0294] R₆可以独立地为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;或其可药用盐。

[0295] (97) 根据 (89) 至 (96) 中任一项的化合物,其中A₂为C;或其可药用盐。

[0296] (98) 根据 (93) 至 (79) 中任一项的化合物,其中R₂和R₂'连接在一起形成未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的4-至6-元饱和的杂环;或

[0297] R₂和R₂'独立地表示,且R₂为未取代的或被Ra取代的C1-C10烷基、未取代的或被Ra取代的C3-C10环烷基、未取代的或被Ra

[0298] 取代的4-至10-元饱和的杂环基;或其可药用盐。

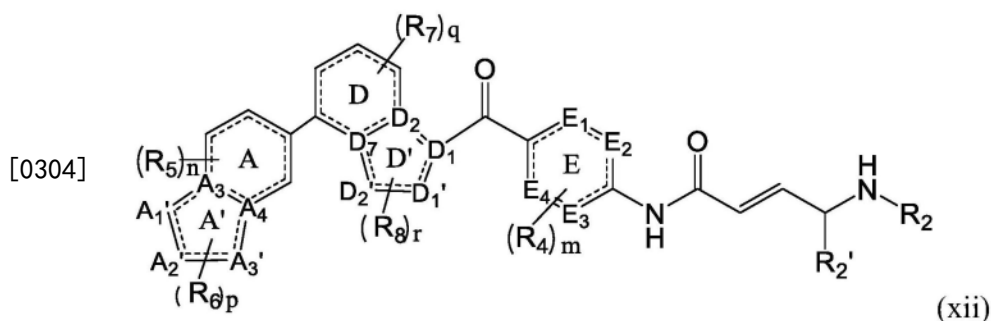
[0299] (99) 根据(93)至(98)中任一项的化合物,其中 R_3 为氢;或其可药用盐。

[0300] (100) 根据(88)至(99)中任一项的化合物,其中 R_4 为卤素、氰基或C1-C6烷基;或其可药用盐。

[0301] (101) 根据(89)至(100)中任一项的化合物,其中 R_5 为羟基、卤素、C1-C10烷基、C1-C6卤代烷基或C1-C10烷氧基;或其可药用盐。

[0302] (102) 根据(89)至(101)中任一项的化合物,其中,当 R_6 的数目是两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或每个 R_6 可以独立地表示取代的或未取代的C1-C10烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;或其可药用盐。

[0303] (103) 根据(96)至(102)中任一项的化合物,其中所述化合物由式(xii)或其盐表示:



[0305] 其中 R_2 和 R_2' 为如(98)中定义的, E 和 m 如(88)中的式(viii)中定义的, A 、 n 和 p 为如(89)中的式(ix)中定义的, R_8 、 q 和 r 为如(90)中的式(x)中定义的, A' 为如(96)中的式(xi)中定义的, R_4 为如(100)中定义的, R_5 为如(101)中定义的, R_6 为如(102)中定义的;

[0306] D 为由环 D 和环 D' 表示的稠环,环 D' 为饱和的或不饱和的5-元环,其与环 D 形成含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的稠环,并且 D_1' 和 D_2' 独立地表示C、CH、 CH_2 、N、NH或S,

[0307] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;或其可药用盐。

[0308] (104) 根据(103)的化合物,其中 R_7 为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基;或其可药用盐。

[0309] (105) 药物,其包含(87)至(104)中任一项的化合物或其可药用盐。

[0310] (106) 药物组合物,其包含(87)至(104)中任一项的化合物或其可药用盐。

[0311] (107) 抗肿瘤剂,其包含(87)至(104)中任一项的化合物或其可药用盐作为活性成分。

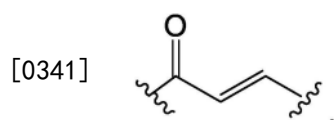
[0312] (108) 用于口服施用的抗肿瘤剂,其包含(87)至(104)中任一项的化合物或其可药用盐作为活性成分。

[0313] (109) 根据(87)至(104)中任一项的化合物或其可药用盐用于制备药物组合物的用途。

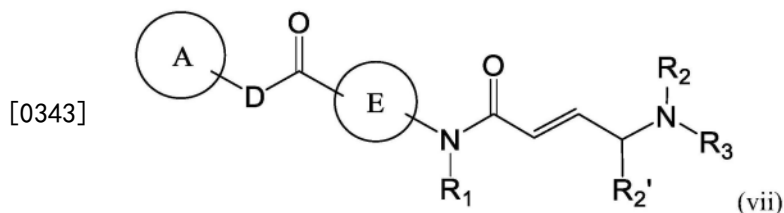
[0314] (110) 根据(87)至(104)中任一项的化合物或其可药用盐用于制备抗肿瘤剂的用途。

[0315] (111) 根据(87)至(104)中任一项的化合物或其可药用盐用于制备用于口服施用的抗肿瘤剂的用途。

- [0316] (112) (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其可药用盐,用作药物。
- [0317] (113) (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其可药用盐,用于治疗肿瘤。
- [0318] (114) (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其可药用盐,用于通过口服施用治疗肿瘤。
- [0319] (115) 一种用于治疗肿瘤的方法,包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的 (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其可药用盐。
- [0320] (116) 抗肿瘤剂,包含 (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其可药用盐,和一种或多种其它抗肿瘤剂作为活性成分。
- [0321] (117) 抗肿瘤剂,其包含 (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其可药用盐作为活性成分,其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。
- [0322] (118) 根据 (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其盐和一种或多种其它抗肿瘤剂用于制备抗肿瘤剂的用途。
- [0323] (119) 根据 (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其盐用于制备抗肿瘤剂的用途,所述抗肿瘤剂与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。
- [0324] (120) 根据 (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其盐与一种或多种其它抗肿瘤剂的组合,用于治疗肿瘤。
- [0325] (121) 用于治疗肿瘤的 (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其可药用盐,其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。
- [0326] (122) 一种用于治疗肿瘤的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的 (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其可药用盐,和一种或多种其它抗肿瘤剂。
- [0327] (123) 一种用于治疗肿瘤的方法,其包括向有此需要的受试者施用与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用的治疗有效量的 (87) 至 (104) 中任一项的化合物或其可药用盐。
- [0328] 本发明还涉及以下项目:
- [0329] 1. 抗肿瘤剂,其包含与GTP-结合的KRAS G12C共价结合的化合物或其可药用盐作为活性成分。
- [0330] 2. 根据项目1的抗肿瘤剂,其中所述化合物具有下式:
- [0331] A-L1-L2-G-J
- [0332] 其中,
- [0333] A为能够与开关2和 α 3-螺旋之间的区域相互作用的化学部分;
- [0334] L1为连接基;
- [0335] L2为连接基;
- [0336] G为能够与GTP-结合的KRAS G12C的半胱氨酸12形成共价键的亲电子化学部分;
- [0337] J为能够与GTP相互作用的化学部分。
- [0338] 3. 根据项目1或2的抗肿瘤剂,其中所述抗肿瘤剂具有下式的化合物:
- [0339] A-L1-L2-G-J
- [0340] 其中,G由下式表示:



[0342] 4. 根据项目1至3中任一项的抗肿瘤剂,其中在式A-L1-L2-G-J中,L1由具有-C=(O)-的D表示,L2由具有-NR₁-的E表示,J由-CHR₂'-NR₂R₃表示,并且所述化合物由式(vii)表示:



[0344] 其中A为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0345] D为具有至少一个氨基的单环,所述氨基与D和E之间的羰基结合形成酰胺,其中所述单环为未取代的或被除所述氨基之外的取代基取代,或者D为取代的或未取代的稠环;

[0346] E为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0347] R₁为氢或者取代的或未取代的C1-C6烷基;

[0348] R₂和R₃或R₂和R₂'连接在一起形成4-至10-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;或

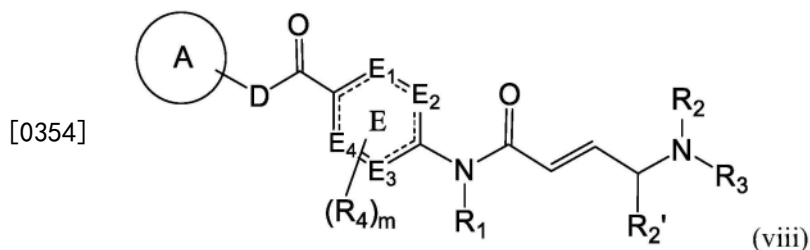
[0349] R₂、R₂'和R₃独立地表示,且R₂为氢;或C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、C3-C10环烷基、C1-C10烷氧基、C6-C10芳基、4-至10-元饱和的杂环基、4-至10-元部分饱和的杂环基或4-至10-元不饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;

[0350] R₂'为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;和

[0351] R₃为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;

[0352] Ra独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基团。

[0353] 5. 根据项目4的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(viii)表示:



[0355] 其中A、D、R₁、R₂、R₂'和R₃为如项目4中式(vii)中定义的,

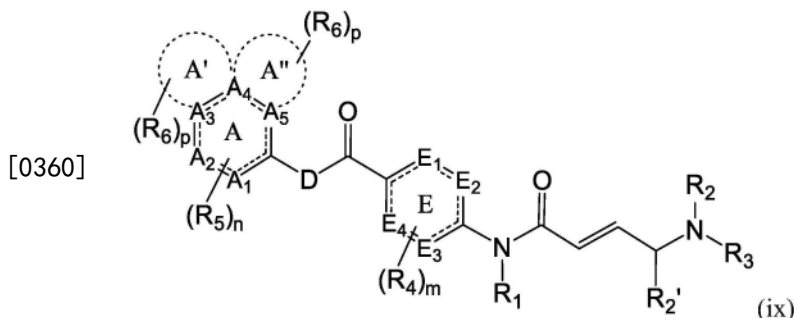
[0356] E为未取代的或被R₄取代的不饱和的6元环,其中E₁、E₂、E₃和E₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0357] R₄为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C10烯基、取代的或未取代的C2-C10炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的

或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0358] m为0至4的整数。

[0359] 6. 根据项目5的抗肿瘤剂, 其中所述化合物由式 (ix) 表示:



[0361] 其中D、R₁、R₂、R₂'和R₃为如项目4中的式 (vii) 中定义的, 且E、R₄和m为如项目5中的式 (viii) 中定义的,

[0362] 当A为单环时, A'和A''不存在, 并且所述单环由环A表示, 环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环, 其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0363] 当A为稠环时, 所述稠环为由环A和环A'或环A和环A''表示, 其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环, 其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH, 并且环A'或A''为未取代的或被R₆取代的饱和的或不饱和的环且与含有A₃和A₄或A₄和A₅的环A形成稠环;

[0364] R₅为卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

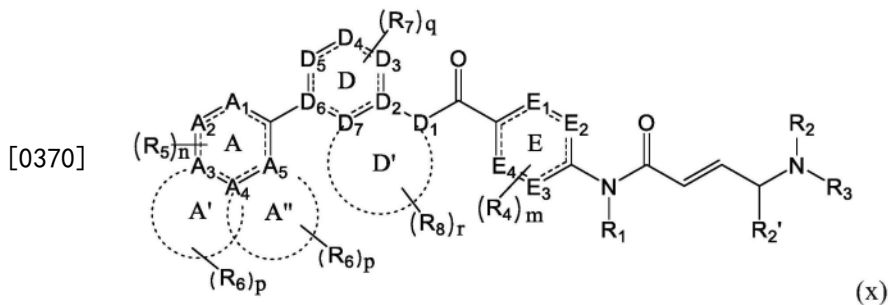
[0365] 当R₆的数目为两个或更多个时, 两个R₆可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环; 或

[0366] R₆可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0367] n为0至5的整数; 和

[0368] p为0、1或2。

[0369] 7. 根据项目6的抗肿瘤剂, 其中所述化合物由式 (x) 表示:



[0371] 其中R₁、R₂、R₂'和R₃为如项目4中的式 (vii) 中定义的, E、R₄和m为如项目5中的式 (viii) 中定义的, 并且A、R₅、R₆、n和p为如项目6中的式 (ix) 中定义的;

[0372] 当D为单环时,D'不存在,并且所述单环由环D表示,所述环D为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 表示N或NH,并且 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH;

[0373] 当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH,并且环D'为未取代的或被 R_8 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的环D形成稠环;

[0374] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0375] R_8 为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0376] q 和 r 独立地表示0、1或2。

[0377] 8. 根据项目7的抗肿瘤剂,其中环A'与含有 A_3 和 A_4 的环A形成稠环,并且 A_1 和 A_5 为C、CH或 CH_2 。

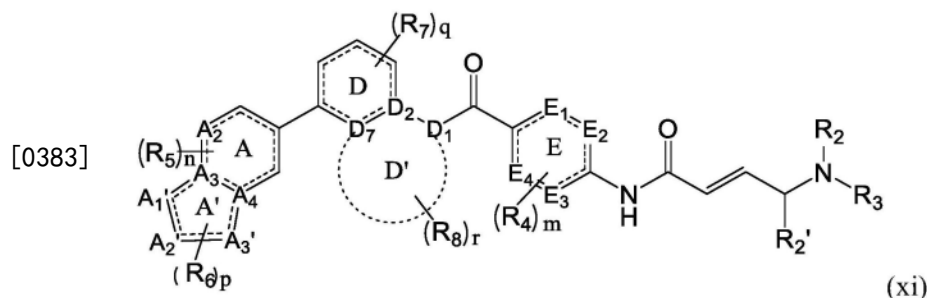
[0378] 9. 根据项目8的抗肿瘤剂,其中 R_1 为氢。

[0379] 10. 根据项目9的抗肿瘤剂,其中 R_2 和 R_3 独立地表示,且 R_3 为氢或C1-C3烷基。

[0380] 11. 根据项目10的抗肿瘤剂,其中环D中的 D_6 为C。

[0381] 12. 根据项目11的抗肿瘤剂,其中 D_3 、 D_4 和 D_5 为C。

[0382] 13. 根据项目7至12中任一项的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(xi)表示:



[0384] 其中 R_2 和 R_2' 为如项目4中的式(vii)中定义的; R_2 和 R_3 独立地表示,且 R_3 为氢或C1-C3烷基; E 、 R_4 和 m 为如项目5中的式(viii)中定义的; A 、 R_5 、 n 和 p 为如项目6中的式(ix)中定义的,并且 D 、 R_7 、 R_8 、 q 和 r 为如项目7中的式(x)中定义的;

[0385] 环A'为饱和的或不饱和的5-元环,其与环A形成含有 A_3 和 A_4 的稠环,其中 A_1' 、 A_2' 、 A_3' 独立地表示C、CH、 CH_2 、N、NH、O或S,

[0386] 当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0387] R_6 可以独立地为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基。

[0388] 14. 根据项目6至13中任一项的抗肿瘤剂,其中 A_2 为C。

[0389] 15. 根据项目10至14中任一项的抗肿瘤剂,其中 R_2 和 R_2' 连接在一起形成4-至6-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代;或

[0390] R_2 和 R_2' 独立地表示,且 R_2 为未取代的或被 R_a 取代的C1-C10烷基、未取代的或被 R_a

取代的C3-C10环烷基或者未取代的或被Ra取代的4-至10-元饱和的杂环基。

[0391] 16. 根据项目10至15中任一项的抗肿瘤剂,其中R₃为氢。

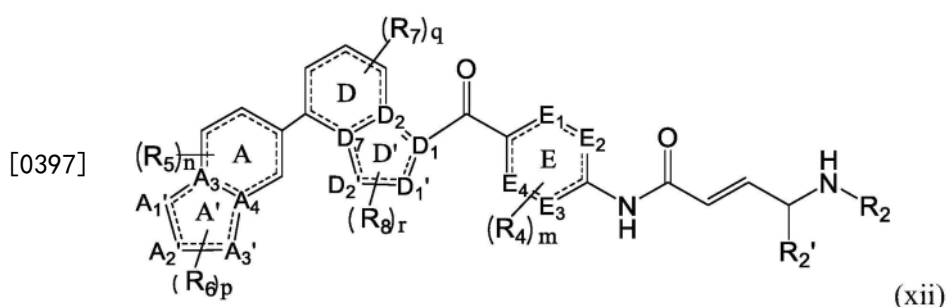
[0392] 17. 根据项目5至16中任一项的抗肿瘤剂,其中R₄为卤素、氰基或C1-C6烷基。

[0393] 18. 根据项目6至17中任一项的抗肿瘤剂,其中R₅为羟基、卤素、C1-C10烷基、C1-C6卤代烷基或C1-C10烷氧基。

[0394] 19. 根据项目6至18中任一项的抗肿瘤剂,其中当R₆的数目为两个或更多个时,两个R₆可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或

[0395] 每个R₆可以独立地表示取代的或未取代的C1-C10烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基。

[0396] 20. 根据项目13至19中任一项的抗肿瘤剂,其中所述化合物由式(xii)表示:



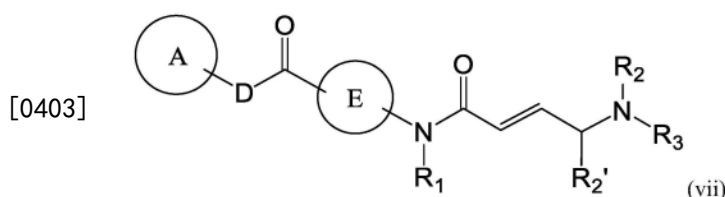
[0398] 其中R₂和R₂'为如项目15中定义的;E和m为如项目5中的式(viii)中定义的,A、n和p为如项目6中的式(ix)中定义的,R₈、q和r为如项目7的式(x)中定义的,A'为如项目13的式(xi)中定义的,R₄为如项目17中定义的,R₅为如项目18中定义的,R₆为如项目19中定义的;

[0399] D为由环D和环D'表示的稠环,环D'为饱和的或不饱和的5-元环,其与环D形成含有D₁、D₂和D₇的稠环,并且D₁'和D₂'独立地表示C、CH、CH₂、N、NH或S,

[0400] R₇为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基。

[0401] 21. 根据项目20的抗肿瘤剂,其中R₇为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基。

[0402] 22. 由式(vii)表示的化合物:



[0404] 或其可药用盐,其中,

[0405] A为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0406] D为具有至少一个氨基的单环,所述氨基与D和E之间的羰基结合形成酰胺,其中所述单环为未取代的或被除所述氨基之外的取代基取代,或者D为取代的或未取代的稠环;

[0407] E为选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统;

[0408] R₁为氢或者取代的或未取代的C1-C6烷基;

[0409] R₂和R₃或R₂和R₂'连接在一起形成4-至10-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;或

[0410] R₂、R₂'和R₃独立地表示,且R₂为氢;或C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、C3-

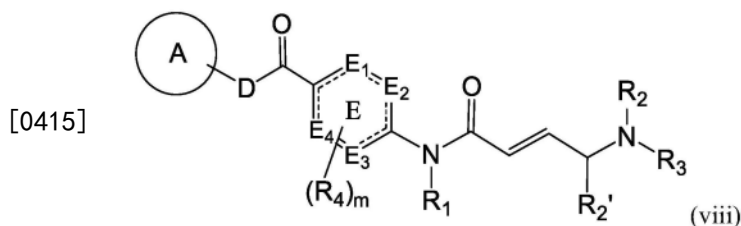
C10环烷基、C1-C10烷氧基、C6-C10芳烃、4-至10-元饱和的杂环基、4-至10-元部分饱和的杂环基或4-至10-元不饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;

[0411] R_2' 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;和

[0412] R_3 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;

[0413] Ra独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基团;

[0414] 23. 根据项目22的化合物,其中所述化合物由式(viii)表示:



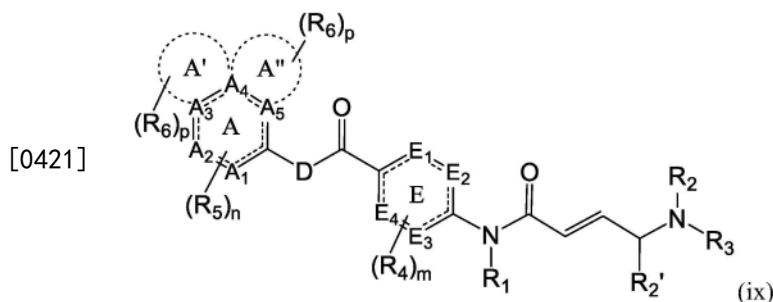
[0416] 其中A、D、 R_1 、 R_2' 和 R_3 为如项目22中的式(vii)中定义的,

[0417] E为未取代的或被 R_4 取代的不饱和的6元环,其中 E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH;

[0418] R_4 为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C10烯基、取代的或未取代的C2-C10炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0419] m为0至4的整数;或其可药用盐。

[0420] 24. 根据项目23的化合物,其中所述化合物由式(ix)表示:



[0422] 其中D、 R_1 、 R_2' 和 R_3 为如项目22中的式(vii)中定义的,E、 R_4 和m为如项目23中的式(viii)中定义的,

[0423] 当A为单环时,A'和A''不存在,并且所述单环由环A表示,环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环,其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 和 A_5 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH;

[0424] 当A为稠环时,所述稠环由环A和环A'或环A和环A''表示,其中环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环,其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 和 A_5 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH,并且环A'或A''

为未取代的或被 R_6 取代的饱和的或不饱和的环且与包含 A_3 和 A_4 或 A_4 和 A_5 的环A形成稠环；

[0425] R_5 为卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0426] 当 R_6 的数目为两个或更多个时，两个 R_6 可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或者4-至10-元饱和的杂环；或

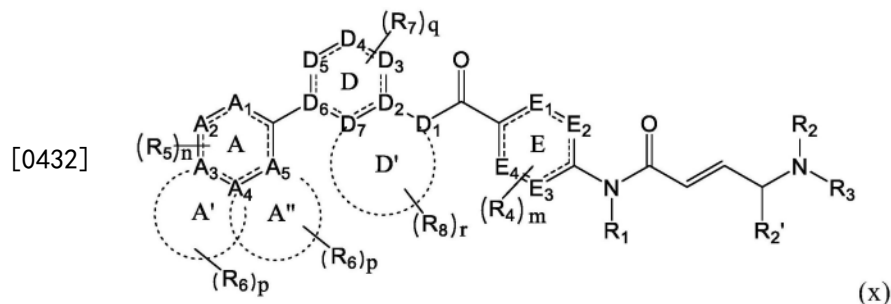
[0427] R_6 可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0428] n 为0至5的整数；和

[0429] p 为0、1或2；

[0430] 或其可药用盐。

[0431] 25. 根据项目24的化合物，其中所述化合物由式(x)表示：



[0433] 其中 R_1 、 R_2 、 R_2' 和 R_3 为如项目22中的式(vii)中定义的， E 、 R_4 和 m 为如项目23中的式(viii)中定义的，并且 A 、 R_5 、 R_6 、 n 和 p 为如项目24中的式(ix)中定义的；

[0434] 当 D 为单环时， D' 不存在，并且所述单环由环 D 表示，所述环 D 为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环，其中 D_1 表示N或NH，并且 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、CH₂、N或NH；

[0435] 当 D 为稠环时，所述稠环由环 D 和环 D' 表示，其中环 D 为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环，其中 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、CH₂、N或NH，并且环 D' 为未取代的或被 R_8 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的环 D 形成稠环；

[0436] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0437] R_8 为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基；

[0438] q 和 r 独立地表示0、1或2；或其可药用盐。

[0439] 26. 根据项目25的化合物，其中环A'与含有 A_3 和 A_4 的环A形成稠环，并且 A_1 和 A_5 为C、CH或CH₂；或其可药用盐。

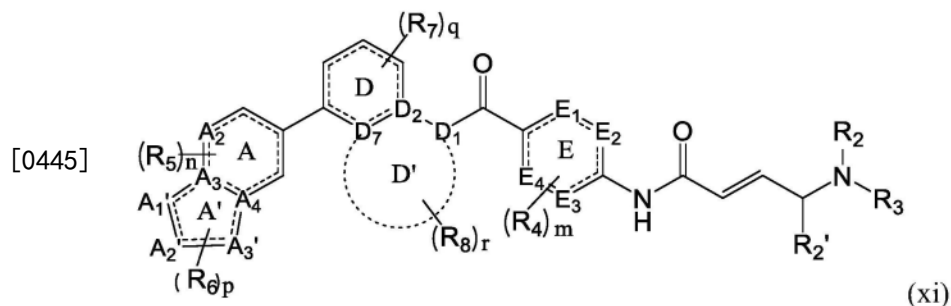
[0440] 27. 根据项目26的化合物，其中 R_1 为氢；或其可药用盐。

[0441] 28. 根据项目27的化合物, 其中 R_2 和 R_3 独立地表示, 且 R_3 为氢或C1-C3烷基; 或其可药用盐。

[0442] 29. 根据项目28的化合物, 其中环D中的 D_6 为C; 或其可药用盐。

[0443] 30. 根据项目29的化合物, 其中 D_3 、 D_4 和 D_5 为C; 或其可药用盐。

[0444] 31. 根据项目25至30中任一项的化合物, 其中所述化合物由式(xi)表示:



[0446] 其中 R_2 和 R_2' 为如项目22中的式(vii)中定义的; R_2 和 R_3 独立地表示, 且 R_3 为氢或C1-C3烷基; E 、 R_4 和 m 为如项目23中的式(viii)中定义的; A 、 R_5 、 n 和 p 为如项目24中的式(ix)中定义的, 并且 D 、 R_7 、 R_8 、 q 和 r 为如项目25中的式(x)中定义的;

[0447] 环 A' 为饱和的或不饱和的5-元环, 其与环A形成含有 A_3 和 A_4 的稠环, 其中 A_1' 、 A_2' 、 A_3' 独立地表示C、CH、 CH_2 、N、NH、O或S,

[0448] 当 R_6 的数目为两个或更多个时, 两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环; 或

[0449] R_6 可以独立地为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基; 或其可药用盐。

[0450] 32. 根据项目24至31中任一项的化合物, 其中 A_2 为C; 或其可药用盐。

[0451] 33. 根据项目28至32中任一项的化合物, 其中 R_2 和 R_2' 连接在一起形成4-至6-元饱和的杂环, 其为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代; 或

[0452] R_2 和 R_2' 独立地表示, 且 R_2 为未取代的或被 R_a 取代的C1-C10烷基、未取代的或被 R_a 取代的C3-C10环烷基、未取代的或被 R_a 取代的4-10元饱和的杂环基; 或其可药用盐。

[0453] 34. 根据项目28至33中任一项的化合物, 其中 R_3 为氢; 或其可药用盐。

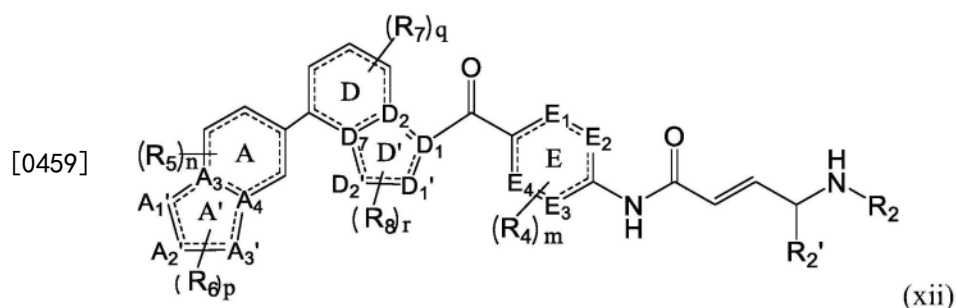
[0454] 35. 根据项目23至34中任一项的化合物, 其中 R_4 为卤素、氰基或C1-C6烷基; 或其可药用盐。

[0455] 36. 根据项目24至35中任一项的化合物, 其中 R_5 为羟基、卤素、C1-C10烷基、C1-C6卤代烷基或C1-C10烷氧基; 或其可药用盐。

[0456] 37. 根据项目24至36中任一项的化合物, 其中, 当 R_6 的数目为两个或更多个时, 两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环; 或

[0457] 每个 R_6 可以独立地表示取代的或未取代的C1-C10烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基; 或其可药用盐。

[0458] 38. 根据项目31至37中任一项的化合物, 其中所述化合物为由式(xii)表示或其盐:



[0460] 其中 R_2 和 R_2' 为如项目33中定义的;E和m为如项目23中的式(viii)中定义的,A、n和p为如项目24中的式(ix)中定义的, R_8 、q和r为如项目25的式(x)中定义的,A'为如项目31的式(xi)中定义的, R_4 为如项目35中定义的, R_5 为如项目36中定义的, R_6 为如项目37中定义的;

[0461] D为由环D和环D'表示的稠环,环D'为饱和的或不饱和的5-元环,其与环D形成含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的稠环,并且 D_1' 和 D_2' 独立地表示C、CH、 CH_2 、N、NH或S,

[0462] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;或其可药用盐。

[0463] 39. 根据项目38的化合物,其中 R_7 为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基;或可药用盐。

[0464] 40. 药物,其包含项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐。

[0465] 41. 药物组合物,其包含项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐和可药用载体。

[0466] 42. 抗肿瘤剂,其包含项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐作为活性成分。

[0467] 43. 用于口服施用的抗肿瘤剂,其包含项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐作为活性成分。

[0468] 44. 根据项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐用于制备药物组合物的用途。

[0469] 45. 根据项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐用于制备抗肿瘤剂的用途。

[0470] 46. 根据项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐用于制备口服施用的抗肿瘤剂的用途。

[0471] 47. 项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐,用作药物。

[0472] 48. 项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐,用于治疗肿瘤。

[0473] 49. 项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐,用于通过口服施用治疗肿瘤。

[0474] 50. 用于治疗肿瘤的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐。

[0475] 51. 抗肿瘤剂,其包含项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐,和一种或多种其它抗肿瘤剂作为活性成分。

[0476] 52. 抗肿瘤剂,其包含项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐作为活性成分,其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用

[0477] 53. 根据项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐和一种或多种其它抗肿瘤剂用于制备抗肿瘤剂的用途。

[0478] 54. 根据项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐用于制备抗肿瘤剂的用途,

其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。

[0479] 55. 项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐和一种或多种其它抗肿瘤剂的组合,用于治疗肿瘤。

[0480] 56. 项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐,用于治疗肿瘤,其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。

[0481] 57. 用于治疗肿瘤的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐,和一种或多种其它抗肿瘤剂。

[0482] 58. 用于治疗肿瘤的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的项目22至39中任一项的化合物或其可药用盐,其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。

[0483] 59. 根据项目1的抗肿瘤剂,其中所述肿瘤为癌症。

[0484] 60. 根据项目59的抗肿瘤剂,其中所述癌症为选自癌、鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤、白血病、神经瘤、黑素瘤和淋巴瘤的一种或多种。

[0485] 61. 根据项目60的抗肿瘤剂,其中所述鳞状细胞癌是子宫颈、睑板、结膜、阴道、肺、口腔、皮肤、膀胱、舌、喉或食道的癌症。

[0486] 62. 根据项目60的抗肿瘤剂,其中所述腺癌是前列腺、小肠、子宫内膜、子宫颈、大肠、肺、胰腺、食道、直肠、子宫、胃、乳腺或卵巢的癌症。

[0487] 63. 根据项目59的抗肿瘤剂,其中所述肿瘤是直肠癌、结肠癌、结肠直肠癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌或白血病。

[0488] 64. 项目22-39中任一项的化合物或其可药用盐,用于治疗,或者项目22-39中任一项所述的化合物或其可药用盐在治疗中的用途。

[0489] 65. 包含项目22-39中任一项的化合物或其可药用盐的药物组合物,用于治疗肿瘤,或者包含项目22-39中任一项所述的化合物或其可药用盐的药物组合物用于治疗肿瘤的用途。

[0490] 66. 包含项目22-39中任一项的化合物或其可药用盐和其它抗肿瘤剂的药物组合物,用于治疗肿瘤,或者包含项目22-39中任一项的化合物或其可药用盐和其它抗肿瘤剂的药物组合物用于治疗肿瘤的用途。

[0491] 本发明的有益效果

[0492] 根据本发明的一个实施方案的化合物或其盐结合KRAS的活性形式的突变半胱氨酸(G12C)。根据本发明的一个优选的实施方案的化合物或其盐在KRAS G12C突变-阳性癌细胞中使KRAS功能受损,因此显示抗肿瘤作用;可用作抗癌剂。

附图简述

[0493] 图1图解实施例19的化合物的结合位点的2D相互作用图。残基用其3字母氨基酸代码注释。图1是由分子操作环境内的配体相互作用工具(MOE,版本2019.0101)(Molecular Operating Environment;C.C.G.,I.,1255University St.,Suite 1600,Montreal,Quebec,Canada,H3B 3X3.)产生。

[0494] 图2图解实施例19和Gppcp-结合的K-Ras4B G12C的共晶体结构,重点在于实施例19的化学部分G和K-Ras4B G12C的半胱氨酸12之间的共价键,以及实施例19的化学部分J和Gppcp的 γ -磷酸基之间的氢键(显示为黑色虚线)。图2是用分子可视化系统PyMOL(2.2.0版)

(Schrödinger)创建。

[0495] 实施方案的说明

[0496] 上述式(i)表示的化合物是新化合物,并且在任一篇上述文献中没有任何教导或公开。

[0497] 除非另有说明,否则如本文使用的“取代基”的实例包括氢、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟基烷基、环烷基、环烯基、不饱和烃、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基-烷氧基、芳烷基、芳烷氧基、烷硫基、环烷基-烷硫基、烷氧基烷基、单-或二烷基氨基、环烷基-烷基氨基、芳烃、酰基、烷基羰基、酰氧基、芳基羰基、氧代、羧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、芳烷氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基、饱和的、部分饱和的或不饱和的杂环基、芳烃等。除非另有说明,否则当存在上述取代基时,它们的数目通常为一个、两个或三个,优选一个或二个,最优选一个。

[0498] 如本文使用的“卤素”的具体实例包括氯、溴、氟和碘,其中氯、氟和溴是优选的,氯和氟是更优选的。

[0499] 如本文使用的“烷基”指直链或支链的饱和烃基。实例包括C1-C10烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基和己基。“烷基”优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

[0500] 如本文使用的“烯基”指含有至少一个双键(例如,一个至两个双键,并且优选一个双键)的直链或支链的不饱和烃基。实例包括C2-C6烯基,例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基或3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基或4-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基和5-己烯基,其中乙烯基、烯丙基、1-丙烯基和2-甲基-2-丙烯基是优选的。

[0501] 如本文使用的“炔基”指含有至少一个三键(例如,一个或两个三键,优选一个三键)的直链或支链的不饱和烃。实例包括C2-C6炔基,例如乙炔基、1-丙炔基或2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或3-丁炔基和1-甲基-2-丙炔基,其中乙炔基和2-丙炔基是优选的。

[0502] 如本文使用的“卤代烷基”指具有至少一个卤素原子(优选具有1至10个,更优选1至3个卤素原子)的上述烷基。实例包括C1-C10卤代烷基,例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基、1,1,1-三氟乙基、单氟正丙基、1,1,1-三氟正丙基、全氟正丙基和全氟异丙基,其中三氟甲基、二氟甲基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基和1,1,1-三氟乙基是优选的。

[0503] 如本文使用的“羟基烷基”指具有至少一个羟基(优选具有1-10个,更优选1-2个羟基)的上述烷基。实例包括C1-C6羟基烷基,例如羟基甲基、羟基乙基、1-羟基丙基、2-羟基丁基和1,2-二羟基异丙基,其中2-羟基丁基和2-二羟基异丙基是优选的。

[0504] 如本文使用的“环烷基”指单环或多环饱和烃,包括二环、三环、桥连和螺环的烃。实例包括C3-C10环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环癸基、[2.2.0]双环己基、[2.2.1]双环庚基、[3.1.1]双环庚基和[3.2.1]双环辛基,其中环丙基、环丁基、环戊基、环己基、[2.2.0]双环己基、[2.2.1]双环庚基、[3.1.1]双环庚基和[3.2.1]双环辛基是优选的,环丁基和环戊基是特别优选的。

[0505] 如本文使用的“环烯基”指含有至少一个碳-碳双键(例如,一个至两个碳-碳双键,优选一个碳-碳双键)的单环或多环不饱和烃。实例包括C4-C10环烯基,例如环丙烯基、环丁

烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环癸烯基,其中优选环丙烯基、环丁烯基和环戊烯基是优选的,环丁烯基和环戊烯基是特别优选的。

[0506] 如本文使用的“不饱和烃”指含有至少一个碳-碳双键或三键的直链或支链的不饱和和烃。实例包括C2-C10不饱和烃,例如乙烯基、烯丙基、甲基乙烯基、1-丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、乙炔基和2-丙炔基,其中含有至少一个碳-碳双键或三键的C2-C4直链或支链的烃是优选的,乙烯基、烯丙基和1-丙烯基是更优选的。

[0507] 如本文使用的“烷氧基”指具有上述烷基的氧基。实例包括C1-C10烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基和己氧基,其中甲氧基、乙氧基和正丙氧基是优选的,甲氧基和乙氧基是更优选的。

[0508] 如本文使用的“卤代烷氧基”指具有至少一个卤素原子(优选具有1至13个,更优选1至3个卤素原子)的上述烷氧基。实例包括C1-C10卤代烷氧基,例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、氟乙氧基、1,1,1-三氟乙氧基、单氟正丙氧基、全氟正丙氧基和全氟异丙氧基。

[0509] 如本文使用的“环烷氧基”指具有上述环烷基的氧基。实例包括C3-C10环烷氧基,例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基和环庚氧基,其中环丁氧基、环戊氧基和环己氧基是优选的。

[0510] 如本文使用的“环烷基-烷氧基”指具有至少一个上述环烷基的上述烷氧基。实例包括C3-C10环烷基-C1-C10烷氧基,例如环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、环己基甲氧基和环庚基甲氧基,其中环己基甲氧基是优选的。

[0511] 如本文使用的“芳烷基”指被上述芳烃取代的上述烷基。实例包括C7-C16芳烷基,例如苄基、苄乙基、苄丙基、萘甲基和萘乙基,其中苄基是优选的。

[0512] 如本文使用的“芳烷氧基”指具有上述芳烷基的氧基。实例包括C7-C20芳烷氧基,例如苄氧基、苄乙氧基、萘基甲氧基和萘基甲氧基。

[0513] 如本文使用的“烷硫基”指具有上述烷基的硫氧基。实例包括C1-C10烷硫基,例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、异戊硫基和己硫基。

[0514] 如本文使用的“环烷基-烷硫基”指具有至少一个上述环烷基的上述烷硫基。实例包括C3-C10环烷基-C1-C10烷硫基,例如环丙基甲硫基、环丁基甲硫基、环戊基甲硫基、环己基甲硫基和环庚基甲硫基。

[0515] 如本文使用的“烷氧基烷基”指具有至少一个上述烷氧基的上述烷基。实例包括C1-C10烷氧基-C1-C10烷基,例如甲氧基甲基、乙氧基乙基、甲氧基乙基和甲氧基丙基,其中甲氧基甲基是优选的。

[0516] 如本文使用的“烷基氨基”指具有一个或两个上述烷基的氨基。具体实例包括C1-C10烷基氨基,例如甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基和乙基甲基氨基,其中甲基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基是优选的。

[0517] 如本文使用的“单烷基氨基”指具有一个上述烷基的氨基。实例包括C1-C10单烷基氨基,例如甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基、正戊基氨基、异戊基氨基和己基氨基,其中甲基氨基和乙基氨基是优选的。

[0518] 如本文使用的“二烷基氨基”指具有两个上述烷基的氨基。实例包括C1-C10二烷基

氨基,其具有两个各自具有1至10个碳原子的烷基,例如二甲基氨基、二乙基氨基、二(正丙基)氨基、二异丙基氨基、二(正丁基)氨基、二异丁基氨基、二(叔丁基)氨基、二(正戊基)氨基、二异戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基和甲基异丙基氨基,其中二甲基氨基和二乙基氨基是优选的。

[0519] 如本文使用的“环烷基-烷基氨基”指具有上述环烷基的上述烷基氨基,其中环烷基与烷基氨基的烷基部分连接。实例包括C3-C10环烷基-C1-C10烷基氨基,例如环丙基甲基氨基、环丁基甲基氨基、环戊基甲基氨基、环己基甲基氨基、环庚基甲基氨基和环己基二甲基氨基,其中环己基二甲基氨基是优选的。

[0520] 如本文使用的“芳烃”指作为含有碳和氢的含不饱和键的环取代基的单环或多环芳烃,所述单环或多环芳烃在环状 n 电子体系中含有 $4e+2$ 个电子(e 是1或更大的整数)。实例包括苯基、萘基、四氢萘基、蒽基等,并且苯基是优选的。

[0521] 如本文使用的“酰基”指烷基羰基或芳基羰基。

[0522] 如本文使用的“烷基羰基”指具有上述烷基的羰基。实例包括C1-C10烷基羰基,例如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、叔丁基羰基、正戊基羰基、异戊基羰基和己基羰基,其中甲基羰基是优选的。此外,在本发明中,C1-C10烷基羰基是指(C1-C10烷基)羰基。

[0523] 如本文使用的“酰氧基”指具有上述羰氧基的酰基。实例包括C1-C10酰氧基,例如烷基羰氧基或芳基羰氧基。

[0524] 如本文使用的“芳基羰基”指具有上述芳烃的羰基。实例包括(C6-C20芳基)羰基,例如苯基羰基、萘基羰基、苊基羰基、蒽基羰基、二苯基羰基、四氢萘基羰基、苯并二氢吡喃基羰基、2,3-二氢-1,4-二氧杂萘基羰基、茚满基羰基和菲基羰基。

[0525] 如本文使用的“烷氧基羰基”指具有上述烷氧基的羰基。实例包括(C1-C10烷氧基)羰基,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、异戊氧基羰基和己氧基羰基,其中叔丁氧基羰基是优选的。

[0526] 如本文使用的“烷基羰氧基”指具有上述烷基羰基的氧基。实例包括(C1-C10烷基)羰氧基,例如甲基羰氧基、乙基羰氧基、正丙基羰氧基、异丙基羰氧基、正丁基羰氧基、异丁基羰氧基、叔丁基羰氧基、正戊基羰氧基、异戊基羰氧基和己基羰氧基,其中叔丁基羰氧基是优选的。

[0527] 如本文使用的“芳基羰氧基”指具有上述芳基羰基的氧基。实例包括(C6-C13芳基)羰氧基,例如苯基羰氧基、萘基羰氧基、苊基羰氧基、蒽基羰氧基、二苯基羰氧基、四氢萘基羰氧基、苯并二氢吡喃基羰氧基、2,3-二氢-1,4-二氧杂萘基羰氧基、茚满基羰氧基和菲基羰氧基。

[0528] 如本文使用的“芳烷氧基羰基”指具有上述芳烷氧基的羰基。实例包括(C6-C20芳基)氧基羰基,例如苊氧基羰基、苊乙氧基羰基、萘基甲氧基羰基和苊基甲氧基羰基。

[0529] 如本文使用的“饱和的杂环基团”指含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子(优选具有1至5个,更优选1至3个杂原子)的单环或多环饱和的杂环基团。单环或多环饱和的杂环基团包括单环、双环、三环、桥连和螺环饱和的杂环基团。实例包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、咪唑烷基、吗啉代、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、噻唑烷基、噁唑烷基等,其中氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基是优选的,并且氮杂环丁烷

[0537] 在一个实施方案中,本发明的抗肿瘤剂包含与GTP-结合的KRAS G12C共价结合的化合物或其可药用盐作为活性成分,所述化合物具有下式:

[0538] A-L1-L2-G-J

[0539] 其中,

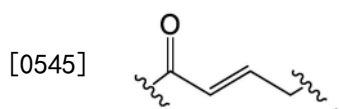
[0540] A为能够与开关2和 α 3-螺旋之间的区域相互作用的化学部分;

[0541] L1为连接基;

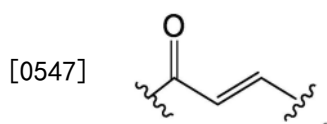
[0542] L2为连接基;

[0543] J为能够与GTP相互作用的化学部分;并且G为能够与GTP-结合的KRAS G12C的半胱氨酸12形成共价键的亲电子化学部分。

[0544] 在一个优选的实施方案中,G由下式表示:



[0546] 在另一个优选的实施方案中,G由下式表示:



[0548] 在一个实施方案中,本发明的抗肿瘤剂包含与GTP-结合的KRAS G12C共价结合的化合物或其可药用盐作为活性成分,所述化合物具有下式:

[0549] A-L1-L2-G-J

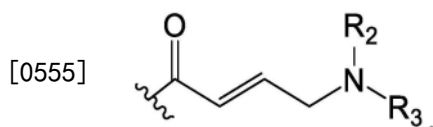
[0550] 其中,

[0551] A为能够与开关2和 α 3-螺旋之间的区域相互作用的化学部分;

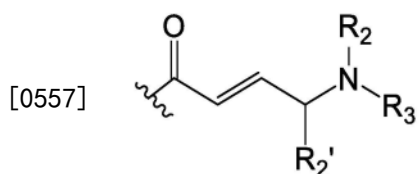
[0552] L1为连接基;

[0553] L2为连接基;

[0554] 并且G-J由下式表示:



[0556] 在另一个优选的实施方案中,G-J由下式表示:



[0558] 如本文使用的符号“”,指化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0559] 如本文使用的部分A中的术语“能够与开关2和 α 3-螺旋之间的区域相互作用的化学部分”指可以与K-Ras的开关2 (残基60至76) 和 α 3-螺旋 (残基86至103) 之间的区域相互作用的化学部分。在一个实施方案中,部分A经由氢键、范德华力、共价键、离子键或疏水相互作用与所述区域相互作用。如本文使用的“开关2和 α 3-螺旋之间的区域”表示由选自以下的一个或多个氨基酸形成的区域:甲硫氨酸-67、精氨酸-68、天冬氨酸-69、天冬氨酸-70、谷氨

酰胺-71、甲硫氨酸-72、精氨酸-73、苏氨酸-75、组氨酸-95、酪氨酸-96、谷氨酰胺-99、异亮氨酸-100、赖氨酸-101、精氨酸-102和缬氨酸-103,优选由选自精氨酸-68、天冬氨酸-69、甲硫氨酸-72、谷氨酰胺-99、异亮氨酸-100和缬氨酸-103的一个或多个氨基酸形成的区域。在一个实施方案中,K-Ras蛋白可以包含与SEQ ID NO1和2之一例如至少50%、至少85%、至少90%、至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%同一性的氨基酸序列。

[0560] 在一个实施方案中,本发明化合物的部分A中的术语“能够与开关2和 α 3-螺旋之间的区域相互作用的化学部分”可以通过对本发明化合物和GTP-结合的KRAS G12C的共晶进行X射线结构分析并鉴定与存在于GTP-结合的KRAS G12C的开关2和 α 3-螺旋之间的区域中的至少一个氨基酸部分相互作用的部分来确定。这样的X射线结构分析可以通过在分子操作环境中使用配体相互作用工具来进行。在一个实施方案中,与化合物相互作用的至少一个氨基酸部分选自甲硫氨酸-67、精氨酸-68、天冬氨酸-69、天冬氨酸-70、谷氨酰胺-71、甲硫氨酸-72、精氨酸-73、苏氨酸-75、组氨酸-95、酪氨酸-96、谷氨酰胺-99、异亮氨酸-100、赖氨酸-101、精氨酸-102和缬氨酸-103,优选选自精氨酸-68、天冬氨酸-69、甲硫氨酸-72、谷氨酰胺-99、异亮氨酸-100和缬氨酸-103。在一个实施方案中,能够与开关2和 α 3-螺旋之间的区域相互作用的化学部分可以是选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统。

[0561] 如本文使用的部分G中的术语“能够与GTP-结合的K-Ras G12C形成共价键的亲电子化学部分”表示可以与GTP-结合的K-Ras的第12个氨基酸(半胱氨酸-12残基)处的突变亲电子地反应以形成共价键的化学部分。

[0562] 如本文使用的部分J中的术语“能够与GTP相互作用的化学部分”表示可以与结合K-Ras的GTP相互作用的化学部分。在一个实施方案中,所述化学部分与位于GTP末端的 γ -磷酸相互作用,并且优选经由氢键、共价键或离子键与 γ -磷酸相互作用。在一个优选的实施方案中,部分J是-NR₂R₃,并且可以直接与部分G结合或经由-CH₂-或-CHR₂'-与部分G结合,在一个更优选的实施方案中,部分J是-CHR₂'-NR₂R₃。

[0563] 在一个实施方案中,在由式(i)至(xii)中的任一种表示的化合物中,R1表示氢或C1-C6烷基。

[0564] 在一个实施方案中,由R1表示的“C1-C6烷基”可以为C2-C6烷基、C3-C6烷基、C4-C6烷基、C5-C6烷基、C1-C5烷基、C1-C4烷基、C1-C3烷基或C1-C2烷基,并且优选甲基、乙基或叔丁基,更优选甲基或乙基,特别优选甲基。

[0565] 在一个实施方案中,R₁为氢或者取代的或未取代的C1-C3烷基。

[0566] R₁优选为氢、甲基、乙基或叔丁基。

[0567] R₁更优选为氢或甲基。

[0568] R₁最优选为氢。

[0569] 在一个实施方案中,在由本发明的式(i)至(xi)中任一个表示的化合物中,R₂和R₃可以连接在一起以形成未取代的或被1-2个由Ra独立表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环,并且R₂'为氢或者未取代的或被1-2个由Ra独立表示的取代基取代的C1-C6烷基。

[0570] 在由R₂和R₃形成的“未取代的或被1-3个独立地由Ra表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环”中的“4-至10-元饱和的杂环基”优选为未取代的或被1-2个取代基取代的4-至8-元、5-至7-元或5-至6-元饱和的杂环,更优选吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基。

[0571] 由 R_2 和 R_3 形成的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环”中的“被Ra取代”优选指被以下基团取代：卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基，更优选卤素、羟基或C1-C6烷基取代，最优选羟基。

[0572] 由 R_2 和 R_3 形成的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环”优选指吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。

[0573] 在由 R_2 和 R_2' 形成的“未取代的或被1-3个独立地由Ra表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环”中的“4-至10-元饱和的杂环基”优选为未取代的或被1-2个取代基取代的4-至8-元、5-至7-元或5-至6-元饱和的杂环，更优选吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基。

[0574] 由 R_2 和 R_2' 形成的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环”中的“被Ra取代”优选指被以下基团取代：卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基，更优选卤素、羟基或C1-C6烷基取代，最优选羟基。

[0575] 由 R_2 和 R_2' 形成的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环”优选为吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。

[0576] 在一个实施方案中， R_2 、 R_2' 和 R_3 可以独立地表示，并且在由本发明的式(i)至(xii)中的任一个表示的化合物中，

[0577] R_2 为氢；或C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、C3-C10环烷基、C1-C10烷氧基、C6-C10芳烃、4-至10-元饱和的杂环基、4-至10-元部分饱和的杂环基或4-至10-元不饱和的杂环基，其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代； R_2' 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基；并且

[0578] R_3 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基。

[0579] 由 R_2 表示的“C1-C10烷基”可以为C2-C6烷基、C3-C6烷基、C4-C6烷基、C5-C6烷基、C1-C5烷基、C1-C4烷基、C1-C3烷基或C1-C2烷基，优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基或正戊基，并且更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基或正戊基(C3-C6烷基)。

[0580] 可以取代由 R_2 表示的“C1-C10烷基”的“Ra”可以为例如上述取代基，并且优选为卤素、氰基、羟基、C3-C7环烷基或4-至10-元饱和的杂环基团，更优选羟基。

[0581] 由 R_2 表示的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C10烷基”优选为C1-C6烷基、1,2-二羟基异丙基、2-羟基丙基，更优选C1-C6烷基，还更优选甲基、乙基、异丙基或叔丁基，并且最优选叔丁基。

[0582] 由 R_2 表示的“C2-C10烯基”可以为C2-C6烯基、C3-C6烯基、C4-C6烯基、C5-C6烯基、C2-C5烯基、C2-C4烯基或C2-C3烯基,优选乙烯基、1-丙烯基、烯丙基或异丙烯基,更优选乙烯基或异丙烯基。

[0583] 可以取代由 R_2 表示的“C2-C10烷基”的“Ra”可以为例如上述取代基,并且优选为卤素、氰基、C1-C6烷基或羟基,更优选氯、氟或甲基,更优选氟。

[0584] 由 R_2 表示的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C2-C10烯基”优选是可以含有卤素的C2-C6烯基,更优选乙烯基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基或1-(三氟甲基)乙烯基,并且更优选乙烯基或1-(三氟甲基)乙烯基。

[0585] 由 R_2 表示的“C2-C10炔基”可以为C2-C6炔基、C3-C6炔基、C4-C6炔基、C5-C6炔基、C2-C5炔基、C2-C4炔基或C2-C3炔基,优选为乙炔基或1-丙炔基。

[0586] 可以取代由 R_2 表示的“C2-C10炔基”的“Ra”可以为例如上述取代基,并且优选为卤素或羟基,更优选氟或氯。

[0587] 由 R_2 表示的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C2-C10炔基”优选为乙炔基、1-氯乙炔基或1-丙炔基。

[0588] 由 R_2 表示的“C3-C10环烷基”可以为C3-C8环烷基、C4-C8环烷基、C5-C8环烷基、C5-C6环烷基、C3-C6环烷基或C4-C6炔基,优选为单环或双环C3-C10环烷基,并且更优选环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或二环[3.1.0]己基,更优选环己基。

[0589] 可以取代由 R_2 表示的“C3-C10环烷基”的“Ra”可以是上述取代基,优选为羟基、卤素、C2-C6烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6单烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、饱和的杂环基团,更优选为氟、氯、羟基、甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、二甲基氨基、二乙基氨基、异丙基氨基、三氟甲基、二氧戊环。

[0590] 由 R_2 表示的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C3-C10环烷基”优选为可以被羟基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6单烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、饱和的杂环基团所取代的C3-C10环烷基,优选为可以被羟基、C1-C3烷基、C1-C3卤代烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3卤代烷氧基、C1-C3单烷基氨基、C1-C3二烷基氨基、饱和的杂环基团所取代的C3-C6环烷基,更优选为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4-羟基环己基、4-甲氧基环己基、4-乙氧基环己基、4-二乙基氨基环己基、4-二甲基氨基环己基、4-二氟甲氧基环己基、4,4-二氟环己基、二氟双环[3.1.0]己烷、8-甲基-1,4-二氧杂螺{4,5}癸烷或4-二氧杂螺{4,5}癸烷,更优选4-羟基环己基、4-甲氧基环己基、4-乙氧基环己基、4-二乙基氨基环己基。

[0591] 由 R_2 表示的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C10烷氧基”优选地为甲氧基、乙氧基。

[0592] 由 R_2 表示的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C6-C10芳烃”优选为苯基。

[0593] 由 R_2 表示的“4-至10-元饱和的杂环基团”可以为4-至8-元、5-至8-元、5-至7-元或5-至6-元饱和的杂环基团,优选为含有1至5个选自氮、氧和硫的杂原子的单环或双环4-至10-元饱和的杂环基团,更优选为含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的单环4至8元饱和的杂环基团,并且更优选吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基(piperadiny1)、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二噁烷基、8-氧杂双环[3,2,1]辛烷基、8-甲基-1,4-二氧杂螺{4,5}癸烷噻烷基,更优

选哌啶基、哌嗪基、2-乙基四氢吡喃基或四氢吡喃基。

[0594] 可以取代由 R_2 表示的“4-至10-元饱和的杂环基团”的“Ra”可以是上述取代基,或者优选为卤素、羟基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6单烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6烷基磺酰基、C1-C6烷基羰基,更优选氟、氯、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、二甲基氨基、二乙基氨基、异丙基氨基、三氟甲基、二氧戊环、甲氧基羰基或乙基羰基,最优选甲基、二甲基氨基、二乙基氨基或异丙基氨基。

[0595] 由 R_2 表示的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环基”优选为含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的单环4-至8-元饱和的杂环基,其被至少一个选自以下的取代基取代:卤素、羟基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6单烷基氨基、C1-C6二烷基氨基、C1-C6烷基磺酰基、和C1-C6烷基羰基,更优选N-异丙基-4-哌啶基、N-甲基磺酰基-4-哌啶基、2-甲基-4-四氢吡喃基、1-甲基-4-四氢吡喃基、2,2-二甲基-4-四氢吡喃基、2,4-二甲基-4-四氢吡喃基、3,3-二甲基-4-四氢吡喃基、4-异丙基-4-哌啶基、2-乙基四氢吡喃基或氨基甲酸叔丁酯基四氢吡喃基,更优选N-异丙基-4-哌啶基、1-甲基-4-四氢吡喃基、2-乙基四氢吡喃基或3,5-二甲基四氢吡喃基。

[0596] 由 R_2 表示的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的4-至10-元部分饱和的杂环基团”优选为含有1至5个选自氮、氧和硫的杂原子的单环或双环4-至10-元、4-至8-元、5-至8-元、5-至7-元或5-至6-元部分饱和的杂环基团,更优选含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的单环4-至7-元部分饱和的杂环基团,并且优选4H-吡喃基、二氢吡咯、1,3-二氢异苯并呋喃、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑、1,3-苯并间二氧杂环戊烯。

[0597] 由 R_2 表示的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的5-至10-元不饱和的杂环基团”优选为含有1至5个选自氮、氧和硫的杂原子的单环或双环4-至10-元、4-至8-元、5-至8-元、5-至7-元或5-至6-元不饱和的杂环基团,更优选含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的单环5-至7-元不饱和的杂环基团,更优选吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、异吡啶基、吡唑基、三唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、亚甲二氧基苯基、亚乙二氧基苯基、二氢苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、吡唑基,更优选吡啶基。

[0598] R_6 优选为C1-C6烷基、C3-C10环烷基、4-至10-元饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代。

[0599] R_2 更优选为C3-C6烷基、环烷基、6-至10-元饱和的杂环基团,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代。

[0600] 可以取代 R_2 的Ra优选为卤素、氰基、羟基、C1-C10烷基氨基、C1-C10烷氧基、C1-C10烷基磺酰基、C3-C7环烷基或4-至10-元饱和的杂环基。

[0601] 可以取代 R_2 的Ra更优选为羟基、二甲基氨基、甲氧基、甲基磺酰基。

[0602] 未取代的或被Ra取代的 R_2 优选为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4-羟基环己基、4-甲氧基环己基、4-乙氧基环己基、4-二乙基氨基环己基、4-

二甲基氨基环己基、4-二氟甲氧基环己基、4,4-二氟环己基、二氟-双环[3.1.0]己烷、4-二氧杂螺[4.5]癸烷、N-异丙基-4-哌啶基、N-甲基磺酰基-4-哌啶基、2-甲基-4-四氢吡喃基、1-甲基-4-四氢吡喃基、2,2-二甲基-4-四氢吡喃基、2,4-二甲基-4-四氢吡喃基、3,3-二甲基-4-四氢吡喃基、4-异丙基-4-哌啶基、2-乙基四氢吡喃基或氨基甲酸叔丁酯基四氢吡喃基。

[0603] R_2 更优选为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环己基、4-羟基环己基、4-甲氧基环己基、4-乙氧基环己基、4-二乙基氨基环己基、N-异丙基-4-哌啶基、1-甲基-4-四氢吡喃基、2-乙基四氢吡喃基或3,5-二甲基四氢吡喃基。

[0604] R_2 最优选为叔丁基、环己基、4-羟基环己基、4-甲氧基环己基、4-二乙基氨基环己基。

[0605] R_2' 中的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基”中的“C1-C6烷基”优选为甲基、乙基、异丙基或叔丁基，更优选甲基或乙基，最优选甲基。

[0606] R_2' 中的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基”优选为甲基、乙基、异丙基或叔丁基，更优选甲基或乙基，最优选甲基。

[0607] 可以取代由 R_2 表示的“C1-C10烷基”的“Ra”可以为例如上述取代基，并且优选为卤素、氰基、羟基、C3-C7环烷基或4-至10-元饱和的杂环基团，更优选羟基。

[0608] R_2' 优选地为氢或C1-C6烷基。

[0609] R_2' 更优选为氢、甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

[0610] R_2' 最优选为氢。

[0611] 由 R_3 表示的“C1-C6烷基”优选为甲基、乙基、异丙基或叔丁基，更优选甲基或乙基，最优选甲基。

[0612] 可以取代由 R_3 表示的“C1-C10烷基”的“Ra”可以为例如上述取代基，并且优选为卤素、氰基、羟基、C3-C7环烷基或4-至10-元饱和的杂环基团，更优选羟基。

[0613] R_3 更优选为氢或甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

[0614] R_3 更优选为氢或甲基。

[0615] R_3 最优选为氢。

[0616] 在一个实施方案中， R_2 和 R_3 可以独立地表示，并且在由本发明的式(i)至(Xii)中的任一个表示的化合物中， R_2 和 R_2' 连接在一起形成未取代的或被1-2个由Ra独立地表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环， R_3 为氢或者未取代的或被1-2个由Ra独立地表示的取代基取代的C1-C6烷基。

[0617] 在由 R_2 和 R_2' 形成的“未取代的或被1-3个独立地由Ra表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环”中的“4-至10-元饱和的杂环基”优选为未取代的或被1-2个取代基取代的4-至8-元、5-至7-元或5-至6-元饱和的杂环，更优选吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基。

[0618] 由 R_2 和 R_2' 形成的“未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环”中的“被Ra取代”优选指被以下基团取代：卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰

基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基,更优选卤素、羟基或C1-C6烷基取代,最优选羟基。

[0619] 由 R_2 和 R_2' 形成的“未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代的4-至10-元饱和的杂环”优选为吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。

[0620] 由 R_3 表示的“C1-C6烷基”优选为甲基、乙基、异丙基或叔丁基,更优选甲基或乙基,最优选甲基。

[0621] 可以取代由 R_3 表示的“C1-C10烷基”的“ R_a ”可以为例如上述取代基,并且优选为卤素、氰基、羟基、C3-C7环烷基或4-至10-元饱和的杂环基团,更优选羟基。

[0622] R_3 更优选为氢或甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

[0623] R_3 更优选为氢或甲基。

[0624] R_3 最优选为氢。

[0625] 在一个实施方案中,在本发明的由式(ii)至(xii)中任一个表示的化合物中, R_4 表示氰基、羟基、卤素、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C10烯基、取代的或未取代的C2-C10炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10磺酰基。

[0626] 由 R_4 表示的“卤素”优选为氯、溴、氟和碘,其中氯、氟和溴是优选的,氯和氟是更优选的,氟是最优选的。

[0627] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”中的“C1-C10烷基”优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基或正戊基,更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基或正戊基(C3-C6烷基),还更优选甲基。

[0628] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”中的“取代基”可以为例如上述取代基,优选卤素、氰基、羟基或C3-C7环烷基,更优选羟基。

[0629] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”优选为C1-C6烷基、羟甲基、2-羟基乙基、1,2-二羟基异丙基、2-羟基丙基,更优选C1-C3烷基,还更优选甲基、异丙基、叔丁基、羟基甲基或2-羟基乙基,最优选甲基。

[0630] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”中的“C2-C10烯基”优选为乙烯基、1-丙烯基、烯丙基或异丙烯基,更优选乙烯基或异丙烯基。

[0631] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”中的“取代基”可以为例如上述取代基,优选卤素、氰基或羟基,更优选氯或氟,还优选氟。

[0632] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”优选为可以含有卤素的C2-C6烯基,更优选乙烯基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基或1-(三氟甲基)乙烯基,更优选乙烯基或1-(三氟甲基)乙烯基。

[0633] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”中的“C2-C10炔基”优选为乙炔基或1-丙炔基。

[0634] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”中的取代基可以为,例如上述取代基,优选卤素或羟基,更优选氟或氯。

[0635] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”优选为乙炔基或1-丙炔基。

[0636] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C3-C10环烷基”中的“C3-C10环烷基”优选为环丙

基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基,更优选环丙基。

[0637] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C1-C10卤代烷基”优选为氟甲基、二氟甲基、三氟甲基。

[0638] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷氧基”优选为甲氧基、乙氧基、1-氟甲氧基。

[0639] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C1-C10酰基”优选为甲酰基、乙酰基、丙酰基。

[0640] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基”优选为甲氧基羰基、乙氧基羰基。

[0641] 由 R_4 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基”优选为甲氧基磺酰基、乙氧基磺酰基。

[0642] R_4 优选为卤素、氰基或者取代的或未取代的C1-C6烷基。

[0643] R_4 更优选为卤素、氰基或C1-C3烷基。

[0644] R_4 更优选为卤素或氰基。

[0645] R_4 最优选为氟或氰基。

[0646] 在一个实施方案中,在本发明的由式(iii)至(xii)中任一个表示的化合物中, R_5 表示氰基、羟基、卤素、氨基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C10或C2-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基。

[0647] 由 R_5 表示的“卤素”优选为氯、溴、氟和碘,其中氯、氯和溴是优选的,氯和氯是更优选的,氯是最优选的。

[0648] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”中的“C1-C10烷基”优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基或正戊基,更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基或正戊基(C3-C6烷基),还更优选甲基。

[0649] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”中的“取代基”可以为例如上述取代基,优选卤素、氰基、羟基或C3-C7环烷基,更优选氟。

[0650] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”优选为C1-C6烷基,更优选甲基。

[0651] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”中的“C2-C10烯基”优选为乙烯基、1-丙烯基、烯丙基或异丙烯基,更优选乙烯基或异丙烯基。

[0652] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”中的“取代基”可以为,例如上述取代基,优选卤素或羟基、氰基或羟基,更优选氯或氟,更优选氟。

[0653] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”优选为可以含有卤素的C2-C6烯基,更优选乙烯基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基或1-(三氟甲基)乙烯基,更优选乙烯基或1-(三氟甲基)乙烯基。

[0654] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”中的“C2-C10炔基”优选为乙炔基或1-丙炔基。

[0655] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”中的取代基可以为,例如上述取代基,优选卤素或羟基,更优选氟或氯。

[0656] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”优选为乙炔基或1-丙炔基。

[0657] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C1-C10卤代烷基”优选为氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基或1,1-二氟乙基,更优选氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

[0658] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷氧基”优选为甲氧基、乙氧基、1-氟甲氧基。

[0659] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C1-C10酰基”优选为甲酰基、乙酰基、丙酰基。

[0660] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基”优选为甲氧基羰基、乙氧基羰基。

[0661] 由 R_5 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基”优选为甲氧基磺酰基、乙氧基磺酰基。

[0662] R_5 更优选为卤素、取代的或未取代的C1-C6烷基、取代的或未取代的C1-C6烷氧基或者取代的或未取代的C1-C6卤代烷基。

[0663] R_5 更优选为卤素、未取代的或被氟取代的C1-C6烷基、未取代的或被氟取代的C1-C6烷氧基或者未取代的或被氟取代的C1-C6卤代烷基。

[0664] R_5 更优选为氯、氟、甲基、叔丁基、氟甲基、氟乙基、二氟甲基或三氟甲基。

[0665] R_5 最优选为氯或三氟甲基。

[0666] 在由本发明的式(iii)至(vi)中的任一个表示的化合物中,

[0667] 当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;或 R_6 可以独立地表示氰基、羟基、卤素、氨基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C10或C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基。

[0668] 可以用两个 R_6 形成的“C3-C10烃环”优选为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,更优选环戊基。

[0669] 可以用两个 R_6 形成的“4-至10-元饱和的杂环”优选为含有氮的4-至10-元环,更优选吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基,更优选吡咯烷基或四氢呋喃基。

[0670] 由 R_6 表示的“卤素”优选为氯、溴、氟和碘,其中氯、氟和溴是优选的,氯和氟是更优选的。

[0671] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”中的“C1-C10烷基”优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基或正戊基,更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基或正戊基(C3-C6烷基),还更优选甲基或乙基。

[0672] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”中的“取代基”可以为,例如上述取代基,优选卤素、氰基、羟基或C1-C6烷氧基,更优选甲氧基。

[0673] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”优选为C1-C6烷基、1,2-二羟基异丙基、2-羟基丙基、甲氧基甲基、乙氧基乙基,更优选C1-C3烷基,还更优选甲基、乙基、甲氧基甲基或乙氧基甲基,最优选甲基或甲氧基甲基。

[0674] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”中的“C2-C10烯基”优选为乙烯基、1-丙烯基、烯丙基或异丙烯基,更优选乙烯基或异丙烯基。

[0675] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”中的“取代基”可以为,例如上述取代

基,优选卤素、氰基或羟基,更优选氯或氟,更优选氟。

[0676] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”优选为可以含有卤素的C2-C6烯基,更优选乙烯基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基或1-(三氟甲基)乙烯基,更优选乙烯基或1-(三氟甲基)乙烯基。

[0677] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”中的“C2-C10炔基”优选为乙炔基或1-丙炔基。

[0678] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”中的取代基可以为,例如上述取代基,优选卤素或羟基,更优选氟或氯。

[0679] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”优选为乙炔基或1-丙炔基。

[0680] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C1-C10卤代烷基”优选为C1-C6卤代烷基,更优选氟甲基、二氟甲基、三氟甲基。

[0681] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷氧基”优选为甲氧基、乙氧基、1-氟甲氧基。

[0682] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C1-C10酰基”优选为甲酰基、乙酰基、丙酰基。

[0683] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基”优选为甲氧基羰基、乙氧基羰基。

[0684] 由 R_6 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基”优选为甲氧基磺酰基、乙氧基磺酰基。

[0685] R_6 更优选为卤素或者取代的或未取代的C1-C6烷基,或者两个 R_6 可以连接在一起形成C3-C10烃环、4-至10-元饱和的杂环。

[0686] R_6 更优选为卤素或甲基、乙基、甲氧基甲基,可以连接在一起形成环戊基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基。

[0687] R_6 最优选为甲基、乙基,可以连接在一起形成环戊基、吡咯烷基。

[0688] 在本发明的由式(iv)至(vi)和(x)中任一个表示化合物中, R_7 表示氰基、羟基、卤素、氨基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C10或C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基。

[0689] 由 R_7 表示的“卤素”优选为氯、溴、氟和碘,其中氯、氟和溴是优选的,氯和氟是更优选的。

[0690] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”中的“C1-C10烷基”优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基或正戊基,更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基或正戊基(C3-C6烷基),还更优选甲基、乙基或叔丁基。

[0691] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”中的“取代基”可以为,例如上述取代基,优选卤素、氰基、羟基或C3-C7环烷基,更优选羟基。

[0692] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷基”优选为C1-C6烷基、1,2-二羟基异丙基、2-羟基丙基,更优选C3-C6烷基,还更优选甲基、乙基、异丙基或叔丁基,最优选甲基。

[0693] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”中的“C2-C10烯基”优选为乙烯基、1-

丙烯基、烯丙基或异丙烯基,更优选乙烯基或异丙烯基。

[0694] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”中的“取代基”可以为,例如上述取代基,优选卤素、氰基或羟基,更优选氯或氟,更优选氟。

[0695] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C2-C10烯基”优选为可以含有卤素的C2-C6烯基,更优选乙烯基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基或1-(三氟甲基)乙烯基,更优选乙烯基或1-(三氟甲基)乙烯基。

[0696] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”中的“C2-C10炔基”优选为乙炔基或1-丙炔基。

[0697] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”中的取代基可以为,例如上述取代基,优选卤素或羟基,更优选氟或氯。

[0698] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C2-C10炔基”优选为乙炔基或1-丙炔基。

[0699] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C3-C10环烷基”中的“C3-C10环烷基”优选为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基,更优选环己基。

[0700] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C1-C10卤代烷基”优选为氟甲基、二氟甲基、三氟甲基。

[0701] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷氧基”优选为甲氧基、乙氧基、1-氟甲氧基。

[0702] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C1-C10酰基”优选为甲酰基、乙酰基、丙酰基。

[0703] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基”优选为甲氧基羰基、乙氧基羰基。

[0704] 由 R_7 表示的“取代的或未取代的C1-C10磺酰基”优选为甲氧基磺酰基、乙氧基磺酰基。

[0705] R_7 优选为卤素或者取代的或未取代的C1-C6烷基。

[0706] R_7 更优选为卤素或C1-C3烷基。

[0707] R_7 最优选为氟或甲基。

[0708] 在一个实施方案中,在本发明的由式(iv)至(vi)和(x)中任一个表示的化合物中, R_8 表示卤素或者取代的或未取代的C1-C6烷基。

[0709] 由 R_8 表示的“卤素”优选为氯、溴、氟和碘,其中氯、氟和溴是优选的,氯和氟是更优选的。

[0710] 由 R_8 表示的“取代的或未取代的C1-C6烷基”中的“C1-C6烷基”优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基,更优选甲基或乙基,特别优选甲基。

[0711] 由 R_8 表示的“取代的或未取代的C1-C6烷基”中的取代基可以为例如上述取代基,优选为卤素、氰基或羟基,更优选氟、氯、氰基或羟基。

[0712] 由 R_8 表示的“取代的或未取代的C1-C6烷基”中的“C1-C6烷基”优选为C1-C6烷基,更优选甲基、乙基或叔丁基,更优选甲基或乙基,特别优选甲基。

[0713] R_8 优选为卤素或者取代的或未取代的C1-C6烷基。

[0714] R_8 更优选地为卤素或C1-C6烷基。

[0715] R_8 最优选为氟或甲基。

[0716] 在本发明的一个实施方案中,在本发明的由式A-L1-L2-G-J、(i)、(ii)、(vii)或

(viii)表示的化合物中,A表示能够与开关2和 α 3-螺旋之间的区域相互作用的化学部分,更优选A表示环系统,环A是取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环,更优选A表示环A,其是取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C6-C10芳烃、取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基团、取代的或未取代的4-至10-元部分饱和的杂环基团或者取代的或未取代的4-至10-元不饱和的杂环基团。

[0717] 在本发明的一个实施方案中,在本发明的式(iii)、(iv)、(ix)或(x)表示的化合物中,当A为单环时,A'和A"不存在,并且所述单环由环A表示,所述环A为未取代的或被R₈取代的不饱和的6元环,其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

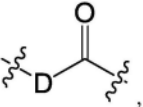
[0718] 当A为稠环时,所述稠环为由环A和环A'或环A和环A"表示,其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环,其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环A'或A"为未取代的或被R₆取代的饱和的或不饱和的环且与含有A₃和A₄或A₄和A₅的环A形成稠环。

[0719] 在一个优选的实施方案中,在由本发明的式(iii)、(iv)、(ix)或(x)表示的化合物中,环A'与含有A₃和A₄的环A形成稠合环,并且A₁和A₄为C、CH或CH₂。

[0720] 更优选地,在本发明的由式(iii)、(iv)、(ix)或(x)表示的化合物中,环A中的A₂表示C。

[0721] 更优选地,在本发明的由式(iii)、(iv)、(ix)或(x)表示的化合物中,环A和环A'共同表示苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并二噁烷基、咪唑并吡啶基,更优选苯并咪唑基。

[0722] 在一个实施方案中,在本发明的由式A-L1-L2-G-J表示的化合物中,L1表示连接基。更优选地,L1为取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环与-C(=O)-的组合。

更优选地,L1为 其中D为具有至少一个氨基的单环,所述氨基与D和E之间的羰基

结合形成酰胺,其中所述单环为未取代的或被除所述氨基之外的取代基取代,或者D为取代的或未取代的稠环,更优选取代的或未取代的C6-C10芳烃,或者取代的或未取代的4-至10-元部分饱和的杂环基团,或者取代的或未取代的4-至10-元不饱和的杂环基团。

[0723] 在一个实施方案中,在本发明的由式(i)、(ii)、(iii)、(vii)、(viii)或(ix)表示的化合物中,D表示具有至少一个与D和E之间的羰基结合形成酰胺的氨基的单环,其中所述单环为未取代的或被除所述氨基之外的取代基取代,或者D为取代的或未取代的稠环,更优选取代的或未取代的C6-C10芳烃,或者取代的或未取代的4-至10-元部分饱和的杂环基团,或者取代的或未取代的4-至10-元不饱和的杂环基团。

[0724] 更优选地,在本发明的由式(iv)或(x)表示的化合物中,当D为单环时,D'不存在,并且所述单环由环D表示,所述环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁表示N或NH,并且D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0725] 当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环D'为未取代的或被R₈取代的饱和的或不饱和的环且与含有D₁、D₂和D₇的环D形成稠环。

[0726] 更优选地,在本发明的由式(iv)或(x)表示的化合物中,环D中的D₆为C。

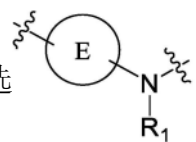
[0727] 更优选地,在本发明的由式(iv)或(x)表示的化合物中,D₃、D₄和D₅为C。

[0728] 更优选地,在本发明的由式(iv)、(v)、(vi)、(x)、(xi)或(xii)表示的化合物中,D为由环D和环D'表示的稠环,环D'为饱和的或不饱和的5-元环,其与环D形成含有D₁、D₂和D₇的稠环,并且D₁'和D₂'独立地表示C、CH、CH₂、N、NH或S。更优选地,D₁'和D₂'独立地表示C、CH、CH₂、N或NH。

[0729] 更优选地,在本发明的由式(iv)、(v)、(vi)、(x)、(xi)或(xii)表示的化合物中,环D和环D'共同表示吡啶、吡啶酮、咪唑并吡啶、二氢咪唑或苯并噻吩,还更优选咪唑、吡啶酮、咪唑并吡啶或二氢咪唑。

[0730] 在本发明的由式A-L1-L2-G-J表示的化合物中,L2表示连接基,更优选取代的或未

取代的单环或者取代的或未取代的稠环与-NR₁-的组合,更优选



[0731] 在由本发明的式(i)或(vii)表示的化合物中,E表示环系统,更优选选自取代的或未取代的单环或者取代的或未取代的稠环的环系统。

[0732] 更优选地,在本发明的由式(i)至(xii)中的任一个表示的化合物中,E表示6元环,更优选取代的或未取代的C6-C10芳烃、取代的或未取代的4-至10-元部分饱和的杂环基团或者取代的或未取代的4-至10-元不饱和的杂环基团。

[0733] 更优选地,在本发明的由式(ii)至(vi)和(viii)至(xii)中任一个表示的化合物中,E中的E₁、E₂、E₃、E₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且E为饱和的或不饱和的6元环。

[0734] 更优选地,在本发明的由式(i)至(xii)中任一个表示的化合物中,E表示苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基或三嗪基,优选苯基或吡啶基。

[0735] 在一个实施方案中,在本发明的由式(ii)、(iv)、(v)、(vi)、(viii)、(x)、(xi)或(xii)表示的化合物中,m表示0至4的整数,更优选0、1或2,更优选1。

[0736] 在一个实施方案中,在本发明的由式(iii)、(iv)、(v)、(ix)、(x)、(xi)或(xii)表示的化合物中,n表示0至5的整数,更优选1、2或3,更优选1。

[0737] 在一个实施方案中,在本发明的由式(iii)、(iv)、(v)、(ix)、(x)、(xi)或(xii)表示的化合物中,p表示0、1或2。

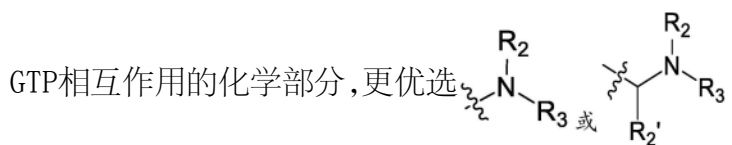
[0738] 在一个实施方案中,在本发明的由式(iv)、(v)、(vi)、(x)、(xi)或(xii)表示的化合物中,q表示0、1或2,更优选0。

[0739] 在一个实施方案中,在本发明的由式(iv)、(v)、(vi)、(x)、(xi)或(xii)表示的化合物中,r表示0、1或2,更优选0。

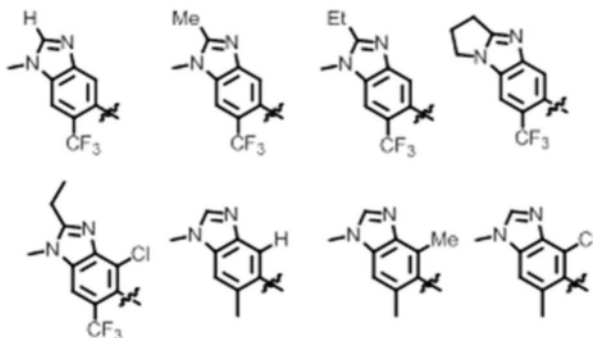
[0740] 在一个实施方案中,在本发明的由式A-L1-L2-G-J表示的化合物中,G表示能够与GTP-结合的KRAS G12C的半胱氨酸12形成共价键的亲电子化学部分,更优选



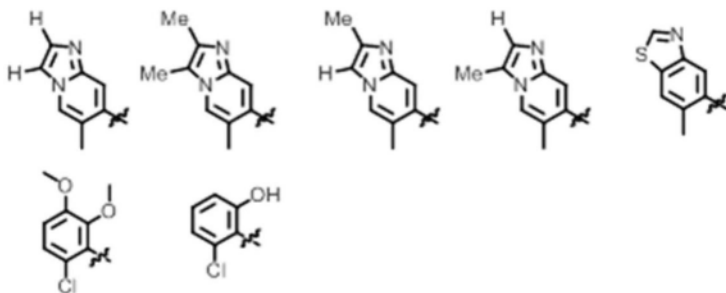
[0741] 在一个实施方案中,在本发明的由式A-L1-L2-G-J表示的化合物中,J表示能够与



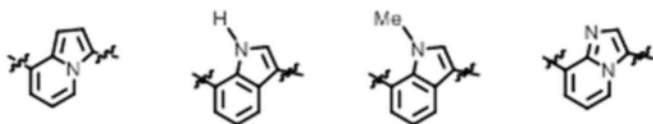
[0742] 在一个实施方案中,在本发明的由式(i)表示的化合物中,A选自:



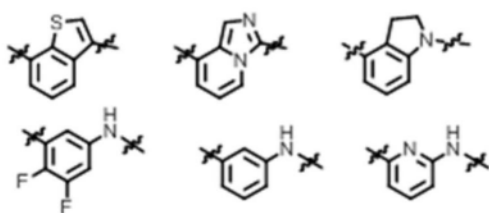
[0743]



[0744] 在一个实施方案中,在本发明的由式(i)表示的化合物中,D选自:



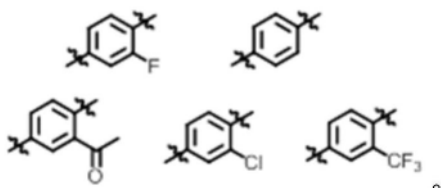
[0745]



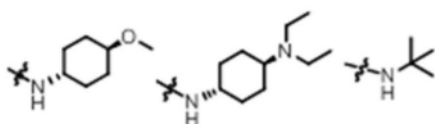
[0746] 在一个实施方案中,在本发明的由式(i)表示的化合物中,E选自:



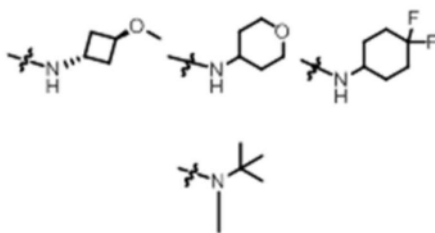
[0747]



[0748] 在一个实施方案中,在本发明的由式(i)表示的化合物中, $-NR_2R_3$ 选自:



[0749]



[0750] 实施方案A

[0751] 在一个实施方案中,提供由式(iv)表示的化合物或其可药用盐,其中

[0752] 当A为单环时,A'和A''不存在,并且所述单环由环A表示,环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环,其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;[0753] 当A为稠环时,所述稠环为由环A和环A'或环A和环A''表示,其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6元环,其中A₁、A₂、A₃、A₄和A₅独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环A'或A''为未取代的或被R₆取代的饱和的或不饱和的环且与含有A₃和A₄或A₄和A₅的环A形成稠环;[0754] 当D为单环时,D'不存在,并且所述单环由环D表示,所述环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁表示N或NH,并且D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;[0755] 当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环D'为未取代的或被R₈取代的饱和的或不饱和的环且与含有D₁、D₂和D₇的环D形成稠环;[0756] E为未取代的或被R₄取代的不饱和的6元环,其中E₁、E₂、E₃和E₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;[0757] R₁为氢或者取代的或未取代的C1-C6烷基;[0758] R₂和R₃可以连接在一起形成4-至10-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;或[0759] R₂和R₃可以独立地表示,且R₂为氢;或C1-C10烷基、C2-C10或C2-C6烯基、C2-C10或C2-C6炔基、C3-C10环烷基、C1-C10烷氧基、C6-C10芳烃、4-至10-元饱和的杂环基、4-至10-元部分饱和的杂环基或4-至10-元不饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;[0760] R₃为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;[0761] R₄为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10或C1-C6烷基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;[0762] R₅为卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未

取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0763] 当 R_6 的数目为两个或更多个时，两个 R_6 可以连接在一起形成与环A'或环A"共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环；

[0764] R_6 可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0765] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C10或C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0766] R_8 为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基；

[0767] R_a 独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基团；

[0768] m 为0至4的整数；

[0769] n 为0至5的整数；和

[0770] p 、 q 和 r 独立地表示0、1或2。

[0771] 在一个优选的实施方案中，提供由式(iv)表示的化合物或其可药用盐，其中

[0772] 当A为单环时，A'和A"不存在，并且所述单环由环A表示，环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环，其中 A_1 和 A_5 表示C、CH、CH₂，并且 A_2 、 A_3 和 A_4 独立地表示C、CH、CH₂、N或NH；

[0773] 当A为稠环时，所述稠环为由环A和环A'或环A和环A"表示，其中环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环，其中 A_1 和 A_5 独立地表示C、CH或CH₂， A_2 、 A_3 和 A_4 独立地表示C、CH、CH₂、N或NH，并且环A'或A"为未取代的或被 R_6 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 A_3 和 A_4 或 A_4 和 A_5 的环A形成稠环；

[0774] 当D为单环时，D'不存在，并且所述单环由环D表示，所述环D为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环，其中 D_1 表示N或NH， D_6 表示C、CH或CH₂，并且 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 和 D_7 独立地表示C、CH、CH₂、N或NH；

[0775] 当D为稠环时，所述稠环由环D和环D'表示，其中环D为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环，其中 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、CH₂、N或NH，并且环D'为未取代的或被 R_8 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的环D形成稠环；

[0776] E为未取代的或被 R_4 取代的不饱和的6元环，其中 E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 独立地表示C、CH、CH₂、N或NH；

[0777] R_1 为氢；

[0778] R_2 和 R_3 独立地表示、且 R_2 为氢；或C1-C10烷基、C2-C10或C2-C6烯基、C2-C10或C2-C6

炔基、C3-C10环烷基、C1-C10烷氧基、C6-C10芳烃、4-至10-元饱和的杂环基、4-至10-元部分饱和的杂环基或4-至10-元不饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;

[0779] R_3 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;

[0780] R_4 为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10或C1-C6烷基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0781] R_5 为卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0782] 当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;

[0783] R_6 可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0784] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C10或C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0785] R_8 为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0786] Ra独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基团;

[0787] m为0至3的整数。

[0788] n为0至4的整数;和

[0789] p、q和r独立地表示0、1或2。

[0790] 在一个更优选的实施方案中,提供由式(iv)表示的化合物或其可药用盐,其中

[0791] A为稠环,并且所述稠环由环A和环A'或环A和环A''表示,其中环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6-元环,其中 A_1 和 A_5 表示C、CH或 CH_2 , A_2 、 A_3 和 A_4 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH,并且环A'或A''为未取代的或被 R_6 取代的不饱和的5-元环且与含有 A_3 和 A_4 或 A_4 和 A_5 的环A形成稠环, A_1' 、 A_2' 和 A_3' 独立地表示C、CH、 CH_2 、N、NH、O或S

[0792] 当D为单环时,D'不存在,并且所述单环由环D表示,所述环D为未取代的或被 R_7 取

代的不饱和的6元环,其中D₁表示N或NH,D₆表示C、CH或CH₂,并且D₂、D₃、D₄、D₅和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0793] 当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环D'为未取代的或被R₈取代的饱和的或不饱和的环且与含有D₁、D₂和D₇的环D形成稠环;

[0794] E为未取代的或被R₄取代的不饱和的6元环,其中E₁、E₂、E₃和E₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0795] R₁为氢;

[0796] R₂和R₃独立地表示,且R₂为C1-C10烷基、C3-C10环烷基或4-至10-元饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;

[0797] R₃为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;

[0798] R₄为卤素、氰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0799] R₅为卤素、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0800] 当R₆的数目为两个或更多个时,两个R₆可以连接在一起形成与环A'或环A"共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;

[0801] R₆可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0802] R₇为卤素;

[0803] R₈为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0804] Ra独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0805] m为0至2的整数;

[0806] n为0至3的整数;和

[0807] p、q和r独立地表示0、1或2。

[0808] 在一个仍然更优选的实施方案中,提供由式(iv)表示的化合物或其可药用盐,其中

[0809] A为稠环,并且所述稠环由环A和环A'或环A和环A"表示,其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6-元环,其中A₁、A₂和A₅表示C、CH或CH₂,A₃和A₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环A'或A"为未取代的或被R₆取代的不饱和的5-元环且与含有A₃和A₄或A₄和A₅的环A形成稠环,A₁'和A₃'独立地表示C、CH、CH₂、N、NH、O或S,A₂'表示C;

[0810] 当D为单环时,D'不存在,并且所述单环由环D表示,所述环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁表示N或NH,D₆表示C、CH或CH₂,并且D₂、D₃、D₄、D₅和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0811] 当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环D'为未取代的或被R₈取代的饱和的或不饱和的环且与含有D₁、D₂和D₇的环D形成稠环;

[0812] E为未取代的或被R₄取代的不饱和的6元环,其中E₁、E₂、E₃和E₄独立地表示C、CH、

CH₂、N或NH;

[0813] R₁为氢;

[0814] R₂和R₃独立地表示,且R₂为C3-C10环烷基或4-至10-元饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;

[0815] R₃为氢;

[0816] R₄为卤素、氰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0817] R₅为卤素、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0818] 当R₆的数目为两个或更多个时,两个R₆可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;

[0819] R₆可以独立地表示取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0820] R₇为卤素;

[0821] R₈为卤素或者取代的或未取代的C1-C6烷基;

[0822] Ra独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0823] m为0至1的整数;

[0824] n为0至2的整数;和

[0825] p、q和r独立地表示0、1或2。

[0826] 在一个最优化的实施方案中,提供由式(iv)表示的化合物或其可药用盐,其中

[0827] A为稠环,并且所述稠环由环A和环A'或环A和环A''表示,其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6-元环,其中A₁、A₂和A₅表示C、CH或CH₂,A₃和A₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环A'或A''为未取代的或被R₆取代的不饱和的5-元环且与含有A₃和A₄或A₄和A₅的环A形成稠环,A₁'和A₃'独立地表示C、CH、CH₂、N、NH、O或S,A₂'表示C;

[0828] D为稠环,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环D'为未取代的或被R₈取代的饱和的或不饱和的5元环且与含有D₁、D₂和D₇的环D形成稠环,D₁'和D₂'独立地表示C、CH、CH₂、N、NH或S;

[0829] E为未取代的或被R₄取代的不饱和的6元环,其中E₁、E₂、E₃和E₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0830] R₁为氢;R₂和R₃独立地表示,且R₂为C3-C10环烷基或4-至10-元饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;R₃为氢;

[0831] R₄为卤素、氰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0832] R₅为卤素、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0833] 当R₆的数目为两个或更多个时,两个R₆可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;

[0834] R₆可以独立地表示取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代

烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0835] R_7 为卤素;

[0836] R_8 为卤素或者取代的或未取代的C1-C6烷基;

[0837] R_a 的数目为一个或两个,并且每个 R_a 独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0838] m 为0至1的整数;

[0839] n 为0至2的整数;和

[0840] p 、 q 和 r 独立地表示0、1或2。

[0841] 在一个实施方案中,提供由式(x)表示的化合物其可药用盐,其中

[0842] 当A为单环时, A' 和 A'' 不存在,并且所述单环由环A表示,环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环,其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 和 A_5 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH;

[0843] 当A为稠环时,所述稠环为由环A和环 A' 或环A和环 A'' 表示,其中环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环,其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 和 A_5 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH,并且环 A' 或 A'' 为未取代的或被 R_6 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 A_3 和 A_4 或 A_4 和 A_5 的环A形成稠环;

[0844] 当D为单环时, D' 不存在,并且所述单环由环D表示,所述环D为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 表示N或NH,并且 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH;

[0845] 当D为稠环时,所述稠环由环D和环 D' 表示,其中环D为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH,并且环 D' 为未取代的或被 R_8 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的环D形成稠环;

[0846] E为未取代的或被 R_4 取代的不饱和的6元环,其中 E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH;

[0847] R_1 为氢或者取代的或未取代的C1-C6烷基;

[0848] R_2 和 R_3 或 R_2 和 R_2' 可以连接在一起形成4-至10-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代;或

[0849] R_2 、 R_2' 和 R_3 可以独立地表示,且 R_2 为氢;或C1-C10烷基、C2-C10或C2-C6烯基、C2-C10或C2-C6炔基、C3-C10环烷基、C1-C10烷氧基、C6-C10芳烃、4-至10-元饱和的杂环基、4-至10-元部分饱和的杂环基或4-至10-元不饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代;

[0850] R_2' 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代的C1-C6烷基;和

[0851] R_3 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由 R_a 表示的取代基取代的C1-C6烷基,所述C1-C6烷基为;

[0852] R_4 为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10或C1-C6烷基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0853] R_5 为卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的

C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0854] 当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成与环A'或环A"共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环；

[0855] R_6 可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0856] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C10或C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基；

[0857] R_8 为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基；

[0858] R_a 独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基团；

[0859] m 为0至4的整数；

[0860] n 为0至5的整数；和

[0861] p 、 q 和 r 独立地表示0、1或2。

[0862] 在一个优选的实施方案中,提供由式(x)表示的化合物或其可药用盐,其中

[0863] 当A为单环时,A'和A"不存在,并且所述单环由环A表示,环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环,其中 A_1 和 A_5 表示C、CH或 CH_2 ,并且 A_2 、 A_3 和 A_4 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH；

[0864] 当A为稠环时,所述稠环为由环A和环A'或环A和环A"表示,其中环A为未取代的或被 R_5 取代的不饱和的6元环,其中 A_1 和 A_5 独立地表示C、CH或 CH_2 , A_2 、 A_3 和 A_4 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH,并且环A'或A"为未取代的或被 R_6 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 A_3 和 A_4 或 A_4 和 A_5 的环A形成稠环；

[0865] 当D为单环时,D'不存在,并且所述单环由环D表示,所述环D为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 表示N或NH, D_6 表示C、CH或 CH_2 ,并且 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 和 D_7 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH；

[0866] 当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被 R_7 取代的不饱和的6元环,其中 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 和 D_7 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH,并且环D'为未取代的或被 R_8 取代的饱和的或不饱和的环且与含有 D_1 、 D_2 和 D_7 的环D形成稠环；

[0867] E为未取代的或被 R_4 取代的不饱和的6元环,其中 E_1 、 E_2 、 E_3 和 E_4 独立地表示C、CH、 CH_2 、N或NH；

[0868] R_1 为氢;

[0869] R_2 和 R_2' 可以连接在一起形成4-至10-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;或

[0870] R_2 、 R_2' 和 R_3 独立地表示、且 R_2 为氢;或C1-C10烷基、C2-C10或C2-C6烯基、C2-C10或C2-C6炔基、C3-C10环烷基、C1-C10烷氧基、C6-C10芳烃、4-至10-元饱和的杂环基、4-至10-元部分饱和的杂环基或4-至10-元不饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;

[0871] R_2' 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;和

[0872] R_3 为氢或者未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代的C1-C6烷基;

[0873] R_4 为卤素、氰基、羟基、取代的或未取代的C1-C10或C1-C6烷基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C10或C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0874] R_5 为卤素、氰基、氨基、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0875] 当 R_6 的数目为两个或更多个时,两个 R_6 可以连接在一起形成与环A'或环A"共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;

[0876] R_6 可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0877] R_7 为卤素、氰基、羟基、氨基、甲酰胺、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C1-C10或C1-C6卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0878] R_8 为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0879] Ra独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C2-C6烯基、取代的或未取代的C2-C6炔基、取代的或未取代的C3-C10环烷基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基、取代的或未取代的C1-C10卤代烷氧基、取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基、取代的或未取代的C1-C10酰基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基羰基或者取代的或未取代的4-至10-元饱和的杂环基团;

[0880] m为0至3的整数。

[0881] n为0至4的整数;和

[0882] p、q和r独立地表示0、1或2。

[0883] 在一个更优选的实施方案中,提供由式(x)表示的化合物或其可药用盐,其中

[0884] A为稠环,并且所述稠环由环A和环A'或环A和环A''表示,其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6-元环,其中A₁和A₅表示C、CH或CH₂,A₂、A₃和A₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环A'或A''为未取代的或被R₆取代的不饱和的5-元环且与含有A₃和A₄或A₄和A₅的环A形成稠环,A₁'、A₂'和A₃'独立地表示C、CH、CH₂、N、NH、O或S

[0885] 当D为单环时,D'不存在,并且所述单环由环D表示,所述环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁表示N或NH,D₆表示C、CH或CH₂,并且D₂、D₃、D₄、D₅和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0886] 当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环D'为未取代的或被R₈取代的饱和的或不饱和的环且与含有D₁、D₂和D₇的环D形成稠环;

[0887] E为未取代的或被R₄取代的不饱和的6元环,其中E₁、E₂、E₃和E₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0888] R₁为氢;

[0889] R₂和R₂'连接在一起形成4-至6-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代,或

[0890] R₂、R₂'和R₃独立地表示,且R₂为未取代的或被Ra取代的C1-C10烷基、未取代的或被Ra取代的C3-C10环烷基或者未取代的或被Ra取代的4-10元饱和的杂环基;

[0891] R₂'为氢或C1-C3烷基;

[0892] R₃为氢或C1-C3烷基;

[0893] R₄为卤素、氰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0894] R₅为卤素、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0895] 当R₆的数目为两个或更多个时,两个R₆可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;

[0896] R₆可以独立地表示卤素、氰基、氨基、羟基取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0897] R₇为卤素;

[0898] R₈为卤素或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0899] Ra独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0900] m为0至2的整数;

[0901] n为0至3的整数;和

[0902] p、q和r独立地表示0、1或2。

[0903] 在一个仍然更优选的实施方案中,提供由式(x)表示的化合物或其可药用盐,其中

[0904] A为稠环,并且所述稠环由环A和环A'或环A和环A''表示,其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6-元环,其中A₁、A₂和A₅表示C、CH或CH₂,A₃和A₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环A'或A''为未取代的或被R₆取代的不饱和的5-元环且与含有A₃和A₄或A₄和A₅的环A形成稠环,A₁'和A₃'独立地表示C、CH、CH₂、N、NH、O或S,A₂'表示C;

[0905] 当D为单环时,D'不存在,并且所述单环由环D表示,所述环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁表示N或NH,D₆表示C、CH或CH₂,并且D₂、D₃、D₄、D₅和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0906] 当D为稠环时,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环D'为未取代的或被R₈取代的饱和的或不饱和的环且与含有D₁、D₂和D₇的环D形成稠环;

[0907] E为未取代的或被R₄取代的不饱和的6元环,其中E₁、E₂、E₃和E₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0908] R₁为氢;

[0909] R₂和R₂'连接在一起形成4-至6-元饱和的杂环,其为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代,或

[0910] R₂、R₂'和R₃独立地表示,且R₂为C3-C10环烷基或4-至10-元饱和的杂环基,其各自为未取代的或被1-2个独立地由Ra表示的取代基取代;

[0911] R₂'为氢或C1-C3烷基;

[0912] R₃为氢;

[0913] R₄为卤素、氰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0914] R₅为卤素、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0915] 当R₆的数目为两个或更多个时,两个R₆可以连接在一起形成与环A'或环A''共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;

[0916] R₆可以独立地表示取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0917] R₇为卤素;

[0918] R₈为卤素或者取代的或未取代的C1-C6烷基;

[0919] Ra独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0920] m为0至1的整数;

[0921] n为0至2的整数;和

[0922] p、q和r独立地表示0、1或2。

[0923] 在一个最优化的实施方案中,提供由式(x)表示的化合物或其可药用盐,其中

[0924] A为稠环,并且所述稠环由环A和环A'或环A和环A''表示,其中环A为未取代的或被R₅取代的不饱和的6-元环,其中A₁、A₂和A₅表示C、CH或CH₂,A₃和A₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环A'或A''为未取代的或被R₆取代的不饱和的5-元环且与含有A₃和A₄或A₄和A₅的环A形成稠环,A₁'和A₃'独立地表示C、CH、CH₂、N、NH、O或S,A₂'表示C;

[0925] D为稠环,所述稠环由环D和环D'表示,其中环D为未取代的或被R₇取代的不饱和的6元环,其中D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、D₆和D₇独立地表示C、CH、CH₂、N或NH,并且环D'为未取代的或被R₈取代的饱和的或不饱和的5元环且与含有D₁、D₂和D₇的环D形成稠环,D₁'和D₂'独立地表示C、CH、CH₂、N、NH或S;

[0926] E为未取代的或被R₄取代的不饱和的6元环,其中E₁、E₂、E₃和E₄独立地表示C、CH、CH₂、N或NH;

[0927] R₁为氢;

[0928] R₂和R₂'连接在一起形成4-至6-元饱和的杂环,或

[0929] R₃为氢;

[0930] R₄为卤素、氰基或者取代的或未取代的C1-C10烷基;

[0931] R₅为卤素、取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0932] 当R₆的数目为两个或更多个时,两个R₆可以连接在一起形成与环A'或环A"共享两个相邻原子的C3-C10烃环或4-至10-元饱和的杂环;

[0933] R₆可以独立地表示取代的或未取代的C1-C10烷基、取代的或未取代的C1-C6卤代烷基或者取代的或未取代的C1-C10烷氧基;

[0934] R₇为卤素;

[0935] R₈为卤素或者取代的或未取代的C1-C6烷基;

[0936] Ra的数目为一个或两个,并且每个Ra独立地表示卤素、羟基、取代的或未取代的C1-C10单烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10二烷基氨基、取代的或未取代的C1-C10烷氧基或者取代的或未取代的C1-C10烷基磺酰基;

[0937] m为0至1的整数;

[0938] n为0至2的整数;和

[0939] p、q和r独立地表示0、1或2。

[0940] 在最优选的实施方案,本发明的化合物选自以下化合物:

[0941] (1) 3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺

[0942] (2) (E)-4-(4-(叔丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺

[0943] (3) 3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(6-(7-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

[0944] (4) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[0945] (5) (E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2-氰基-4-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)丁-2-烯酰胺

[0946] (6) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[0947] (7) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1,2-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[0948] (8) (E)-N-(2-氰基-4-(7-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[0949] (9) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

- [0950] (10) (E)-N-(2-氰基-4-(4-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-1-基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0951] (11) (E)-N-(6'-氯-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-氰基-4-(4-((1-(甲磺酰基)哌啶-4-基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺
- [0952] (12) N-(3-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-(二乙基氨基)环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺
- [0953] (13) N-(3-(6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-(二乙基氨基)环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-3-氟苯甲酰胺
- [0954] (14) N-(3-(6-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-((E)-4-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)烟酰胺
- [0955] (15) N-(3-(4-氯-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺
- [0956] (16) 3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(3-(6-甲基苯并[d]噻唑-5-基)苯基)苯甲酰胺
- [0957] (17) (E)-N-(3-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)-3-氰基-4-(4-((1-(甲磺酰基)哌啶-4-基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺
- [0958] (18) 3-氰基-N-(3-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4,5-二氟苯基)-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺
- [0959] (19) N-(3-(6-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-(二乙基氨基)环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺
- [0960] (20) (E)-3-氰基-N-(3-(4,6-二氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-(4-((4,4-二氟环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺
- [0961] (21) 3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(3-(2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺
- [0962] (22) 4-((E)-4-(((1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-3-氰基-N-(3-(2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺
- [0963] (23) 3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(3-(2-((R)-1-甲氧基乙基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺
- [0964] (24) (E)-3-氰基-N-(3-(2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-(4-((8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺
- [0965] (25) (E)-3-氰基-4-(4-((6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(3-(2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺
- [0966] (26) (E)-3-氰基-4-(4-(环丁基氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(3-(2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺
- [0967] (27) (E)-3-氰基-4-(4-(环己基氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(3-(2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺

- [0968] (28) 3-氰基-4-((E)-4-(((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(3-(7-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)苯基)苯甲酰胺
- [0969] (29) (E)-N-(2-氰基-4-(4-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-1-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0970] (30) (E)-N-(2-氰基-4-(4-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-1-羰基)苯基)-4-((1-异丙基哌啶-4-基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0971] (31) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(7-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0972] (32) 3-氰基-N-(3-(7-乙基-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)苯基)-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺
- [0973] (33) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0974] (34) 3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(6-(7-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺
- [0975] (35) (E)-N-(2-氰基-4-(7-(7-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)-1H-吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0976] (36) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(6-(二氟甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0977] (37) 3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-(二乙基氨基)环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(6-(7-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺
- [0978] (38) (E)-N-(2-氰基-4-(1-甲基-7-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0979] (39) (E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)-N-(4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)丁-2-烯酰胺
- [0980] (40) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(2-甲氧基苯基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0981] (41) (E)-N-(4-(8-(2-氯-6-甲氧基苯基)吡啶-3-羰基)-2-氰基苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0982] (42) (R,E)-N-(2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯酰胺
- [0983] (43) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0984] (44) (S,E)-N-(2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯酰胺
- [0985] (45) (E)-N-(4-(8-(2-氯苯基)吡啶-3-羰基)-2-氰基苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺
- [0986] (46) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(2-氟-6-羟基苯基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

- [0987] (47) (E) -N- (4- (5-氯-7- (1-甲基-6- (三氟甲基) -1H-苯并[d]咪唑-5-基) -1H-吡啶-3-羰基) -2-氰基苯基) -4- (((1r,4r) -4-甲氧基环己基)氨基) 丁-2-烯酰胺
- [0988] (48) (2E) -N- {1- [8- (1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基) 吡啶-3-羰基] 吡啶-4-基} -4- {[反式-4-甲氧基环己基]氨基} 丁-2-烯酰胺
- [0989] (49) (2E) -4- (叔丁基氨基) -N- (2,6-二氟-4- {8- [1-甲基-6- (三氟甲基) -1H-1,3-苯并二唑-5-基] 吡啶-3-羰基} 苯基) 丁-2-烯酰胺 f50) (2E) -4- (叔丁基氨基) -N- (2-氰基-6-甲基-4- {8- [1-甲基-6- (三氟甲基) -1H-1,3-苯并二唑-5-基] 吡啶-3-羰基} 苯基) 丁-2-烯酰胺
- [0990] (51) (2E) -4- (叔丁基氨基) -N- (2-氟-4- {8- [1-甲基-6- (三氟甲基) -1H-1,3-苯并二唑-5-基] 吡啶-3-羰基} 苯基) 丁-2-烯酰胺
- [0991] (52) (2E) -4- (叔丁基氨基) -N- {4- [8- (4-氯-2-甲基-2H-吡啶-5-基) 吡啶-3-羰基] -2-氰基苯基} 丁-2-烯酰胺
- [0992] (53) (2E) -4- (叔丁基氨基) -N- {2-氰基-4- [8- (1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基) 吡啶-3-羰基] 苯基} 丁-2-烯酰胺
- [0993] (54) (2E) -4- (叔丁基氨基) -N- {2-氰基-4- [8- (1,6-二甲基-1H-吡啶-5-基) 吡啶-3-羰基] 苯基} 丁-2-烯酰胺
- [0994] (55) (E) -4- (叔丁基氨基) -N- (2-氰基-4- (8- (4,6-二氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苯基) 丁-2-烯酰胺
- [0995] (56) (E) -N- (2-氰基-4- (7- (1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 苯并[b]噻吩-3-羰基) 苯基) -4- (((1r,4r) -4-甲氧基环己基)氨基) 丁-2-烯酰胺
- [0996] (57) (E) -N- (2-氰基-4- (8- (1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基) 苯基) -4- (((1r,4r) -4-甲氧基环己基)氨基) 丁-2-烯酰胺
- [0997] (58) (E) -N- (2-氰基-4- (7- (1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) -1-甲基-1H-吡啶-3-羰基) 苯基) -4- (((1r,4r) -4-甲氧基环己基)氨基) 丁-2-烯酰胺
- [0998] (59) (E) -4- (叔丁基氨基) -N- (4- (8- (4-氯-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) -2-氰基苯基) 丁-2-烯酰胺
- [0999] (60) (E) -N- (4- (8- (4-氯-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) -2-氰基苯基) -4- (((1r,4r) -4-甲氧基环己基)氨基) 丁-2-烯酰胺
- [1000] (61) (E) -4- (叔丁基氨基) -N- (2-氰基-4- (8- (1,6-二甲基-4- (丙-1-烯-2-基) -1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苯基) 丁-2-烯酰胺
- [1001] (62) (E) -N- (2-氰基-4- (8- (4,6-二氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苯基) -4- (((1r,4r) -4-甲氧基环己基)氨基) 丁-2-烯酰胺
- [1002] (63) (E) -N- (2-氰基-4- (8- (4,6-二氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苯基) -4- (((1r,4r) -4-甲氧基环己基)氨基) 丁-2-烯酰胺
- [1003] (64) (E) -N- (2-氰基-4- (8- (4-异丙基-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苯基) -4- (((1r,4r) -4-甲氧基环己基)氨基) 丁-2-烯酰胺
- [1004] (65) (E) -N- (4- (1-氯-8- (1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) -2-氰基苯基) -4- (((1r,4r) -4-甲氧基环己基)氨基) 丁-2-烯酰胺
- [1005] (66) (E) -N- (2-氰基-4- (8- (1-甲基-6- (三氟甲基) -1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶

噻-3-羰基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

[1006] (67) (E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2,6-二氟-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)苯基)丁-2-烯酰胺

[1007] (68) (E)-N-(2,6-二氟-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1008] (69) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1,6-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1009] (70) (E)-N-(2,6-二氟-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1010] (71) (E)-N-(4-(8-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)-2-氰基苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1011] (72) (E)-4-(叔丁基氨基)-N-(4-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)-2,6-二氟苯基)丁-2-烯酰胺

[1012] (73) (E)-N-(4-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)-2,6-二氟苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1013] (74) (E)-N-(4-(8-(4-氯-1-异丙基-1H-咪唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)-2-氰基苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1014] (75) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(2,5-二甲基-2H-吡唑-6-基)吡啶噻-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1015] (76) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(2,6-二甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1016] (77) (E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2-氯-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)苯基)丁-2-烯酰胺

[1017] (78) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1018] (79) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1019] (80) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1020] (81) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1021] (82) (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1,6-二甲基-4-(吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶噻-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1022] (83) (E)-N-(3-氟-4-(7-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡啶噻-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1023] 以下是用于制备本发明的化合物的方法的细节。本发明的式(I)或(vii)表示的化合物可以例如通过以下的制备方法或实施例中描述的方法制造。但是,本发明的式(I)、(I')、(i)或(vii)表示的化合物的制造方法并不限于这些反应例。每个步骤中得到的反应产物可以在通过例如浓缩、真空浓缩、结晶、溶剂萃取、再沉淀和色谱的公知的分离纯化方

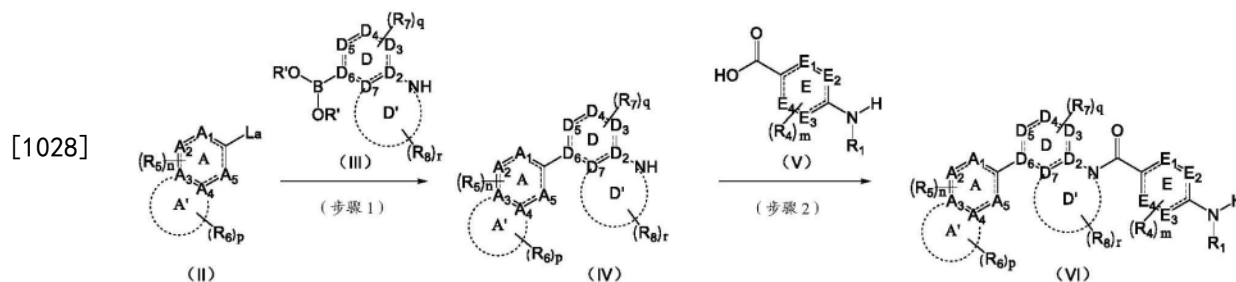
法进行分离纯化后,或者无需分离纯化,进行后续步骤。

[1024] 如果在每个步骤中保护基是有效的,或者为了改变步骤的顺序,可以向每个步骤中获得的反应产物和起始原料中引入可以容易地转化为官能团的保护基团。本文使用的保护基团的实例可以是在文献“Protective Groups in Organic Synthesis”,第5版, Greene和Wuts, John Wiley&Sons Inc., 2014中公开的方法中使用的保护基团等。可以根据每个步骤的反应条件适当地选择保护基团。在引入保护基并进行反应后,任选地除去保护基,从而得到期望的化合物。

[1025] 如本文使用的“摩尔”指表示 6.02×10^{23} 个化合物分子的单位,其也称为Avogadro常数。

[1026] 生产方法1

[1027] 方案1



[1029] 在方案1中, La表示卤素, 每个R'独立地表示氢或者取代的或未取代的烷基, 两个R'可以一起形成5-至10-元环, 其它符号为如实施方案A中定义的。

[1030] (步骤1)

[1031] 当通式(II)表示的化合物中的La具有离去基团, 比如卤素时, 该步骤是通过通式(II)表示的化合物与芳基硼酸或芳基硼酸酯或者不饱和的杂环硼酸或不饱和的杂环硼酸酯(III) (其各自可以是市售产品或当可以通过已知方法制备) 的交叉偶联反应获得的通式(IV)表示的化合物的步骤。通式(II)表示的化合物可以是市售产品, 或者也可以根据已知的方法制备。

[1032] 该步骤通常可以按照已知的方法(例如Chemical Reviews, 第95卷, 第2457页, 1995)进行, 并且可以例如在过渡金属催化剂和碱的存在下, 在不会不利地影响反应的溶剂中进行。

[1033] 基于1摩尔通式(II)的化合物, 芳基硼酸或芳基硼酸酯, 或者不饱和的杂环硼酸或不饱和的杂环硼酸酯的使用量可以是1-10摩尔, 优选约1-3摩尔量级。

[1034] 作为过渡金属催化剂, 例如可以使用钯催化剂(例如乙酸钯、氯化钯、四(三苯基膦)钯和二氯双(三苯基膦)钯)、镍催化剂(例如氯化镍)等。根据需要, 将配体(例如三苯基膦和三叔丁基膦)加入催化剂中, 并且可以使用金属氧化物(例如氧化铜和氧化银)等作为助催化剂。过渡金属催化剂的使用量, 取决于催化剂的类型, 通常基于1摩尔通式(II)的化合物为约0.0001至1摩尔, 优选为约0.01至0.5摩尔量级。基于1摩尔通式(II)的化合物, 配体的用量通常为约0.000至4摩尔, 优选为约0.01至2摩尔量级。基于1摩尔通式(II)的化合物, 助催化剂的使用量通常为约0.0001至4摩尔, 优选为约0.01至2摩尔量级。

[1035] 碱的实例包括有机胺(例如三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯、吡啶和N,N-二甲基苯胺)、碱金属盐(例如碳酸氢钠、碳酸

氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钠、磷酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾)、金属氢化物(例如氢化钾和氢化钠)、碱金属醇盐(例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠和叔丁醇钾)和碱金属二硅氮烷(disilazides)(例如二硅氮烷锂、二硅氮烷钠和二硅氮烷钾)。基于1摩尔通式(II)表示的化合物,碱的使用量通常为0.1至10摩尔,优选为约1至5摩尔量级。

[1036] 溶剂仅要求不会不利地影响反应。溶剂的实例包括烃(例如苯、甲苯和二甲苯)、卤代烃(例如氯仿和1,2-二氯乙烷)、腈(例如乙腈)、醚(例如1,2-二甲氧基乙烷和THF)、醇(例如甲醇和乙醇)、非质子极性溶剂(例如DMF、二甲亚砜和六甲基磷酰胺)、水及其混合物。

[1037] 反应时间为0.1至100小时,优选为0.5至24小时。反应温度为0℃至溶剂的沸点,并且优选0℃至150℃。

[1038] 如此得到的通式(IV)化合物可以通过已知的分离纯化手段进行分离纯化,或者可以无需这样的分离纯化而直接进行后续步骤。

[1039] (步骤2)

[1040] 该步骤是通过通式(IV)表示的胺与羧酸(V)之间的酰胺化反应得到通式(VI)表示的化合物的步骤,所述羧酸(V)可以是市售产品或可以通过已知方法制备。

[1041] 基于1摩尔通式(IV)表示的化合物,使用0.5-10摩尔,优选1-3摩尔的羧酸(V)进行该步骤。在对反应惰性的溶剂中,加入作为酰胺化试剂的合适的缩合剂,并在冷却至加热下搅拌混合物,优选-20℃至80℃,通常1分钟至1周。

[1042] 缩合剂的实例包括,但不特别限于,N,N'-二环己基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、苯并三唑-1-基氧基-三-(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、苯并三唑-1-基氧基-三-吡咯烷磷六氟磷酸盐、溴代三-(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、二苯基磷酰基叠氮化物、1,1'-羰基二咪唑和丙基膦酸酐(环状三聚体)。

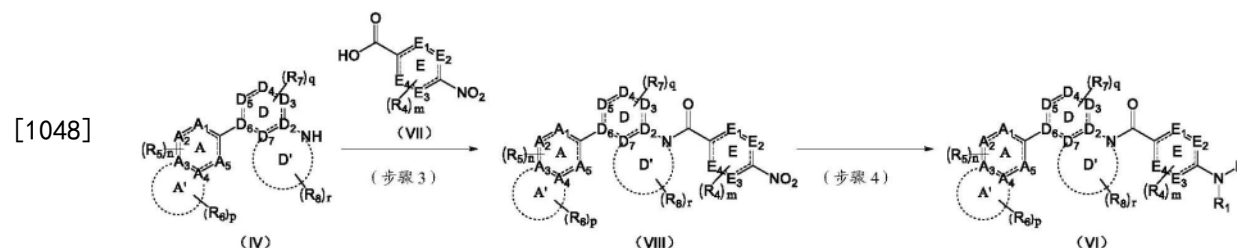
[1043] 溶剂的实例包括,但不特别限于甲苯、二氯甲烷、氯仿、THF、1,4-二噁烷、DMF、N,N-二甲基乙酰胺、NMP、2-丙醇、乙醇、甲醇、水及其混合物。

[1044] 根据需要,也可以加入添加剂,例如1-羟基苯并三唑和碱。碱的实例包括,但不特别限于,无机碱,例如碳酸钠、碳酸钾和碳酸氢钠,或有机碱,例如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺和4-二甲基氨基吡啶,或其混合物。

[1045] 如此得到的通式(VI)表示的化合物可以通过例如浓缩、真空浓缩、结晶、溶剂萃取、再沉淀、色谱法的已知分离纯化手段进行分离纯化后,或者不进行分离纯化,用于制备通式(I)表示的化合物。

[1046] 生产方法2

[1047] 方案2



[1049] 在方案2中, R_1 表示氢,其它符号如实施方案A中定义的。

[1050] (步骤3)

[1051] 该步骤是通过使通式 (IV) 表示的化合物和通式 (VII) 表示的羧酸 (可以是市售产品或者可以通过已知方法制备) 进行酰胺化反应而得到通式 (VIII) 表示的化合物的步骤。

[1052] 该步骤可以以与步骤2相同的方式进行。

[1053] (步骤4)

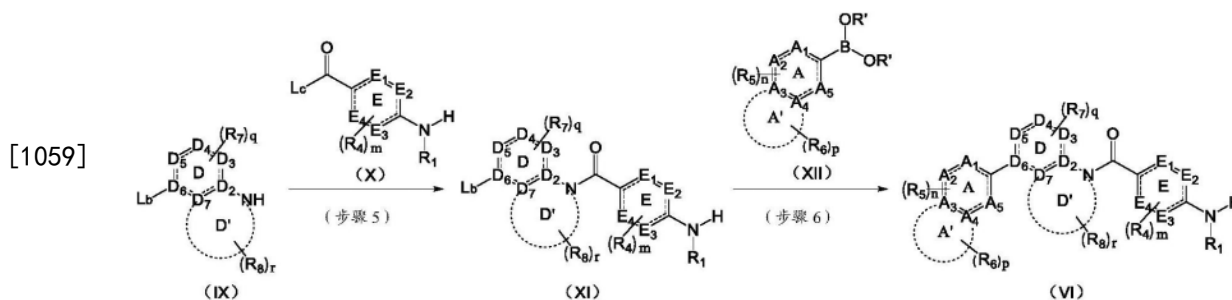
[1054] 该步骤是将通式 (VIII) 表示的化合物还原来制备通式 (VI) 表示的化合物的步骤。

[1055] 该步骤可以在不会不利地影响反应的溶剂 (例如乙腈、乙酸乙酯、THF、甲醇、乙醇、DMF、DMA或NMP) 中通过使用氢源 (例如氢、甲酸、甲酸铵或环己二烯) 并使用钨/碳或氢氧化钨/碳作为催化剂进行。基于1摩尔的通式 (VIII) 表示的化合物, 通常使用0.01-5摩尔, 优选0.05-1摩尔的催化剂进行该步骤。反应温度通常为室温至溶剂的回流温度。反应时间通常为1小时至24小时。

[1056] 如此得到的通式 (VI) 表示的化合物可以通过例如浓缩、真空浓缩、结晶、溶剂萃取、再沉淀、色谱法的已知分离纯化手段进行分离纯化后, 或者无需分离纯化, 用于制备通式 (I) 表示的化合物。

[1057] 生产方法3

[1058] 方案3



烃(例如苯、甲苯和二甲苯)、卤代烃(例如二氯甲烷、氯仿和1,2-二氯乙烷)、腈(例如乙腈)、醚(例如1,2-二甲氧基乙烷和THF)、非质子极性溶剂(例如,DMF、二甲亚砜和六甲基磷酰胺),及其混合物。反应时间为0.1至100小时,优选0.5至24小时。反应温度为0℃至溶剂的沸点,优选0℃至100℃。

[1067] 由此得到的通式(XI)的化合物可以在通过已知的分离纯化方法分离纯化之后或无需分离纯化进行后续步骤。

[1068] (步骤6)

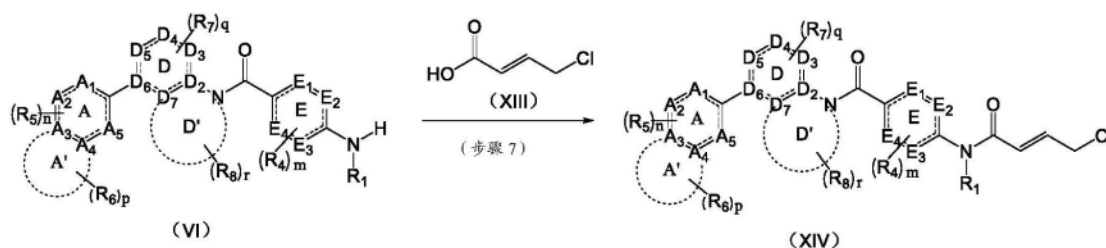
[1069] 该步骤是当通式(XI)表示的化合物中的LB具有离去基团如卤素时,通过通式(XI)表示的化合物与芳基硼酸或芳基硼酸酯,或者与不饱和的杂环硼酸或不饱和的杂环硼酸酯(XII)(其各自可以是市售产品或可以通过已知方法制备)的偶联反应得到通式(VI)表示的化合物的步骤。

[1070] 该步骤是当通式(XI)表示的化合物中的L_b具有离去基团如卤素时,通过通式(XI)表示的化合物与芳基硼酸或芳基硼酸酯,或者与不饱和的杂环硼酸或不饱和的杂环硼酸酯(XII)(其各自可以是市售产品或可通过已知方法制备)的偶联反应获得通式(VI)表示的化合物的步骤。

[1071] 该步骤可以以与步骤1相同的方式进行。

[1072] 生产方法4

[1073] 方案4



[1082] 根据需要,可以将碱加入到上述反应中。碱的实例包括有机碱,例如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、叔丁醇钾、叔丁醇钠、甲醇钠、乙醇钠、六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钠、六甲基二硅氮烷钾和丁基锂,或无机碱,例如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢化钠和磷酸钾。作为碱的加入量,基于1摩尔通式 (XIV) 表示的化合物,可以使用1至100摩尔,优选1至20摩尔。

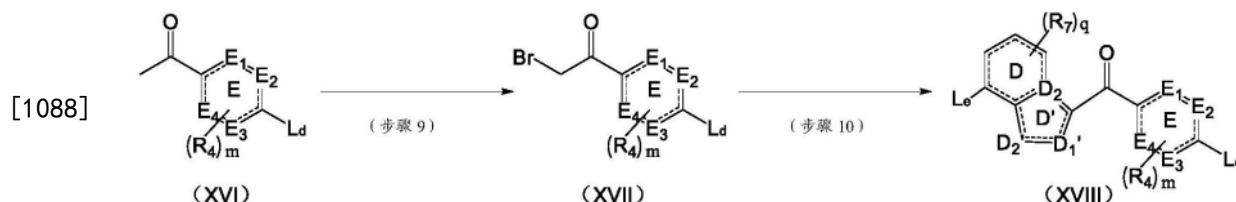
[1083] 还可以根据需要加入无机盐。无机盐的实例包括碘化钠和碘化钾。基于1摩尔通式 (XIV) 表示的化合物,无机盐的使用量通常为1至100摩尔,优选为约1至10摩尔量级。

[1084] 反应溶剂没有特别限制,只要溶剂不会不利地影响反应即可。例如,DMF、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、THF、1,4-二噁烷、N-甲基吡咯烷-2-酮和乙腈可以单独使用或混合使用。反应时间为0.1至100小时,优选0.5至24小时。反应温度为0℃至溶剂的沸点,优选0至100℃。

[1085] 如此得到的通式 (VI) 表示的本发明化合物可以通过例如浓缩、真空浓缩、结晶、溶剂萃取、再沉淀、色谱法的已知分离纯化手段进行分离纯化。

[1086] 生产方法5

[1087] 方案5



[1089] 在方案5中, L_d 表示氟原子或氨基或 NHR_1 , L_e 表示卤素,其它符号为如实施方案A中定义的。

[1090] (步骤9)

[1091] 该步骤是通过通式 (XVI) 表示的化合物(其可以是市售产品或可以通过已知方法制备)的溴化反应得到通式 (XVII) 表示的化合物的方法。

[1092] 该步骤可以通过使用溴源(例如溴或溴化铜(II)),在不会不利地影响反应的溶剂(例如乙腈、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷或乙醇)中进行。如果需要,也可以使用碘作为添加剂。在该步骤中,基于1摩尔通式 (XVI) 表示的化合物,通常可以使用1至100摩尔,优选约1至10摩尔量级的溴源。反应温度通常为室温至溶剂的回流温度。反应时间通常为1小时至24小时。

[1093] 由此得到的通式 (XVII) 表示的化合物可以在通过已知的分离纯化方法分离纯化之后或无需分离纯化进行后续步骤。

[1094] (步骤10)

[1095] 该步骤是通过取代的吡啶(其可以是市售产品或可以通过已知方法制备)与由通式 (XVII) 表示的化合物的亲核取代反应,然后进行分子内环化反应,来得到由通式 (XVIII) 表示的化合物的步骤。

[1096] 当 D_2 是N时, D_1' 和 D_2' 为C、CH或 CH_2 ,且 L_d 为氟原子,在对不会不利地影响反应的溶剂(例如THF和乙醇)中,基于1摩尔通式 (XVII) 表示的化合物,通常可使用0.5至10摩尔,优选约1至5摩尔量级的具有取代基 L_e 和 R_7 的2-甲基吡啶。2-甲基吡啶可以是市售产品,也可以按

照已知的方法制备。反应温度通常为室温至溶剂的回流温度。反应时间通常为1小时至约4天的量级。

[1097] 由此得到的吡啶鎓盐可以在通过已知的分离纯化方法分离纯化之后或无需分离纯化进行后续反应。

[1098] 基于1摩尔得到的上述吡啶鎓盐,通常可以使用1至100摩尔,优选约1至20摩尔量级的甲基硫酸(甲氧基亚甲基)二甲基铵,其可以是市售产品或可以通过已知方法制备,并且还可以根据需要加入碱。碱的实例包括有机胺(例如三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯、吡啶和N,N-二甲基苯胺)、碱金属盐(例如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钠、磷酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾)、金属氢化物(例如氢化钾和氢化钠)和碱金属醇盐(例如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠和叔丁醇钾)。基于1摩尔的吡啶鎓盐,碱的使用量通常为1至100摩尔,优选为约1至10摩尔量级。

[1099] 反应中使用的溶剂仅要求不会不利地影响反应。溶剂的实例包括非质子极性溶剂(例如DMF、二甲亚砜和六甲基磷酰胺)。反应时间为0.1至100小时,优选0.5至24小时。反应温度为0℃至溶剂的沸点,优选0℃至100℃。

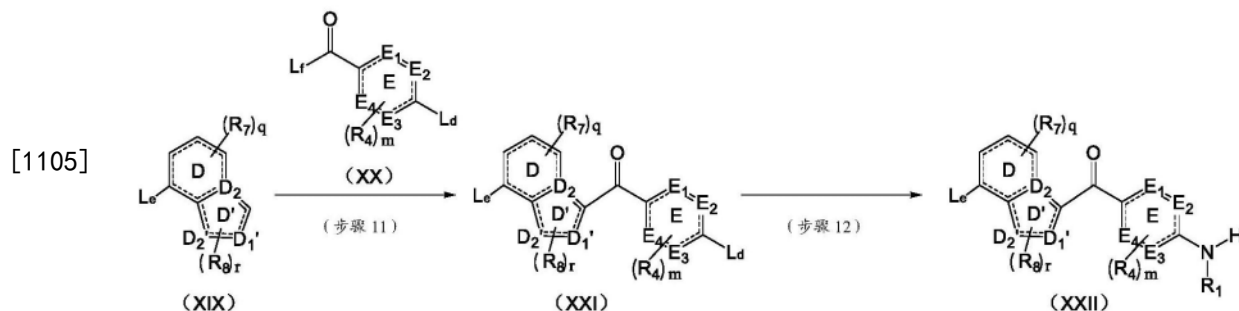
[1100] 如此得到的通式(XVIII)表示的化合物可以通过例如浓缩、真空浓缩、结晶、溶剂萃取、再沉淀和色谱法的已知分离纯化手段进行分离纯化后,或者不进行分离纯化,用于制备本发明的化合物(I')。

[1101] 当 D_2 和 D_2' 为N或NH,且 D_1' 为C、CH或 CH_2 时,在不会不利地影响反应的溶剂如(例如DMF和乙醇)中,基于1摩尔通式(XVII)表示的化合物,通常加入0.5至10摩尔,优选约1至5摩尔量级的具有取代基 L_e 和 R_7 的(E)-N,N-二甲基-N'-(吡啶-2-基)甲酰胺(formimidamide)。(E)-N,N-二甲基-N'-(吡啶-2-基)甲酰胺可以为市售产品或可以根据已知方法制备。可以根据需要加入碱。碱的实例包括有机胺(例如三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯、吡啶和N,N-二甲基苯胺)和碱金属盐(例如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钠、磷酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾)。反应温度通常为室温至溶剂的回流温度。反应时间通常为1小时至24小时。

[1102] 如此得到的通式(XVIII)表示的化合物可以在通过例如浓缩、真空浓缩、结晶、溶剂萃取、再沉淀和色谱法的已知分离纯化手段进行分离纯化后,或者不进行分离纯化,用于制备本发明的化合物(I')。

[1103] 生产方法6

[1104] 方案6



[1106] 在方案6中, L_f 表示卤素、氯原子或溴原子,其它符号为如实施方案A中定义的。

[1107] (步骤11)

[1108] 该步骤是通过通式 (XIX) 表示的化合物 (其可以是市售产品或可以通过已知步骤制备) 和通式 (XX) 表示的化合物之间的Friedel-Crafts反应得到通式 (XXI) 表示的化合物的步骤。

[1109] 当使用由通式 (XX) 表示的羧酸 ($L_f = OH$) 时, 该步骤可在不会不利地影响反应的溶剂 (例如二氯甲烷、THF和1,4-二噁烷) 中通过使用三氟乙酸酐、磷酸等进行。根据需要, 也可以加入碱。碱的实例包括有机胺 (例如, 三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯、吡啶和N,N-二甲基苯胺)。在该步骤中, 基于1摩尔通式 (XIX) 表示的化合物, 通常可以使用1至100摩尔, 优选约1至10摩尔量级的酸。反应温度通常为室温至溶剂的回流温度。反应时间通常为1小时至3天。

[1110] 当使用通式 (XX) 表示的酰基卤 ($L_f = Cl, Br$) 时, 该步骤可在不会不利地影响反应的溶剂 (例如二氯甲烷、THF和1,4-二噁烷) 中, 在路易斯酸例如氯化铝或有机胺 (例如三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯、吡啶和N,N-二甲基苯胺) 存在下进行。在该步骤中, 基于1摩尔通式 (XIX) 表示的化合物, 通常可以使用1至100摩尔, 优选约1至10摩尔量级的路易斯酸或碱。反应温度通常为0℃至溶剂的回流温度。反应时间通常为1小时至24小时。

[1111] 由此得到的通式 (XXI) 表示的化合物可以在通过已知的分离纯化方法分离纯化之后或无需分离纯化进行后续反应。

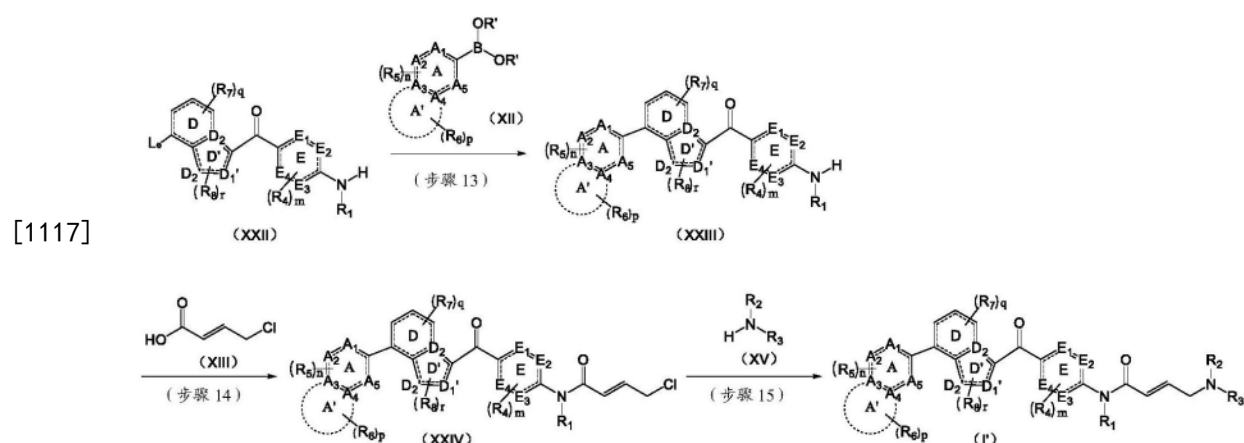
[1112] (步骤12)

[1113] 该步骤是当 L_d 为氟原子时, 通过胺的芳香族亲电子取代反应, 得到通式 (XXII) 表示化合物的方法。

[1114] 该步骤可以在不会不利地影响反应的溶剂 (例如THF、1,4-二噁烷和1,2-二甲氧基乙烷) 中, 通过使用氨水溶液 ($R_1 = H$)、烷基胺 ($R_1 - NH_2$) 等进行。在该步骤中, 基于1摩尔通式 (XXI) 表示的化合物, 通常可以使用1至100摩尔, 优选1至50摩尔量级的胺。反应温度通常为室温至溶剂的回流温度。反应时间通常为1小时至24小时。

[1115] 生产方法7

[1116] 方案7



[1118] 在方案7中, 符号为如实施方案A中定义的。

[1119] (步骤13)

[1120] 该步骤是当通式 (XXII) 表示的化合物中的 L_a 具有离去基团 (比如卤素) 时, 通过通

式 (XXII) 表示的化合物与芳基硼酸或芳基硼酸酯或者不饱和的杂环硼酸或不饱和的杂环硼酸酯 (XII) (其各自可以是市售产品或当可以通过已知方法制备) 的交叉偶联反应得到由通式 (XXIII) 表示的化合物的步骤。

[1121] 该步骤可以以与步骤1相同的方式进行。

[1122] (步骤14)

[1123] 该步骤是通过通式 (XXIII) 表示的化合物与羧酸 (XIII) 之间的酰胺化反应得到通式 (XXIV) 表示的化合物的步骤。

[1124] 该步骤可以以与步骤2相同的方式进行。

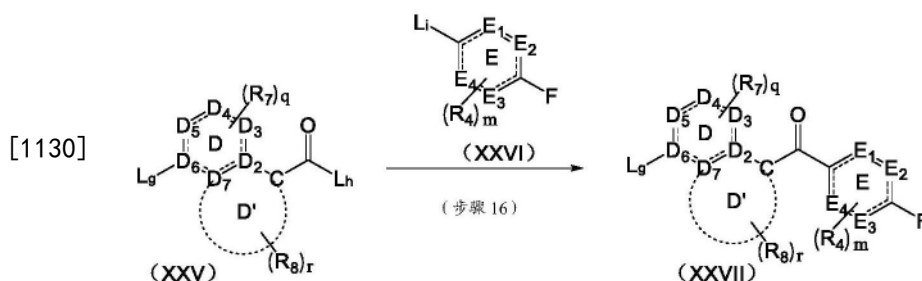
[1125] (步骤15)

[1126] 该步骤是通过使通式 (XXIV) 表示的化合物与通式 (XV) 表示的胺反应来制备通式 (I') 表示的本发明的化合物的步骤。

[1127] 该步骤可以以与步骤8相同的方式进行。

[1128] 生产方法8

[1129] 方案8



[1131] 在方案8中, L_g 表示卤素, L_h 表示氯或溴, L_i 表示卤素, 其它符号为如实施方案A中定义的。

[1132] (步骤16)

[1133] 该步骤是通过亲电子加成反应得到通式 (XXVII) 表示的化合物的步骤, 其中, 将强碱加入到卤代芳基 (XXVI) 中产生与通式 (XXV) 表示的酰基卤 ($L_h = \text{Cl}, \text{Br}$) 反应的阴离子, 所述酰基卤可以是市售产品或可以通过已知方法制备。

[1134] 该反应可以通过例如如下进行: 加入在适当溶剂中的强碱, 在 -78°C 至室温的范围内搅拌混合物, 通常10分钟至12小时以产生阴离子, 并向其中加入通式 (XXV) 表示的酰基卤 ($L_h = \text{Cl}, \text{Br}$)。可以使用的反应溶剂没有特别地限制, 只要所述溶剂不参与反应即可。溶剂的实例包括醚, 例如THF和1,4-二噁烷, 烃例如苯和甲苯, 及其混合物。可以使用的强碱的实例包括, 但不特别限于丁基锂、二异丙基氨基化锂、2,2,6,6-四甲基哌啶锂、2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化镁氯化锂络合物和异丙基氯化镁氯化锂络合物。

[1135] 如此得到的通式 (XXVII) 表示的化合物可以在通过例如浓缩、真空浓缩、结晶、溶剂萃取、再沉淀、色谱法的已知分离纯化手段进行分离纯化后, 或者无需分离纯化, 用于制备本发明的化合物。

[1136] 当根据本发明的一个实施方案的化合物具有异构体, 例如光学异构体、立体异构体、旋转异构体和互变异构体时, 除非另有说明, 否则任何异构体及其混合物都包括在本发明的化合物的范围内。例如, 当本发明的化合物具有光学异构体时, 除非另有说明, 否则外消旋混合物和从外消旋混合物中分离的光学异构体也包括在本发明的化合物的范围内。

[1137] 根据本发明的一个实施方案的化合物或其盐可以是无定形或晶体形式。单晶和多晶型混合物包括在本发明的化合物或其盐的范围内。这样的晶体可以根据本领域已知的结晶方法通过结晶来制备。本发明的化合物或其盐可以是溶剂化物(例如水合物)或非溶剂化物。任何这样的形式都包括在本发明的化合物或其盐的范围内。用同位素(例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I)标记的化合物也包括在本发明的化合物或其盐的范围内。

[1138] 根据本发明的一个实施方案的化合物的盐是指任何可药用盐;实例包括碱加成盐和酸加成盐。

[1139] 根据本发明的一个实施方案的化合物或其盐还包括其前药。前药是指可以通过与酶、胃酸等在体内生理条件下反应而转化为本发明的化合物或其盐的化合物,即可以通过酶促氧化、还原、水解等转化为本发明的化合物或其盐的化合物;或可以通过用胃酸等水解等转化为本发明的化合物或其盐的化合物。此外,前药可以是可以在生理条件下转化为本发明的化合物或其盐的化合物,例如在Iyakuhin no Kaihatsu, "Development of Pharmaceuticals," Vol.7, Molecular Design, 1990年由Hirokawa Shoten Co.出版第163-198页中描述的那些。

[1140] 如本文使用的根据本发明的一个实施方案的化合物的“有效量”指足以实现受试者的生物反应或治疗反应(例如引起酶或蛋白质活性的降低或预防);或改善症状、减轻医学状态、延迟或延缓病症进展或预防疾病(治疗有效量)的化合物的量。

[1141] 如本文使用的“受试者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括,但不限于人、黑猩猩、类人猿、猴、牛、马、绵羊、山羊、猪、兔、狗、猫、大鼠、小鼠、豚鼠、刺猬、袋鼠、鼯鼠、公猪、熊、老虎和狮子。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类、鱼类和爬行动物。在一个实施方案中,受试者是人,并且可以是已经被诊断为需要治疗如本文所公开的症状、医学状态或疾病的人。

[1142] 在一个实施方案中,可以提供包含本发明的化合物或其可药用盐的药物、药物组合物或药物制备物。在另一个实施方案中,可以提供包含本发明的化合物或其可药用盐作为活性成分的抗肿瘤剂。

[1143] 当根据本发明的一个实施方案的化合物或其盐用作药物制备物、药物或药物组合物时,如果需要,可以加入可药用载体,从而根据预防和治疗目的形成合适的剂型。剂型的实例包括口服制备物、注射剂、栓剂、软膏、吸入剂、贴剂等。这样的剂型可以通过本领域技术人员已知的常规方法形成。

[1144] 作为可药用载体,可以将用作制备材料的各种常规有机或无机载体材料共混作为固体制备物中的赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂或着色剂;或在液体制备物中作为溶剂、增溶剂、助悬剂、等渗剂、缓冲剂或舒缓剂。此外,如果需要,还可以使用药物制备物添加剂,例如防腐剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂和稳定剂。

[1145] 在一个实施方案中,可以提供包含本发明的化合物或其可药用盐的用于口服施用的药物、药物组合物或药物制备物或者口服固体制备物。在其他实施方案中,可以提供用于口服施用的抗肿瘤剂,其包含本发明的化合物或其可药用盐作为活性成分。如下制备口服固体制备物或者用于口服施用的药物、药物组合物、抗肿瘤剂或药物制备物。在任选地向本发明的化合物或其盐中加入赋形剂与粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、掩味剂或调味剂之后,通过常规方法将得到混合物配制成片剂、包衣片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊等。

[1146] 当制备注射剂时,可以将pH调节剂、缓冲剂、稳定剂、等渗剂、局部麻醉剂等加入到本发明的化合物中;并且根据普通方法,可以将混合物配制成皮下、肌肉或静脉内注射。

[1147] 根据本发明的一个实施方案的化合物掺入每种这样的剂量单位形式中的量取决于施用化合物的患者的病况、剂型等。通常,对于口服试剂,化合物的量优选为每剂量单位形式约0.05至1000mg。对于注射剂,化合物的量优选为每剂量单位形式约0.01至500mg,并且对于栓剂,化合物的量优选为每剂量单位形式约1至1000mg。

[1148] 此外,这种剂型中的药物的日剂量根据患者的病况、体重、年龄、性别等而变化,并且不能无条件地确定。例如,本发明的化合物对于成人(体重50kg)的日剂量通常可以是约0.05至5000mg,并且优选0.1至1000mg。

[1149] 根据本发明的一个实施方案的化合物或其盐具有针对KRAS G12C突变阳性癌细胞的优异的KRas抑制活性。因此,根据本发明的一个实施方案的化合物或其盐用作针对KRAS G12C突变阳性癌细胞的抗肿瘤剂,并且具有副作用较少的优点。

[1150] 由于其优异的KRAS G12C抑制活性,根据本发明一个实施方案的化合物或其盐抑制KRas功能,并且可用作预防和治疗KRas相关信号传导相关疾病的药物制备物。

[1151] 在一个实施方案中,可以提供本发明的化合物或其可药用盐用于制备药物组合物的用途。在一个实施方案中,可以提供本发明的化合物或其可药用盐用于制备抗肿瘤剂的用途。在一个实施方案中,可以提供本发明的化合物或其可药用盐用于制备口服施用的抗肿瘤剂的用途。在一个实施方案中,可以提供本发明的化合物或其可药用盐,用作药物。在一个实施方案中,可以提供本发明的化合物或其可药用盐,用于预防和/或治疗肿瘤。在一个实施方案中,可以提供本发明的化合物或其可药用盐,用于通过口服施用预防和/或治疗肿瘤。

[1152] 在一个实施例中,提供一种用于预防和/或治疗肿瘤的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其可药用盐。在一个实施方案中,可以提供与药学有效量的一种或多种其他抗肿瘤药物组合施用于有此需要的受试者的抗肿瘤剂。

[1153] 就KRAS相关信号传导相关疾病中的RAS相关信号传导而言,KRAS作为RAS相关信号传导参与各种信号转导;KRAS主要激活但不限于RAF、PI3K、Ral-GEF等。疾病的实例包括其发病率可以降低,并且其症状可以通过消除、抑制和/或抑制其功能来得到缓解、减轻和或完全治愈的疾病。这样的疾病的实例包括但不限于肿瘤、癌症、自身免疫性疾病、巨球蛋白血症等。根据本公开的癌症或肿瘤包括但不限于腺体肿瘤、类癌瘤、未分化癌、血管肉瘤、腺癌、肉瘤、神经瘤、胃肠癌(例如结肠直肠癌(“CRC”),包括结肠癌和直肠癌、胆管癌(包括胆管癌和胆管癌)、肛门癌、食道癌、胃(胃部)癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(“GIST”)、肝癌、十二指肠癌和小肠癌)、消化器官癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(“NSCLC”)、鳞状细胞肺癌、大细胞肺癌、小细胞肺癌、间皮瘤和其他肺癌(例如支气管肿瘤和胸膜肺母细胞瘤)、泌尿系癌(例如,肾(肾脏)癌、肾的移行细胞癌(“TCC”)、肾盂和输尿管的TCC(“PDQ”)、膀胱癌、尿道癌和前列腺癌)、头颈癌(例如,眼癌、视网膜母细胞瘤、眼内黑素瘤、下咽癌、咽癌、喉癌、喉乳头状瘤病、具有隐匿性原发性的转移性鳞状颈癌、口(口腔)癌、唇癌、喉癌、口咽癌、嗅神经母细胞瘤、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌和唾液腺癌)、内分泌癌(例如,甲状腺癌、甲状旁腺癌、多发性内分泌瘤综合征、胸腺瘤和胸腺癌、胰腺癌包括胰腺导管腺癌(“PDAC”)、胰腺神经内分泌肿瘤和胰岛细胞肿瘤)、乳腺癌(肝外原位管癌(“DCIS”)、原位小叶癌(“LCIS”)、三阴性乳

腺癌和炎性乳腺癌)、男性和女性生殖和或生殖器癌(例如,宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、子宫癌、阴道癌、外阴癌、妊娠滋养细胞瘤(“GTD”)、性腺外生殖细胞肿瘤、颅外生殖细胞肿瘤、生殖细胞肿瘤、睾丸癌和阴茎癌)、脑和神经系统癌(例如星形细胞瘤、脑干神经胶质瘤、脑瘤、颅咽管瘤、中枢神经系统(“CNS”)癌、脊索瘤、室管膜瘤、胚胎性肿瘤、神经母细胞瘤、副神经节瘤和非典型畸胎瘤)、皮肤癌(例如基底细胞癌(“BCC”)、鳞状细胞皮肤癌(“SCC”)、默克尔细胞癌和黑素瘤)、组织和骨癌(例如软组织肉瘤、横纹肌肉瘤、骨纤维组织细胞瘤、尤因肉瘤、恶性骨纤维组织细胞瘤(“MFH”)、骨肉瘤和软骨肉瘤)、心血管癌症(例如心脏癌和心脏肿瘤)、阑尾癌、儿童和青少年癌(例如,儿童肾上腺皮质癌、中线束癌、肝细胞癌(“HCC”)、肝母细胞瘤和肾母细胞瘤)和病毒诱导的癌症(例如,HHV-8相关癌症(卡波西肉瘤)和HIV/AIDS相关癌症)。在一些实施方案中,癌症是肺癌、胰腺癌、直肠癌、结肠癌或结肠直肠癌。在一个实施方案中,鳞状细胞癌是子宫颈、睑板、结膜、阴道、肺、口腔、皮肤、膀胱、舌、喉或食道的癌症。在一个实施方案中,腺癌是前列腺、小肠、子宫内膜、子宫颈、大肠、肺、胰腺、食道、直肠、子宫、胃、乳腺或卵巢的癌症。在一个实施方案中,肿瘤是直肠癌、结肠癌、结肠直肠癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌或白血病。在一个实施方案中,患有选自以上的任何疾病的受试者不必具有K-ras G12C突变蛋白。在一个优选的实施方案中,患有选自上述疾病的任何一种的受试者具有K-ras G12C突变蛋白。

[1154] 根据本公开内容,癌症还包括但不限于血液和浆细胞恶性肿瘤和造血肿瘤(例如,影响血液、骨髓和/或淋巴结的癌症)例如多发性骨髓瘤、白血病和淋巴瘤、骨髓增生异常综合征和骨髓增生性紊乱。白血病包括,不限于急性成淋巴细胞性白血病(“ALL”)、急性骨髓性(髓样)白血病(“AML”)、慢性淋巴细胞性白血病(“CLL”)、慢性骨髓性白血病(“CML”)、急性单核细胞白血病(“AMoL”)、毛细胞白血病和/或其它白血病。淋巴瘤包括,但不限于,霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤(“NHL”)。在一些实施方案中,NHL为B细胞淋巴瘤和/或T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,NHL包括但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤(“DLBCL”)、小淋巴细胞淋巴瘤(“SLL”)、慢性淋巴细胞性白血病(“CLL”)、套细胞淋巴瘤(“MCL”)、伯基特淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤(包括蕈样肉芽肿和Sézary综合征)、AIDS相关淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(“WM”))、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤和/或其它淋巴瘤。

[1155] 在一个实施方案中,可以提供包含本发明的化合物或其可药用盐和一种或多种其它抗肿瘤剂作为活性成分的抗肿瘤剂。在一个实施方案中,可以提供包含本发明的化合物或其可药用盐作为活性成分的抗肿瘤剂,其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。在一个实施方案中,可以提供本发明的化合物或其盐和一种或多种其它抗肿瘤剂用于制备抗肿瘤剂的用途。在一个实施方案中,可以提供本发明的化合物或其盐用于制备抗肿瘤剂的用途,所述抗肿瘤剂与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。在一个实施方案中,可以提供本发明的化合物或其盐与一种或多种其它抗肿瘤剂的组合用于治疗肿瘤。在一个实施方案中,可以提供用于治疗肿瘤的本发明的化合物或其可药用盐,其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用。在一个实施方案中,可以提供一种用于治疗肿瘤的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其可药用盐和一种或多种其它抗肿瘤剂。在一个实施方案中,可以提供一种用于治疗肿瘤的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其可药用盐,其与一种或多种其它抗肿瘤剂组合施用于有此需要的受

试者。

[1156] 本发明的化合物或其可药用盐可以与一种或多种其它抗肿瘤剂组合用于治疗癌症。换句话说,本发明的单一化合物或其可药用盐或本发明的多于一种的化合物或其可药用盐可以与单一的其它抗肿瘤剂或多于一种的其它抗肿瘤剂组合使用。

[1157] 如本文使用的“其它抗肿瘤剂”可以是在体内有活性的任何药理学活性剂(或其可药用盐),并且其不同于本发明的化合物或其可药用盐。其它抗肿瘤剂包括另外的活性剂的前药、游离酸、游离碱和可药用盐。通常,任何合适的其它抗肿瘤剂,包括化疗剂或治疗性抗体,可以与本发明的化合物或其可药用盐以单一剂量制剂(例如,固定剂量药物组合)或者以一种或多种分开的剂量制剂的任何组合使用,所述分开的剂量制剂允许将药理学活性剂同时或顺序施用(共同施用分开的活性剂)于受试者。在某些实施方案中,本发明的化合物或其可药用盐和其它抗肿瘤剂间隔几分钟,或间隔几小时,或间隔几天施用。另外,本发明的化合物或其可药用盐可以与放射疗法、激素疗法、靶向疗法、手术或免疫疗法组合施用。在一个实施方案中,一种或多种其它抗肿瘤剂包括在如上所述的药物组合物中。

[1158] 在一个实施方案中,其它抗肿瘤剂是另外的抗癌剂(也称为抗肿瘤剂)。如本文使用的“抗癌剂”是在体内具有抗癌活性的任何药物活性剂(或其药物活性盐)。抗癌剂的实例包括化学治疗剂(例如,细胞毒性剂)、免疫治疗剂、激素和抗激素剂、靶向治疗剂和抗血管生成剂。许多抗癌剂可以分类在这些组的一个或多个中。尽管某些抗癌剂已经被分类在本文的特定组或亚组内,但是如本领域目前所理解的,这些药剂中的许多还可以被列在一个或多个其他组或亚组内。应当理解,本文中将特定试剂分类为特定组不是限制性的。许多抗癌剂目前是本领域已知的,并且可以与本发明的化合物或其可药用盐组合使用。

[1159] 此外,试剂可以是激动剂、拮抗剂、别构调节剂、毒素,或更一般地,可以起作用以抑制或刺激其靶标(例如,受体或酶活化或抑制)。例如,适合使用的是特异性结合生长因子并抑制其活性的一种或多种试剂(例如抗体、抗原结合区或可溶性受体),例如肝细胞生长因子(HGF,也称为分散因子)的拮抗剂,以及特异性结合其受体“c-met”的抗体或抗原结合区。

[1160] 在一个实施方案中,所述另外的抗癌剂是化疗剂、免疫治疗剂、激素剂、抗激素剂、靶向治疗剂或抗血管生成剂(或血管生成抑制剂)。在一个实施方案中,所述另外的抗癌剂选自化疗剂、有丝分裂抑制剂、植物生物碱、烷化剂、抗代谢物、铂类似物、酶、拓扑异构酶抑制剂、类视黄醇、氮丙啶、抗生素、激素剂、抗激素剂、抗雌激素、抗雄激素、抗肾上腺素、雄激素、靶向治疗剂、免疫治疗剂、生物反应调节剂、细胞因子抑制剂、肿瘤疫苗、单克隆抗体、免疫检查点抑制剂、抗PD-1剂、抗PD-L1剂、集落刺激因子、免疫调节剂、免疫调节酰亚胺(IMiD)、抗CTLA4剂、抗LAGL剂、抗OX40剂、GITR激动剂、CAR-T细胞、BiTE、信号转导抑制剂、生长因子抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、EGFR抑制剂、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、蛋白酶体抑制剂、细胞周期抑制剂、抗血管生成剂、基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂、肝细胞生长因子抑制剂、TOR抑制剂、KDR抑制剂、VEGF抑制剂、HIF-1 α 抑制剂、HIF-2 α 抑制剂、成纤维细胞生长因子(FGF)抑制剂、RAF抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、MCL-1抑制剂、BCL-2抑制剂、SHP2抑制剂、HER-2抑制剂、BRAF-抑制剂、基因表达调节剂、自噬抑制剂、凋亡诱导剂、抗增殖剂和糖酵解抑制剂。

[1161] 在一个实施方案中,另外的抗癌剂是化疗剂。化疗剂的非限制性实例包括有丝分

裂抑制剂和植物生物碱、烷化剂、抗代谢物、铂类似物、酶、拓扑异构酶抑制剂、类视黄醇、氮丙啶和抗生素。

[1162] 有丝分裂抑制剂和植物生物碱的非限制性实例包括紫杉烷,例如卡巴他赛、多西他赛、拉罗他赛、奥他赛、紫杉醇和替司他赛;秋水仙碱;埃博霉素;艾日布林;依托泊苷(VP-16);磷酸依托泊苷;诺维本;那可汀;替尼泊苷;thaliblastine;长春碱;长春新碱;长春地辛;长春氟宁;和长春瑞滨。

[1163] 烷化剂的非限制性实例包括氮芥,例如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、环磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、甘露莫司汀、氮芥、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、三(2-氯乙基)胺、曲磷胺(trofosfamide)和尿嘧啶氮芥;烷基磺酸盐,例如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡;亚硝基脲,例如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、链脲菌素和TA-07;乙烯亚胺和甲基蜜胺,例如六甲蜜胺、噻替派、三乙撑蜜胺、三乙撑硫代磷酰胺、三乙撑磷酰胺和三轻甲基蜜胺;氮莫司汀;苯达莫司汀;达卡巴嗪;依托格鲁(etoglucid);伊洛富芬(irofulven);马磷酰胺(mafosfamide);二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;丙卡巴肼;替莫唑胺;曲奥舒凡;和三亚胺醌。

[1164] 抗代谢物的非限制性实例包括叶酸类似物,例如氨基蝶呤、二甲叶酸、依达曲沙、甲氨蝶呤、蝶罗呤、雷替曲塞和三甲曲沙;嘌呤类似物,例如6-巯嘌呤、6-巯鸟嘌呤、氟达拉滨、呋咯地辛、硫咪嘌呤和硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,例如5-氟尿嘧啶(5-FU)、6-氮尿苷、安西他滨、氮杂胞苷、卡培他滨、卡莫氟、阿糖胞苷、地西他滨、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷、加洛他滨、吉西他滨和沙帕他滨;3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲;溴尿苷;克拉屈滨;环磷酰胺;阿糖胞苷;乙嘧替氟;羟基脲;巯基嘌呤;奈拉滨;培美曲塞;喷司他丁;替加氟;和曲沙他滨。

[1165] 铂类似物的非限制性实例包括卡铂、顺铂、双环铂、庚铂、洛铂、奈达铂、奥沙利铂、沙铂和四硝酸三铂。

[1166] 酶的非限制性实例包括天冬酰胺酶和培门冬酶。

[1167] 拓扑异构酶抑制剂的非限制性实例包括吡啶甲酰胺、氨茶非特、安吡啶、贝洛替康、乙酸依利替尼、依沙替康、吡啶唑啉、伊立替康、勒托替康、米托蒽醌、雷佐生、鲁比替康、SN-38、索布佐生和拓扑替康。

[1168] 类视黄醇的非限制性实例包括阿利维A酸、贝沙罗汀、芬维A胺、异维A酸、利阿唑、RII维A酰胺和维A酸。

[1169] 氮丙啶的非限制性实例包括苯并多巴、卡波醌、美托多巴和脲多巴。

[1170] 抗生素的非限制性实例包括嵌入性抗生素;蒽二酮;蒽环类抗生素,例如阿柔比星、氨柔比星、道诺霉素、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、美诺立尔、诺加霉素、吡柔比星和戊柔比星;6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸;阿克拉霉素;放线菌素;阿霉素;重氮丝氨酸;博来霉素;放线菌素C;卡奇霉素(calicheamicin);卡柔比星(carabycin);洋红霉素;嗜癌菌素;色霉素;更生霉素;地托比星;依索比星;埃博霉素;格尔德霉素;麻西罗霉素(marcellomycin);丝裂霉素;丝裂霉素C;麦考酚酸;橄榄霉素;诺安托(novantrone);培洛霉素;泊非霉素;聚博来霉素;嘌呤霉素;白毫霉素;利拜卡霉素(rebeccamycin);罗红霉素;链黑菌素;链佐星;坦丝霉素;杀结核菌素;乌苯美司;净司他丁;净司他汀斯酯(zinostatin stimalamer);和佐柔比星。

[1171] 在一个实施方案中,另外的抗癌剂是激素和或抗激素剂(即激素疗法)。激素和抗激素剂的非限制性实例包括抗雄激素,例如阿比特龙、阿帕鲁胺、比卡鲁胺、达罗鲁胺、恩杂鲁胺、氟他胺、戈舍瑞林、亮丙瑞林和尼鲁米特;抗雌激素,例如4-羟基他莫昔芬、芳香酶抑制4(5)-咪唑、EM-800、磷雌酚、氟维司群、雷洛昔芬、LY 117018、奥那司酮、雷洛昔芬、他莫昔芬、托瑞米芬和曲沃昔芬;抗肾上腺素,例如氨鲁米特、右氨鲁米特、米托坦和曲洛司坦;雄激素,例如卡鲁唑酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷和睾内酯;阿巴瑞克;阿那曲唑;西曲瑞克;地洛瑞林;依西美坦;法倔唑;非那雄胺;福美坦;组氨瑞林(RL 0903);人绒毛膜促性腺激素;兰瑞肽;LDI 200(Milkhaus);来曲唑;亮丙瑞林;米非司酮;那法瑞林;蔡福昔定;奥沙特隆;泼尼松;促甲状腺激素 α ;和曲普瑞林。

[1172] 在一个实施方案中,另外的抗癌剂是免疫治疗剂(即免疫疗法)。免疫治疗剂的非限制性实例包括生物应答调节剂、细胞因子抑制剂、肿瘤疫苗、单克隆抗体、免疫检查点抑制剂、集落刺激因子和免疫调节剂。

[1173] 生物反应调节剂的非限制性实例包括细胞因子抑制剂(细胞因子),例如干扰素和白介素,包括干扰素 α 干扰素 α ,例如干扰素 α -2、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素alfaon-1、聚乙二醇干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b和白细胞 α 干扰素;干扰素 β ,例如干扰素 β -1a和干扰素 β -1b;干扰素 γ ,例如天然干扰素 γ -1a和干扰素 γ -1b;阿地白介素;白细胞介素-1 β ;白细胞介素-2;奥普瑞白介素;索纳明;他索奈明;和维鲁利秦(virulizin)。

[1174] 肿瘤疫苗的非限制性实例包括APC 8015、AVICINE、膀胱癌疫苗、癌症疫苗(Biomira)、胃泌素17免疫原、Maruyama疫苗、黑素瘤裂解物疫苗、黑素瘤溶瘤物疫苗(New York Medical College)、黑素瘤疫苗(New York University)、黑素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、**Tice®** BCG(卡介苗)和病毒黑素瘤细胞裂解物疫苗(Royal NewCastle Hospital)。

[1175] 单克隆抗体的非限制性实例包括阿巴沃单抗(abagovomab)、阿德木单抗(adeatumumab)、阿柏西普、阿仑单抗、博纳吐单抗、布妥昔单抗vedotin、CA125 mAb(Biomira)、癌症mAb(Japan Pharmaceutical Development)、达珠单抗、达雷木单抗、地诺单抗、依决洛单抗、吉妥珠单抗佐米星(gemtuzumab zogamicin)、HER-2和Fc mAb(Medarex)、替伊莫单抗tiuxetan、独特型105AD₇ mAb(CRC Technology)、独特型CEAmAb(Trilex)、易普利姆玛(ipilimumab)、林妥珠单抗、Lym-1-碘131mAb(Techni Clone)、米妥莫单抗(mitumomab)、莫昔土莫单抗(moxetumomab)、奥法木单抗、多态性上皮粘蛋白-钇90mAb(Antisoma)、雷珠单抗、妥昔单抗和曲妥珠单抗。

[1176] 免疫检查点抑制剂的非限制性实例包括抗PD-1试剂或抗体,例如西米单抗(cemiplimab)、纳武单抗(nivolumab)和派姆单抗(pembrolizumab);抗PD-L1剂或抗体,例如阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)和德瓦鲁单抗(durvalumab);抗CTLA-4试剂或抗体,例如伊匹单抗;抗LAGL试剂;和抗OX40试剂。

[1177] 集落刺激因子的非限制性实例包括达贝泊汀 α 、依泊汀 α 、依泊汀 β 、非格司亭、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、来格司亭、乐地司亭、米立司亭、莫拉司亭、那托司亭、培非格司亭和沙格司亭。

[1178] 另外的免疫治疗剂的非限制性实例包括BiTE、CAR-T细胞、GITR激动剂、咪喹莫特、

免疫调节酰亚胺 (IMID))、错配双链RNA (Ampligen)、瑞喹莫特、SRL 172和胸腺法新。

[1179] 在一个实施方案中,另外的抗癌剂是靶向治疗剂(即,靶向治疗)。靶向治疗剂包括例如单克隆抗体和小分子药物。靶向治疗剂的非限制性实例包括信号转导抑制剂、生长因子抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、EGFR抑制剂、组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂、蛋白酶体抑制剂、细胞周期抑制剂、血管生成抑制剂、基质金属蛋白酶 (MMP) 抑制剂、肝细胞生长因子抑制剂、TOR抑制剂、KDR抑制剂、VEGF抑制剂、成纤维细胞生长因子 (FGF) 抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、MCL-1抑制剂、Bcl-2抑制剂、SHP2抑制剂、HER-2抑制剂、BRAF-抑制剂、基因表达调节剂、自噬抑制剂、凋亡诱导剂、抗增殖剂和糖酵解抑制剂。

[1180] 信号转导抑制剂的非限制性实例包括酪氨酸激酶抑制剂、多重激酶抑制剂、安洛替尼、阿伐替尼、阿西替尼、达沙替尼、多韦替尼、伊马替尼、乐伐替尼、氯尼达明、尼洛替尼、尼达尼布、帕唑帕尼、培维索孟、普纳替尼、凡德他尼和EGFR抑制性试剂。

[1181] EGFR抑制性试剂的非限制性实例包括EGFR的小分子拮抗剂,例如阿法替尼、布加替尼、厄洛替尼、吉非替尼、拉帕替尼和奥希替尼;和基于抗体的EGFR抑制剂,包括可以通过其天然配体部分或完全阻断EGFR活化的任何抗EGFR抗体或抗体片段。基于抗体的EGFR抑制性试剂可包括,例如在Modjtahedi,H.,et al.,1993,Br.J.Cancer 67:247-253;Teramoto,T.,et al.,1996,Cancer 77:639-645;Goldstein et al,1995,Clin.Cancer Res.1:1311-1318;Huang,S.M.,et al.,1999,Cancer Res.15:59(8):1935-40;和Yang,X.,et al.,1999,Cancer Res.59:1236-1243;monoclonal antibody Mab E7.6.3(Yang,1999上述)中描述的那些;Mab C225(ATCC Accession No.HB-8508)或具有其结合特异性的抗体或抗体片段;特异性反义核苷酸或siRNA;阿法替尼,西妥昔单抗;马妥珠单抗;耐昔妥珠单抗;尼妥珠单抗;帕尼单抗;和扎鲁木单抗。

[1182] 组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂的非限制性实例包括贝利司他、帕比司他、罗米地辛和伏立诺他。

[1183] 蛋白酶体抑制剂的非限制性实例包括硼替佐米、卡非佐米(carfilzomib)、伊沙佐米(ixazomib)、马瑞佐米(salinosporamide a)和奥普佐米(oprozomib)。

[1184] 细胞周期抑制剂(包括CDK抑制剂)的非限制性实例包括阿贝西尼(abemaciclib)、阿伏西地(alvociclib)、帕博西尼(palbociclib)和瑞博西尼(ribociclib)。

[1185] 在一个实施方案中,另外的抗癌剂是抗血管生成剂(或血管生成抑制剂),包括但不限于基质金属蛋白酶 (MMP) 抑制剂;VEGF抑制剂;EGFR抑制剂;TOR抑制剂,例如依维莫司和坦罗莫司;PDGFR激酶抑制性试剂,例如克莱拉尼(crenolanib);HIF-1 α 抑制剂,例如PX 478;HIF-2 α 抑制剂,例如贝佐替芬和WO 2015035223中描述的HIF-2 α 抑制剂;成纤维细胞生长因子 (FGF) 或FGFR抑制性试剂,例如B-FGF和RG 13577;肝细胞生长因子抑制剂;KDR抑制剂;抗Ang1和抗Ang2剂;抗-Tie2激酶抑制性试剂;TEK拮抗剂(US20030162712;US 6,413,932);抗-TWEAK剂(US 6,727,225);ADAM去整合蛋白结构域,以拮抗整合蛋白与其配体的结合(US2002/0042368);抗-eph受体和或抗-ephrin抗体或抗原结合区(US 5,981,245;5,728,813;5,969,110;6,596,852;6,232,447和6,057,124);和抗PDGF-BB拮抗剂以及特异性结合PDGF-BB配体的抗体或抗原结合区。

[1186] 基质金属蛋白酶 (MMP) 抑制剂的非限制性实例包括MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂、普琳司他、RO 32-3555和RS13-0830。有用的基质金属

蛋白酶的实例抑制剂描述在例如WO 96/33172、WO 96/27583、EP 1004578、WO 98/07697、WO 98/03516、WO 98/34918、WO 98/34915、WO 98/33768、WO 98/30566、EP 0606046、EP 0931788、WO 90/05719、WO 99/52910、WO 99/52889、WO 99/29667、WO 1999/007675、EP 1786785、EP 1181017、US2009/0012085、US 5,863,949、US 5,861,510和EP 0780386中。优选的MMP-2和MMP-9抑制剂为那些几乎没有或没有MMP-1抑制活性的那些。更优选的是相对于其它基质金属蛋白酶(即MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)而言选择性抑制MMP-2和/或MMP-9的那些。

[1187] VEGF和VEGFR抑制性试剂的非限制性实例包括贝伐单抗、西地尼布、CEP 7055、CP 547632、KRN 633、奥曲替尼、帕唑帕尼、哌加他尼、哌加他尼八钠、司马沙尼、索拉非尼、舒尼替尼、VEGF拮抗剂(Borean, Denmark)和VEGF-TRAPTM。

[1188] 其他抗肿瘤剂也可以是另一种抗血管生成剂,包括但不限于2-甲氧基雌二醇、AE 941、阿仑单抗、 α -D148 Mab (Amgen, US)、 α 他汀、乙酸阿奈可他、血管抑制素、血管生成抑制剂(Sugen, US)、血管他汀、抗Vn Mab (Crucell, Netherlands)、阿替莫德、阿西替尼、AZD 9935、Bay Res 2690 (Bayer, Germany)、BC 1 (GenoA Institute of Cancer Research, Italy)、贝洛拉尼、氟草胺 (Lane Labs, US)、卡博替尼、CDP 791 (Celltech Group, UK)、软骨素酶AC、西仑吉肽、考布他汀A4前药、CP 564959 (OSI, US)、CV247、CYC 381 (Harvard University, US)、E 7820、EHT 0101、内皮他汀、盐酸恩扎妥林、ER-68203-00 (Ivax, US)、纤维蛋白原-E片段、FLK-1 (ImClone Systems, US)、FLT 1的形式(VEGFR 1)、FR-111142、GCS-100、GW 2286 (GlaxoSmithKline, UK)、IL-8、伊洛马司他、IM-862、伊索拉定、KM-2550 (Kyowa Hakko, Japan)、雷那度胺、乐伐替尼、MAb α 5 β 3整联蛋白、第二代 (Applied Molecular Evolution, USA和MedImmune, US)、MAb VEGF (Xenova, UK)、马立马司他、maspin (Sosei, Japan)、美他汀、motuporamine C、M-PGA、Ombrabulin、OX14503、PI88、血小板因子4、PPI 2458、雷莫芦单抗、RBPI 21和BPI衍生的抗血管生成剂(Xoma, US)、瑞格非尼、SC-236、SD-7784 (Pfizer, US)、SDX 103 (University of California at San Diego, US)、SG 292 (Telios, US)、SU-0879 (Pfizer, US)、TAN-1120、TBC-1635、替西伐替尼、四硫钼酸盐、沙利度胺、凝血栓蛋白1抑制剂、Tie-2配体 (Regeneron, US)、组织因子途径抑制剂 (Entremed, US)、肿瘤坏死因子- α 抑制剂、Turnstatin、TZ 93、尿激酶纤溶酶原激活物抑制剂、瓦帝莫泽 (vadimezan)、凡德他尼、瓦索他汀 (vasostatin)、瓦他拉尼 (vatalanib)、VE-钙粘蛋白-2拮抗剂、束骨姜黄醇 (xanthorrhizol)、XL 784 (Exelixis, US)、ziv-阿柏西普 (ziv-aflibercept) 和ZD 6126。

[1189] 在多个实施方案中,其他抗肿瘤剂是破坏或抑制RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR信号传导途径的另外的活性剂或是PD-1和或PD-L1拮抗剂。在多个实施方案中,其他抗肿瘤剂是RAF抑制剂、EGFR抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、TOR抑制剂、MCL-1抑制剂、Bcl-2抑制剂、SHP2抑制剂、蛋白酶体抑制剂或免疫疗法,包括单克隆抗体、免疫调节酰亚胺 (IMiDs)、抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAG1、和抗OX40剂、GITR激动剂、CAR-T细胞和BiTE。

[1190] RAF抑制剂的非限制性实例包括达拉菲尼、恩可菲尼、瑞戈非尼、索拉非尼及维罗非尼。

[1191] MEK抑制剂的非限制性实例包括比尼替尼、CI-1040、考比替尼、PD318088、

PD325901、PD334581、PD98059、瑞法替尼、司美替尼和曲美替尼。

[1192] ERK抑制剂的非限制性实例包括LY3214996、LTT462、MK-8353、SCH772984、拉伏替尼(ravoxertinib)、优立替尼(ulixertinib)和如WO 2017068412中所述的ERKi。

[1193] PI3K抑制剂的非限制性实例包括17-羟基渥曼青霉素类似物(例如WO 06/044453);AEZS-136;阿培利司(alpelisib);AS-252424;布帕利司;CAL263;库潘利司(copanlisib);CUDC-907;达托利司(Dactolisib)(WO 06/122806);去甲氧绿胶霉素;杜维利司(duvelisib);GNE-477;GSK1059615;IC87114;艾代拉利司(idelalisib);INK1117;LY294002;Palomid 529;帕沙利司(paxalisib);哌立福辛(perifosine);PI-103;PI-103酸盐;哌替利司(pictilisib)(例如,WO 09/036,082;WO 09/055,730);PIK 90;PWT33597;SF1126;索诺利司(sonolisib);TGI 00-115;TGX-221;XL147;XL-765;渥曼青霉素;和ZSTK474。

[1194] AKT抑制剂的非限制性实例包括Akt-1-1(抑制Akt1)(Barnett等人(2005)Biochem J,385(Pt2),399-408);Akt-1-1,2(Barnett等人(2005)Biochem J.385(Pt.2),399-408);API-59CJ-Ome(例如,Jin等(2004)Br J Cancer91,1808-12);1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物(例如W005011700);吡啶-3-甲醇及其衍生物(例如,美国专利6,656,963;Sarkar和Li(2004)J Nutr.134(12Suppl),3493S-3498S);哌立福辛(perifosine),Dasmahapatrat等(2004)Clin.Cancer Res.10(15),5242-52,2004);磷脂酰肌醇醚脂类似物(例如,Gills和Dennis(2004)Expert.Opin Investig.Drugs 13,787-97);曲西立滨(Yang等人(2004)Cancer Res.64,4394-9);咪唑并噁唑酮化合物,包括反式-3-氨基-1-甲基-3-[4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]噁嗪-2-基)苯基]-环丁醇盐酸盐(WO2012/137870);阿呋塞替尼;capivasertinib;MK2206;和帕他替布(patasertib)。

[1195] TOR抑制剂的非限制性实例包括地氟莫司;ATP-竞争性TORC1/TORC2抑制剂,包括PI-103、PP242、PP30和Torin1;FKBP12增强子中的TOR抑制剂,雷帕霉素及其衍生物,包括坦罗莫司、依维莫司、W09409010;雷帕霉素类似物,例如在W098/02441和W001/14387中公开的,例如AP23573、AP23464或AP23841;40-(2-羟基乙基)雷帕霉素,40-[3-羟基(羟基甲基)甲基丙酸]雷帕霉素;40-表-(四唑基)-雷帕霉素(也称为ABT578);32-脱氧雷帕霉素;16-戊炔氧基-32(S)-二氢链霉素和公开在W005/005434中的其它衍生物;公开在US5,258,389、W094/090101、W092/05179、US5,118,677、US5,118,678、US5,100,883、US5,151,413、US5,120,842、W093/111130、W094/02136、W094/02485、W095/14023、W094/02136、W095/16691、W096/41807和US5,256,790中的衍生物;和含磷雷帕霉素衍生物(例如W005/016252)。

[1196] MCL-1抑制剂的非限制性实例包括AMG-176、MIK665和S63845。

[1197] SHP2抑制剂的非限制性实例包括WO2019/167000和WO2020/022323中描述的SHP2抑制剂。

[1198] 适合于组合使用的另外的抗癌剂的另外的非限制性实例包括2-乙基酰肼、2,2',2''-三氯三乙胺、ABVD、醋格拉酮、醋孟南、醛磷酰胺糖苷、alpharadin、氨磷汀、氨基乙酰丙酸、阿那格雷、ANCER、安西司亭、抗CD22免疫毒素、抗肿瘤发生草药、阿帕奇酮、阿格拉宾、三氧化二砷、硫唑嘌呤、BAM 002(Novelos)、bcl-2(Genta)、倍曲布西、比立考达、比生群、溴隐亭、溴他利辛、苔藓抑素、丁硫氨酸亚砷亚胺(buthionine sulfoximine)、花萼蛋白、细胞周期非特异性抗肿瘤剂、西莫白介素、氯膦酸盐、克霉唑、阿糖胞苷酯、HLA3030(Dong-A)、地磷

酰胺(defofamine)、地尼白介素2(denileukin diftitox)、右雷佐生、地吡醌、二氯乙酸、地拉卓、迪莫利德(discodermolide)、二十二醇、度骨化醇(doxercalciferol)、依地福新、依氟鸟氨酸、EL532(Elan)、依洛尼塞、依沙芦星、恩尿嘧啶、依他硝唑、依昔舒林、铁锈醇、叶酸补充剂,如亚叶酸、加胞嘧啶、硝酸镓、吉美拉西/奥替拉西/替加氟组合(S-1)、格列平、二盐酸组胺、HIT双氯芬酸、HLA-B7基因疗法(Vical)、人胎儿甲胎蛋白、伊班膦酸盐、伊班膦酸、ICE化疗方案、伊美生、碘苄胍、IT-101(CRLX101)、拉尼喹达、LC 9018(Yakult)、来氟米特、香菇多糖、左旋咪唑+氟尿嘧啶、洛伐他汀、硫恩酮、马索罗酚、美拉索普、甲氧氯普胺、米替福新、米普昔芬、米托胍脞、米托唑胺、莫哌达醇、莫替沙芬钆、MX6(Galderma)、纳洛酮+喷他佐辛、硝克林、诺拉曲塞、NSC631570奥曲肽(Ukracin)、奥拉帕利、P-30蛋白、PAC-1、帕利夫明、帕米膦酸盐、帕米膦酸、戊聚糖多硫酸钠、蛋胺氮芥、毕西巴尼(picibanil)、匹蒽醌、铂、鬼臼酸、吡吩姆钠、PSK(polysarix-K)、兔抗胸腺细胞多克隆抗体、拉布立特(rasburiembodiment)、维甲酸、镱RE₁86乙膦酸、罗莫肽、钐(¹⁵³Sm)来昔决南(lexidronam)、西佐喃(sizofiran)、苯乙酸钠、膦门冬酸、锗螺胺、铟-89氯化物、苏拉明、苦马豆素(swainsonine)、他拉泊芬(talaporfin)、塔利奎达(tariquidar)、他佐罗汀、替加氟-尿嘧啶、替莫泊芬、细交链孢菌酮酸、四氯十氧化物、血小板生成素、乙基锡初紫红素(tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明、TLC ELL-12、托西莫单抗-碘131、三氟尿苷和替吡嘧啶组合、肌钙蛋白I(Harvard University,US)、尿烷、伐司朴达、维替泊芬、唑来膦酸(zoledronic acid)和唑喹达(zosuquidar)。

[1199] 本发明还提供了使用本发明的化合物或其可药用盐或者本文提供的药物组合物与放射疗法组合治疗癌症的方法。用于施用放射疗法的技术是本领域已知的,并且这些技术可用于本文所述的组合疗法中。在该组合疗法中本发明的化合物或其可药用盐的施用可以如本文所述确定。

[1200] 放射治疗可通过几种方法中的一种或方法的组合施用,所述方法包括但不限于外射束疗法、内照射疗法、植入物照射、立体定位放射外科手术、全身照射疗法、放射疗法和持久或暂时的间质近距离疗法。如本文使用的术语“近距离疗法”是指由嵌入身体中或者在肿瘤或其它增殖性组织疾病位点处或附近的在空间上受限的放射性材料递送的放射治疗。该术语旨在(不限于)包括暴露于放射性同位素(例如,At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)。用作本发明的细胞调节剂的合适的放射源包括固体和液体。作为非限制性实例,放射源可以是放射性核素,如作为固体源的I-125、I-131、Yb-169、Ir-192,作为固体源的I-125,或发射光子、 β 粒子、 γ 辐射或其它治疗射线的其它放射性核素。放射性材料也可以是由放射性核素的任何溶液制成的流体,例如I-125或I-131的溶液制成的流体,或者可以使用含有固体放射性核素(如Au-198、Y-90)的小颗粒的合适流体的浆料制备放射性流体。此外,放射性核素可包含在凝胶或放射性微球中。

[1201] 本发明还提供了用于组合疗法的方法,其中已知其他抗肿瘤剂调节其他途径,或相同途径的其他组分,或甚至与本发明的化合物或其可药用盐组合使用的靶酶的重叠组。在一个实施方案中,这样的疗法包括但不限于本发明的一种或多种化合物或其可药用盐与化学治疗剂、免疫治疗剂、激素治疗剂、治疗性抗体、靶向治疗剂和放射治疗的组合,以提供协同或累加的治疗效果。

[1202] 在一个实施方案中,可以提供共价结合GTP-结合的KRAS G12C的化合物或其可药

用盐用于制备抗肿瘤剂的用途。在一个实施方案中,可以提供用于治疗肿瘤的共价结合GTP-结合的KRAS G12C的化合物或其可药用盐。在一个实施方案中,可以提供一种用于治疗肿瘤的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的共价结合GTP-结合的KRAS G12C的化合物或其可药用盐。

[1203] 在一个实施方案中,提供一种用于调节Ras蛋白(包括人K-Ras G12C突变蛋白)的活性的方法,其包括使Ras蛋白与有效量的本发明的化合物接触。待调节的活性的实例包括GTP酶活性、核苷酸交换、效应蛋白结合、效应蛋白活化、鸟嘌呤交换因子(GEF)结合、GEF促进的核苷酸交换、磷酸释放、核苷酸释放、核苷酸结合、Ras(例如K-Ras)在细胞中的定位、Ras(例如K-Ras)的翻译后加工和Ras(例如K-Ras)的翻译后修饰,并且优选包括K-Ras在细胞中的定位、K-Ras的翻译后加工和K-Ras的翻译后修饰。“调节”可以是提高或降低Ras(例如K-Ras蛋白)的活性。

[1204] 在一些实施方案中,Ras(例如K-Ras)蛋白存在于活细胞中,例如形成活体的一部分的活细胞。

[1205] 本发明还提供用于治疗的本发明化合物或其可药用盐,或者本发明化合物或其可药用盐在治疗中的用途。本发明还提供用于治疗肿瘤的包含本发明化合物或其可药用盐的药物组合物,或者包含本发明化合物或其可药用盐的药物组合物用于治疗肿瘤的用途。本发明还提供了包含本发明的化合物或其可药用盐,和其它抗肿瘤剂的药物组合物,其,用于治疗癌症,或者包含本发明的化合物或其可药用盐和其它抗肿瘤剂的药物组合物用于治疗肿瘤的用途。

实施例

[1206] 以下更详细地描述了本发明,显示了实施例和测试实施例。然而,本发明不限于这些实施例。

[1207] 除非另有说明,否则实施例中使用的试剂是市售产品。在硅胶柱色谱和碱性硅胶柱色谱中使用由Shoko Scientific Co.,Ltd.或Biotage制造的预填充柱。使用AL 400光谱仪(400MHz;JEOL Ltd.(JEOL))或Mercury 400(400MHz;Varian)光谱仪进行NMR谱。对于含有四甲基硅烷的氘代溶剂,使用四甲基硅烷作为内标。对于其它情况,使用NMR溶剂作为内标进行测量。所有 δ 值都以ppm表示。使用Biotage制备的引发剂(商标)进行微波反应。

[1208] 以下描述缩写的含义。

[1209] s:单峰

[1210] d:二重峰

[1211] t:三重峰

[1212] q:四重峰

[1213] sep:七重峰

[1214] dd:双二重峰

[1215] dt:双三重峰

[1216] td:三个二重峰

[1217] tt:三个三重峰

[1218] ddd:双双二重峰

- [1219] ddt: 双双三重峰
- [1220] dtd: 双三二重峰
- [1221] tdd: 三双二重峰
- [1222] m: 多重峰
- [1223] br: 宽峰
- [1224] brs: 宽的单峰
- [1225] tert: 第三
- [1226] DMSO-D₆: 氘代二甲亚砜
- [1227] CDCl₃: 氘代氯仿
- [1228] CD₃OD: 氘代甲醇
- [1229] THF: 四氢呋喃
- [1230] DMF: N,N-二甲基甲酰胺
- [1231] NMP: 1-甲基-2-吡咯烷酮
- [1232] DMSO: 二甲亚砜
- [1233] WSC: 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
- [1234] HATU: (二甲基氨基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲亚胺六氟磷酸盐
- [1235] Boc: 叔丁氧基羰基
- [1236] 化合物的制备
- [1237] 实施例1
- [1238] 3-氟基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-(E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺
- [1239] 步骤1: 将甲胺(2M的THF溶液, 36mL)加入到2-氟-1-硝基-4-(三氟甲基)苯(5.00g)在THF(60mL)中的溶液中。在室温下搅拌1小时之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 从而得到粗的N-甲基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺。
- [1240] 步骤2: 将步骤1中得到的粗的N-甲基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺和N-溴代琥珀酰亚胺(5.11g)加入乙酸(80ml)中。将混合物回流1小时之后, 将混合物冷却至室温并倾倒入水中。通过过滤收集得到的固体, 从而得到粗的4-溴-N-甲基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺(6.63g)。
- [1241] 步骤3: 在70℃下, 搅拌在步骤2中得到的粗的4-溴-N-甲基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺(6.63g)和铁粉(6.19g)在2M氯化铵水溶液(55ml)、THF(110ml)和甲醇(110ml)中的溶液3小时。将反应混合物在减压下浓缩, 并用水和乙酸乙酯稀释得到的混合物, 然后过滤出不溶性物质。分离有机层, 用饱和的氯化钠溶液洗涤, 然后经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 并且通过柱色谱(己烷: 乙酸乙酯)纯化得到的残余物, 从而得到4-溴-N1-甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(5.25g)。
- [1242] 步骤4: 将浓盐酸(300μL)加入到步骤3中得到的4-溴-N1-甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(5.25g)在1,1,1-三乙氧基丙烷(30mL)中的悬浮液中, 接着在室温下搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂, 通过柱色谱(己烷: 乙酸乙酯)纯化得到的残余物, 从而得到5-溴-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(5.22g)。

[1243] 步骤5:将步骤4中得到的5-溴-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(1.70g)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1.80g)、二氯双(三苯基膦)钯(190g)和1M碳酸钠水溶液(14mL)在1,2-二甲氧基乙烷(28mL)中的悬浮液回流6小时。将乙酸乙酯和水加入反应混合物中以分离有机层,并用饱和氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,在减压下蒸发溶剂,接着通过柱色谱(氯仿:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯胺(1.77g)。

[1244] 步骤6:将1-羟基苯并三唑一水合物(1.12g)、4-氨基-3-氰基-苯甲酸(1.35g)、三乙胺(1.2mL)和WSC盐酸盐(1.60g)加入到步骤5中得到的3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯胺(1.77g)在DMF(55mL)中的溶液中。在室温下进行反应过夜。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯进行萃取,然后用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(氯仿:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺(1.91g)。

[1245] 步骤7:将(E)-4-氯丁-2-烯酸(745mg)、1-丙烷膦酸酐环状三聚体(1.7M的THF溶液,4.8mL)和三乙胺(860 μ L)加入到步骤6中得到的4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺(1.91g)在DMF(21mL)中的溶液中。反应在室温下进行2小时。向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(氯仿:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺(932mg)。

[1246] 步骤8:将(1r,4r)-4-甲氧基环己-1-胺盐酸盐(28.5mg)、碳酸钾(47.6mg)和碘化钾(34.3mg)加入到步骤7中得到的(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺(39.0mg)在DMF(690mL)中的溶液中。反应在室温下进行2小时。向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过制备型反相HPLC(水:乙腈(0.1%甲酸))纯化残余物。将饱和的碳酸氢钠水加入到含有标题化合物的纯化级分中,接着用乙酸乙酯萃取。用饱和的氯化钠溶液洗涤萃取物,并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,从而得到标题化合物(8.50mg)。

[1247] 实施例2

[1248] (E)-4-(4-(叔丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺基)-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺

[1249] 将N,2-二甲基丙-2-胺(660 μ L)、碳酸钾(220mg)和碘化钾(132mg)加入到实施例1(步骤7)得到的(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺(150mg)在DMF(1.0mL)中的溶液中。反应在室温下进行2小时。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇),并用乙醚稀释残余物。通过过滤收集得到的固体,从而获得标题化合物(70.9mg)。

[1250] 实施例3

[1251] 3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(6-(7-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

[1252] 步骤1:将双(频哪醇合)二硼(1.52g)加入到6-溴-7-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑(1.00g)、乙酸钾(1.17g)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的复合物(325mg)在DMSO(10mL)中的悬浮液中,接着在100℃下搅拌3小时。然后,向其中加入Xphos Pd G2(313mg)和双(频哪醇合)二硼(1.52G),并在100℃搅拌混合物2小时。向其中加入乙酸乙酯和水,然后过滤掉不溶性物质。分离有机层,用饱和氯化钠溶液洗涤,接着经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,并通过柱色谱(乙酸乙酯:乙醇)纯化得到的残余物,从而得到7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑(639g)。

[1253] 步骤2:在100℃下,加热4-氨基-3-氰基苯甲酸(500mg)和亚硫酰氯(2.5mL)的悬浮液15分钟。然后,在减压下蒸发过量的亚硫酰氯。向得到的残余物中再次加入甲苯以溶解残余物,接着在减压下蒸发溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(5.0mL)中,并向其中加入6-溴吡啶-2-胺(800mg)和三乙胺(1.3mL),接着,在50℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,然后通过柱色谱(己烷:乙酸乙酯)纯化,从而得到4-氨基-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-氰基苯甲酰胺(212mg)。

[1254] 步骤3:将2M的碳酸钠水溶液(340μL)加入到步骤1中得到的7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑(151mg)、步骤2中得到的4-氨基-N-(6-溴吡啶-2-基)-3-氰基苯甲酰胺(107mg)和XPhos Pd G2(26.6mg)在1,4-二噁烷(1.5mL)中的悬浮液中,接着在100℃下搅拌2小时。然后,向其中加入XPhos Pd G2(26.6mg),并在105℃下搅拌该混合物3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水。分离有机层,在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(氯仿:乙醇)纯化得到的残余物,从而得到4-氨基-3-氰基-N-(6-(7-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(127mg)。

[1255] 步骤4:将三乙胺(170μL)加入到步骤3中得到的4-氨基-3-氰基-N-(6-(7-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(127mg)、(E)-4-氯丁-2-烯酸(56.4mg)和1-丙烷膦酸酐环状三聚体(在DMF中48%,390μL)在DMF(1.5mL)中的溶液中,接着在室温下搅拌1.5小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液。分离有机层,并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(乙酸乙酯:乙醇)纯化得到的残余物,从而得到(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基-N-(6-(7-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(106mg)。

[1256] 步骤5:将碳酸钾(56.8mg)加入到步骤4中得到的(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基-N-(6-(7-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-6-基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(30.0mg)、(1r,4r)-4-甲氧基环己-1-胺盐酸盐(24.3mg)和碘化钾(29.2mg)在DMF(400μL)中的悬浮液中,接着在室温下搅拌2小时。过滤出反应混合物的不溶性物质,并通过制备型反相HPLC(水:乙腈(0.1%甲酸))纯化滤液。将饱和的碳酸氢钠水加入到含有标题化合物的纯化级分中,接着用乙酸乙酯萃取。用饱和的氯化钠溶液洗涤萃取物,并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,从而得到标题化合物(9.2mg)。

[1257] 实施例4

[1258] (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1259] 步骤1:将二溴铜(37.6g)加入到5-乙酰基-2-氟苄腈(25.0g)在乙酸乙酯(380mL)中的溶液中,接着在70℃下搅拌6小时。将另外的二溴铜(37.6g)加入到反应混合物中,接着在70℃下搅拌2小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,接着用饱和的碳酸氢钠水和盐水洗涤。在将有机层经硫酸钠干燥并浓缩之后,向得到的残余物中加入二异丙醚,接着在环境温度下搅拌30分钟。经由过滤收集沉淀的固体,从而得到5-(2-溴乙酰基)-2-氟苄腈(32.0g)。

[1260] 步骤2:将3-溴-2-甲基吡啶(30mL)加入到步骤1中得到的5-(2-溴乙酰基)-2-氟苄腈(32.0g)在THF(130mL)中的溶液中,并将钙混合物在85℃下搅拌4天。在环境温度下,将庚烷加入到反应混合物中,并搅拌30分钟。经由过滤收集沉淀的固体,从而得到3-溴-1-(2-(3-氰基-4-氟苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基吡啶-1-鎓溴化物(55.0g)。

[1261] 步骤3:在80℃下,将DMF(41mL)和硫酸二甲酯(50mL)的混合物搅拌3小时。在将混合物冷却至室温之后,在室温下,将混合物加入到步骤2中得到的3-溴-1-(2-(3-氰基-4-氟苯基)-2-氧代乙基)-2-甲基吡啶-1-鎓溴化物(14.6g)在DMF(44mL)中的溶液中。在室温下搅拌30分钟之后,将N,N-二异丙基乙胺(61mL)加入到反应混合物中,接着在室温下搅拌1小时。将水(230mL)加入到反应混合物中,接着收集沉淀的固体。将得到的固体在真空中干燥过夜,并将乙酸乙酯加入到固体中,接着在室温下搅拌30分钟。在将庚烷加入到所述溶液之后,经由过滤收集沉淀的固体,从而得到5-(8-溴吡啶-3-羰基)-2-氟苄腈(9.69g)。

[1262] 步骤4:将28%的氨水溶液(70mL)加入到在步骤3中得到的5-(8-溴吡啶-3-羰基)-2-氟苄腈(9.69g)在1,4-二噁烷(60mL)和1,2-二甲氧基乙烷(10mL)中的溶液,并在115℃下搅拌该混合物过夜。在冷却至室温之后,向反应混合物中加入水(200mL)。在室温下,搅拌反应混合物3小时,接着收集沉淀的固体。在60℃下,将固体在真空中干燥过夜,并向固体中加入乙酸乙酯。在搅拌30分钟之后,向悬浮液中加入庚烷。在室温下,搅拌混合物30分钟,接着收集沉淀的固体,从而得到2-氨基-5-(8-溴吡啶-3-羰基)苄腈(8.06g)。

[1263] 步骤5:将甲胺(在THF中约7%,53mL)加入到1-溴-4-氟-2-甲基-5-硝基苯(5.00g)中,接着在室温下搅拌1小时。在减压下蒸发溶剂,并将乙酸乙酯和水加入到残余物中。分离有机层,并用饱和的氯化钠溶液洗涤,接着经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,从而得到粗的4-溴-N,5-二甲基-2-硝基-苯胺(5.45g)。

[1264] 步骤6:在85℃下,搅拌步骤5中得到的粗的4-溴-N,5-二甲基-2-硝基-苯胺(5.45g)、铁粉(5.97g)和氯化铵(5.71g)在甲醇(100mL)、THF(100mL)和水(50mL)中的悬浮液2小时。过滤出不溶性物质,接着在减压下蒸发溶剂。将残余物用乙酸乙酯稀释,并用水和饱和的氯化钠溶液洗涤,接着经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,从而得到粗的4-溴-N¹,5-二甲基-1,2-二胺(4.80g)。

[1265] 步骤7:将浓盐酸(250μL)加入到步骤6中得到的粗的4-溴-N¹,5-二甲基-1,2-二胺(4.80g)在原甲酸三乙酯(50mL)中的悬浮液中,接着在室温下搅拌过夜。将反应混合物加入到反应混合物中,接着收集沉淀,并用己烷-乙酸乙酯(3:1)的混合物溶剂洗涤,从而得到5-溴-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(2.56g)。

[1266] 步骤8:将步骤7中得到的5-溴-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(2.00g)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)与二氯甲烷的复合物(726mg)、双(频哪醇合)二硼

(3.38g)和乙酸钾(2.62g)在DMSO(30mL)中的悬浮液加热至100℃持续3小时。在将反应混合物冷却至室温之后,向其中加入乙酸乙酯、水和硅藻土,接着搅拌10分钟。通过硅藻土垫过滤出不溶性物质,分离有机层,并用饱和的氯化钠溶液洗涤,接着经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,通过柱色谱(乙酸乙酯:乙醇)纯化得到的残余物,从而得到1,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(1.16g)。

[1267] 步骤9:在110℃下,搅拌步骤4中得到的2-氨基-5-(8-溴吡啶-3-基)苕腈(80.0mg)、步骤8中得到的1,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(75.0mg)、二氯双(三苯基膦)钯(18.0mg)和2M的碳酸钠水溶液(240μL)在1,4-二噁烷(2.0mL)和DMF(2.0mL)中的悬浮液2小时。将乙酸乙酯和水加入到反应混合物中以分离有机层,并将有机层用饱和的氯化钠溶液洗涤。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并且在减压下蒸发溶剂,接着通过柱色谱(乙酸乙酯:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到2-氨基-5-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-基)苕腈(83.0mg)。

[1268] 步骤10:进行实施例1(步骤7和8)的方法,不同在于使用步骤9中得到的2-氨基-5-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-基)苕腈(80.0mg)代替实施例1(步骤7)中使用的4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺,从而得到标题化合物(11.0mg)。

[1269] 实施例5

[1270] (E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2-氰基-4-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯酰胺

[1271] 步骤1:将(E)-4-氯丁-2-烯酸(54.2mg)、1-丙烷膦酸酐环状三聚体(1.7M的THF溶液,350μL)和三乙胺(140μL)加入到实施例4(步骤9)中得到的2-氨基-5-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-基)苕腈(104mg)在DMF(2.0mL)中的溶液中。在室温下,反应进行2小时。向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发得到的残余物。通过柱色谱(乙酸乙酯:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到(E)-4-氯-N-(2-氰基-4-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯酰胺(110mg)。

[1272] 步骤2:将2-甲基丙-2-胺(36μL)和碘化钾(35.0mg)加入到步骤1中得到的(E)-4-氯-N-(2-氰基-4-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯酰胺(38.0mg)在DMF(1.0mL)中的溶液。在室温下进行反应过夜。向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过制备型反相HPLC(水:乙腈(0.1%甲酸))纯化残余物。将饱和的碳酸氢钠水加入到含有标题化合物的纯化级分中,接着用乙酸乙酯萃取。用饱和的氯化钠溶液洗涤萃取物,并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,从而得到标题化合物(20.1mg)。

[1273] 实施例6

[1274] (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1275] 步骤1:将浓盐酸(40μL)加入到实施例1(步骤3)中得到的4-溴-N1-甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(1.00g)在原甲酸三乙酯(5.0mL)中的悬浮液中,接着在室温下搅拌1小时。将反应混合物用5M氢氧化钠水溶液中和。向混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取,

接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。将得到的残余物用乙酸乙酯和庚烷稀释。通过过滤收集得到的固体,从而得到5-溴-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(850mg)。

[1276] 步骤2:在105℃下,搅拌步骤1中得到的5-溴-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(597mg)、乙酸钾(557mg)、双(频哪醇合)二硼(888mg)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(189mg)在DMSO(7.0mL)中的悬浮液17小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水以分离有机层,并用饱和氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂,接着通过柱色谱(己烷:乙酸乙酯)纯化得到的残余物,从而得到1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(565mg)。

[1277] 步骤3:将步骤2中得到的1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(80.0mg)、实施例4(步骤4)中得到的2-氨基-5-(8-溴吡啶啉-3-羰基)苄腈(49.0mg)、XPhos Pd G3(8.0mg)和2M的碳酸钠水溶液(200μL)在1,4-二噁烷(2.0mL)中的悬浮液回流18小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水以分离有机层,并用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(乙酸乙酯:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到2-氨基-5-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶啉-3-羰基)苄腈(50.7mg)。

[1278] 步骤4:进行实施例1(步骤7和8)的方法,不同在于使用步骤3中得到的2-氨基-5-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶啉-3-羰基)苄腈(50.7g)代替实施例1(步骤7)中使用的4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苄酰胺,从而得到标题化合物(13.7mg)。

[1279] 实施例7

[1280] (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1,2-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶啉-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1281] 步骤1:将浓盐酸(610μL)加入到实施例1(步骤3)中得到的4-溴-N1-甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(19.8g)在1,1,1-三甲氧基乙烷(130mL)中的悬浮液中,接着在室温下搅拌1小时。将反应混合物用5M氢氧化钠水溶液中和。向该混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(己烷:乙酸乙酯)纯化得到的残余物,从而得到5-溴-1,2-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(19.3g)。

[1282] 步骤2:在105℃下,搅拌步骤1中得到的5-溴-1,2-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(12.6g)、乙酸钾(11.0g)、双(频哪醇合)二硼(17.5g)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(3.51g)在DMSO(190mL)中的悬浮液12小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水,并将得到混合物通过硅藻土过滤。用乙酸乙酯萃取水层,并用水和饱和氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂,接着通过柱色谱(己烷:乙酸乙酯)纯化得到的残余物,从而得到1,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(6.61g)。

[1283] 步骤3:进行实施例6(步骤3和4)的方法,不同的是使用步骤2中得到的1,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑

(167mg)代替实施例6(步骤3)中得到的1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑,从而得到标题化合物(22.0mg)。

[1284] 实施例8

[1285] (E)-N-(2-氰基-4-(7-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1286] 步骤1:将亚硫酸氯(20mL)加入到4-氨基-3-氰基苯甲酸(2.00g)中,然后在110℃下搅拌90分钟。在减压下蒸发溶剂,并向得到的残余物中加入甲苯(20mL)。在减压下蒸发溶剂,从而得到粗的4-氨基-3-氰基苯甲酰氯。

[1287] 步骤2:在0℃下,将氯化铝(3.29g)加入到步骤1中得到的4-氨基-3-氰基苯甲酰氯在二氯甲烷(40mL)中的溶液,并在0℃下搅拌该混合物30分钟。将7-溴吡啶(1.93g)加入到反应混合物中,接着在0℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入冰水,并用二氯甲烷萃取该混合物。将有机层用盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,并通过柱色谱(氯仿:乙醇)纯化得到的残余物,从而得到2-氨基-5-(7-溴-1H-吡啶-3-羰基)苄腈(570mg)。

[1288] 步骤3:将2M的碳酸钠水溶液(470μL)、XPhos Pd G3(13.9mg)和实施例6(步骤2)中得到的1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(130mg)加入到步骤2中得到的2-氨基-5-(7-溴-1H-吡啶-3-羰基)苄腈(80.0mg)在1,4-二噁烷(2.0mL)中的溶液中,接着在100℃下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯萃取该混合物。将有机层用盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,并通过柱色谱(氯仿:乙醇)纯化得到的残余物,从而得到2-氨基-5-(7-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡啶-3-羰基)苄腈(85.0mg)。

[1289] 步骤4:进行实施例1(步骤7和8)的方法,不同在于使用步骤3中得到的2-氨基-5-(7-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡啶-3-羰基)苄腈(85.0mg)代替实施例1(步骤7)中使用的4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺,从而得到标题化合物(42.0mg)。

[1290] 实施例9

[1291] (E)-N-(2-氰基-4-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1292] 步骤1:将3-溴吡啶-2-胺(220mg)溶于1,1-二叔丁氧基-N,N-二甲基甲胺(800μL)中。在50℃下搅拌30分钟之后,在减压下浓缩反应混合物,从而得到(E)-N'-(3-溴吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲酰胺(290mg)。

[1293] 步骤2:将5-乙酰基-2-氨基苄腈(523mg)和溴化铜(II)(1.00g)加入到乙酸乙酯(20mL)中。在将混合物回流2小时之后,加入另外的溴化铜(II)(500mg),并进一步回流2小时。将混合物冷却至室温,并通过硅藻土垫过滤。将得到的滤液用碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤,并经硫酸钠干燥。将溶液在减压下蒸发,从而得到粗的2-氨基-5-(2-溴乙酰基)苄腈(360mg)。

[1294] 步骤3:将步骤1中得到的(E)-N'-(3-溴吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲酰胺(176mg)和步骤2中得到的粗的2-氨基-5-(2-溴乙酰基)苄腈(176mg)加入到乙醇(5.0mL)中,并将得到的混合物回流5小时。在冷却至室温之后,通过过滤收集得到的固体,从而得到2-氨基-5-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)苄腈(107mg)。

[1295] 步骤4:在110℃下,加热实施例4(步骤8)中得到的1,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(76.0mg)、步骤3中得到的2-氨基-5-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)苕蒾(126mg)、二氯双(三苯基膦)钯(17.0mg)、碳酸钠(2.0M水溶液,280μL)和1,4-二噁烷(3.0mL)的混合物2小时。将混合物用水稀释,并通过过滤收集得到的固体,用水冲洗,并在减压下干燥,从而得到2-氨基-5-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)苕蒾(136mg)。

[1296] 步骤5:进行实施例1(步骤7和8)的方法,不同在于使用步骤4中得到的2-氨基-5-(8-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)苕蒾(80.0mg)代替实施例1(步骤7)中使用的4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺,从而得到标题化合物(18.0mg)。

[1297] 实施例10

[1298] (E)-N-(2-氰基-4-(4-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-1-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1299] 步骤1:在100℃下,搅拌实施例1(步骤4)中得到的5-溴-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(1.00g)、乙酸钾(959mg)、双(频哪醇合)二硼(1.24g)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(266mg)在DMSO(15mL)中的悬浮液6小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水以分离有机层,并用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂,接着通过柱色谱(己烷:乙酸乙酯)纯化得到的残余物,从而得到2-乙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(942mg)。

[1300] 步骤2:在室温下,搅拌1-羟基苯并三唑一水合物(804mg)、4-氨基-3-氰基-苯甲酸(851mg)、N,N-二异丙基乙胺(1.4mL)和WSC盐酸盐(1.00g)在DMF(4.0mL)中的溶液30分钟。向混合物中加入4-溴二氢吡啶(829mg)在DMF(4.0mL)中的溶液,并在室温下,搅拌得到的混合物过夜。向反应混合物中加入水,并通过过滤收集得到的固体,从而得到2-氨基-5-(4-溴二氢吡啶-1-羰基)苕蒾(1.43g)。

[1301] 步骤3:将步骤1中得到的2-乙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(942mg)、步骤2中得到的2-氨基-5-(4-溴二氢吡啶-1-羰基)苕蒾(445mg)、二氯双(三苯基膦)钯(91.2mg)和2M的碳酸钠水溶液(2.0mL)在1,4-二噁烷(10mL)中的悬浮液回流3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水以分离有机层,并用饱和氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。将得到的残余物用乙酸乙酯和乙醚稀释。通过过滤收集得到的固体,从而得到2-氨基-5-(4-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-1-羰基)苕蒾(587mg)。

[1302] 步骤4:进行实施例1(步骤7)的方法,不同在于使用步骤3中得到的2-氨基-5-(4-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-1-羰基)苕蒾(350mg)代替实施例1(步骤7)中使用的4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺,从而得到(E)-4-氯-N-(2-氰基-4-(4-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-1-羰基)苯基)丁-2-烯酰胺(332mg)。

[1303] 步骤5:进行实施例1(步骤8)的方法,不同在于使用步骤4中得到的(E)-4-氯-N-

(2-氰基-4-(4-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-1-基)苯基)丁-2-烯酰胺(20.0mg)代替实施例1(步骤8)中使用的(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺,从而得到标题化合物(9.95mg)。

[1304] 实施例11

[1305] (E)-N-(6'-氯-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-氰基-4-(4-((1-(甲磺酰基)哌啶-4-基)氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺

[1306] 步骤1:将1-羟基苯并三唑一水合物(1.89g)、4-氨基-3-氰基-苯甲酸(1.00g)、三乙胺(1.7ml)和WSC盐酸盐(2.36g)加入到3-碘苯胺(2.03g)在DMF(30ml)中的溶液中。在室温下,进行反应过夜。将水加入到反应混合物中,并通过过滤收集所得固体,从而得到4-氨基-3-氰基-N-(3-碘苯基)苯甲酰胺(2.19g)。

[1307] 步骤2:将步骤1中得到的4-氨基-3-氰基-N-(3-碘苯基)苯甲酰胺(300mg)、(6-氯-2,3-二甲氧基苯基)硼酸(268mg)、四(三苯基膦)钯(47.7mg)和1M碳酸钠水溶液(4.1mL)在1,2-二甲氧基乙烷(4.1mL)中的悬浮液回流2小时。将乙酸乙酯和水加入到反应混合物中以分离有机层,并将有机层用饱和的氯化钠溶液洗涤。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并且在减压下蒸发溶剂,从而得到粗的4-氨基-N-(6'-氯-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-氰基苯甲酰胺(340mg)。

[1308] 步骤3:将(E)-4-氯丁-2-烯酸(151mg)、1-丙烷膦酸酐环状三聚体(1.7M的THF溶液,980μL)和N,N-二异丙基乙胺(580μL)加入到步骤2得到的粗的4-氨基-N-(6'-氯-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-氰基苯甲酰胺(340mg)在DMF(4.2ml)中的溶液中。在室温下,进行反应2小时。向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯)得到的残余物,从而得到(E)-N-(6'-氯-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基苯甲酰胺(180mg)。

[1309] 步骤4:将1-(甲磺酰基)哌啶-4-胺(13.0mg)、碳酸钾(10.0mg)和碘化钾(2.0mg)加入到步骤3中得到的(E)-N-(6'-氯-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基苯甲酰胺(15.0mg)在DMF(300μL)中的溶液中。在室温下,进行反应2小时。向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,在减压下蒸发溶剂。通过制备型反相HPLC(水:乙腈(0.1%甲酸))纯化残余物。将饱和碳酸氢钠水加入到含有标题化合物的纯化级分中,接着用乙酸乙酯萃取。用饱和的氯化钠溶液洗涤萃取物,并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,从而得到标题化合物(16.2mg)。

[1310] 实施例12

[1311] N-(3-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-(二乙基氨基)环己基)氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺

[1312] 步骤1:进行实施例1(步骤5至7)的方法,不同之处在于使用4-溴-5-氯-1-甲基-1H-吡唑(320mg)代替实施例1(步骤5)中使用的5-溴-2-乙基-1-甲基-6-(三氟乙基)-1H-苯并[d]咪唑,从而得到(E)-N-(3-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基苯甲酰胺(160mg)。

[1313] 步骤2:将反式-N,N-二乙基-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐(18.0mg)、碳酸钾(10.0mg)和碘化钾(2.0mg)加入到步骤1中得到的(E)-N-(3-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氟苯甲酰胺(15.0mg)在DMF(300 μ L)中的溶液中。在室温下,进行反应2小时。向反应混合物中加入水,并用氯仿进行萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并将溶剂在减压下蒸发。通过制备型反相HPLC(水:乙腈(0.1%甲酸))纯化残余物。将饱和的碳酸氢钠水加入到含有标题化合物的纯化级分中,接着用氯仿萃取。用饱和的氯化钠溶液洗涤萃取物,并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,从而得到标题化合物(2.68mg)。

[1314] 实施例13

[1315] N-(3-(6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-(二乙基氨基)环己基)氨基)丁-2-烯酰胺基)-3-氟苯甲酰胺

[1316] 步骤1:进行实施例1(步骤2至4)的方法,不同在于使用5-氯-N-甲基-2-硝基苯胺(100mg)代替实施例1(步骤2)中使用的N-甲基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺,并且使用1,1,1-三甲氧基乙烷(670 μ L)代替用实施例1(步骤4)中的1,1,1-三乙氧基丙烷,从而得到5-溴-6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(67.0mg)。

[1317] 步骤2:将步骤1中得到的5-溴-6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(218mg)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(276mg)、四(三苯基膦)钯(48.5mg)和2M的碳酸钠水溶液(1.4mL)在1,4-二噁烷(2.8mL)中的悬浮液回流过夜。将乙酸乙酯和水加入反应混合物中以分离有机层,并用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(氯仿:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到3-(6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯胺(234mg)。

[1318] 步骤3:将1-羟基苯并三唑一水合物(99.4mg)、4-氨基-3-氟苯甲酸(75.5mg)、三乙胺(140 μ L)和WSC盐酸盐(124mg)加入到步骤2中得到的3-(6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯胺(100mg)在DMF(1.6mL)中的溶液中。在室温下进行反应过夜。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(氯仿:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到4-氨基--N-(3-(6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-3-氟苯甲酰胺(90.0mg)。

[1319] 步骤4:进行实施例1(步骤7)的方法,不同之处在于使用步骤3中得到的4-氨基-N-(3-(6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)苯基)-3-氟苯甲酰胺(90.0mg)代替实施例1(步骤7)中使用的4-氨基-3-氟-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺,从而得到(E)-N-(3-(6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺(90.0mg)。

[1320] 步骤5:进行实施例12(步骤2)的方法,不同之处在于使用步骤4中得到的(E)-N-(3-(6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氟苯甲酰胺(15.0mg)代替实施例12(步骤2)中使用的(E)-N-(3-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氟苯甲酰胺,从而得到标题化合物(6.30mg)。

[1321] 实施例14

[1322] N-(3-(6-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-6-((E)-4-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺基)烟酰胺

[1323] 步骤1:进行实施例1(步骤7)的方法,不同在于使用6-氨基烟酸甲酯(2.00g)代替实施例1(步骤7)中使用的4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺,从而得到(E)-6-(4-氯丁-2-烯酰胺基)烟酸甲酯(3.35g)。

[1324] 步骤2:将(1r,4r)-4-氨基环己-1-醇(3.03g)、碳酸钾(5.45g)和碘化钾(436mg)加入到步骤1中得到的(E)-6-(4-氯丁-2-烯酰胺基)烟酸甲酯(3.35g)在乙腈(66mL)中的溶液中。在室温下进行反应19小时。向反应混合物中加入水,并通过过滤收集所得到的固体。用甲醇洗涤得到的固体,从而得到6-((E)-4-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺基)烟酸甲酯(2.35g)。

[1325] 步骤3:将1M的氢氧化钠水溶液(10mL)加入到步骤2中得到的6-((E)-4-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺基)烟酸甲酯(2.30g)在THF(46mL)中的溶液中。在室温下进行反应1小时,然后向反应混合物中加入1M的氯化氢水溶液(10mL)。在减压下蒸发溶剂,并用水稀释残余物。通过过滤收集得到的固体,从而得到6-((E)-4-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺基)烟酸(1.56g)。

[1326] 步骤4:将5-溴-6-氯-1H-苯并[d]咪唑(50.0mg)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(71.0mg)、四(三苯基膦)钯(12.5mg)和2M的碳酸钠水溶液(540μL)在1,4-二噁烷(1.1mL)中的悬浮液回流42小时。将乙酸乙酯和水加入反应混合物中以分离有机层,并用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(氯仿:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到3-(6-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯胺(37.0mg)。

[1327] 步骤5:将1-羟基苯并三唑一水合物(14.4mg)、步骤3中得到的6-((E)-4-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺基)烟酸(15.0mg)、三乙胺(13μL)和WSC盐酸盐(18.0mg)加入到步骤4中得到的3-(6-氯-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯胺(14.9mg)在DMF(470μL)中的溶液中。在室温下进行反应过夜。将水加入到反应混合物中,并通过过滤收集得到的固体。将残余物用DMSO稀释,然后通过制备型反相HPLC(水:乙腈(0.1%甲酸))纯化。将饱和的碳酸氢钠水加入到含有标题化合物的纯化级分中,接着用氯仿萃取。将萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤,并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,从而得到标题化合物(11.1mg)。

[1328] 实施例15

[1329] N-(3-(4-氯-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺

[1330] 步骤1:将甲胺(2M THF溶液,2.0mL)加入到1-氯-3-氟-2-硝基-5-(三氟甲基)苯(350mg)在THF(3.0mL)中的溶液中。在室温下搅拌1小时之后,在减压下浓缩反应混合物。通过柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯)纯化得到的残余物,从而获得3-氯-N-甲基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺(366mg)。

[1331] 步骤2:将N-溴代琥珀酰亚胺(281mg)加入到步骤1中得到的3-氯-N-甲基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺(366mg)在DMF(3.0mL)中的溶液中。在室温下搅拌该混合物40分钟之后,向反应混合物中加入另外的N-溴代琥珀酰亚胺(314mg)。在室温下搅拌该混合物2小时之后,向反应混合物中加入乙酸乙酯和水以分离有机层,并用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(己烷:乙酸乙酯)纯化得

到的残余物,从而得到4-溴-3-氯-N-甲基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺(469mg)。

[1332] 步骤3:进行实施例1(步骤3和4)的方法,不同在于使用步骤2中得到的4-溴-3-氯-N-甲基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺(670mg)代替实施例1(步骤3)中得到的4-溴-N-甲基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺,从而得到5-溴-4-氯-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(505mg)。

[1333] 步骤4:进行实施例1(步骤5至7)的方法,不同在于使用步骤3中得到的5-溴-4-氯-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(500mg)代替实施例1(步骤5)中得到的5-溴-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑,从而得到(E)-N-(3-(4-氯-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-(4-氯丁-2-烯酰氨基)-3-氰基苯甲酰胺(237mg)。

[1334] 步骤5:将(1r,4r)-4-甲氧基环己烷-1-胺盐酸盐(164mg)、碳酸钾(409mg)和碘化钾(197mg)加入到步骤4中得到的(E)-N-(3-(4-氯-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-(4-氯丁-2-烯酰氨基)-3-氰基苯甲酰胺(237mg)在DMF(3.0mL)中的溶液中。在室温下进行反应2小时。向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取,接着用饱和氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇)纯化,并用乙醚稀释残余物。通过过滤收集得到的固体,从而获得标题化合物(106mg)。

[1335] 实施例16

[1336] 3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)-N-(3-(6-甲基苯并[d]噻唑-5-基)苯基)苯甲酰胺

[1337] 步骤1:进行实施例1(步骤5至7)的方法,不同在于使用5-溴-6-甲基苯并[d]噻唑(297mg)代替实施例1(步骤5)中使用的5-溴-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑,从而得到(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰氨基)-3-氰基-N-(3-(6-甲基苯并[d]噻唑-5-基)苯基)苯甲酰胺(283mg)。

[1338] 步骤2:进行实施例1(步骤8)的方法,不同在于使用步骤1中得到的(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰氨基)-3-氰基-N-(3-(6-甲基苯并[d]噻唑-5-基)苯基)苯甲酰胺(15.0mg)代替实施例1(步骤8)中使用的(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰氨基)-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺,从而得到标题化合物(10.9mg)。

[1339] 实施例17

[1340] (E)-N-(3-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)-3-氰基-4-(4-((1-(甲磺酰基)哌啶-4-基)氨基)丁-2-烯酰氨基)苯甲酰胺

[1341] 步骤1:进行实施例1(步骤5至7)的方法,不同在于使用7-溴-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶(320mg)代替实施例1(步骤5)中使用的5-溴-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑,从而得到(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰氨基)-N-(3-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)-3-氰基苯甲酰胺(160mg)。

[1342] 步骤2:将1-(甲磺酰基)哌啶-4-胺(13.6mg)、碳酸钾(10.0mg)和碘化钾(2.0mg)加入步骤1中得到的(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰氨基)-N-(3-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)-3-氰基苯甲酰胺(15.0mg)在DMF(300μL)中的溶液中。在室温下进行反应2小时。向反应混合物中加入水,并用氯仿进行萃取,接着用饱和氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫

酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过制备型反相HPLC(水:乙腈(0.1%甲酸))纯化残余物。将饱和的碳酸氢钠水加入到含有标题化合物的纯化级分中,接着用氯仿萃取。用饱和的氯化钠溶液洗涤萃取物,并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,从而得到标题化合物(7.61mg)。

[1343] 实施例18

[1344] 3-氰基-N-(3-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4,5-二氟苯基)-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺

[1345] 步骤1:进行实施例1(步骤5至7)的方法,不同在于使用实施例4(步骤7)中得到的5-溴-1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(225mg)代替实施例1(步骤5)中使用的5-溴-2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑,并且使用(5-氨基-2,3-二氟苯基)硼酸(259mg)代替实施例1(步骤5)中使用的3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺,从而得到(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基-N-(3-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4,5-二氟苯基)苯甲酰胺(260mg)。

[1346] 步骤2:进行实施例1(步骤8)的方法,不同在于使用步骤1中得到的(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基-N-(3-(1,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4,5-二氟苯基)苯甲酰胺(15.0mg)代替实施例1(步骤8)中使用的(E)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺,从而得到标题化合物(5.63mg)。

[1347] 实施例19

[1348] N-(3-(6-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-3-氰基-4-((E)-4-(((1r,4r)-4-(二乙基氨基)环己基)氨基)丁-2-烯酰胺基)苯甲酰胺

[1349] 步骤1:将碘代甲烷(400μL)和碳酸钾(1.49g)加入到5-溴-6-氯-1H-苯并[d]咪唑(1.00g)在DMF(14mL)中的溶液中。在室温下搅拌30分钟之后,向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯进行萃取,然后用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂,从而得到5-溴-6-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑和6-溴-5-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑的粗混合物(1.03g)。

[1350] 步骤2:在90℃下,搅拌步骤1中得到的5-溴-6-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑和6-溴-5-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(1.03g)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1.38g)、四(三苯基膦)钯(242mg)和2M的碳酸钠水溶液(10mL)在1,4-二氧杂环己烷(21mL)中的粗混合物的悬浮液6小时。将乙酸乙酯和水加入反应混合物中以分离有机层,并用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(氯仿:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到3-(6-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯胺(280mg)和3-(5-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯胺(221mg)。

[1351] 步骤3:进行实施例1(步骤6和7)的方法,不同在于使用步骤2中得到的3-(6-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯胺(150mg)代替实施例1(步骤6)中使用的3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯胺,从而得到(E)-N-(3-(6-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基苯甲酰胺(185mg)。

[1352] 步骤4:进行实施例12(步骤2)的方法,不同之处在于使用步骤3中得到的(E)-N-(3-(6-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基苯甲酰

胺 (15.0mg) 代替实施例12 (步骤2) 中使用的 (E)-N-(3-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯基)-4-(4-氯丁-2-烯酰胺基)-3-氰基苯甲酰胺, 从而得到标题化合物 (5.46mg)。

[1353] 实施例44

[1354] (S,E)-N-(2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苯基)-3-(吡咯烷-2-基) 丙烯酰胺

[1355] 步骤1: 将三乙胺 (0.15mL) 加入到实施例6 (步骤3) 中得到的2-氨基-5-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苄腈 (100mg)、二乙基膦酰基乙酸 (0.11mL) 和丙基膦酸酐环状三聚体 (48%的THF溶液) 在DMF (0.41mL) 中的溶液中, 接着在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液。分离有机层, 接着用盐水洗涤。在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱 (乙酸乙酯: 乙醇) 纯化得到的残余物, 从而获得 (2-((2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苯基) 氨基)-2-氧代乙基) 膦酸二乙酯 (93mg)。

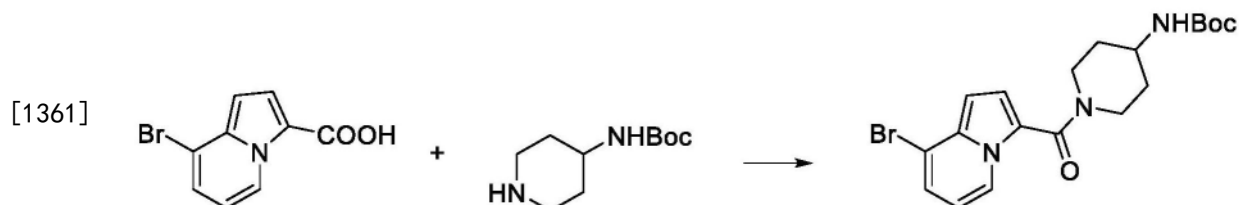
[1356] 步骤2: 在-78℃下, 将双(三甲基甲硅烷基) 酰胺锂 (1.0M的己烷溶液, 78μL) 加入到步骤1中得到的 (2-((2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苯基) 氨基)-2-氧代乙基) 膦酸二乙酯在THF (1.0mL) 中的溶液中, 接着搅拌2小时。然后, 加入 boc-L-脯氨酸醇 (28mg) 在THF (0.2mL) 中的溶液, 并在室温下搅拌混合物2小时。向溶液中加入乙酸乙酯和饱和的氯化铵水溶液。分离有机层, 并用饱和的氯化钠溶液洗涤, 接着经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 通过柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯) 纯化得到的残余物, 从而得到 (S,E)-2-(3-((2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苯基) 氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (46mg)。

[1357] 步骤3: 将三氟乙酸加入到步骤2中得到的 (S,E)-2-(3-((2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苯基) 氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (15mg) 在氯仿 (0.5mL) 中的溶液中, 接着搅拌3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液。分离有机层, 接着经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 并通过制备型反相HPLC (水: 乙腈 (0.1% 甲酸)) 纯化得到的残余物, 从而得到 (S,E)-N-(2-氰基-4-(8-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 吡啶-3-羰基) 苯基)-3-(吡咯烷-2-基) 丙烯酰胺 (10mg)。

[1358] 实施例48

[1359] (2E)-N-{1-[8-(1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基) 吡啶-3-羰基] 哌啶-4-基}-4-[[反式-4-甲氧基环己基] 氨基] 丁-2-烯酰胺

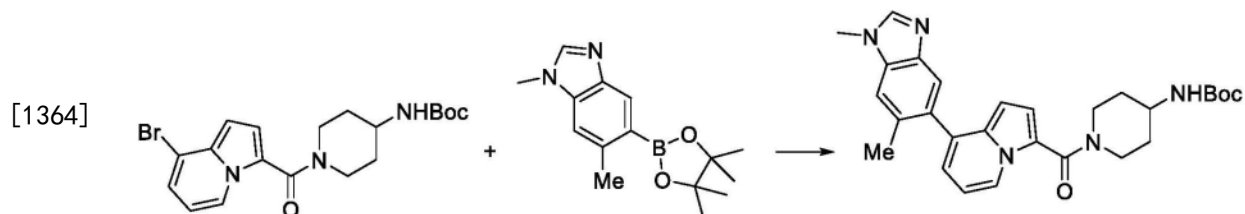
[1360] N-[1-(8-溴吡啶-3-羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸叔丁酯



[1362] 将三乙胺 (0.151mL, 1.08mmol) 加入到8-溴吡啶-3-羧酸 (130mg, 0.542mmol) 和丙基膦酸酐溶液 (在EtOAc中50wt%, 0.387mL, 0.650mmol) 在DCM (2.00mL) 中的溶液中, 并在RT下搅拌15分钟。加入4-(N-Boc-氨基) 哌啶 (109mg, 0.542mmol), 继续搅拌4小时。用EtOAc

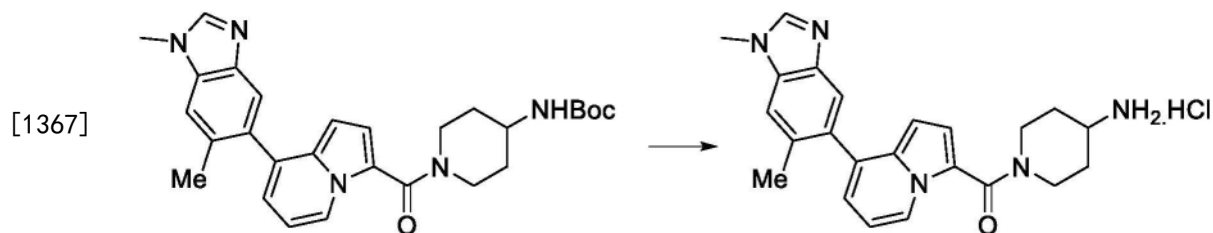
稀释反应物,并依次用饱和的 NaHCO_3 (2x) 水溶液、1M HCl (2x) 水溶液和盐水洗涤,接着干燥(MgSO_4)并蒸发。通过硅胶上的柱色谱(梯度洗脱,10-60%, EtOAc /汽油)纯化残余物,得到标题化合物。 $\text{MS}: [\text{M}+\text{H}]^+ = 422$ 。

[1363] N-{1-[8-(1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯



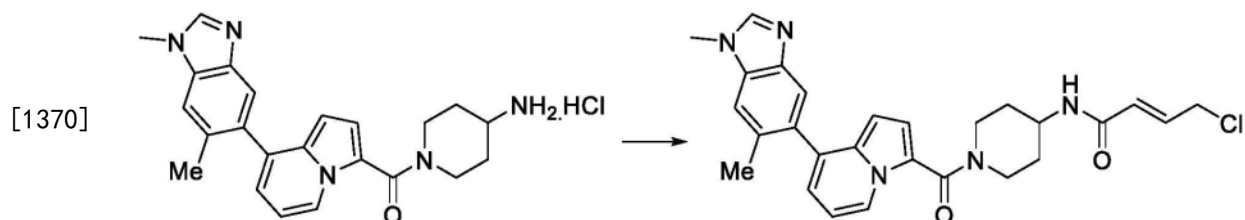
[1365] 将N-[1-(8-溴吡啶-3-羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(116mg, 0.275mmol)、1,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑(97mg, 0.357mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (20mg, 0.0275mmol) 和 K_2CO_3 (114mg, 0.824mmol) 在1,4-二噁烷(4.00mL)和 H_2O (1.00mL) 中的溶液抽真空,并回填 N_2 (3x), 然后加热至 80°C 保持2h。在冷却之后,将反应通过相分离器过滤,用 EtOAc 冲洗,并蒸发滤液。通过硅胶上的柱色谱纯化(梯度洗脱,10-100%, EtOAc 汽油)纯化残余物,得到标题化合物。 $\text{MS}: [\text{M}+\text{H}]^+ = 488$ 。

[1366] 1-[8-(1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-胺盐酸盐



[1368] 将 HCl 溶液(在 Et_2O 中2M, 2.00mL, 4.00mmol)加入到N-{1-[8-(1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(84mg, 0.172mmol)在 Et_2O (2.00mL) 和 MeOH (2.00mL) 中的溶液中,并在RT搅拌过夜。将反应物蒸发,并在真空中干燥,得到标题化合物。 $\text{MS}: [\text{M}+\text{H}]^+ = 388$ 。

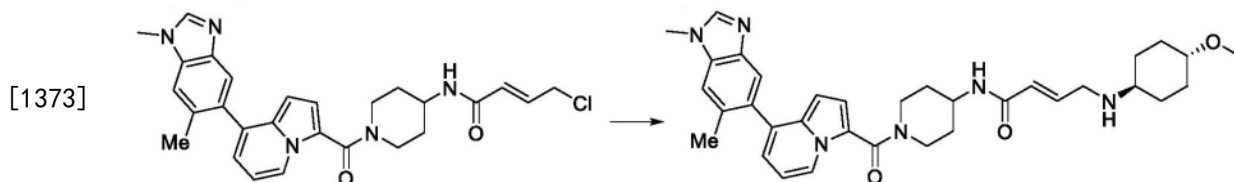
[1369] (2E)-4-氯-N-{1-[8-(1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-基}丁-2-烯酰胺



[1371] 将三乙胺(0.0921mL, 0.660mmol)加入到1-[8-(1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-胺盐酸盐(70mg, 0.165mmol)、4-氯巴豆酸(30mg, 0.248mmol)和丙基膦酰肼溶液(在 EtOAc 中50wt%, 0.197mL, 0.330mmol)在DMF (2.00mL) 中的溶液,并在RT下搅拌2h。再加入三乙胺(0.921mL, 6.61mmol)、4-氯巴豆酸(199mg, 1.65mmol)和丙基膦酰肼溶液(在 EtOAc 中50wt%, 0.983mL, 1.65mmol),继续搅拌2小时。用 EtOAc 稀释反应物,并依

次用饱和的 NaHCO_3 水溶液、 H_2O (2x) 和盐水洗涤,然后干燥(MgSO_4)并蒸发。通过硅胶上的柱色谱(梯度洗脱,0-10%, MeOH/EtOAc)纯化残余物,得到标题化合物。 $\text{MS: [M+H]}^+ = 490$ 。

[1372] (2E)-N-{1-[8-(1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)吲哚啉-3-羰基]哌啶-4-基}-4-[[反式-4-甲氧基环己基]氨基]丁-2-烯酰胺

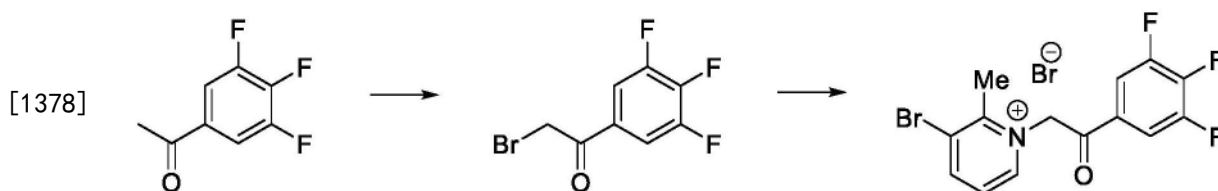


[1374] 在RT下,搅拌(2E)-4-氯-N-{1-[8-(1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)吲哚啉-3-羰基]哌啶-4-基}丁-2-烯酰胺(36mg,0.0735mmol)、反式-4-甲氧基环己胺盐酸盐(30mg,0.184mmol)、KI(37mg,0.220mmol)和 K_2CO_3 (71mg,0.514mmol)在DMF(2.00mL)中的溶液2小时,然后加热至 60°C 过夜。在冷却之后,用EtOAc稀释反应,并依次用饱和的 NaHCO_3 水溶液、 H_2O 和盐水(2x)洗涤,然后干燥(MgSO_4)并蒸发。通过NH硅胶上的柱色谱(梯度洗脱,0-10%, MeOH/EtOAc)纯化残余物,得到标题化合物。

[1375] 实施例49

[1376] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺

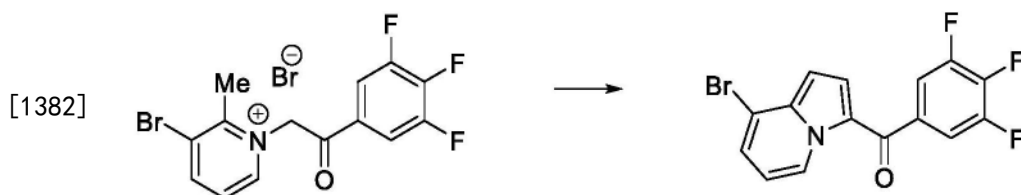
[1377] 3-溴-2-甲基-1-[2-氧代-2-(3,4,5-三氟苯基)乙基]吡啶-1-鎓溴化物



[1379] 将 CuBr_2 (4.23g,19.0mmol)加入到3',4',5'-三氟苯乙酮(1.50g,8.61mmol)在EtOAc(22.0mL)中的溶液中,并将反应加热至 70°C 过夜。在冷却之后,通过硅藻土过滤反应物,并将滤液依次用饱和的 NaHCO_3 水溶液(3x)和盐水洗涤,然后干燥(MgSO_4)并蒸发,得到中间体2-溴-1-(3,4,5-三氟苯基)乙-1-酮。

[1380] 将3-溴-2-甲基吡啶(1.64mL,14.2mmol)加入到2-溴-1-(3,4,5-三氟苯基)乙-1-酮(1.80g,7.11mmol)在THF(10.0mL)中的溶液中,并将反应加热至 80°C 持续4小时。加入另外的3-溴-2-甲基吡啶(0.820mL,7.11mmol),继续加热过夜。在冷却之后,加入庚烷(15mL),通过过滤收集得到的沉淀,用另外的庚烷进行洗涤,并在真空中干燥,得到标题化合物。 $\text{MS: [M]}^+ = 344$ 。

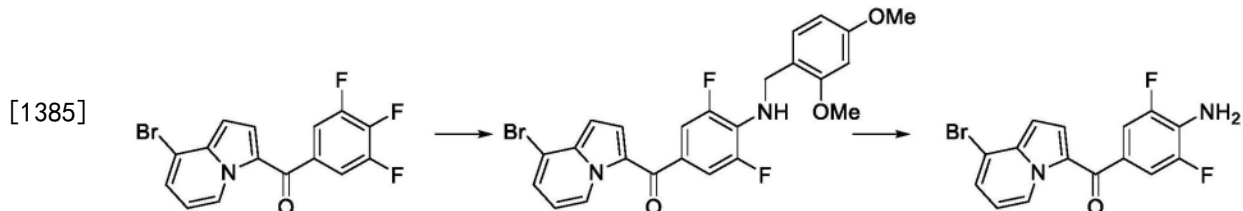
[1381] 8-溴-3-(3,4,5-三氟苯甲酰基)吲哚啉



[1383] 将DMF(4.08mL,52.7mmol)和硫酸二甲酯(4.99mL,52.7mmol)的混合物加热至 80°C 持续2小时。在冷却之后,将该溶液加入到3-溴-2-甲基-1-[2-氧代-2-(3,4,5-三氟苯基)乙

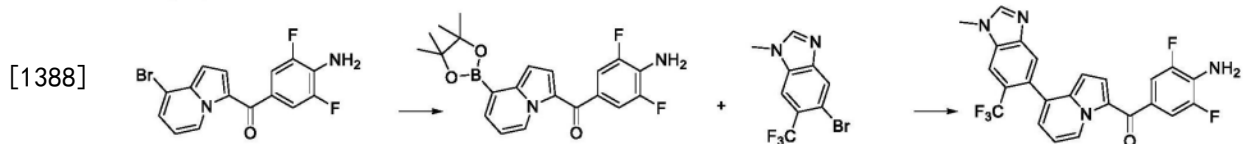
基]吡啶-1-鎓溴化物(2.80g, 6.59mmol)在DMF(10mL)中的单独溶液中,在RT下搅拌反应30分钟。加入N,N-二异丙基乙胺(9.18mL, 52.7mmol),并将得到的悬浮液静置30分钟。加入H₂O(~50mL),再静置30分钟后,通过过滤收集沉淀,再用水洗涤,并将固体在真空中干燥。将该固体从煮沸的EtOAc(~25mL)中重结晶,得到标题化合物。MS: [M+H]⁺=354。

[1384] 4-(8-溴吡啶-3-羰基)-2,6-二氟苯胺



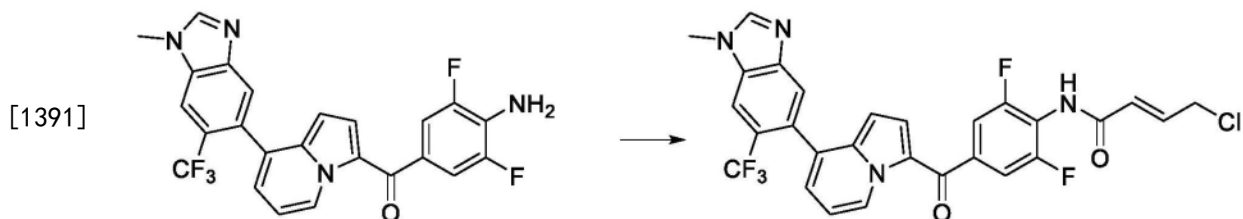
[1386] 将2,4-二甲氧基苄胺(0.636mL, 4.24mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.984mL, 5.65mmol)加入到8-溴-3-(3,4,5-三氟苯甲酰基)吡啶(1.00g, 2.82mmol)在NMP(14.0mL)中的溶液中,并将反应物加热至120℃过夜。再加入2,4-二甲氧基苄胺(0.212mL, 1.41mmol),并继续加热6小时。在冷却之后,用EtOAc稀释反应物,并依次用饱和NH₄Cl(2x)水溶液、H₂O(2x)和盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄)并蒸发。用TFA(5.00mL)和苯甲醚(0.500mL)处理残余物,并在RT下搅拌1h。蒸发反应物,将残余物悬浮在EtOAc(~200mL)中,并用饱和的NaHCO₃(2x)和盐水,然后通过相分离器并蒸发。将残余物用庚烷(4x)研磨,然后在EtOAc(~10mL)中搅拌回流30分钟。在冷却之后,收集得到的固体,得到标题化合物。MS: [M+H]⁺=351。

[1387] 2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯胺



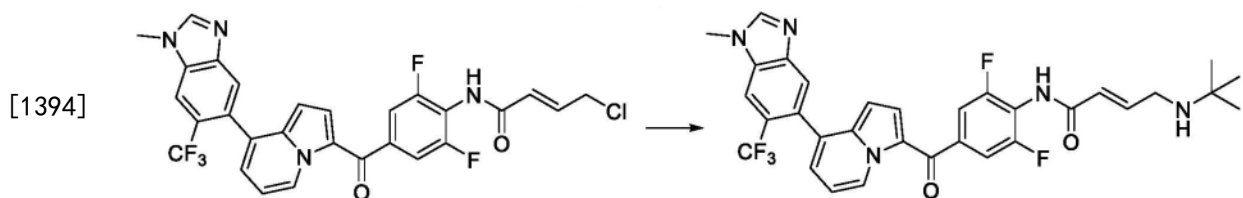
[1389] 将4-(8-溴吡啶-3-羰基)-2,6-二氟苯胺(200mg, 0.570mmol)、双(频哪醇合)二硼(289mg, 1.14mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(63mg, 0.0854mmol)和乙酸钾(168mg, 1.71mmol)在1,4-二噁烷(6.00mL)中的溶液抽真空,并回填N₂(3x),之后加热至90℃持续1.5小时。在冷却之后,加入5-溴-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑(199mg, 0.712mmol),另外的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(42mg, 0.0570mmol),K₂CO₃(236mg, 1.71mmol)和H₂O(1.50mL),将反应抽真空,并回填N₂(3x),之后加热至90℃持续1小时。在冷却之后,将反应物通过硅藻土过滤,用EtOAc洗涤,并蒸发滤液。通过NH硅胶上的柱色谱(梯度洗脱,0-90%,EtOAc/汽油)纯化残余物,得到标题化合物。MS: [M+H]⁺=471。

[1390] (2E)-4-氯-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺



[1392] 将三乙胺 (0.400mL, 2.87mmol) 加入到 2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡咯-3-羰基}苯胺 (135mg, 0.287mmol)、4-氯巴豆酸 (138mg, 1.15mmol) 和丙基膦酸酐溶液 (50wt%, 在 EtOAc 中, 0.854mL, 1.43mmol) 在 DMF (3.00mL) 中的溶液中, 并在 RT 下搅拌过夜。加入 H₂O 和饱和的 NaHCO₃, 并用 EtOAc (3x) 萃取悬浮液, 然后依次用 H₂O、盐水 (2x) 洗涤合并的有机物, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发。通过硅胶上的柱色谱 (梯度洗脱, 50-100%, EtOAc/汽油) 纯化残余物, 得到标题化合物。MS: [M+H]⁺ = 573。

[1393] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡咯-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺

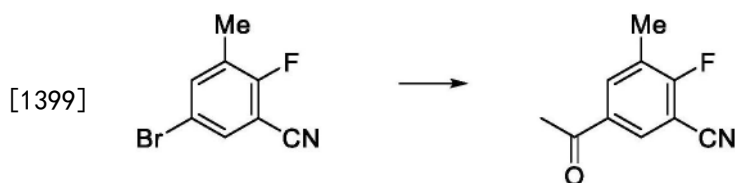


[1395] 将 (2E)-4-氯-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡咯-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺 (100mg, 0.175mmol)、叔丁胺 (0.046mL, 0.436mmol)、KI (87mg, 0.524mmol) 和 K₂CO₃ (169mg, 1.22mmol) 在 DMF (2.00mL) 中的溶液加热至 45℃ 持续 2 小时。再加入叔丁胺 (0.023mL, 0.218mmol), 继续加热另外 2 小时。在冷却之后, 加入 H₂O 和饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 EtOAc (3x) 萃取悬浮液, 然后将合并的有机物用盐水洗涤 (2x), 干燥 (MgSO₄) 并蒸发。通过 NH 硅胶上的柱色谱 (梯度洗脱, 0-5%, MeOH/EtOAc) 纯化残余物, 得到标题化合物。

[1396] 实施例 50

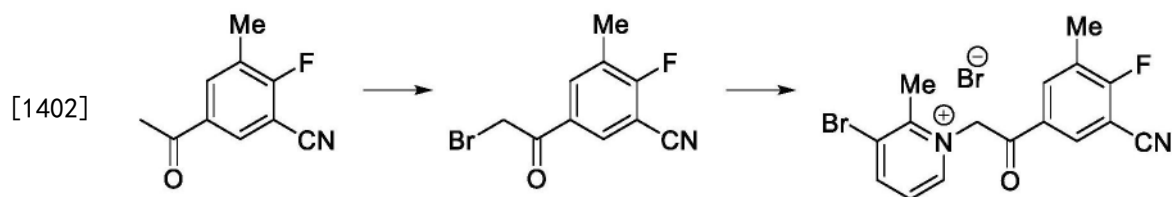
[1397] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2-氰基-6-甲基-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡咯-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺

[1398] 5-乙酰基-2-氟-3-甲基苄腈



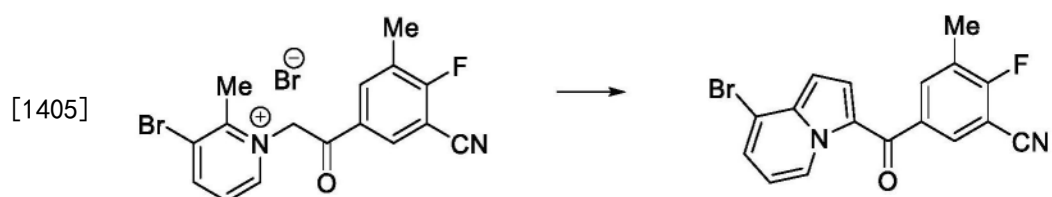
[1400] 将 5-溴-2-氟-3-甲基苄腈 (2.10g, 9.81mmol)、乙酸钼 (II) (66.1mg, 0.294mmol) 和 1,3-双(二苯基膦基)丙烷 (243mg, 0.589mmol) 在 1-丁基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸盐 (13.0mL) 中的溶液抽真空, 并回填 N₂ (3x)。加入丁基乙烯基醚 (6.35mL, 49.1mmol) 和三乙胺 (1.64mL, 11.8mmol), 并将反应加热至 115℃ 过夜。在冷却之后, 加入 2M HCl 水溶液 (5mL), 并在 RT 下继续搅拌 30min。用 DCM (3x) 萃取反应物, 干燥 (MgSO₄) 合并的有机物并蒸发。通过硅胶上的柱色谱 (梯度洗脱, 0-30%, EtOAc/汽油) 纯化残余物, 得到标题化合物。

[1401] 3-溴-1-[2-(3-氰基-4-氟-5-甲基苯基)-2-氧代乙基]-2-甲基吡啶-1-鎓溴化物



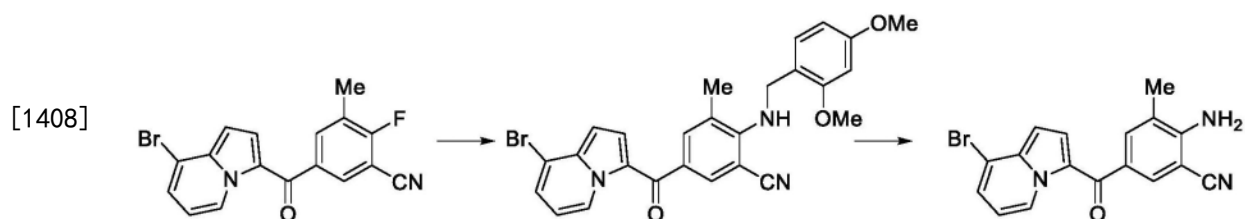
[1403] 以类似于3-溴-2-甲基-1-[2-氧代-2-(3,4,5-三氟苯基)乙基]吡啶-1-鎓溴化物的方式制备,不同在于使用5-乙酰基-2-氟-3-甲基苄腈(1.10g,6.21mmol),得到标题化合物。MS: $[M]^+ = 347$ 。

[1404] 5-(8-溴吲哚啉-3-羰基)-2-氟-3-甲基苄腈



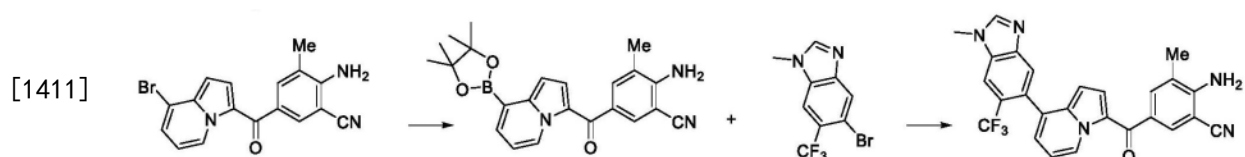
[1406] 以类似于8-溴-3-(3,4,5-三氟苯甲酰基)吲哚啉的方式制备,不同在于使用3-溴-1-[2-(3-氰基-4-氟-5-甲基苯基)-2-氧代乙基]-2-甲基吡啶-1-鎓溴化物(2.00g,4.67mmol),并通过从热EtOH重结晶纯化,得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 357$ 。

[1407] 2-氨基-5-(8-溴吲哚啉-3-羰基)-3-甲基苄腈



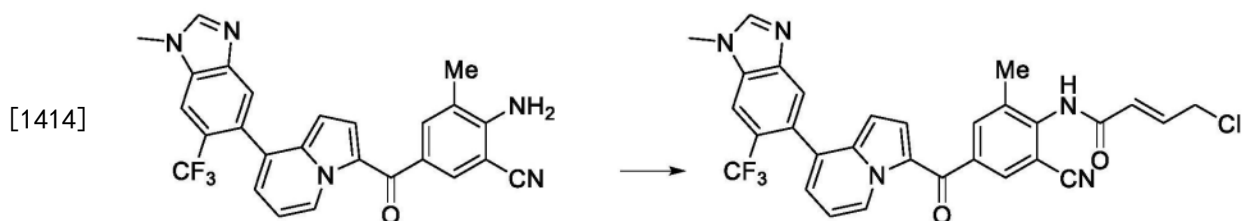
[1409] 以类似于4-(8-溴吲哚啉-3-羰基)-2,6-二氟苯胺的方式制备,不同在于使用5-(8-溴吲哚啉-3-羰基)-2-氟-3-甲基苄腈(930mg,2.60mmol),并通过使用庚烷从热EtOAc沉淀进行纯化,得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 354$ 。

[1410] 2-氨基-3-甲基-5-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苄腈



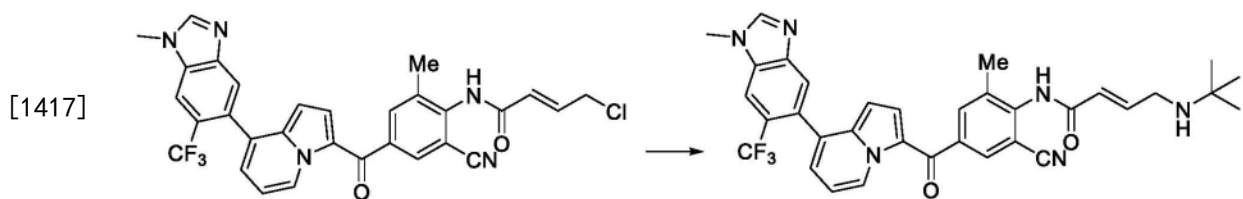
[1412] 以类似于2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苯胺的方式制备,不同在于使用2-氨基-5-(8-溴吲哚啉-3-羰基)-3-甲基苄腈(200mg,0.565mmol),得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 474$ 。

[1413] (2E)-4-氯-N-(2-氰基-6-甲基-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺



[1415] 以类似于(2E)-4-氯-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺的方式制备,不同在于使用2-氨基-3-甲基-5-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苄腈(75mg, 0.158mmol),得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 576$ 。

[1416] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2-氰基-6-甲基-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺

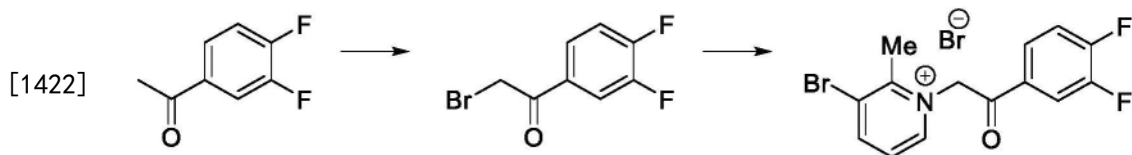


[1418] 以类似于(2E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺的方式制备,不同在于使用(2E)-4-氯-N-(2-氰基-6-甲基-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺(50mg, 0.0868mmol),得到标题化合物。

[1419] 实施例51

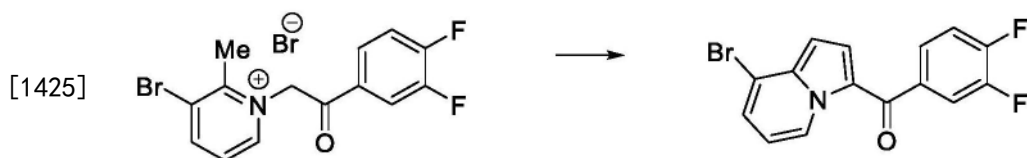
[1420] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2-氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺

[1421] 3-溴-1-[2-(3,4-二氟苯基)-2-氧代乙基]-2-甲基吡啶-1-鎓溴化物



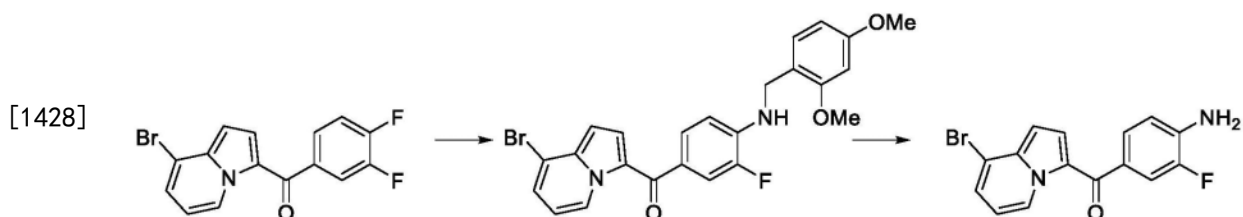
[1423] 以类似于3-溴-2-甲基-1-[2-氧代-2-(3,4,5-三氟苯基)乙基]吡啶-1-鎓溴化物的方式制备,不同在于使用3',4'-甲基苄腈二氟苯乙酮(1.10g, 7.05mmol),得到标题化合物。MS: $[M]^+ = 326$ 。

[1424] 8-溴-3-(3,4-二氟苯甲酰基)吡啶



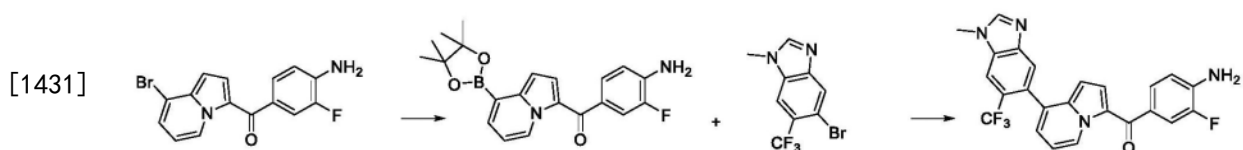
[1426] 以类似于8-溴-3-(3,4,5-三氟苯甲酰基)吡啶的方式制备,不同之处在于使用3-溴-1-[2-(3,4-二氟苯基)-2-氧代乙基]-2-甲基吡啶-1-鎓溴化物(2.15g, 5.28mmol),并通过使用庚烷从热EtOAc中沉淀进行纯化,得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 336$ 。

[1427] 4-(8-溴吡啶-3-羰基)-2-氟苯胺



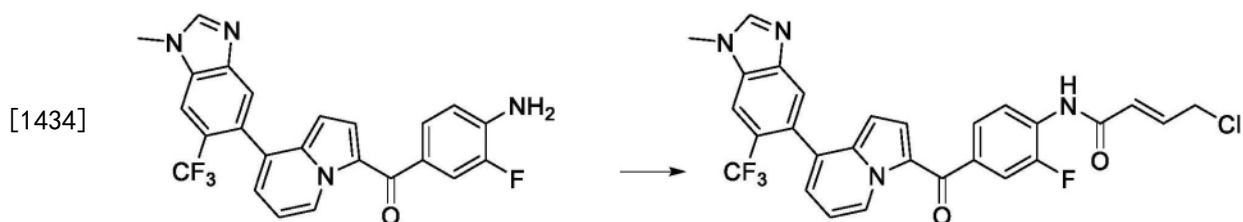
[1429] 以类似于4-(8-溴吲哚啉-3-羰基)-2,6-二氟苯胺的方式制备,不同在于使用8-溴-3-(3,4-二氟苯甲酰基)吲哚啉(870mg,2.59mmol),并通过用甲苯研磨进行纯化,得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 333$ 。

[1430] 2-氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苯胺



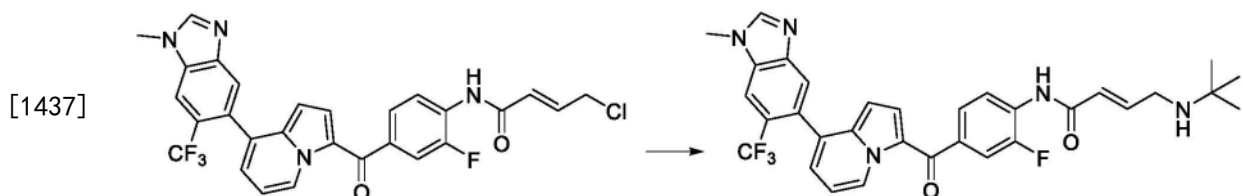
[1432] 以类似于2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苯胺的方式制备,不同在于使用4-(8-溴吲哚啉-3-羰基)-2-氟苯胺(150mg,0.450mmol),得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 453$ 。

[1433] (2E)-4-氯-N-(2-氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺



[1435] 以类似于(2E)-4-氯-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺的方式制备,不同在于使用2-氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苯胺(80mg,0.177mmol),得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 555$ 。

[1436] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2-氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺

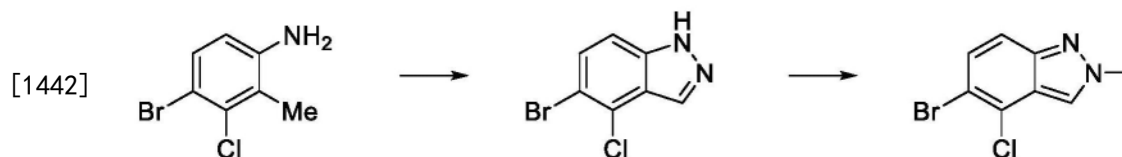


[1438] 以类似于(2E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺的方式制备,不同在于使用(2E)-4-氯-N-(2-氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吲哚啉-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺(88mg,0.159mmol),得到标题化合物。

[1439] 实施例52

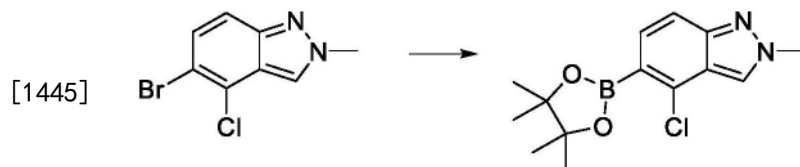
[1440] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-{4-[8-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]-2-氰基苯基}丁-2-烯酰胺

[1441] 5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吡唑



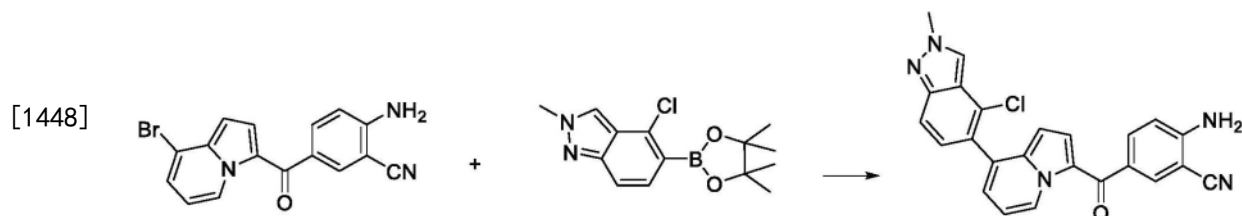
[1443] 将亚硝酸钠(58.6g, 0.85mol)在水(98ml)中的溶液加入4-溴-3-氯-2-甲基苯胺(150g, 0.68mol)在乙酸(3L)中的冰浴冷却的溶液中,同时机械搅拌,并在环境温度,使该混合物老化1小时。蒸发大部分溶剂,将残余物悬浮于水(500mL)中,并过滤,用水(250mL×4)、汽油(250mL×4)洗涤,在40℃真空干燥,得到5-溴-4-氯-1H-吡唑(130g), ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 13.61 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.53 (1H, dd)。将固体三甲基氧鎢四氟硼酸盐(258, 1.74mol)加入5-溴-4-氯-1H-吡唑(367g, 1.59mol)在EtOAc(1.9L)中的冰浴冷却的溶液中,在环境温度下,将得到的混合物搅拌4小时。将反应混合物用汽油(1.9L)稀释,老化10分钟,然后过滤,用汽油(400mL×2)洗涤。将滤饼与饱和的碳酸氢钠溶液、EtOAc(2L)组合,并且使各相分离。将有机相用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩,得到标题化合物(236g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 8.53 (1H, s), 7.56 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 4.20 (3H, s)。

[1444] 4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2H-吡唑



[1446] 将5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吡唑(5.0g, 20.50mmol)、双(频哪醇合)二硼(6.25g, 24.60mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.750g, 1.02mmol)和乙酸钾(6.04g, 61.50mmol)在1,4-二噁烷(103mL)中浆液化,并加热至95-100℃持续18小时。将反应冷却至RT,过滤,并用EtOAc洗涤。将滤液在真空中浓缩,将残余物溶于甲苯中,加入汽油直至出现沉淀。在真空抽吸下过滤悬浮液,并在真空中浓缩滤液,得到标题化合物(11.8g), MS: [M+H]⁺=293。

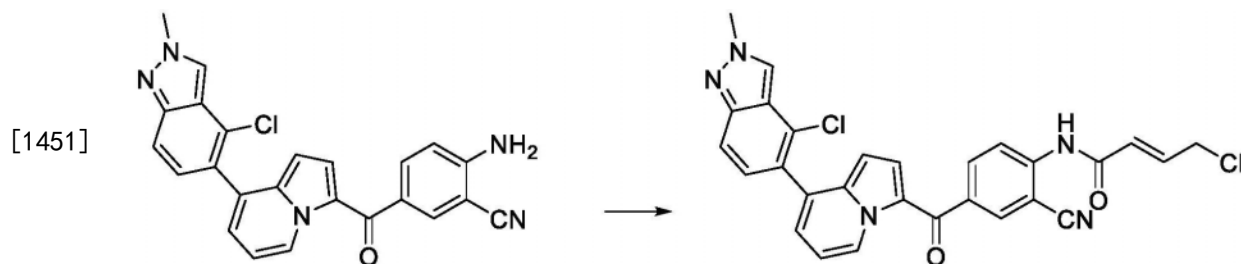
[1447] 2-氨基-5-[8-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]苄腈



[1449] 以类似于N-{1-[8-(1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯的方式制备,不同在于使用2-氨基-5-(8-溴吡啶-3-羰基)苄腈(125mg, 0.367mmol)和4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2H-吡唑(161mg, 0.551mmol),并通过NH硅胶上的柱色谱(梯度洗脱, 10-100%, EtOAc/汽油)

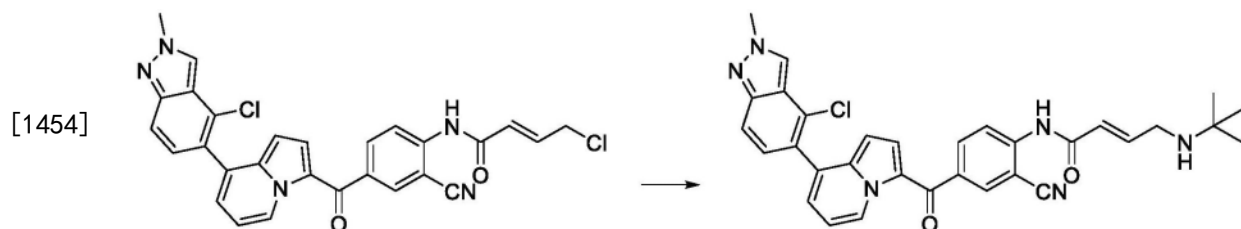
纯化,得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 426$ 。

[1450] (2E)-4-氯-N-{4-[8-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]-2-氰基苯基}丁-2-烯酰胺



[1452] 以类似于(2E)-4-氯-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺的方式制备,不同在于使用2-氨基-5-[8-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]苄腈(125mg,0.294mmol),并通过硅胶上的柱色谱(梯度洗脱,10-75%,EtOAc/汽油)纯化,得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 528$ 。

[1453] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-{4-[8-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]-2-氰基苯基}丁-2-烯酰胺

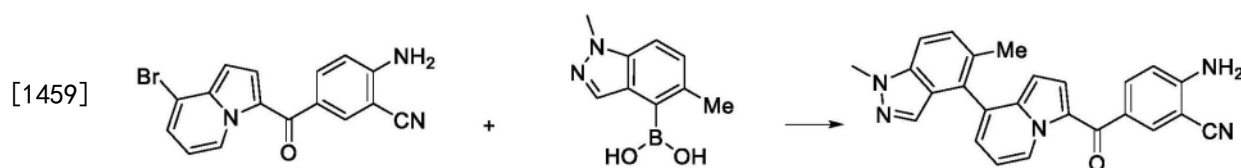


[1455] 以类似于(2E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺的方式制备,不同在于使用(2E)-4-氯-N-{4-[8-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]-2-氰基苯基}丁-2-烯酰胺(115mg,0.218mmol),并通过制备型HPLC(甲酸方法)纯化,得到标题化合物。

[1456] 实施例53

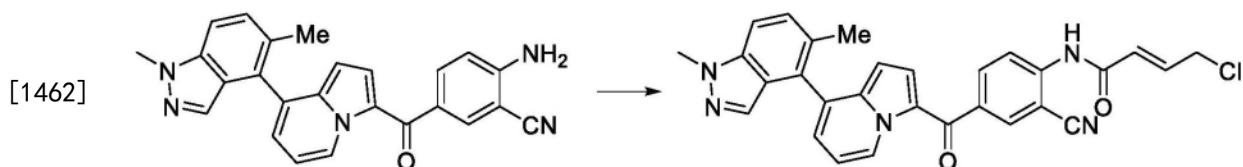
[1457] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-{2-氰基-4-[8-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-羰基]苯基}丁-2-烯酰胺

[1458] 2-氨基-5-[8-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-羰基]苄腈



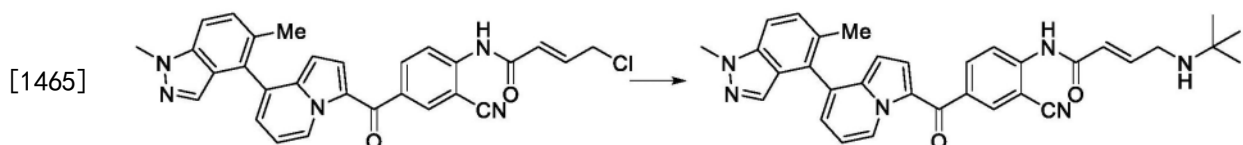
[1460] 以类似于N-{1-[8-(1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯的方式制备,不同在于使用2-氨基-5-(8-溴吡啶-3-羰基)苄腈(125mg,0.367mmol)和(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸(105mg,0.551mmol),并通过NH硅胶上的柱色谱(梯度洗脱,10-60%,EtOAc/汽油)纯化,得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 406$ 。

[1461] (2E)-4-氯-N-{2-氰基-4-[8-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-羰基]苯基}丁-2-烯酰胺



[1463] 以类似于(2E)-4-氯-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺的方式制备,不同在于使用2-氨基-5-[8-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-羰基]苄腈(130mg,0.321mmol),并通过硅胶上的柱色谱(梯度洗脱,10-60%,EtOAc/汽油)纯化,得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 508$ 。

[1464] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-{2-氰基-4-[8-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-羰基]苯基}丁-2-烯酰胺

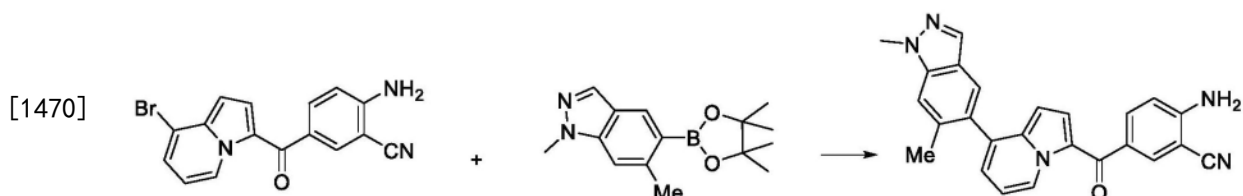


[1466] 以类似于(2E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基)丁-2-烯酰胺的方式制备,不同在于使用(2E)-4-氯-N-{2-氰基-4-[8-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-羰基]苯基}丁-2-烯酰胺(110mg,0.217mmol),并通过制备型HPLC(甲酸方法)纯化,得到标题化合物。

[1467] 实施例54

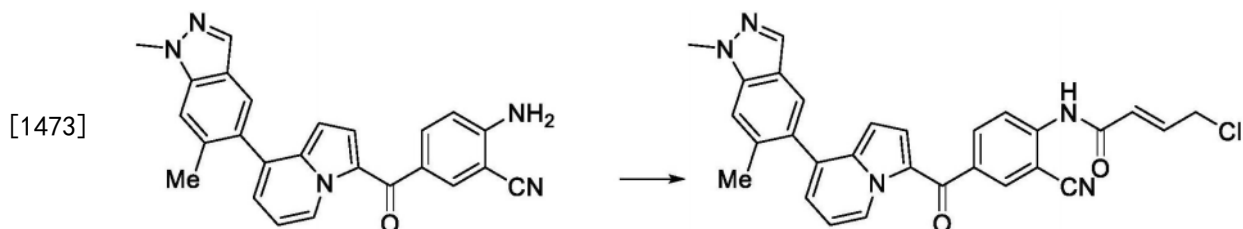
[1468] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-{2-氰基-4-[8-(1,6-二甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]苯基}丁-2-烯酰胺

[1469] 2-氨基-5-[8-(1,6-二甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]苄腈



[1471] 以类似于N-{1-[8-(1,6-二甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)吡啶-3-羰基]吡啶-1,6-基}氨基甲酸叔丁酯的方式制备,不同在于使用2-氨基-5-(8-溴吡啶-3-羰基)苄腈(100mg,0.294mmol)和1,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(120mg,0.441mmol),并通过NH硅胶上的柱色谱(梯度洗脱,10-60%,EtOAc/汽油)纯化,得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 406$ 。

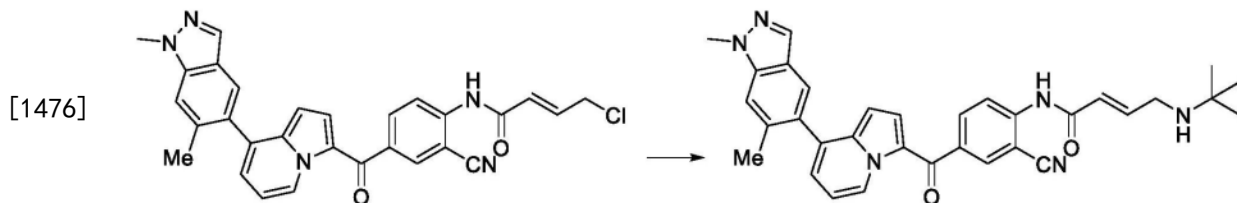
[1472] (2E)-4-氯-N-{2-氰基-4-[8-(1,6-二甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]苯基}丁-2-烯酰胺



[1474] 以类似于(2E)-4-氯-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二

唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基}丁-2-烯酰胺的方式制备,不同在于使用2-氨基-5-[8-(1,6-二甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]苄腈(105mg,0.259mmol),并通过硅胶上柱色谱(梯度洗脱,10-75%,EtOAc/汽油)纯化,得到标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 508$ 。

[1475] (2E)-4-(叔丁基氨基)-N-{2-氰基-4-[8-(1,6-二甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]苯基}丁-2-烯酰胺



[1477] 以类似于(2E)-4-(叔丁基氨基)-N-(2,6-二氟-4-{8-[1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]吡啶-3-羰基}苯基}丁-2-烯酰胺的方式制备,不同在于使用(2E)-4-氯-N-{2-氰基-4-[8-(1,6-二甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-羰基]苯基}丁-2-烯酰胺(115mg,0.226mmol),并通过制备型HPLC(甲酸方法)纯化,得到标题化合物。

[1478] 实施例62和63

[1479] (E)-N-(2-氰基-4-(8-(4,6-二氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺

[1480] 步骤1:将甲胺(约7%的THF溶液,33mL)加入到1,3,5-三氯-2-硝基-苯(3.00g)中,在30℃搅拌反应混合物17小时,接着在减压下蒸发溶剂。将残余物用乙酸乙酯稀释,并用水和饱和氯化钠溶液洗涤,接着经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。向残余物中加入二异丙醚(30mL),并在室温下搅拌悬浮液15分钟。过滤出不溶性物质,接着在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱(乙酸乙酯:己烷)纯化残余物,得到粗的3,5-二氯-N-甲基-2-硝基-苯胺(1.05g)。

[1481] 步骤2:在室温下,搅拌步骤1中得到的粗的3,5-二氯-N-甲基-2-硝基-苯胺(1.05g)和N-溴代琥珀酰亚胺(930mg)在DMF(20mL)中的溶液15分钟。将混合物用乙酸乙酯稀释,并用乙酸乙酯萃取,用水和饱和的氯化钠溶液洗涤,接着经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗的4-溴-3,5-二氯-N-甲基-2-硝基-苯胺(1.63g)。

[1482] 步骤3:在70℃下,搅拌步骤2中得到的粗的4-溴-3,5-二氯-N-甲基-2-硝基-苯胺(1.63g)、铁粉(1.33g)和2M的氯化铵溶液(5mL)在甲醇(10mL)和THF(10mL)中的溶液3小时。过滤出不溶性物质,接着在减压下蒸发溶剂。将残余物用乙酸乙酯稀释,用水和饱和氯化钠溶液洗涤,接着经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,得到粗的4-溴-3,5-二氯-N¹-甲基-苯-1,2-二胺(1.32g)。

[1483] 步骤4:将浓盐酸(51.5μL)加入到步骤3中得到的粗的4-溴-3,5-二氯-N¹-甲基-苯-1,2-二胺(1.28g)在原甲酸三乙酯(13mL)中的溶液中,接着在室温下搅拌15分钟。向反应混合物中加入5M的氢氧化钠溶液(128μL)、水和乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取水层,并用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层,接着经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂。

[1484] 将残余物用乙酸乙酯/庚烷=6/1的混合物悬浮,并在室温下搅拌该悬浮液1小时。收集沉淀物,接着干燥,从而得到5-溴-4,6-二氯-1-甲基-苯并咪唑(0.80g)。在减压下蒸发滤液,将残余物悬浮在二异丙醚(5mL)中。在室温下,搅拌悬浮液30分钟,收集沉淀物,接着干燥,从而得到5-溴-4,6-二氯-1-甲基-苯并咪唑(0.45g)。

[1485] 步骤5:使用微波辐射,将2-氨基-5-(8-溴吡啶-3-羰基)苄腈(200mg)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的复合物(48mg)、双(频哪醇合)二硼(224mg)和乙酸钾(150mg)在二噁烷(3.3mL)中的悬浮液加热至100℃持续3小时。在将反应混合物冷却至室温之后,向其中加入乙酸乙酯和水。通过硅藻土垫过滤出不溶性物质,分离有机层,用饱和的氯化钠溶液洗涤,接着经过硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,从而得到粗的2-氨基-5-[8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-羰基]苄腈(332mg)。

[1486] 步骤6:使用微波辐射,在110℃下,搅拌步骤5中得到的2-氨基-5-[8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-羰基]苄腈(50mg)、步骤4中得到的5-溴-4,6-二氯-1-甲基-苯并咪唑(36.0mg)、二氯双(三苯基膦)钯(9.0mg)和2M碳酸钠水溶液(130μL)在DMF(0.5mL)中的悬浮液80分钟。加入步骤5中得到的2-氨基-5-[8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-羰基]苄腈(110mg)和DMF(1mL),并使用微波辐射,在110℃下搅拌反应混合物4小时40分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水,通过硅藻土垫过滤出不溶性物质,并用乙酸乙酯萃取混合物。用水和饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经 Na_2SO_4 干燥。通过柱色谱(氯仿:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到2-氨基-5-[8-(4,6-二氯-1-甲基-苯并咪唑-5-基)吡啶-3-羰基]苄腈(24.9mg)。

[1487] 步骤7:进行实施例1(步骤7和8)的方法,不同在于使用步骤6中得到的2-氨基-5-[8-(4,6-二氯-1-甲基-苯并咪唑-5-基)吡啶-3-羰基]苄腈(24.9mg)代替实施例1(步骤7)中得到的4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-乙基-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺,从而得到(E)-N-(2-氰基-4-(8-(4,6-二氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺(8.4mg)。

[1488] 步骤8:将步骤7中得到的(E)-N-(2-氰基-4-(8-(4,6-二氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺(5.3mg)溶于EtOH中,并通过制备型HPLC(CHIRALPAK IC)纯化,得到(E)-N-(2-氰基-4-(8-(4,6-二氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺(实施例62,1.92mg,单一异构体,首先洗脱的异构体)和(E)-N-(2-氰基-4-(8-(4,6-二氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-3-羰基)苯基)-4-(((1r,4r)-4-甲氧基环己基)氨基)丁-2-烯酰胺(实施例63,1.95mg,单个异构体,再次洗脱的异构体)。

[1489] 比较例1

[1490] N-(3-溴苯基)-6-((E)-4-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)烟酰胺

[1491] 将3-溴苯胺(10.7mg)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(5.0mg)、1-丙烷膦酸酐环状三聚体(1.7M THF溶液,90μL)和N,N-二异丙基乙胺(40μL)加入到实施例14(步骤3)中得到的6-((E)-4-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)丁-2-烯酰氨基)烟酸(10.0mg)在DMF(300μL)中的溶液中。在室温下,进行反应10小时。向反应混合物中加入水,用二氯甲烷萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过制备型反相HPLC(水:乙腈(0.1%甲酸))纯化残余物。将饱和的碳酸氢钠水加入到含有标题化合物的纯化级分中,接着用氯仿萃取。用饱和的氯化钠溶液洗涤萃取物,并经硫酸钠干燥。在减压

下蒸发溶剂,从而得到标题化合物(2.51mg)。

[1492] 比较例2

[1493] 4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺

[1494] 步骤1:将2-甲氧基乙酸(1.80g)、HATU(8.63g)和N,N-二异丙基乙胺(7.9mL)加入到在实施例1(步骤3)中得到的4-溴-N1-甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(4.89g)在DMF(61mL)中的溶液中。在室温下进行反应2小时。将水加入到反应混合物中,并通过过滤收集得到的固体,从而得到粗的N-(5-溴-2-(甲基氨基)-4-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基乙酰胺(4.01g)。

[1495] 步骤2:在室温下,搅拌步骤1中得到的粗的N-(5-溴-2-(甲基氨基)-4-(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基乙酰胺(4.01g)在乙酸(39mL)中的溶液2小时。将反应混合物在减压下浓缩,然后将饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,用乙酸乙酯进行萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂,从而得到粗的5-溴-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(3.10g)。

[1496] 步骤3:在80℃下,搅拌步骤2中得到的粗的5-溴-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(3.10g)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(3.35g)、二氯双(三苯基膦)钯(413mg)和1M的碳酸钠水溶液(29mL)在1,2-二甲氧基乙烷(59mL)中的悬浮液3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水以分离有机层,用饱和氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的有机层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂,接着通过柱色谱(氯仿:甲醇)纯化得到的残余物,从而得到3-(2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯胺(2.99g)。

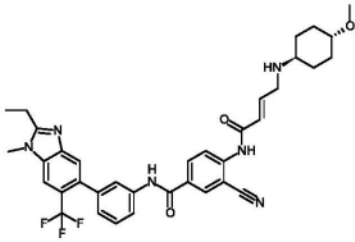
[1497] 步骤4:将1-羟基苯并三唑一水合物(887mg)、4-氨基-3-氰基-苯甲酸(851mg)、三乙胺(910μL)和WSC盐酸盐(1.26g)加入步骤3中得到的3-(2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯胺(1.47g)在DMF(44mL)中的溶液中。在室温下进行反应过夜。向反应混合物中加入水,并通过过滤收集得到的固体,从而得到4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺(2.05g)。

[1498] 步骤5:在0℃下,将丙烯酰氯(1M的乙腈溶液,94μL)加入到步骤4中得到的4-氨基-3-氰基-N-(3-(2-(甲氧基甲基)-1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)苯甲酰胺(30.0mg)和N,N-二异丙基乙胺(21μL)在THF(1.0mL)中的溶液中。在室温下搅拌1小时之后,将丙烯酰氯(1M乙腈溶液,280μL)加入到反应混合物中。向混合物中加入饱和的碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取,接着用饱和的氯化钠溶液洗涤有机层。将洗涤的层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸发溶剂。通过制备型反相HPLC(水:乙腈(0.1%甲酸))纯化残余物,从而得到标题化合物(6.32mg)。

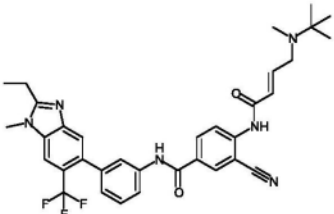
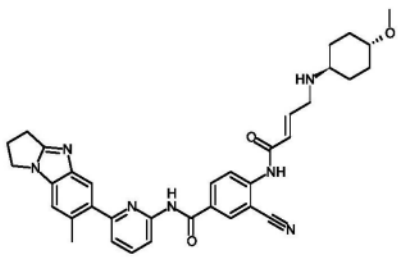
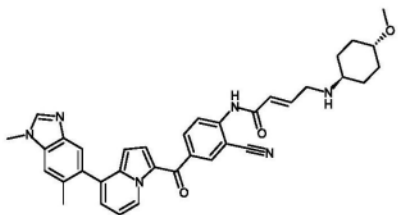
[1499] 还制备和纯化了实施例20至43、45至47、55至61和64至83的化合物。以下是实施例1至83和比较例1至2的化合物的清单。

[1500] 表1

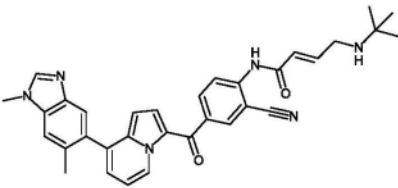
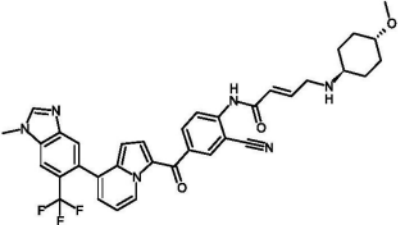
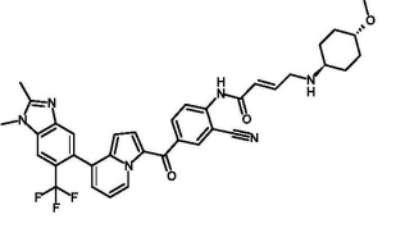
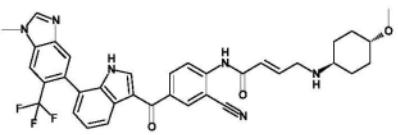
[1501]

实施例	结构	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
1		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79-7.88 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.94 (dt, J=15.4, 5.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.96 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.40 (br s, 1H), 1.85-2.00 (m, 4H), 1.35 (t,	659

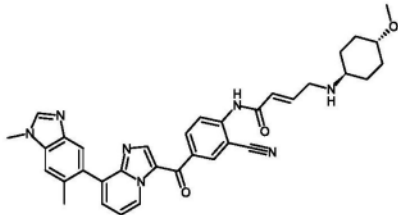
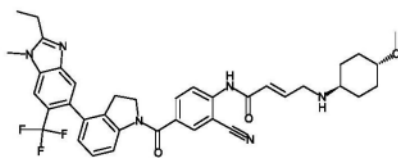
[1502]

		J=7.5 Hz, 3H), 1.04-1.19 (m, 4H)。	
2		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.48 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80-7.88 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.88 (dt, J=15.3, 5.3 Hz, 1H), 6.43 (br d, J=15.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 2.91-3.01 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H)。	617
3		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.96 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.83-7.97 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (dd, J=7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=15.4, 5.0 Hz, 1H), 6.39-6.45 (m, 1H), 4.12 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 3H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 2H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H), 1.84-2.03 (m, 5H), 1.00-1.17 (m, 4H)。	604
4		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 9.86-9.91 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.41 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 6.95 (dt, J=15.4, 4.9 Hz, 1H), 6.40-6.46 (m, 1H), 6.14 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (dd, J=4.7, 1.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.87-1.99 (m, 5H), 1.01-1.15 (m, 4H)。	601

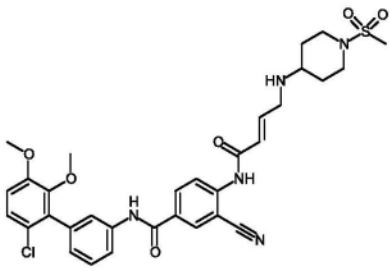
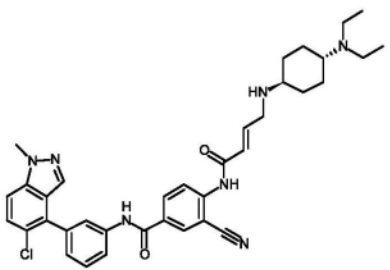
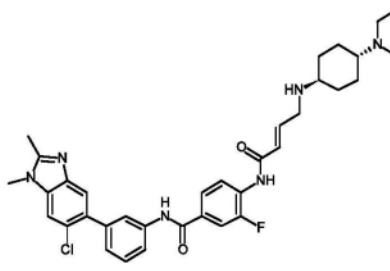
[1503]

5		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (br s, 1H), 9.86-9.91 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 6.95-7.04 (m, 1H), 6.46 (br d, J=15.6 Hz, 1H), 6.14 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.34-3.48 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.67 (br s, 1H), 1.08 (br s, 9H)。	545
6		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 9.86-9.93 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 6.95 (dt, J=15.4, 5.0 Hz, 1H), 6.43 (br d, J=15.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.05-3.13 (m, 1H), 2.40 (br s, 1H), 1.86-2.02 (m, 5H), 1.01-1.17 (m, 4H)。	655
7		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 9.85-9.93 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 6.95 (dt, J=15.3, 4.8 Hz, 1H), 6.43 (br d, J=15.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.04-3.14 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (br s, 1H), 1.83-1.99 (m, 5H), 1.00-1.16 (m, 4H)。	669
8		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.79 (br s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.09	655

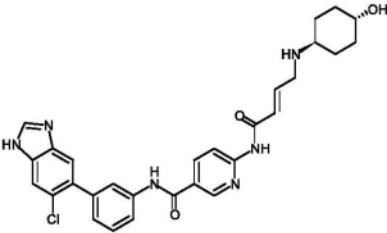
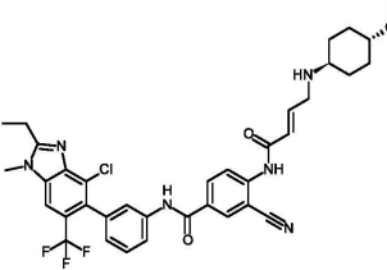
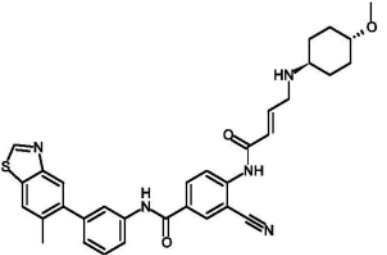
[1504]

		(dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=15.4, 4.9 Hz, 1H), 6.43 (br d, J=15.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.37-3.44 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.04-3.14 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 4H), 0.99-1.15 (m, 4H)。	
9		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.52 (s, 1H), 9.68 (dd, J=6.9, 1.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.16-8.21 (m, 2H), 7.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.96 (dt, J=15.4, 5.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J=15.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.02-3.16 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.88-2.01 (m, 5H), 1.02-1.16 (m, 4H)。	602
10		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.42 (s, 1H), 8.01-8.20 (m, 3H), 7.93 (dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24-7.33 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 6.40 (br d, J=15.5 Hz, 1H), 4.01 (br t, J=8.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.05-3.14 (m, 1H), 2.84-2.98 (m, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 1H), 1.78-2.02 (m, 5H), 1.35 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.02-1.17 (m, 4H)。	685

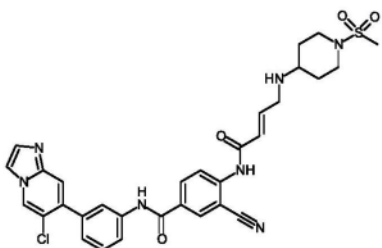
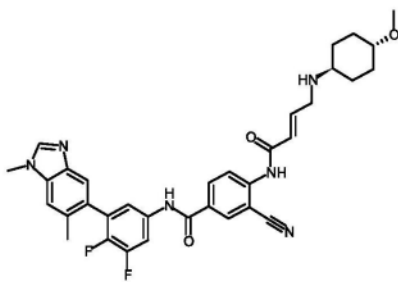
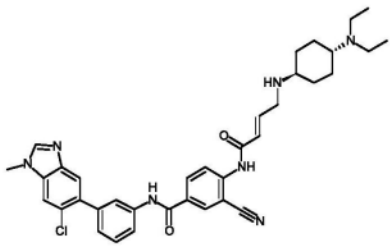
[1505]

11		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.46 (br s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.34-8.39 (m, 1H), 8.17 (dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.75 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.87-6.97 (m, 2H), 6.38 (br d, J=15.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 4H), 2.71-2.83 (m, 5H), 2.47-2.56 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.24-1.37 (m, 2H)。	652
12		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.42-10.51 (m, 2H), 8.36-8.42 (m, 1H), 8.16-8.23 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.23 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.81-6.96 (m, 1H), 6.29-6.46 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.38-3.57 (m, 4H), 2.48-2.65 (m, 3H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.65-1.81 (m, 2H), 1.10-1.37 (m, 6H), 0.91-1.09 (m, 6H)。	638
13		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.30 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.26 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.82-7.90 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.84-6.93 (m, 1H), 6.52 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40-3.43 (m, 4H), 2.58-2.64 (m, 3H), 2.55-2.56 (m, 3H), 2.39-2.47 (m, 2H), 1.97 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 1.77 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 1.23-1.36 (m, 2H), 1.05-1.12 (m, 2H), 1.01 (br t, J=7.0 Hz, 6H)。	645

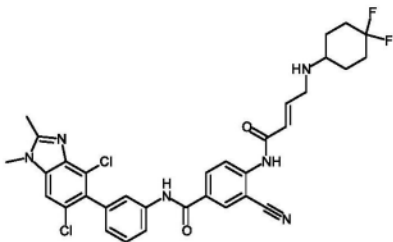
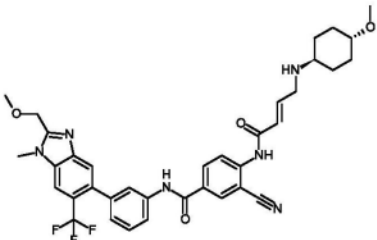
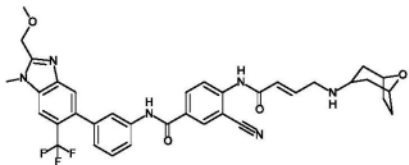
[1506]

14		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.55-12.82 (m, 1H), 10.93 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.91-8.94 (m, 1H), 8.29-8.36 (m, 4H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.46 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.87-6.95 (m, 1H), 6.46 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.31-2.36 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 4H), 1.09-1.19 (m, 2H), 0.99-1.08 (m, 2H)。	545
15		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.39-10.52 (m, 2H), 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.91-7.01 (m, 2H), 6.37-6.45 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 3H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.99 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.81-2.01 (m, 5H), 1.37 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.04-1.14 (m, 4H)。	693
16		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.48 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82-7.91 (m, 4H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.95 (dt, J=15.4, 5.0 Hz, 1H), 6.38-6.45 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.05-3.14 (m, 1H), 2.38-2.42 (m, 4H), 1.85-2.02 (m, 5H), 1.06-1.16 (m, 4H)。	580

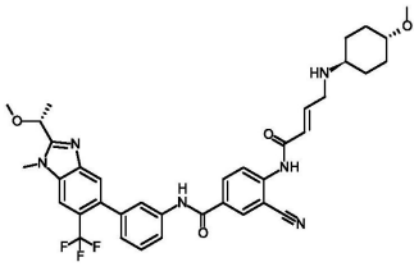
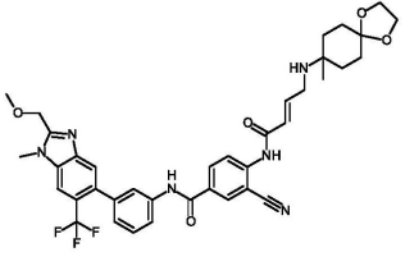
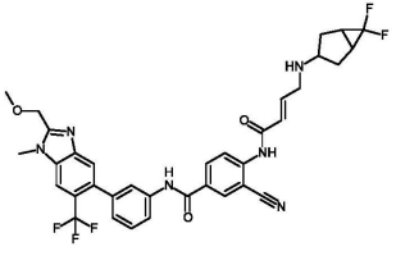
[1507]

17		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.41-10.52 (m, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.22 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.91 (dt, J=15.3, 5.0 Hz, 1H), 6.38 (br d, J=15.4 Hz, 1H), 3.45-3.50 (m, 4H), 2.71-2.81 (m, 5H), 2.48-2.58 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 2H)。	632
18		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.57 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (ddd, J=12.7, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H), 6.95 (dt, J=15.4, 5.0 Hz, 1H), 6.38-6.45 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 3H), 1.86-2.02 (m, 5H), 1.06-1.18 (m, 4H)。	613
19		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.49 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 1H), 6.39-6.45 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41-3.43 (m, 4H), 2.45-2.49 (m, 3H), 2.31-2.36 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.20-1.31 (m, 3H), 1.00-1.10 (m, 2H), 0.95-1.00 (m, 6H)。	638

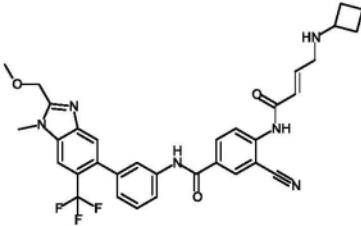
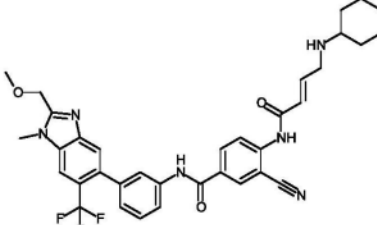
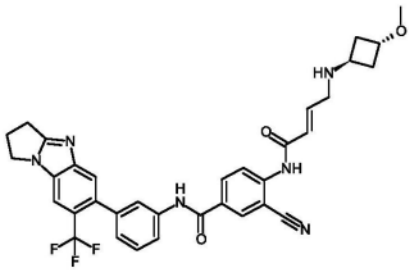
[1508]

20		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.49 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.84-7.88 (m, 3H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.49 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (dt, J=15.4, 5.0 Hz, 1H), 6.41-6.46 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.39-3.43 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.98-2.09 (m, 2H), 1.84 (br d, J=11.1 Hz, 3H), 1.42 (br d, J=9.5 Hz, 2H)。	651
21		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.48 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81-7.91 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=15.4, 4.9 Hz, 1H), 6.38-6.46 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.36-3.41 (m, 7H), 3.23 (s, 3H), 3.05-3.13 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 4H), 1.01-1.19 (m, 4H)。	675
22		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.49 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.97 (dt, J=15.5, 5.3 Hz, 1H), 6.34-6.41 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.19-4.24 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.36-3.37 (m, 5H), 2.88 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 2.19-2.24 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.53-1.59 (m, 2H)。	673

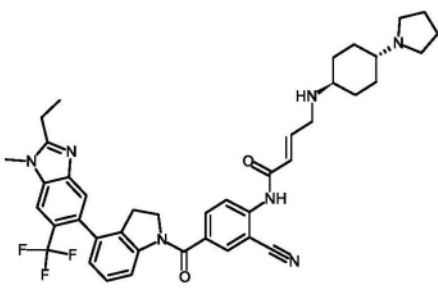
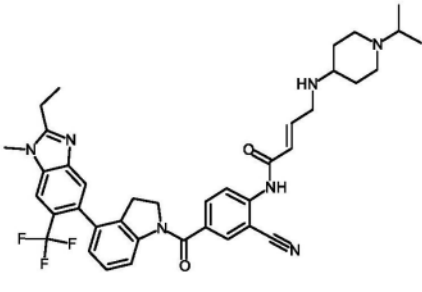
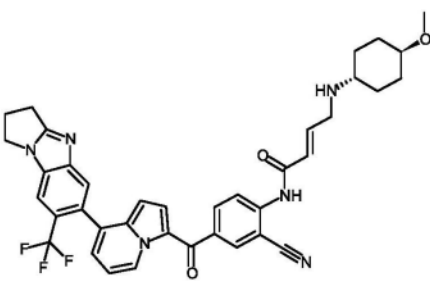
[1509]

23		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81-7.88 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=15.4, 5.0 Hz, 1H), 6.38-6.45 (m, 1H), 4.89-4.96 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.38-3.40 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 1.82-2.01 (m, 5H), 1.60 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.00-1.18 (m, 4H)。	689
24		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.48 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81-7.88 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.00 (dt, J=15.4, 4.9 Hz, 1H), 6.41-6.49 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.32 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 3H), 1.37-1.50 (m, 4H), 1.04 (s, 3H)。	717
25		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.49 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81-7.88 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.92 (dt, J=15.4, 5.0 Hz, 1H), 6.38-6.44 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.28-3.32 (m, 2H), 3.02 (br s, 1H), 2.14-2.21 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H)。	679

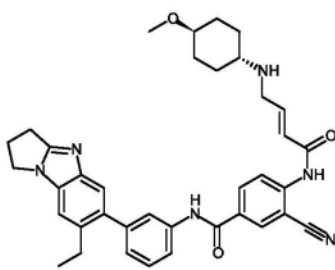
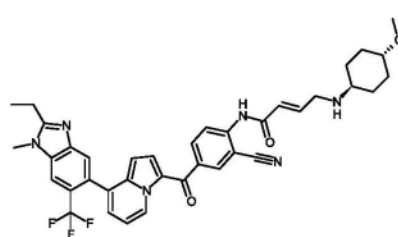
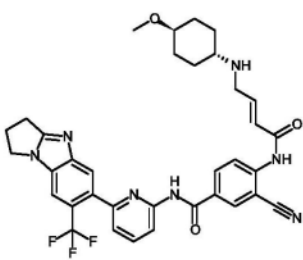
[1510]

26		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.48 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.22 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81-7.89 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.10 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.92 (dt, J=15.4, 5.1 Hz, 1H), 6.38-6.45 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.36-3.38 (m, 5H), 3.29-3.31 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 2H), 1.51-1.75 (m, 4H)。	617
27		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.48 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80-7.89 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.96 (dt, J=15.4, 5.0 Hz, 1H), 6.39-6.46 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.36-3.36 (m, 5H), 3.27-3.31 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.10-1.29 (m, 4H), 0.99-1.10 (m, 2H)。	645
28		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.49 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79-7.89 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 (dt, J=15.4, 5.1 Hz, 1H), 6.38-6.44 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 4H), 3.11-3.15 (m, 3H), 3.01-3.08 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 2H), 1.92-2.10 (m, 4H)。	629

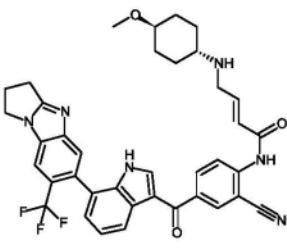
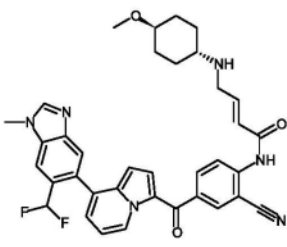
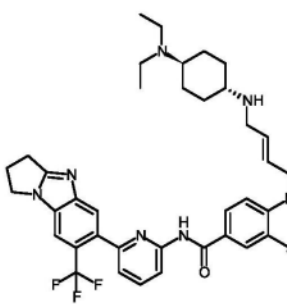
[1511]

29		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.42 (br s, 1H), 8.01-8.20 (m, 3H), 7.87-7.98 (m, 1H), 7.72-7.86 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17-7.37 (m, 1H), 6.89-7.00 (m, 2H), 6.32-6.44 (m, 1H), 4.01 (br t, J=8.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.47 (m, 2H), 2.84-3.00 (m, 3H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 4H), 1.97-2.12 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 4H), 1.41-1.56 (m, 3H), 1.35 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.95-1.21 (m, 3H)。	724
30		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.42 (s, 1H), 8.02-8.20 (m, 3H), 7.93 (dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 6.37-6.44 (m, 1H), 4.01 (br t, J=8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 2.84-2.99 (m, 3H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.34-2.40 (m, 1H), 1.99-2.14 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.15-1.27 (m, 3H), 0.91-0.99 (m, 6H)。	698
31		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (1H, s), 9.89 (1H, t, J=4.0 Hz), 8.17 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.13 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J=8.5, 1.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.63 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.27-7.26 (2H, m), 6.95 (1H, dt, J=15.4, 4.3 Hz), 6.43 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.07 (1H, d, J=4.3 Hz), 4.28 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.40 (2H, s), 3.22 (3H, s), 3.11-3.04 (3H, m), 2.74-2.68 (2H, m), 2.40 (1H, br s), 1.99-1.89 (5H, m), 1.18-1.04 (4H, m)。	681

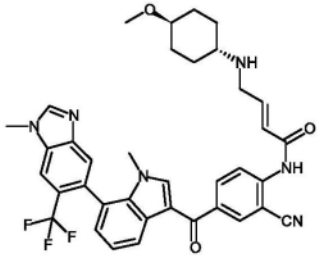
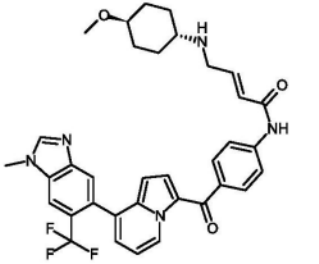
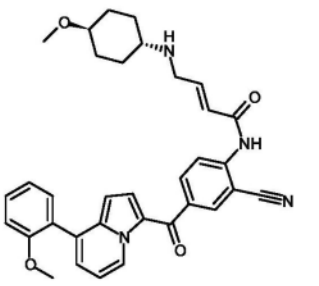
[1512]

32		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (1H, s), 10.39 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81-7.78 (1H, m), 7.77 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.08 (1H, dt, J = 7.8, 1.3 Hz), 6.95 (1H, dt, J = 15.4, 4.9 Hz), 6.41 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.13 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.39 (2H, d, J = 4.8 Hz), 3.23 (3H, s), 3.13-3.04 (1H, m), 2.96 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.72-2.63 (4H, m), 2.43-2.35 (1H, m), 1.99-1.88 (4H, m), 1.18-1.01 (8H, m).	617
33		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 9.86-9.92 (m, 1H), 8.13-8.19 (m, 2H), 8.04-8.11 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 6.95 (dt, J = 15.4, 4.8 Hz, 1H), 6.39-6.48 (m, 1H), 6.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.35-3.52 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.04-3.17 (m, 1H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36-2.45 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 5H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.00-1.17 (m, 4H).	683
34		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.03 (1H, s), 10.45 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, s), 7.94 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.94 (1H, dt, J = 15.4, 4.8 Hz), 6.41 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.39 (2H, s), 3.22 (3H, s), 3.12-3.02 (3H, m), 2.73-2.66 (2H, m), 2.42-2.35 (1H, m), 2.00-1.86 (4H, m), 1.17-1.01 (4H, m).	658

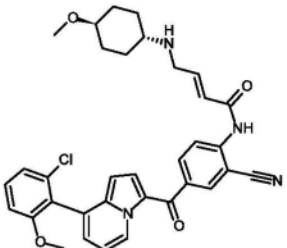
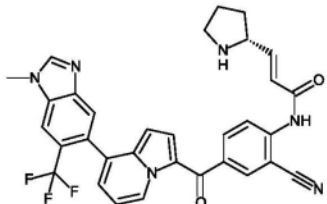
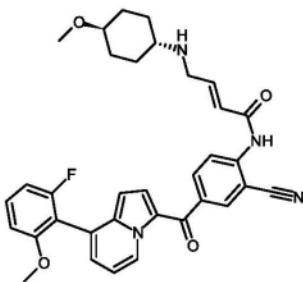
[1513]

35		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.77 (1H, s), 10.45 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.11-8.07 (2H, m), 7.90-7.86 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.95 (1H, dt, J = 15.3, 4.9 Hz), 6.43 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.28 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.40 (2H, s), 3.23 (3H, s), 3.12-3.03 (3H, m), 2.75-2.67 (2H, m), 2.40 (1H, s), 2.00-1.86 (5H, m), 1.24-1.01 (4H, m).	681
36		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.48 (s, 1H), 9.90 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06-8.08 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 6.95 (dt, J = 15.5, 5.0, Hz, 1H), 6.80 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.40 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (brs, 1H), 2.40 (brs, 1H), 1.89-1.99 (m, 4H), 1.04-1.18 (m, 4H).	637
37		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.03 (1H, s), 10.45 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.04 (1H, s), 7.94 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.94 (1H, dt, J = 15.4, 4.9 Hz), 6.41 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.25 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.39 (2H, d, J = 3.8 Hz), 3.05 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.74-2.65 (3H, m), 2.49-2.40 (5H, m), 1.94 (2H, d, J = 10.8 Hz), 1.81 (1H, br s), 1.70 (2H, d, J = 12.0 Hz), 1.22 (2H, dd, J = 24.1, 10.8 Hz), 1.03 (2H, t, J = 11.7 Hz), 0.95 (6H, d, J	699

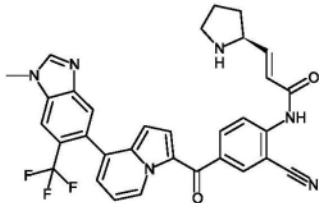
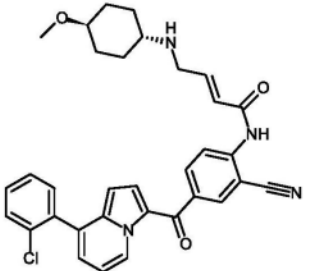
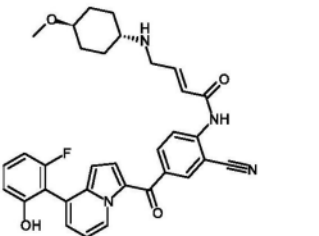
[1514]

		=7.1 Hz).	
38		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.19-8.22 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.33 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=15.5, 5.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J=15.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.41 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.09 (brs, 1H), 2.42 (brs, 1H), 1.90-1.99 (m, 4H), 1.04-1.18 (m, 4H)。	669
39		¹ H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 10.00-10.03 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81-7.91 (m, 3H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.02-7.13 (m, 2H), 6.15-6.22 (m, 1H), 6.07-6.11 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.10-1.33 (m, 5H)。	630
40		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 9.86 (dd, J=4.3, 3.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J=8.8, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.11 (td, J=7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.96 (dt, J=15.3, 5.0 Hz, 1H), 6.43 (dt, J=15.5, 1.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J=4.8, 0.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.23 (s,	563

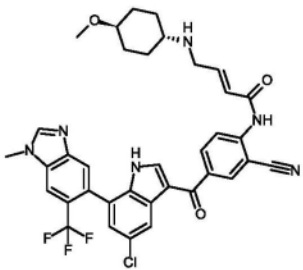
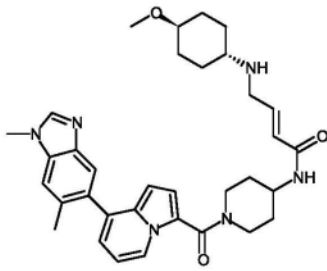
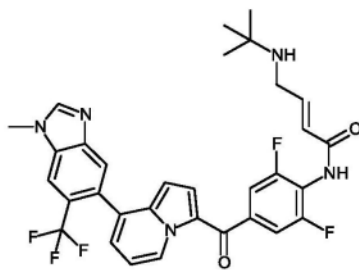
[1515]

		3H), 1.88-1.99 (m, 4H), 1.04-1.15 (m, 4H)。	
41		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 9.87 (td, J=4.1, 0.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 4H), 6.95 (dt, J=15.3, 5.3 Hz, 1H), 6.43 (dt, J=15.5, 1.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=4.8, 0.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (brs, 1H), 2.40 (brs, 1H), 1.89-1.99 (m, 4H), 1.03-1.15 (m, 4H)。	597
42		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.46 (1H, s), 9.89 (1H, dd, J=5.3, 2.8 Hz), 8.51 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.07 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.76 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.28-7.24 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J=15.2, 6.3 Hz), 6.41 (1H, dd, J=15.2, 1.4 Hz), 6.07 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.00 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J=13.4, 6.3 Hz), 2.91-2.80 (2H, m), 1.99-1.90 (1H, m), 1.74-1.63 (2H, m), 1.49-1.40 (1H, m), 1.23 (1H, s)。	583
43		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 9.88 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.53 (q, J=7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=15.0, 5.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J=15.5 Hz, 1H), 6.20 (d,	581

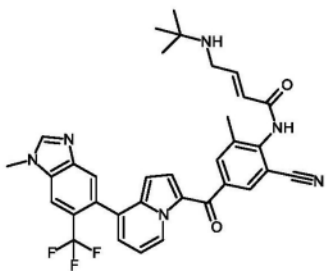
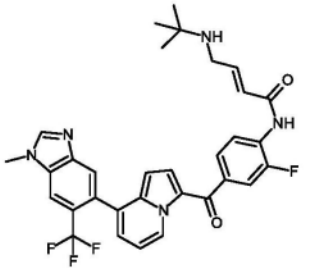
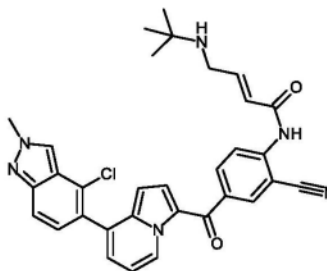
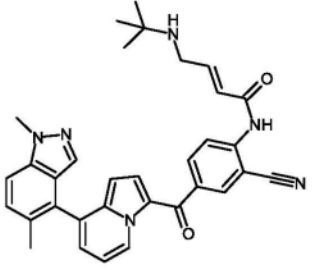
[1516]

		J=5.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (d, J=4.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (brs, 1H), 2.40 (brs, 1H), 1.88-1.99 (m, 4H), 1.02-1.18 (m, 4H)。	
44		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.46 (1H, s), 9.89 (1H, dd, J=5.3, 2.8 Hz), 8.51 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.07 (1H, dd, J=8.6, 2.1 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.76 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.28-7.24 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J=15.2, 6.3 Hz), 6.41 (1H, dd, J=15.2, 1.4 Hz), 6.07 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.00 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J=13.4, 6.3 Hz), 2.91-2.80 (2H, m), 1.99-1.90 (1H, m), 1.74-1.63 (2H, m), 1.49-1.40 (1H, m), 1.23 (1H, s).	583
45		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.48 (s, 1H), 9.89 (dd, J=4.5, 3.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 (dt, J=6.7, 1.4 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.45 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=15.3, 5.2 Hz, 1H), 6.44 (dt, J=15.3, 1.8, 1H), 6.23 (dd, J=4.9, 0.6 Hz, 1H), 3.41 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (brs, 1H), 2.40 (brs, 1H), 1.90-1.99 (m, 4H), 1.02-1.18 (m, 4H)。	567
46		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.47 (s, 1H), 9.87-9.89 (m, 1H), 8.16 (t, J=1.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.25 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.96 (dt, J=15.5, 5.1 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.42-6.46	567

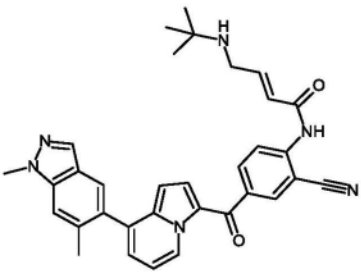
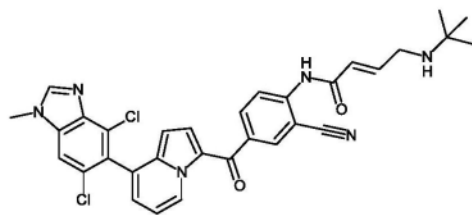
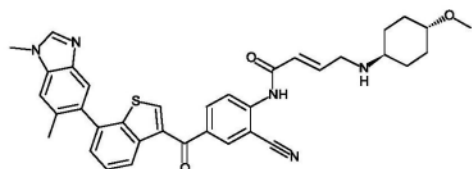
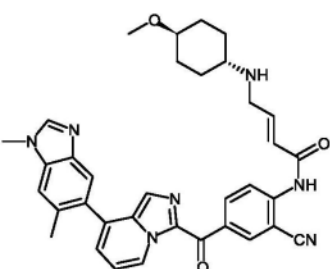
[1517]

		(m, 1H), 6.24 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (brs, 1H), 2.40 (brs, 1H), 1.90-1.99 (m, 4H), 1.04-1.20 (m, 4H)。	
47		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ:12.03 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.18 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=15.2, 5.2 Hz, 1H), 6.43 (dt, J=15.5, 1.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.40 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (brs, 1H), 2.39 (brs, 1H), 1.89-1.98 (m, 4H), 1.09-1.15 (m, 4H)。	689
48		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ 8.82 (1H, dt), 8.18 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.06 (1H, d), 6.88 (1H, t), 6.82 (1H, dd), 6.65 (1H, dt), 6.04 (1H, dt), 5.96 (1H, dd), 4.33 – 4.25 (2H, m), 3.99 – 3.90 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.32 – 3.27 (2H, m), 3.27 – 3.16 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.13 – 3.01 (1H, m), 2.41 – 2.35 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.98 – 1.92 (2H, m), 1.90 – 1.82 (4H, m), 1.48 – 1.36 (2H, m), 1.18 – 0.95 (4H, m)。	583
49		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ 9.99 (1H, s), 9.94 – 9.85 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.60 – 7.51 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.34 – 7.24 (2H, m), 6.92 (1H, dt), 6.38 (1H, dt), 6.08 (1H, dd), 4.01 (3H, s), 3.35 (2H, dd), 1.07 (9H, s). ¹⁹ F NMR (DMSO-D ₆ , 376 MHz) δ -55.0 (3 x F), -115.9 (2 x F)。	610

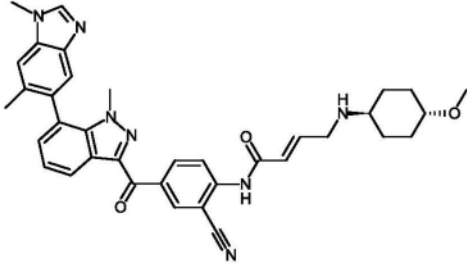
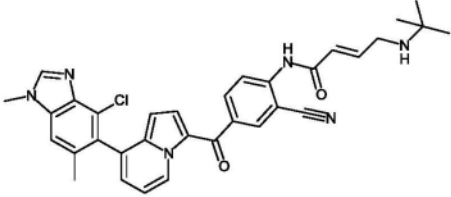
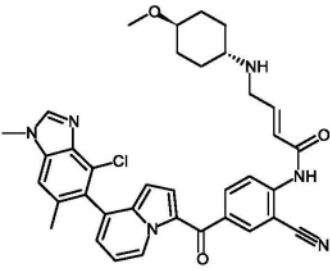
[1518]

50		¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 10.20 (1H, s), 9.95 – 9.88 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.05 – 7.97 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.32 – 7.24 (2H, m), 6.95 (1H, dt), 6.42 (1H, d), 6.08 (1H, dd), 4.01 (3H, s), 3.40 (2H, dd), 2.31 (3H, s), 1.10 (9H, s). ¹⁹F NMR (DMSO-D₆, 376 MHz) δ -54.9 (3 x F).	613
51		¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 10.05 (1H, d), 9.91 – 9.84 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.31 – 8.22 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.71 – 7.60 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.30 – 7.19 (2H, m), 6.94 (1H, dt), 6.55 (1H, dt), 6.07 (1H, dd), 4.01 (3H, s), 3.35 (2H, dd), 1.07 (9H, s). ¹⁹F NMR (DMSO-D₆, 376 MHz) δ -54.9 (3 x F), -124.5 (1 x F).	592
52		¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 10.50 (1H, s), 9.90 (1H, dt), 8.61 (1H, s), 8.17 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.41 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.30 (1H, t), 6.99 (1H, dt), 6.48 (1H, dt), 6.27 (1H, dd), 4.25 (3H, s), 3.43 (2H, s), 1.11 (9H, s).	565
53		¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 10.49 (1H, s), 9.94 (1H, dt), 8.17 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.33 (1H, t), 6.99 (1H, dt), 6.47 (1H, dt), 6.04 (1H, dd), 4.08 (3H, s), 3.44 – 3.38 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.10 (9H, s).	545

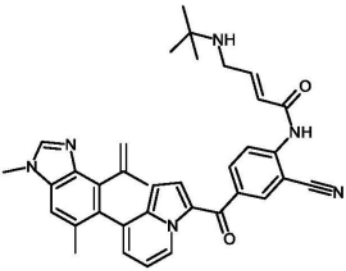
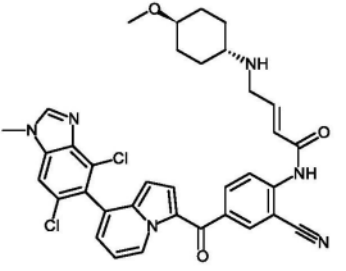
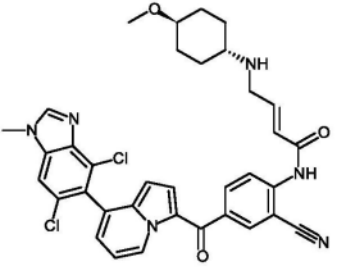
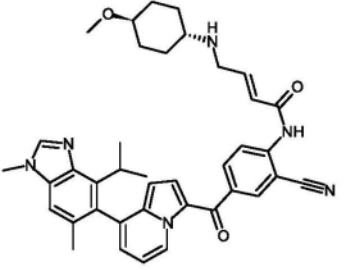
[1519]

54		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ 10.46 (1H, s), 9.89 (1H, ddd), 8.16 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 8.04 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.67 – 7.65 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.33 – 7.23 (2H, m), 7.00 (1H, dt), 6.46 (1H, dt), 6.16 (1H, dd), 4.08 (3H, s), 3.42 – 3.34 (2H, m), 2.25 (3H, s), 1.08 (9H, s).	545
55		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.46 (s, 1H), 9.89-9.91 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 6.98 (dt, J=15.2, 4.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J=15.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.33-3.36 (m, 2H), 1.06 (s, 9H).	599
56		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14-1.98 (m, 4H), 2.86-2.86 (m, 4H).	618
57		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.53 (s, 1H), 9.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 15.5 Hz,	602

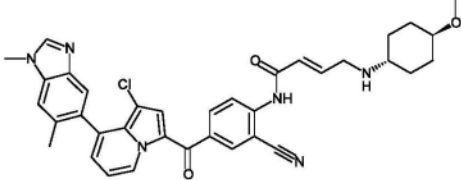
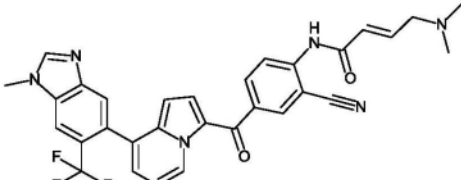
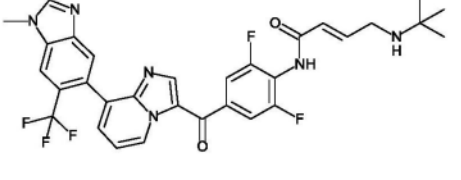
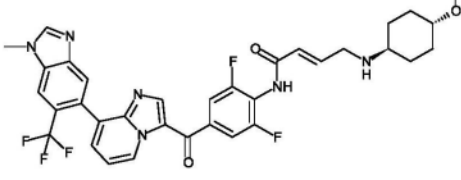
[1520]

		1H), 3.89 (s, 3H), 3.41 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.88-1.99 (m, 4H), 1.01-1.20 (m, 4H)。	
58		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.32-1.11 (m, 4H)。	616
59		1H NMR (CDCl ₃) δ: 10.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18-8.02 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.31 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.30-7.13 (m, 5H), 6.33 (br d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 4.8, 0.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。	580
60		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.99 (m, 1H), 8.68 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.85-7.80 (brs, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 6.26 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.13-1.97 (m, 4H), 1.33-1.14 (m, 4H)。	636

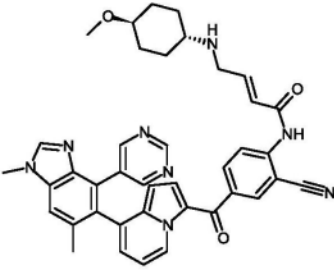
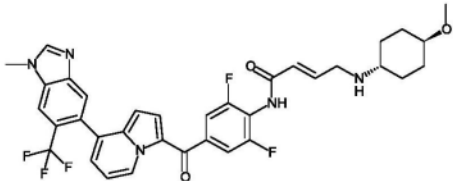
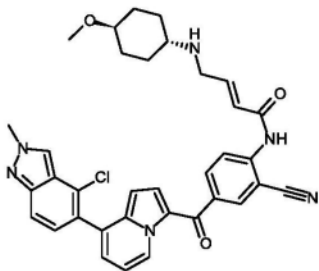
[1521]

61		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 9.94 (dd, J=5.6, 3.0 Hz, 1H), 8.50-8.40 (brs, 1H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 6.13 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.08 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.11-5.08 (brs, 1H), 4.82-4.78 (brs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).	586
62		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 10.02 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=8.8, 0.8 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.85-7.80 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.25 (m, 1H), 6.11 (dd, J=4.8, 0.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (dd, J=5.2, 2.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 4H).	655
63		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 10.02 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=8.8, 0.8 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.85-7.80 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.25 (m, 1H), 6.11 (dd, J=4.8, 0.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (dd, J=5.2, 2.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 4H).	655
64		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 9.96 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.68 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.90-7.80 (brs, 1H), 7.26-7.05 (m, 5H), 6.30-6.26 (m, 1H), 6.08 (dd, J=4.8, 0.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H).	643

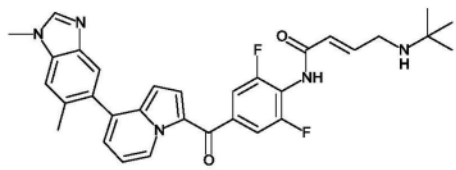
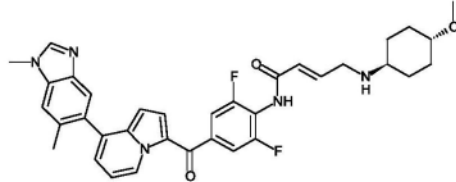
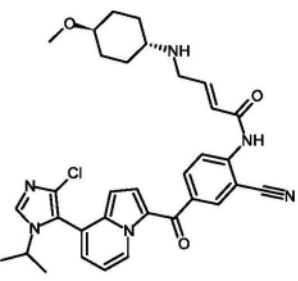
[1522]

		2.14-1.97 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.46-1.43 (m, 6H), 1.31-1.15 (m, 4H)。	
65		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.00 (dd, J=6.8, 1.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.96 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 4H), 6.29 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (dd, J=5.3, 1.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 4H)。	635
66		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 10.00 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.25 (d, J=15.0 Hz, 1H), 6.13 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.19 (dd, J=5.6, 1.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H)。	571
67		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.75 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.26 (d, J=15.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 1.14 (s, 9H)。	611
68		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.76 (dd, J=6.9, 1.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.28 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.10 (dt, J=15.3, 5.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.49 (dd, J=5.3, 1.5 Hz, 2H),	667

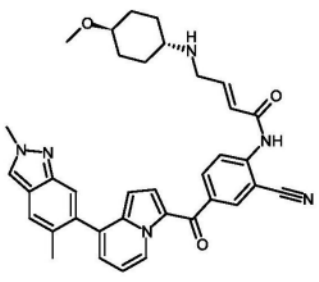
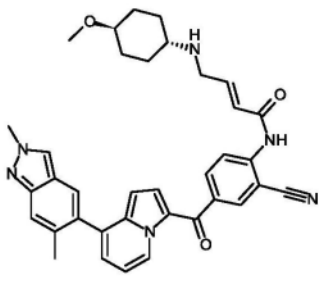
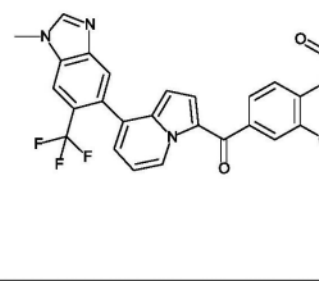
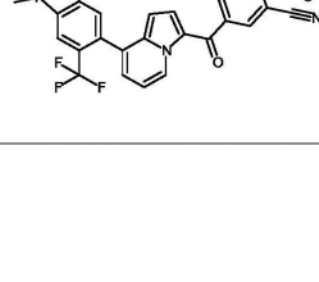
[1523]

		3.35 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.30-1.08 (m, 4H)。	
69		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 9.85 (dd, J=6.4, 0.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70-8.65 (brs, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.18 (dt, J=15.2, 5.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J=15.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18-1.97 (m, 4H), 1.31-1.20 (m, 4H)。	679
70		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.98 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.31 (dd, J=4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.28 (d, J=15.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.50 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.39-1.08 (m, 4H)。	666
71		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 10.00 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.10-8.08 (m, 3H), 7.95-7.80 (brs, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.21-7.1 (m, 2H), 6.34 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.57-3.56 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 4H)。	621

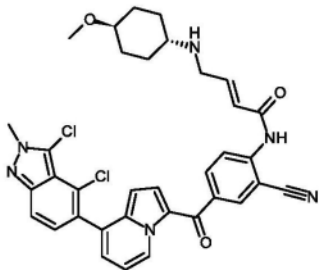
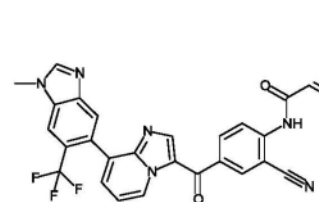
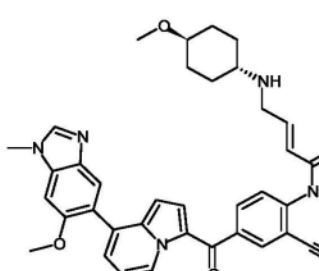
[1524]

72		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 3H), 6.35 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.15 (s, 9H).	556
73		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.18-7.06 (m, 3H), 6.30 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.27-1.09 (m, 4H).	612
74		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.48 (s, 1H), 9.91 (dd, J = 4.5, 3.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 6.42-6.46 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 4.05 (td, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.40-3.41 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (dt, J = 11.2, 3.9 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 1.89-1.99 (m, 4H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.02 (m, 4H).	599

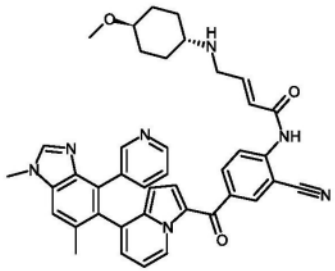
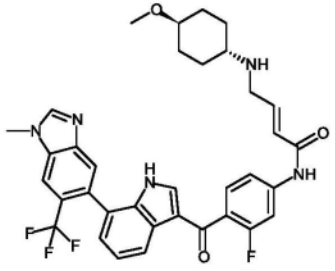
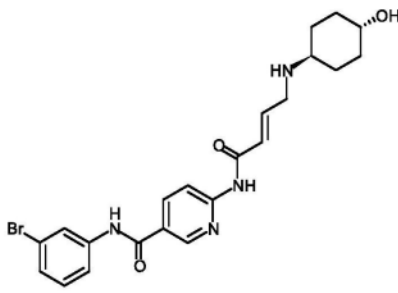
[1525]

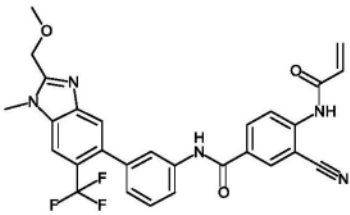
75		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 9.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.20-7.07 (m, 2H), 7.09 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.58-3.57 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.20-1.98 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 4H).	601
76		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 9.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.20-7.07 (m, 2H), 7.09 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.61-3.60 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20-1.98 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 4H).	601
77		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 4H), 7.77 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.49 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.18 (s, 9H).	608
78		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 10.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.27 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.33-3.11	669

[1526]

		(m, 2H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 4H)。	
79		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 10.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.90-7.80 (brs, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.32-6.21 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 4H)。	655
80		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.76 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.17 (dt, J = 15.2, 5.1 Hz, 1H), 6.26 (dt, J = 15.2, 1.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.32-1.11 (m, 4H)。	656
81		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.99 (dt, J = 7.0, 0.9 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 4.5, 3.0 Hz, 2H), 7.18 (td, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.28 (dt, J = 15.3, 1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.57 (m, 2H), 3.38 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.18 (tt, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 1.99-2.12 (m, 4H), 1.15-1.33 (m, 4H)。	617

[1527]

82		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 9.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.35 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 4.8, 0.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.61 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.25-3.25 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.18-2.02 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 4H)。	678
83		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.66 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 15.0, 5.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.43 (brs, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.20-1.05 (m, 4H)。	648
比较例 1		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.88 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.19-8.24 (m, 2H), 7.98-8.02 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.77-6.87 (m, 1H), 6.32-6.43 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 2H), 2.44-2.46 (m, 3H), 2.23-2.34 (m, 1H), 1.65-1.83 (m, 4H), 0.91-1.17 (m, 4H)。	473

[1528]	比较例 2 	¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.61 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.54-6.62 (m, 1H), 6.37 (dd, J=17.1, 1.8 Hz, 1H), 5.88-5.92 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.35-3.37 (m, 3H)。	534
--------	--	--	-----

[1529] 试验例1:KRASG12C结合测定

[1530] 作为用于KRASG12C结合测定的测试化合物,使用在“化合物的制备”部分中得到的化合物。制备10mM的DMSO溶液形式的各自含有测试化合物的样品溶液。

[1531] 用缓冲液(1×TBS,0.1mM TCEP,0.25mM MgCl₂,50mM GPPCP)稀释GPPCP结合的重组K-Ras4B G12C突变蛋白(氨基酸1-169,C51S/C80L/C118S,SEQ ID NO:1)以制备50nM蛋白质溶液。K-Ras4B是K-Ras的主要剪接变体。包括化合物的K-Ras4B结合区的残基1至150的氨基酸序列与另一剪接变体K-Ras4A的氨基酸序列完全相同(Oncotarget.2016年7月19日;7(29):46717-46733)。将含有10mM测试化合物的样品溶液用DMSO稀释10倍以制备1mM样品溶液,然后用DMSO稀释20倍以制备50μM样品溶液。将1μL的50mM样品溶液加入到100μL的50nM蛋白质溶液中,以调节混合物中测试化合物的最终浓度为0.5μM。将混合物储存在25℃的培养箱中1小时,并加入10μL含有2%甲酸的1xTBS溶液以中止反应,接着进行LC-MS测量。使用Waters制造的Xevo G2-S Q-TOF进行LC-MS测量,并且用脱盐柱进行反相色谱。通过电喷雾得到正离子的质谱。对于质谱,通过Maxent技术使用OpenLynx软件将多价离子的光谱一起转化为分子量,并且由对应于蛋白质分子量的峰的信号强度与对应于与化合物缀合的蛋白质分子量的峰的信号强度的比率计算化合物结合率。

[1532] 在0.5μM的终浓度下进行测试化合物的结合测定。80%或更高的结合率被评级为“A”,60%或更高且小于80%的结合率被评级为“B”,40%或更高且小于60%的结合率被评级为“C”,40%或更高且小于60%的结合率被评级为“C”,20%或更高且小于40%的粘合率被评级为“D”,并且小于20%的粘合率被评级为“E”。N.D.=未测定。结合率%是在一种分子加合物的分子量下的KRAS信号强度与质谱中所有KRAS信号强度(未结合形式和加合物)的总和的比率。

[1533] 因此,结合率100%意味着仅观察到一种分子加合物而没有任何未结合的KRAS。下表显示了结果。

[1534] 测试结果表明,本发明的化合物对GPPCP结合的K-Ras4B G12C突变蛋白具有优异的结合能力,并且式“A-L1-L2-G-J”中的A和J部分对于显示该作用很重要。

[1535] 表2

[1536]

实施例		实施例		实施例		实施例	
1	A	23	A	45	B	67	B
2	D	24	A	46	A	68	B
3	B	25	A	47	A	69	B
4	A	26	C	48	E	70	A
5	A	27	B	49	A	71	A
6	A	28	A	50	E	72	A
7	A	29	A	51	B	73	A
8	A	30	A	52	B	74	B
9	B	31	A	53	A	75	A
10	A	32	B	54	A	76	A
11	B	33	A	55	A	77	C
12	B	34	A	56	A	78	C
13	B	35	A	57	C	79	A
14	D	36	A	58	B	80	A
15	A	37	A	59	A	81	A
16	C	38	A	60	A	82	A
17	B	39	A	61	A	83	A
18	A	40	B	62	A	比较例 1	E
19	A	41	A	63	A	比较例 2	E
20	A	42	D	64	A	ARS-1620	E
21	A	43	A	65	B		
22	A	44	A	66	C		

[1537] 试验例2:化合物对KRAS G12C和cRAF之间相互作用的抑制活性的评价(体外)

[1538] 使用Alpha技术(PerkinElmer公司)测定重组K-Ras4B G12C突变蛋白(氨基酸1-169,SEQ ID NO:2)和cRAF RAS-结合结构域(cRAF-RBD,氨基酸50-132,JenABiosciences GmbH)之间的相互作用。

[1539] 在大肠杆菌中表达具有N-末端His-标签的重组KRAS G12C蛋白,并通过亲和色谱纯化。为了制备KRAS G12C蛋白的GTP-结合形式和GDP-结合形式,将50 μ M的KRAS G12C蛋白分别与1mM GMPNP(鸟苷-5'-[(β , γ)-亚氨基]三磷酸,四锂盐)(JenABioscience GmbH)和1mM的GDP在上样缓冲液(20mM Tris-HCl(pH7.5),50mM NaCl,1mM DTT和2.5mM EDTA)中在冰上温育1小时。在温育之后,加入MgCl₂至终浓度为10M,接着在室温下温育30分钟。使该混合物通过NAP-5柱以除去游离核苷酸并纯化,并使用得到的核苷酸结合的KRAS G12C蛋白用于化合物评估。

[1540] 为了测量化合物对KRAS G12C和cRAF-RBD之间相互作用的抑制活性,在25℃下,将GMPNP结合的KRAS G12C蛋白与各种浓度的化合物在反应缓冲液(20mM Tris-HCl(pH7.5)、100mM NaCl、1mM MgCl₂、1mM TCEP、0.1% Tween₂₀)中温育1小时。在温育之后,加入重组cRAF-RBD和 α 检测试剂,并在室温下温育1.5小时进行结合。通过测量 α 信号监测KRAS G12C和cRAF-RBD的相互作用。使用来自无试验化合物(DMSO对照)的反应的信号作为0%抑制,并且使用来自用GDP结合的KRAS G12C代替GMPNP结合的KRAS G12C的反应的信号作为100%抑制,计算抑制%。通过XLfit软件(IDBS),使用曲线拟合由剂量滴定曲线计算IC₅₀值。

[1541] 试验结果表明,本发明化合物具有优良的抑制活性,式“A-L1-L2-G-J”中的A和J部

分对显示该作用很重要。

[1542] 表3

[1543]	实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	IC ₅₀ (μM)
	1	0.18	23	0.22	45	0.32	67	0.063
[1544]	2	0.88	24	0.15	46	0.17	68	0.057
	3	0.050	25	0.25	47	0.56	69	0.26
	4	0.023	26	0.42	48	>6.7	70	0.027
	5	0.029	27	0.35	49	0.031	71	0.14
	6	0.015	28	0.10	50	1.2	72	0.034
	7	0.035	29	0.095	51	0.095	73	0.032
	8	0.019	30	0.075	52	0.26	74	0.17
	9	0.066	31	0.026	53	0.15	75	0.15
	10	0.19	32	0.027	54	0.18	76	0.13
	11	0.63	33	0.045	55	0.021	77	0.33
	12	0.27	34	0.031	56	0.086	78	0.096
	13	0.41	35	0.019	57	0.16	79	0.44
	14	0.83	36	0.023	58	0.24	80	0.027
	15	0.20	37	0.012	59	0.019	81	0.021
	16	0.70	38	0.067	60	0.020	82	0.15
	17	0.075	39	0.30	61	0.23	83	0.44
	18	0.14	40	0.20	62	0.057	比较例 1	20
	19	0.034	41	0.085	63	0.21	比较例 2	15
	20	0.15	42	0.36	64	0.082	ARS-1620	>67
	21	0.22	43	0.17	65	0.14		
	22	0.14	44	0.061	66	0.084		

[1545] 试验例3:对KRAS-G12C突变细胞系(MIAPaCa-2)的生长抑制活性的测定(体外)

[1546] 将KRAS-G12C突变的人胰腺癌细胞系MIA PaCa-2细胞(Sumitomo Dainippon PharmACo.,Ltd提供)悬浮在含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基(Fujifilm Wako Pure Chemical Corporation制造)中。将细胞悬液接种到384孔U底微板的每个孔中,并在37℃下,在含有5%CO₂气体的培养箱中培养1天。使用“化合物制备”部分中得到的化合物作为测试化合物,并分别溶解在DMSO中,用DMSO稀释每种测试化合物,得到是最终浓度500倍的浓度。将得到的试验化合物在DMSO中的溶液用悬浮细胞用的培养基稀释,并加入到细胞培养板的各孔中,使DMSO的最终浓度为0.2%,接着在37℃下在含有5% CO₂气体的培养箱中再培养3天。在测试化合物的存在下培养3天后,使用CellTiter-Glo 3D试剂(Promega公司制备)测定细胞计数。向所有孔中加入CellTiter-Glo 3D试剂,并混合10分钟。在混合30分钟之后,通过平板读数器测量发光。由下式计算生长抑制率,并测定达到50%抑制时的试验化合物的浓度(IC₅₀(nM))。下表显示了结果。

[1547] 生长抑制率(%) = (C-T)/(C) × 100

[1548] T:在加入测试化合物的孔中的发射强度。

[1549] C:在未加入测试化合物的孔中的发射强度。

[1550] 实验结果显示,本发明化合物对KRAS-G12C突变细胞系MIA PaCa-2具有优异的细

胞生长抑制活性。

[1551] 表4

实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	IC ₅₀ (μM)	实施例	IC ₅₀ (μM)
3	0.083	31	0.086	44	0.35	66	0.24
4	0.14	32	0.31	49	0.075	67	0.56
5	0.080	33	0.048	51	0.17	68	0.24
6	0.043	34	0.092	55	0.14	70	0.072
7	0.049	35	0.039	56	0.35	72	0.20
8	0.052	36	0.070	59	0.064	73	0.28
9	0.10	37	0.55	60	0.059	78	0.40
29	0.41	38	0.088	62	0.043	80	0.19
30	0.37	41	0.37	64	0.069	81	0.070

[1553] 上表4显示了显示Raf结合IC₅₀<0.1μM的化合物的生长抑制数据,假设其与KRAS抑制依赖性生长抑制良好相关。

[1554] 试验例4:KRAS-G12C突变细胞系 (NCI-H358,MIAPaCa-2) 上活化的KRAS的量的测定(体外)

[1555] 将NCI-H358 [H358, H358] (ATCC®CRL5807™), 其是KRAS-G12C突变的人肺癌细胞系, 和MIAPaCa-2 (ATCC®CRL-1420™), 其是KRAS-G12C突变的人胰腺癌细胞系, 分别悬浮在含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基(由Thermo Fischer SCIENTIFIC制造)中。将细胞悬浮液接种到细胞培养板中, 并在37℃下在含有5% CO₂气体的培养箱中培养1天。将冻干的重组人EGF蛋白(R&D Systems, 目录号:236-EG-200)溶于PBS中以制备0.5mg/ml溶液。用悬浮细胞用的培养基将在PBS中的EGF溶液稀释0.4%, 并加入到每个细胞培养板中, 使EGF的终浓度为100ng/ml, 接着在环境温度下静置5分钟。然后, 使用“化合物制备”部分中得到的化合物作为测试化合物, 并将其溶解在DMSO中, 并用DMSO稀释每个测试化合物, 得到是最终浓度的200倍的浓度。用悬浮细胞使用的培养基稀释试验化合物在DMSO中的溶液, 并加入到细胞培养板的每个孔中, 得到DMSO的终浓度为0.5%, 接着在37℃下, 在含有5% CO₂气体的培养箱中再培养1小时。在所述化合物存在下培养1小时之后, 使用Ras GTPase Chemi ELISA试剂盒(由Active Motif制造)测定活化的KRAS的量。由以下等式计算KRAS活性的比率, 并测定活性被抑制至50%时的测试化合物的浓度(IC₅₀ (μM))。下表显示了结果。

[1556] KRAS活性与对照的比率(%) = (T-BG) / (C-BG) × 100

[1557] T: 在加入测试化合物的孔中的发射强度。

[1558] C: 在未加入测试化合物的孔中的发射强度。

[1559] BG: 在既没有加入测试化合物也没有加入细胞悬液的孔中的发射强度。

[1560] 测试结果显示, 本发明化合物的KRAS抑制活性不受EGF对KRAS-G12C突变细胞系NCI-H358和MIA PaCa-2的处理的影响, 而ARS-1620(参考Cell. 172(3), 578-89, 2018合成)(一种与KRAS G12C突变的无活性形式结合的抑制剂)的KRAS抑制活性由于EGF处理而减弱。

[1561] 表5

[1562]	IC ₅₀ (μM)			
	NCI-H358		MIAPaCa-2	
	不含 EGF	含有 EGF	不含 EGF	含有 EGF
实施例 1	0.75	0.85	0.78	1.0
实施例 4	0.39	0.47	0.30	0.44
ARS-1620	1.4	5.4	0.65	4.2

[1563] 试验例5:KRAS G12C与实施例19的化合物的共晶体结构分析

[1564] 制备10mM DMSO溶液形式的含有实施例19的化合物的样品溶液。

[1565] 将缓冲液(50mM Tris-HCl,pH7.5,200mM NaCl,0.1mM TCEP)中的Gppcp结合的重组K-Ras4B G12C突变蛋白(氨基酸1-169,C51S/C80L/C118S,SEQ ID NO:1)浓缩至100μM蛋白质溶液。将200μL的10mM实施例19的化合物溶液加入到10mL的100μM蛋白质溶液中。将混合物储存在4℃的培养箱中16小时,并且通过MonoQ 10/100GL柱(GE Healthcare)进行药物缀合蛋白质的进一步纯化。将洗脱的蛋白质浓缩成2mM溶液。

[1566] 在24℃下,使用悬滴法得到晶体。通过将1μl的蛋白质加入1μl液滴的储液(100mM Bis-Tris,pH5.5,25% PEG 3350,200mM MgCl₂)中制备液滴。一周出现晶体,并且在过一周后生长至全尺寸(100×100×100微米)。

[1567] 在Photon Factory中BL-1A处收集衍射数据。使用来自CCP4套件(Collaborative Computational Project No.4.The CCP4 suite:programs for protein crystallography.Acta Crystallogr.1994,D50,760-763)的程序iMOSFLM(Battye T.G.,Kontogiannis L.,Johnson O.,Powell H.R.,Leslie A.G.iMOSFLM:A new graphical interface for diffraction-image processing with MOSFLM.Acta.Crystallogr.D Biol.Crystallogr.2011,67,271-281)加工数据。空间群是P43。与实施例19的化合物复合的GPPCP结合的K-Ras4B G12C的结构通过使用程序MOLREP(Vagin A,Teplyakov A.MOLREP:an automated program for molecular replacement.J Appl Crystallogr 1997,30,1022-1025.)的分子置换来确定。搜索模型是基于GDP结合的K-Ras4B G12C突变体结构(PDB ID:4LRW)。使用REFMAC5(Murshudov,G.N.,Vagin A.A.,Dodson E.J.Refinement of macromolecular structures by the maximum-likelihood method.Acta Crystallogr.1997,D53,240-255)细化与实施例19的化合物复合的GPPCP结合的K-Ras4B G12C的结构。使用COOT(Emsley,P.,Lohkamp,B.,Scott,W.G.,Cowtan,K.Features and development of Coot.Acta.Crystallogr.D Biol.Crystallogr.2010,66,486-501)进行模型的手动重建和电子密度图解释。

[1568] 基于实施例19化合物的X射线分析,除了在对应于式“A-L1-L2-G-J”中的“G”的位置处的巴豆酰胺部分与Cys12的共价相互作用之外,还观察到在对应于实施例19的化合物的式“A-L1-L2-G-J”中的“J”的位置处的胺基团与GPPCP的γ-磷酸酯基团之间的直接相互作用(图2)。实施例19化合物的苯并咪唑部分在对应于式“A-L1-L2-G-J”中“A”的位置,图1显示苯并咪唑部分与开关2区域中的Arg68和Asp69相互作用,以及与α3螺旋区中的Gln99相互作用。

[1569] 序列

[1570] GPPCP结合的重组K-Ras4B G12C突变蛋白(氨基酸1-169,C51S/C80L/C118S)

[1571] GMTEYKLVVVGACGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETSLLDILDITAGQEEYSAM
RDQYMRTGEGFLLVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSDEVPMVLVGNKSDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIE
TSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK (SEQ ID NO:1)

[1572] 重组K-Ras4B G12C突变蛋白

[1573] MASSHHHHHHSENLYFQGMTEYKLVVVGACGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGE
TCLLDILDITAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSDEVPMVLVGNKCDLPSRTV
DTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK (SEQ ID NO:2)

[1574] 序列表自由文本

[1575] SEQ ID NO:1至2:合成蛋白。

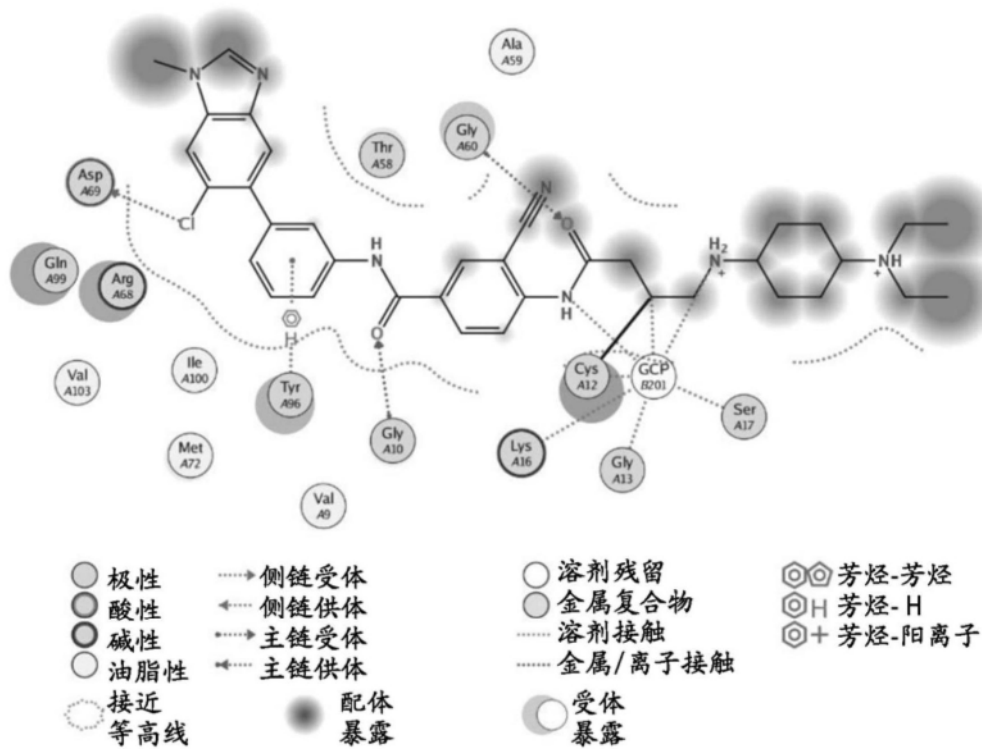


图1

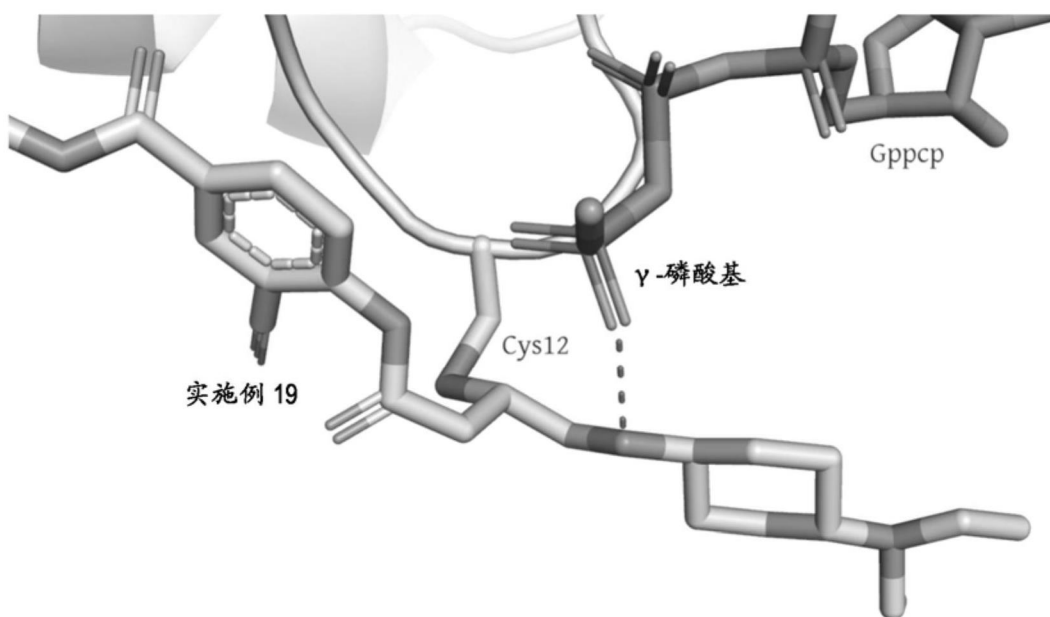


图2