



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105228983 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 06

(21) 申请号 201480029525. 6

代理人 倪小敏

(22) 申请日 2014. 05. 29

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/829, 190 2013. 05. 30 US

C07D 213/75(2006. 01)

C07D 417/04(2006. 01)

C07D 471/04(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 20

C07D 487/04(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/040076 2014. 05. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/194127 EN 2014. 12. 04

(71) 申请人 普莱希科公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 张超 克劳斯·彼得·夏德

帕拉巴·N·易卜拉欣

玛丽卡·内斯皮 石宋元

韦恩·斯佩瓦克

加斯顿·G·哈毕兹

伊丽莎白·A·伯顿

(74) 专利代理机构 广州市天河区倪律专利代理

事务所(普通合伙) 44348

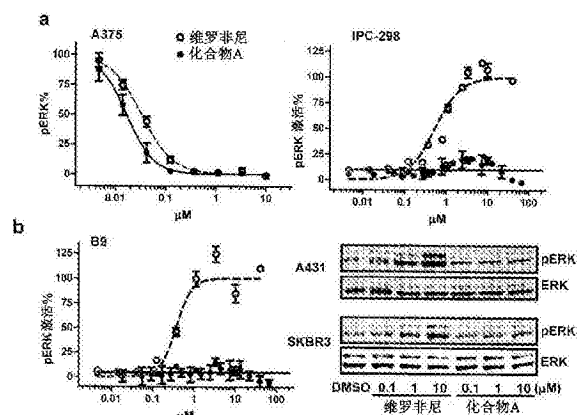
权利要求书4页 说明书167页 附图9页

(54) 发明名称

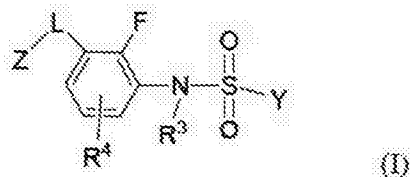
用于激酶调节的化合物及其适应症

(57) 摘要

本发明提供了对蛋白激酶有活性的化合物以及调节蛋白激酶通路的方法, 以及使用这些化合物治疗与蛋白激酶的异常活性相关的疾病或病症的方法。



1. 具有式 (I) 的化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体，

其中：

Y 是 $-N(R^1)(R^2)$ 或 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ ；

R^1 和 R^2 每个都独立地为任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基；或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成具有作为环成员的选自 O、N 或 S 的 0-1 个额外的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元杂环烷基；

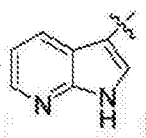
R^8 、 R^9 和 R^{10} 每个都独立地为 H、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{1-6} 卤代烷基、任选地被取代的 C_{1-6} 卤代烷氧基、任选地被取代的 C_{3-8} 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环烷基、任选地被取代的杂芳基；或者 R^8 、 R^9 和 R^{10} 基团的任意两个与它们连接的碳原子一起形成具有作为环成员的 0 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 3 至 8 元任选地被取代的非芳香环；前提是在每个发生点， R^8 、 R^9 和 R^{10} 基团的至少两个不同时为氢；

R^3 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 为卤素、氢、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、CN、 C_{1-2} 卤代烷氧基或 C_{1-2} 烷氧基；

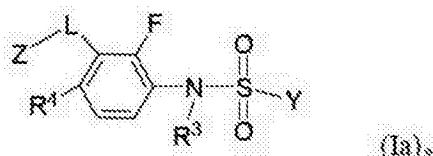
L 为键、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或任选地被取代的 $-C(=CH_2)-$ ，其中在 $-C(=CH_2)-$ 基团中连接至相同的亚甲基碳的两个取代基任选地一起形成具有 0-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元环，其中 N 和 S 任选地被氧化；

Z 是任选地被取代的芳基或任选地被取代的杂芳基，前提是当 R^4 被连接在相对于苯环

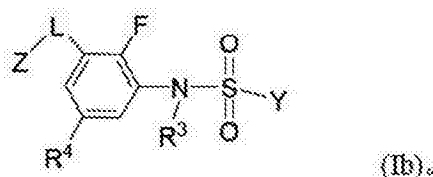
上的 $-L-Z$ 取代基的邻位时，Z 不为任选地被取代的  核心，其中波浪线表示与分子的其余部分的连接点；

并且前提是所述化合物不为 4-[[(1S)-1-环丙基乙基]氨基]-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，所述化合物具有式 (Ia)：



3. 根据权利要求 1 所述的化合物，所述化合物具有式 (Ib)：

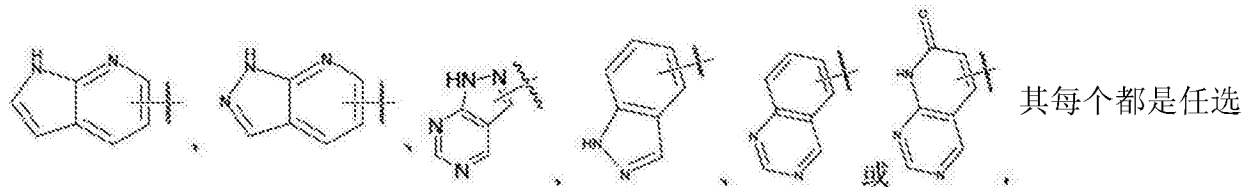


4. 根据权利要求 1-3 的任一项所述的化合物，其中 Y 是 $-N(R^1)(R^2)$ 。

5. 根据权利要求 1-4 的任一项所述的化合物, 其中 Z 是任选地被取代的杂芳基。

6. 根据权利要求 1-5 的任一项所述的化合物, 其中 Z 是任选地被取代的 5 元杂芳基、任选地被取代的 6 元杂芳基或任选地被取代的双环杂芳基。

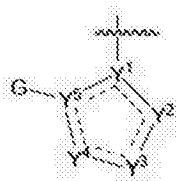
7. 根据权利要求 1-6 的任一项所述的化合物, 其中 Z 是 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-吡唑基、1-吡唑基、4-咪唑基、



地被取代的, 其中波浪线表示与分子的其余部分的连接点。

8. 根据权利要求 1-7 的任一项所述的化合物, 其中 Z 是 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基、1H-吡唑并[5,4-b]吡啶-4-基、1H-吡唑并[5,4-b]吡啶-5-基、1H-吡唑并[5,4-b]吡啶-6-基、1H-吡唑并[5,4-d]咪唑-3-基、1H-吡唑并[5,4-d]咪唑-1-基、1H-吡唑并[5,4-d]咪唑-4-基、1H-吡唑并[5,4-d]咪唑-5-基、1H-吡唑并[5,4-d]咪唑-6-基、1H-吡唑并[5,4-d]咪唑-7-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、7-氧代-8H-吡啶并[2,3-d]咪唑-5-基、7-氧代-8H-吡啶并[2,3-d]咪唑-6-基, 其每个都是任选地被取代的。

9. 根据权利要求 1-6 的任一项所述的化合物, 其中 Z 是具有式:



被取代的杂芳基,

Y^1 和 Y^5 每个都独立地为 C 或 N;

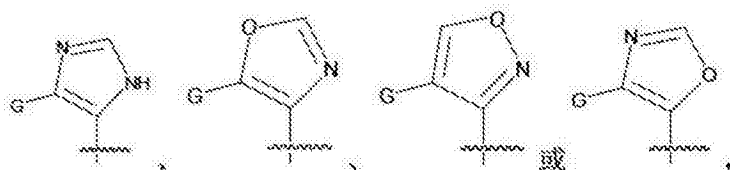
Y^2 、 Y^3 和 Y^4 每个都独立地为碳原子或选自 O、N 或 S 的杂原子, 其中 N 和 S 任选地被氧化;

G 是任选地被取代的杂芳基;

是使 Z 维持芳香性的单键或双键, 前提是 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 和 Y^5 不同时为任选地被取代的碳; 并且

波浪线表示与分子的其余部分的连接点。

10. 根据权利要求 1-6 和 9 的任一项所述的化合物, 其中 Z 是



其每个都是任选地被取代的。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 G 取代有 $-NH_2$ 或 $-NH[CH_2CH(CH_3)NHC(O)OCH_3]$

的杂芳基。

12. 根据权利要求 1-11 的任一项所述的化合物, 其中 Y 是 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 和 R^2 每个都独立地为任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。

13. 根据权利要求 1-11 的任一项所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起形成具有选自 O、N 或 S 的 0-1 个额外的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元杂环烷基环。

14. 根据权利要求 1-11 和 13 的任一项所述的化合物, 其中 Y 是 1- 哌嗪基、1- 吡咯烷基、2- 氧代 -1- 吡咯烷基、3- 氧代 -1- 吡咯烷基 1- 哌啶基、4- 吗啉基或 4- 硫代吗啉基, 每个都是任选地被取代的。

15. 根据权利要求 1-14 的任一项所述的化合物, 其中 L 是键、 $-C(O)-$ 或 $-NHC(O)-$ 。

16. 根据权利要求 1-15 的任一项所述的化合物, 其中 R^3 是 H。

17. 根据权利要求 1-16 的任一项所述的化合物, 其中 R^4 是 H、F、Cl、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、CN、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCH_2F$ 。

18. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1-17 的任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

19. 根据权利要求 18 所述的药物组合物, 其进一步包含另一种治疗剂。

20. 一种治疗患有由突变的 RAF 蛋白激酶介导的疾病或病症的对象的方法, 所述方法包括:

向有需要的所述对象施用有效量的权利要求 1-17 的任一项所述的化合物或权利要求 18-19 的任一项所述的组合物。

21. 根据权利要求 20 所述的方法, 其中所述变的 RAF 蛋白激酶是突变的 BRAF 蛋白激酶。

22. 根据权利要求 21 所述的方法, 其中所述突变的 BRAF 蛋白激酶具有 BRAF^{V600} 突变。

23. 一种抑制突变的 BRAF 激酶的方法, 所述方法包括: 将细胞中的突变的 BRAF 激酶与权利要求 1-17 的任一项所述的化合物接触。

24. 一种抑制对象中的突变的 BRAF 激酶的方法, 所述方法包括: 向所述对象施用有效量的权利要求 1-17 的任一项所述的化合物。

25. 根据权利要求 23 或 24 所述的方法, 其中所述突变的 BRAF 激酶是突变的 BRAF^{V600} 蛋白激酶。

26. 一种抑制对象中的 BRAF^{V600} 突变的活性的方法, 所述方法包括:

向所述对象施用有效量的权利要求 1-17 的任一项所述的化合物。

27. 一种治疗具有 BRAF^{V600} 突变的对象的方法, 所述方法包括:

向有需要的所述对象施用有效量的权利要求 1-17 的任一项所述的化合物。

28. 一种治疗患有转移性黑素瘤、甲状腺癌、结肠直肠癌、肺癌或卵巢癌的对象的方法, 所述方法包括:

向有需要的所述对象施用有效量的权利要求 1-17 的任一项所述的化合物。

29. 一种调节 MAPK 通路信号的方法, 所述方法包括:

通过权利要求 1-17 的任一项所述的化合物, 选择性地抑制在具有突变的 RAF 激酶的第一细胞中的 MAPK 通路, 其中所述化合物不诱导在第二细胞中的 MAPK 通路的激活。

30. 根据权利要求 29 所述的方法, 其中所述选择性地抑制包括选择性地抑制在第一细

胞中的突变的 RAF 激酶。

31. 根据权利要求 29 或 30 所述的方法, 其中所述突变的 RAF 激酶是突变的 A-Raf 激酶、突变的 BRAF 激酶、突变的 C-Raf 激酶或其组合。

32. 根据权利要求 29-31 的任一项所述的方法, 其中所述突变的 Raf 激酶是突变的 BRAF 激酶。

33. 根据权利要求 29-32 的任一项所述的方法, 其中所述第二细胞具有 RAS 突变或上游受体酪氨酸激酶激活。

34. 根据权利要求 29-33 的任一项所述的方法, 其中所述抑制包括调节 BRAF 激酶抑制剂与 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基的相互作用。

35. 根据权利要求 34 所述的方法, 其中所述 BRAF 抑制剂与 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基直接接触。

36. 根据权利要求 30-35 的任一项所述的方法, 其中如通过监控 pERK 或 pMEK 的水平而确定的, 抑制突变的 Raf 激酶不诱导在第二细胞中的 MAPK 通路的激活。

用于激酶调节的化合物及其适应症

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据美国法典第 35 编 § 119(e) 要求 2013 年 5 月 30 日提交的美国临时申请号 61/829,190 的利益,其全文以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及选择性调节激酶的激酶抑制剂及其应用。特定的实施例考虑疾病适应症,这些适应症可以通过激酶活性的调节来治疗。

背景技术

[0004] 受体蛋白激酶调节控制或涉及控制过多的生理功能的关键的信号转导级联,其包括细胞生长和增殖、细胞分化、细胞发育、细胞分裂、细胞粘附、应激反应、短程接触介导的轴突引导、转录调节、异常的有丝分裂、血管生成、在血管发育过程中异常的内皮细胞-细胞或细胞-基质相互作用、炎症、淋巴造血干细胞活性、针对特定细菌的保护性免疫、过敏性哮喘、对 JNK 信号转导通路的激活的异常的组织特异性反应、细胞转化、存储、凋亡、在神经肌肉突触的有竞争力的活性依赖的突触修饰、疾病的免疫介导、以及钙调节。

[0005] 与蛋白激酶的异常调节相关的示例性疾病状态包括:例如但不限于,I 型尖头并指畸形、急性髓性白血病、AIDS 诱导的非霍奇金淋巴瘤、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症、关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、特应性皮炎、自身免疫性疾病、细菌感染、膀胱癌、乳房癌、中枢神经系统癌、结肠癌、癌子宫内膜、输卵管癌、胃肠道癌、卵巢癌、心脏衰竭、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、克鲁宗综合症、糖尿病、糖尿病性肾病、肺气肿、子宫内膜异位症、表皮癌、纤维化疾病、胃肠道间质瘤 (GIST)、肾小球肾炎、格雷夫斯氏病、颅脑损伤、肝细胞性肝癌、希什斯普隆氏病、人脑胶质瘤、免疫缺陷性疾病、炎症性疾病、缺血性中风、杰克逊-威斯综合症、平滑肌肉瘤、白血病、狼疮性肾炎、恶性黑色素瘤、恶性肾硬化、肥大细胞增多症、肥大细胞瘤、结肠的黑色素瘤、MEN2 综合症、代谢紊乱、偏头痛、多发性硬化、骨髓增生性疾病、肾炎、神经变性疾病、神经创伤性疾病、肺癌、非小细胞肺癌、器官移植排斥、骨质疏松症、疼痛、帕金森氏病、法伊弗综合症、多囊性肾病、初级淋巴水肿、前列腺癌、牛皮癣、血管再狭窄、类风湿性关节炎、皮肤和组织结疤、选择性 T 细胞缺陷 (STD)、重症联合免疫缺陷 (SCID)、小细胞肺癌、脊髓损伤、鳞状上皮细胞癌、系统性红斑狼疮、睾丸癌、血栓性微血管病综合症、韦格纳氏肉芽肿病、X-连锁无丙种球蛋白血症、病毒感染、糖尿病性视网膜病变、脱发、勃起功能障碍、黄斑变性、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、神经纤维瘤病、以及结节性硬化。

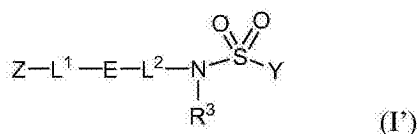
[0006] 癌症中的活性 BRAF 突变(对缬氨酸-600 或 BRAF^{V600}的主要错义取代)的识别,支撑了 BRAF 在这些恶性肿瘤的发病中的功能上的重要作用(Davies, H. et al. Nature 417, 949-954(2002))。特定的 BRAF 抑制剂(包括维罗非尼和达拉非尼)已经证明了在突变的 BRAF^{V600}驱动的黑色素瘤中的客观的肿瘤反应以及总体生存利益(在维罗非尼的情况下)(Flaherty, K. T. et al. N Engl J Med 363, 809-819(2010);Chapman,

P. B. et al. N Engl J Med 364, 2507-2516 (2011); Sosman, J. A. et al. N Engl J Med 366, 707-714 (2012); Hauschild, A. et al. Lancet 380, 358-365 (2012); Bollag, G. et al. Nature 467, 596-599 (2010); 以及 Stellwagen, J. C. et al. Bioorg Med Chem Lett 21, 4436-4440 (2011)。基于 BRAF 抑制剂的治疗的临床疗效取决于含有 BRAF 突变的肿瘤中的 MAPK 通路输出的完全消除 (Bollag, G. et al. Nature 467, 596-599 (2010))。但是, 这些化合物自相矛盾地激活承载致癌性 RAS 或升高的上游受体信号的细胞中的 MAPK 通路 (Hatzivassiliou, G. et al. Nature 464, 431-435 (2010); Heidorn, S. J. et al. Cell 140, 209-221 (2010); 以及 Poulikakos, P. I., Zhang, C., Bollag, G., Shokat, K. M. & Rosen, N. Nature 464, 427-430 (2010))。该激活能够引起细胞增殖并且已经在临床上与皮肤鳞状细胞癌 (cuSCC) 和角化棘皮瘤 (KAs) 的出现 (有时在治疗开始的数周内) 相关联 (Hauschild, A. et al. Lancet 380, 358-365 (2012); Bollag, G. et al. Nature 467, 596-599 (2010); Huang, V., Hepper, D., Anadkat, M. & Cornelius, L. Arch Dermatol 148, 628-633 (2012); 以及 Anforth, R. M. et al. Br J Dermatol 167, 1153-1160 (2012))。相应地, 本领域需要用于调节受体蛋白激酶的化合物及其使用方法。本发明满足了这个和其他需要。

[0007] 发明概述

[0008] 在一个方面, 本发明提供了具有式 (I') 的化合物:

[0009]



[0010] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,

[0011] Y 是 $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ 或 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$;

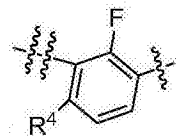
[0012] R^1 和 R^2 每个都独立地为任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基; 或者 R^1 和 R^2 一起形成任选地被取代的具有选自 O、N 或 S 的 0-1 个额外的杂原子的 4, 5 或 6 元杂环烷基环;

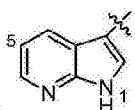
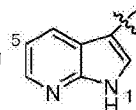
[0013] R^8 、 R^9 和 R^{10} 每个都独立地为 H、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{1-6} 卤代烷基、任选地被取代的 C_{1-6} 卤代烷氧基、任选地被取代的 C_{3-8} 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环烷基、任选地被取代的杂芳基; 或者 R^8 、 R^9 和 R^{10} 基团的任意两个与它们连接的碳原子一起形成具有作为环成员的 0 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 3 至 8 元任选地被取代的非芳香环; 前提是在每个发生点, R^8 、 R^9 和 R^{10} 基团的至少两个不同时为氢;

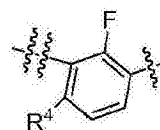
[0014] R^3 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0015] L^1 和 L^2 每个都独立地为键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 或任选地被取代的 $\text{C}(=\text{CH}_2)-$, 其中在 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 基团中连接至相同的亚甲基碳的两个取代基任选地一起形成具有 0-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元环, 其中 N 和 S 任选地被氧化; E 为任选地被取代的芳基或任选地被取代的 5 或 6 元杂芳基; Z 为任选地被取代

的芳基或任选地被取代的杂芳基, 当 L^2 为键并且 E 为



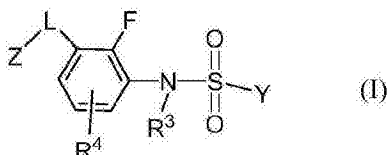
取代的  核心, 并且其中  中的波浪线表示与分子的其余部分的连接, 其中

 中的单波浪线表示与 $-N(R^3)SO_2Y$ 基团的连接并且双波浪线表示与 E 的连接并且

其中 R^4 为 H 或 F。

[0016] 在一些实施例中, 本发明提供了一种式 (I) 的化合物:

[0017]



[0018] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、互变异构体或立体异构体,

[0019] Y 是 $-N(R^1)(R^2)$ 或 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$;

[0020] R^1 和 R^2 每个都独立地为任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的环烷基; 或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮一起形成具有作为环成员的选自 O、N 或 S 的 0-1 个额外的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元杂环烷基环;

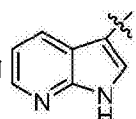
[0021] R^8 、 R^9 和 R^{10} 每个都独立地为 H、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{1-6} 卤代烷基、任选地被取代的 C_{1-6} 卤代烷氧基、任选地被取代的 C_{3-8} 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环烷基、任选地被取代的杂芳基; 或者 R^8 、 R^9 和 R^{10} 基团的任意两个与它们连接的碳原子一起形成具有作为环成员的 0 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 3 至 8 元任选地被取代的非芳香环; 前提是在每个发生点, R^8 、 R^9 和 R^{10} 基团的至少两个不同时为氢;

[0022] R^3 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0023] R^4 为卤素、氢、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、CN、 C_{1-2} 卤代烷氧基或 C_{1-2} 烷氧基;

[0024] L 为键、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或任选地被取代的 $-C(=CH_2)-$, 其中在 $-C(=CH_2)-$ 基团中连接至相同的亚甲基碳的两个取代基任选地一起形成具有 0-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元环, 其中 N 和 S 任选地被氧化;

[0025] Z 是任选地被取代的芳基或任选地被取代的杂芳基, 前提是当 R^4 被连接在相对

于苯环上的 $-L-Z$ 取代基的邻位时, Z 不为任选地被取代的  核心, 其中波浪线表

示与分子的其余部分的连接; 并且前提是所述化合物不为 4-[[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基]-5-[3-[[乙基(甲基) 氨磺酰基] 氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶或者 4-[[(1R)-1-环丙基乙基] 氨基]-5-[3-[[乙基(甲基) 氨磺酰基] 氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶。

[0026] 在另一个方面, 本发明提供了一种调节或调控 MAPK 通路信号的方法。所述方法包括选择性地抑制突变的 RAF 激酶, 其中突变的激酶的所述抑制不引起或诱发 pERK 的激活和上游 EGFR 配体的表达。在一些实施例中, 所述突变的 RAF 激酶是突变的 BRAF 激酶。在某些实施例中, 所述方法包括在调节或调控 MAPK 通路信号中使用本文所述的化合物。

[0027] 在另一个方面,本发明提供了一种组合物。所述组合物包括具有氨磺酰基氨基基团的化合物、式 (I) 或 (I') 或式 (I) 的任何子通式的化合物、在权利要求的任一个中描述和在本文中描述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及药学上可接受的赋形剂或载体。本发明还提供了一种组合物,它包括在权利要求中描述和在本文中描述的化合物、药学上可接受的赋形剂或载体、以及另一种治疗剂。

附图说明

[0028] 图 1。打破悖论的化合物(例如含有 $-N(R^3)S(O)_2Y$ 基团的化合物)从相反的通路激活特性使 MAPK 通路抑制分离。(a) A375 (BRAF^{V600E}) 细胞系中的 pERK IC₅₀ 曲线和 B9 (HRAS^{Q61L}) 和 IPC-298 (NRAS^{Q61L}) 细胞系中的 pERK IC₅₀ 曲线。对于 EC₅₀, 数据被标准化至由 10 μ M 化合物 P-1000 诱导的 pERK 水平(设置为 100%)。(b) 在由维罗非尼或式 (I) 的化合物(例如化合物 A) 处理的人类 SCC 细胞系 A431 和人类乳腺癌细胞系 SKBR3 中的 pERK 的免疫印迹分析。(c) 化合物 A 和维罗非尼处理抑制了 COLO205 人类结肠直肠癌移植的生长。(d) B9 细胞显示了在提高维罗非尼和化合物 P-1000 的浓度的情况下,独立于锚定(anchorage) 的细胞生长提高,但是式 (I) 的化合物(例如化合物 A) 没有效果。(e) 通过以 50mg/kg 施用的维罗非尼刺激 B9 皮下移植,而不通过相同浓度(以及暴露)的化合物 A。

[0029] 图 2。EGFR 信号和维罗非尼诱导的 cuSCC 之间的连接。(a) 显示出对维罗非尼(233 个探针)或式 (I) 的化合物(例如化合物 A) (4 个探针) 处理做出响应的 B9 细胞中的表达改变的 239 个 Affymetrix 基因探针(参看表 4 的整个列表)的分层聚类。标记了单个重叠、Cyp1b1、以及四个代表性的 MAPK 通路响应基因以及三个编码 EGFR 配体的基因。插图示出了四个 EGFR 配体以及 EGFR 自身的表达中的倍数变化。(b) 维罗非尼,而非化合物 A,诱导了 B9 细胞中的 TGF α 蛋白表达。(c) 外源性 TGF α 刺激了 B9 细胞的独立于锚定的生长。(d) 厄洛替尼抑制了维罗非尼诱导的 B9 细胞的生长。

[0030] 图 3。打破悖论的化合物(例如包含氨磺酰基氨基基团的化合物或式 (I') 或 (I) 的化合物) 的区别性分子机制的图示。(a) 化合物 A 中的 N- 乙基甲基 - 类磺酰胺(类磺酰胺) 尾部(碳原子为绿色)的结合和维罗非尼的丙基 - 磺酰胺尾部(碳原子为蓝绿色) 的结合的比较。从二聚体界面查看复合物。移除了 N- 叶,从而示出抑制剂以及它与四残基 R- 脊柱 (Leu505, Ile527, Leu567 and Phe595) 和 α C 螺旋(橙色) 的相互作用。化合物 A 中 N- 甲基基团周围的点状面示出了它与 R- 脊柱残基 Leu505 的紧密接触。DFG 基序的 Phe595 被示出为球体,从而显示活化环(1 型结合模式) 的内含 DFG 的构象。其他口袋残基以棒状示出;(b) 通过提高浓度的化合物 A 或维罗非尼处理之后一小时的 B9 和 IPC-298 细胞中的 BRAF-CRAF 异源二聚体,(c) 在 SKMEL-239 亲代细胞系以及表达 BRAF^{V600E} 的被剪接的变种的代表性的抗维罗非尼克隆 (C3) 中的维罗非尼和化合物 A 的 pMEK 和生长 IC₅₀ 曲线。抗维罗非尼的细胞对打破悖论的化合物保持相对的敏感性。

[0031] 图 4。打破悖论的化合物的结构决定因素(N- 乙基甲基 - 氨磺酰基基团) 可以被转移至另一个化学序列,从而彻底改变其生物学特征。达拉非尼,一种 BRAF^{V600E} 细胞系中的 pERK 的高度有效的抑制剂,在突变的 NRAS 细胞系 (B9 和 IPC-298) 中显示出不寻常的钟形的 pERK 激活曲线。使用 N- 乙基甲基类磺酰胺取代 2,6- 二氟 - 苯基磺酰胺形成的化合物 (P-0352) 显示出在突变的 RAS 细胞中的显著降低的 pERK 激活,而在 BRAF^{V600E} 细胞系 (A375)

中的 pERK IC_{50} 中仅稍微下降。

[0032] 图 5。在 (a) 人类 BRAF^{V600E} 黑色素瘤细胞 COL0829 中的 pERK 信号阻断中, 含有氨磺酰基氨基基团的化合物 (例如式 (I) 的化合物, 例如化合物 A) 和维罗非尼显示出相似的效力, 但是在 (b) RAS 激活的人类结肠癌细胞系 HCT116 (KRAS^{G13D})、(c) EGFR 过度表达的人类 SCC 细胞系 A431 或 (d) HER2 过度表达的人类乳腺癌细胞系 SKBR3 中, 维罗非尼矛盾地激活 MAPK 信号, 而化合物 A 引起可以忽略不计的 pERK 增加。COL0829 和 HCT116 中的 pERK 曲线是使用 AlphaScreen® 试验生成的。(c) 和 (d) 图 1c 中的免疫印迹的量化。

[0033] 图 6。维罗非尼显著地诱导被转化的角质形成细胞中的 EGFR 配体的表达。通过 ELISA 试验确认 (a) 维罗非尼向上调节 B9 细胞上清液中的 AREG 蛋白以及 (b) 它向上调节 B9 细胞裂解液中的 HB-EGF。含有氨磺酰基氨基基团的化合物 (例如式 (I) 的化合物) 不诱导 EGFR 配体的表达。(c) 和 (d) 外源性 EGFR 配体 AREG 和 HB-EGF 概括了维罗非尼的生长刺激效果。

[0034] 图 7。通过 RAF 抑制剂调节 RAF 二聚化。(a) 检测内源性 BRAF-CRAF 异源二聚体的裂解物的免疫印迹。除了打破悖论的化合物 (例如含有氨磺酰基氨基基团的化合物或式 (I) 的化合物) 之外, 所有已知的 RAF 抑制剂都诱导 BRAF-CRAF 二聚体形成。(b) 使用重组的激酶结构域的生化二聚化试验显示, 式 (I) 的化合物 (例如化合物 A) 中断了 BRAF-CRAF 异源二聚体和 CRAF 同源二聚体的形成。

[0035] 详细描述

[0036] I. 定义

[0037] 除非另有明确表示, 否则适用以下定义:

[0038] 应该注意, 如在本说明书和附属的权利要求书中使用的, 单数形式“一”、“一个”和“该”包含复数指代, 除非文中另有明确表示。

[0039] “卤素”或“卤代”是指所有卤素, 即, 氯 (Cl)、氟 (F)、溴 (Br)、或碘 (I)。

[0040] “羟基”或“氢氧基”是指基团 -OH。

[0041] “巯基”是指基团 -SH。

[0042] 术语“烷基”单独地或作为另一个取代基的一部分是指 (除非另有说明) 具有指定的碳原子数目 (亦即, C_{1-6} 是指一至六个碳) 的直链或支链烃。代表性的烷基基团包含具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子的直链和支链烷基基团。进一步的代表性的烷基基团包含具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的直链和支链烷基基团。烷基基团的例子包含甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。对于本文的每个定义 (例如烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、亚烷基、卤代烷基、芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基), 当没有包含前缀来指示烷基部分中碳原子的数目时, 烷基部分或其一部分将具有 12 个或更少的主链碳原子或 8 个或更少的主链碳原子或 6 个或更少的主链碳原子。例如, C_{1-6} 烷基是指具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链烃, 并且包括但不限于 C_{1-2} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烷基、 C_{2-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烷基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-7} 烷基和 C_{3-6} 烷基。“氟取代的烷基”是指被一个或多个氟原子取代的烷基基团, 例如全氟烷基, 其中优选地低级烷基被 1、2、3、4 或 5 个氟原子、或者 1、2 或 3 个氟原子取代。应该理解的是, 取代基被连接在任何可用的原子以产生稳定的化合物, 当任选地被取代的烷基是一个部分的 R 基团 (例如 -OR (例如烷氧基)、-SR (例如硫代烷基)、-NHR (例

如烷基氨基)、 $-C(O)NHR$ 等)时,烷基R基团的取代使得结合至该部分的任何O、S或N(除了N是杂芳基环原子的情况)的烷基碳的取代不包含这样的取代基,这些取代基会导致该取代基的任何O、S或N(除了N是杂芳基环原子的情况)被结合至与该部分的任何O、S或N结合的烷基碳。如本文使用的,“氘化的 C_{1-6} 烷基”旨在包含部分氘化或完全氘化的 C_{1-6} 烷基基团。非限制性的例子包含 $-CD_3$ 、 CD_3CH_2- 、 CD_3CD_2- 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CD(CH_3)_2$ 等。

[0043] 术语“亚烷基”单独地或作为另一个取代基的一部分是指由具有前缀所示的碳原子数目的烷烃衍生的直链或支链饱和二价烃部分。例如, C_{1-6} 是指一至六个碳; C_{1-6} 亚烷基旨在包含亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基、亚己基等。 C_{1-4} 亚烷基包含亚甲基 $-CH_2-$ 、亚乙基 $-CH_2CH_2-$ 、亚丙基 $-CH_2CH_2CH_2-$ 和异亚丙基 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_2CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2CH(CH_3)-$ 。典型地,烷基(或亚烷基)基团将会具有1至24个碳原子,在本发明中优选的是具有10个或更少、8个或更少、或6个或更少的碳原子的那些基团。当没有包含前缀来指示亚烷基部分中碳原子的数目时,亚烷基部分或其部分将具有12个或更少的主链碳原子或8个或更少的主链碳原子、6个或更少的主链碳原子或4个或更少的主链碳原子。

[0044] 术语“亚烯基”指具有前缀所示碳原子数目并且含有至少一个双键的直链二价烃基团或支链二价烃基团。例如, C_{2-6} 指二至六个碳; C_{2-6} 亚烯基旨在包含但不限于 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 等。相似地,术语“亚炔基”指含有至少一个三键并且具有前缀所示碳原子数目的直链二价烃基团或支链二价烃基团。例如, C_{2-6} 指二至六个碳; C_{2-6} 亚炔基旨在包含但不限于 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv CCH_2-$ 、 $-C\equiv CCH(CH_3)-$ 等。当没有包含前缀来指示亚烯基或亚炔基部分中碳原子的数目时,亚烯基部分或其部分将具有12个或更少的主链碳原子或8个或更少的主链碳原子、6个或更少的主链碳原子或4个或更少的主链碳原子。

[0045] “环烷基”或“碳环”单独地或作为另一个取代基的一部分是指饱和的或不饱和的非芳香单环、双环或三环碳环系统,它具有前缀所示的碳原子数目,或者如果未指明,每个环具有3-10、或3-8、更优选3-6个环成员,例如环丙基、环戊基、环己基、1-环己烯基、金刚烷基等,其中一个或两个环碳原子可以任选地被羰基取代。环烷基指具有所示环成员数目(例如, C_{3-8} 环烷基指三至八个环碳原子)的烃环。“环烷基”或“碳环”指单、双环或多环基团,例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。当与环烷基取代基相关地被使用时,术语“多环”在此指稠合的或非稠合的烷基环结构。“环烷基”或“碳环”可以形成桥接环或螺环。环烷基基团可以具有一个或多个双键或三键。

[0046] “环烷基烷基”指-(亚烷基)-环烷基基团,其中如本文定义的亚烷基具有所示的碳原子数目,或者如果未指明,它具有六个或更少、优选四个或更少的主链碳原子;并且如本文定义的环境烷基具有所示的碳原子数目,或者如果未指明,每个环具有3-10、或3-8、更优选3-6个环成员。 C_{3-8} 环烷基- C_{1-2} 烷基旨在具有3至8个环碳原子以及1至2个亚烷基链碳原子。示例性的环烷基烷基包含例如环丙基亚甲基、环丁基亚乙基、环丁基亚甲基等。

[0047] “卤代烷基”旨在包含被一至七个卤素原子取代的烷基。卤代烷基包含单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“ C_{1-6} 卤代烷基”旨在包含三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0048] “卤代烷氧基”指-O-卤代烷基基团,其中卤代烷基如本文定义,例如三氟甲氧基、

2,2,2-三氟乙氧基、二氟甲氧基等。

[0049] “烷氧基”指 -O- 烷基基团,其中烷基如本文定义。“环烷氧基”指 -O- 环烷基基团,其中环烷基如本文定义。“氟取代的烷氧基”指这样的烷氧基,其中烷基被一个或多个氟原子取代,其中优选地烷氧基被 1、2、3、4 或 5 个氟原子、或者 1、2 或 3 个氟原子取代。应该理解的是,烷氧基上的取代基被连接在任何可用的原子以产生稳定的化合物,烷氧基的取代使得 O、S 或 N(除了 N 是杂芳基环原子的情况)不被结合至与该烷氧基 O 结合的烷基碳。进一步地,在烷氧基被描述为另一个部分的取代基时,该烷氧基氧不被结合至与该另一个部分的 O、S 或 N(除了 N 是杂芳基环原子的情况)结合的碳原子、或者该另一个部分的烯烃或炔烃碳。

[0050] “氨基”或“胺”指基团 -NH₂。

[0051] “烷基氨基”指 -NH- 烷基基团,其中烷基如本文定义。示例性的烷基氨基基团包含 CH₃NH-、乙基氨基等。

[0052] “二烷基氨基”指 -N(烷基)(烷基)基团,其中每个烷基独立地如本文定义。示例性的二烷基氨基基团包含二甲氨基、二乙氨基、乙基甲基氨基等。

[0053] “环烷基氨基”指基团 -NR^{dd}R^{ee},其中 R^{dd}和 R^{ee}与氮结合来形成 5-7 元杂环烷基环,其中该杂环烷基可以包含该环内额外的杂原子(例如 O、N 或 S)并且还可以进一步被烷基取代。替代地,“环烷基氨基”指 -NH- 环烷基基团,其中环烷基如本文定义。

[0054] “硫代烷基”指 -S- 烷基,其中烷基如本文定义。示例性的硫代烷基基团包含 CH₃S-、硫代乙基等。

[0055] “芳基”单独地或作为另一个取代基的一部分是指含有 6 至 14 个环碳原子的单环、双环或多环的多不饱和芳香烃基团,它可以是单个环或稠合在一起或共价连接的多个环(最多三个环)。无取代的芳基基团的非限制性的例子包含苯基、1-萘基、2-萘基和 4-联苯基。示例性的芳基基团(例如苯基或萘基)可以任选地与优选 5-7 个、更优选 5-6 个环成员的环境稠合。

[0056] “芳基烷基”指 -(亚烷基)-芳基,其中亚烷基基团如本文定义并且具有所示的碳原子数目,或者如果未指明,它具有六个或更少的主链碳原子、或四个或更少的主链碳原子;并且芳基如本文定义。芳基烷基的例子包含苄基、苄乙基、1-甲基苄基等。

[0057] “杂芳基”单独地或作为另一个取代基的一部分是指包含 5 或 6 个环原子的单环芳香环基团、或具有 8 至 10 个原子的双环芳香基团,其含有一个或多个、优选 1-4 个、更优选 1-3 个、更优选 1-2 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子。杂芳基还旨在包含氧化的 S 或 N,例如亚硫酰基、磺酰基和三级环氮的 N 氧化。碳或氮原子是杂芳基环结构的连接点,从而产生稳定的化合物。杂芳基基团的例子包含但不限于吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡咯基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、嘌呤基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡嗪基、恶唑基、噻唑基、噻吩基、异恶唑基、恶噻二唑基(oxa 噻二唑yl)、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、三嗪基、喹啉基、噌啉基、酞嗪基(phthalaziniyl)、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异恶唑基、异苯并呋喃基、异吡啶基、吡啶基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并咪唑基、吡唑并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、蝶啶基和噻二唑基。“含氮的杂芳基”指杂原子的任何一个 N 的杂芳基。如本文使用的,“杂环芳香环”是指杂芳基环。

[0058] “杂芳基烷基”指-(亚烷基)-杂芳基,其中亚烷基基团如本文定义并且具有所示的碳原子数目,或者如果未指明,它具有六个或更少的主链碳原子、或四个或更少的主链碳原子;并且杂芳基如本文定义。杂芳基烷基的例子包含 2-吡啶基甲基、2-噻唑基乙基等。

[0059] “杂环烷基”是指含有一至五个选自 N、O 和 S 的环杂原子的饱和的或不饱和的非芳香环烷基基团,其中氮和硫原子被任选地氧化,并且氮原子被任选地季铵化,余下的环原子是 C,其中一个或两个 C 原子可以任选地被羰基替换。杂环烷基可以是 3 至 12 个、优选 4 至 10 个环原子、更优选 5 至 8 个环原子的单环、双环或多环的环系统,其中一个至五个环原子是选自 -N=、-N-、-O-、-S-、-S(O)- 或 -S(O)₂- 的杂原子,并且进一步地其中一个或两个环原子任选地被 -C(O)- 基团替代。杂环烷基还可以是稠合有环烷基、芳基或杂芳基环的杂环烷基环。当存在多个环时,它们可以被稠合在一起或共价地连接。每个杂环典型地包含 1、2、3、4 或 5 个独立地选择的杂原子。优选地,这些基团包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子,0、1、2、3、4 或 5 个氮原子,0、1 或 2 个硫原子以及 0、1 或 2 个氧原子。更优选地,这些基团包含 1、2 或 3 个氮原子,0-1 个硫原子和 0-1 个氧原子。杂环烷基基团的非限制性例子包含氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、丁内酰胺基团、戊内酰胺基团、咪唑啉酮基团、乙内酰脲、二氧戊环基团、邻苯二甲酰亚胺基团、哌啶、1,4-二恶烷基基团、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基 S-氧化物、硫代吗啉基 -S, S-氧化物、哌嗪基、吡喃基、吡啶基团、3-吡咯啉基、硫代吡喃基、吡喃酮基团、四氢呋喃基、四氢噻吩、奎宁环基、1-甲基吡啶-2-酮基团、1-甲基-2-氧代-3-吡啶基、1-甲基-2-氧代-4-吡啶基、1-甲基-2-氧代-5-吡啶基、1-甲基-2-氧代-6-吡啶基等。杂环烷基基团可以通过环碳或杂原子被连接至该分子的余下部分。如本文使用的,术语“亚杂环烷基”单独地或作为另一个取代基的一部分是指二阶杂环烷基,其中杂环烷基如本文定义。亚杂环烷基的非限制性例子包含哌嗪-1,4-二基、哌啶-1,4-二基、1,2,3,6-四氢吡啶-1,4-二基、1,2,3,6-四氢吡啶-1,5-二基、2,3,6,7-四氢-1H-吡啶-1,4-二基、2,3,6,7-四氢-1H-吡啶-1,5-二基、2,5-二氢-1H-吡咯-1,3-二基、氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二基、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二基、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,5-二基、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,5-二基、3-氧代吗啉-2-基、3-氧代吗啉-4-基、3-氧代吗啉-5-基、3-氧代吗啉-6-基、2-氧代哌嗪-3-基、2-氧代哌嗪-4-基、2-氧代哌嗪-5-基、2-氧代哌嗪-6-基、2-氧代哌嗪-7-基、哌嗪-1-氧-2-基、哌嗪-1-氧-3-基、哌嗪-1-氧-4-基、吡啶-2-酮-3-基、吡啶-2-酮-4-基、吡啶-2-酮-5-基、吡啶-2-酮-6-基、吡啶-2-酮-7-基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、异恶唑啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、吡唑-5-酮-3-基、吡唑-5-酮-4-基、吡咯烷-2,5-二酮-1-基、吡咯烷-2,5-二酮-3-基、吡咯烷-2,5-二酮-4-基、吡咯烷-2,4-二酮-1-基、吡咯烷-2,4-二酮-3-基、吡咯烷-2,4-二酮-5-基、吡咯烷基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、四氢苯并氧杂氮杂基、二氢二苯并氧杂基等。

[0060] “杂环烷基烷基”指-(亚烷基)-杂环烷基基,其中亚烷基基团如本文定义并且具有所示的碳原子数目,或者如果未指明,它具有六个或更少的主链碳原子、或四个或更少的主链碳原子;并且杂环烷基如本文定义。杂环烷基的非限制性例子包含例如 2-吡啶基甲基、2-噻唑基乙基、吡咯烷-1-基甲基、2-哌啶基甲基等。

[0061] 对烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、亚烷基、亚烯基、

亚炔基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基的取代基包含但不限于 R'、卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-OC(S)R'、-C(O)R'、-C(S)R'、-C(O)OR'、-C(S)OR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-C(O)NHR'、-C(S)NHR'、-C(O)NR'R''、-C(S)NR'R''、-S(O)₂NHR'、-S(O)₂NR'R''、-C(NH)NHR'、-C(NH)NR'R''、-NHC(O)R'、-NHC(S)R'、-NR''C(O)R'、-NR'C(S)R''、-NHS(O)₂R'、-NR'S(O)₂R''、-NHC(O)NHR'、-NHC(S)NHR'、-NR'C(O)NH₂、-NR'C(S)NH₂、-NR'C(O)NHR''、-NR'C(S)NHR''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(S)NR'R''、-NR'C(O)NR''R'''、-NR'''C(S)NR'R''、-NHS(O)₂NHR'、-NR'S(O)₂NH₂、-NR'S(O)₂NHR''、-NHS(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂NR''R'''、-NHR' 和 -NR'R''，其数目为 0 至 (2m' + 1)，其中 m' 是该基团中碳原子的总数。每个 R'、R'' 和 R''' 独立地指氢、C₁₋₈烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、被 1-3 个卤素取代的芳基、C₁₋₈烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基或 C₁₋₈硫代烷氧基基团、或未被取代的芳基 -C₁₋₄烷基基团。当 R' 和 R'' 被连接至相同的氮原子时，它们可以与该氮原子一起形成 3、4、5、6 或 7 元环。例如，-NR'R'' 旨在包含 1-吡咯烷基和 4-吗啉基。R'、R'' 和 R''' 可以进一步被 R^{a1}、卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^{a1}、-SR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(S)R^{a1}、-C(O)R^{a1}、-C(S)R^{a1}、-C(O)OR^{a1}、-C(S)OR^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}、-C(O)NHR^{a1}、-C(S)NHR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a2}、-C(S)NR^{a1}R^{a2}、-S(O)₂NHR^{a1}、-S(O)₂NR^{a1}R^{a2}、-C(NH)NHR^{a1}、-C(NH)NR^{a1}R^{a2}、-NHC(O)R^{a1}、-NHC(S)R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}C(S)R^{a2}、-NHS(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a2}、-NHC(O)NHR^{a1}、-NHC(S)NHR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NH₂、-NR^{a1}C(S)NH₂、-NR^{a1}C(O)NHR^{a2}、-NR^{a1}C(S)NHR^{a2}、-NHC(O)NR^{a1}R^{a2}、-NHC(S)NR^{a1}R^{a2}、-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-NR^{a3}C(S)NR^{a1}R^{a2}、-NHS(O)₂NHR^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NH₂、-NR^{a1}S(O)₂NHR^{a2}、-NHS(O)₂NR^{a1}R^{a2}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a2}R^{a3}、-NHR^{a1}和 -NR^{a1}R^{a2}取代，其数目为 0 至 (2n' + 1)，其中 n' 是该基团中碳原子的总数。每个 R^{a1}、R^{a2} 和 R^{a3} 独立地指氢、C₁₋₈烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、被 1-3 个卤素取代的芳基、C₁₋₈烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基或 C₁₋₈硫代烷氧基基团、或未被取代的芳基 -C₁₋₄烷基基团。R^{a1}、R^{a2} 和 R^{a3} 可以进一步被 R^{b1}、卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^{b1}、-SR^{b1}、-OC(O)R^{b1}、-OC(S)R^{b1}、-C(O)R^{b1}、-C(S)R^{b1}、-C(O)OR^{b1}、-C(S)OR^{b1}、-S(O)R^{b1}、-S(O)₂R^{b1}、-C(O)NHR^{b1}、-C(S)NHR^{b1}、-C(O)NR^{b1}R^{b2}、-C(S)NR^{b1}R^{b2}、-S(O)₂NHR^{b1}、-S(O)₂NR^{b1}R^{b2}、-C(NH)NHR^{b1}、-C(NH)NR^{b1}R^{b2}、-NHC(O)R^{b1}、-NHC(S)R^{b1}、-NR^{b2}C(O)R^{b1}、-NR^{b1}C(S)R^{b2}、-NHS(O)₂R^{b1}、-NR^{b1}S(O)₂R^{b2}、-NHC(O)NHR^{b1}、-NHC(S)NHR^{b1}、-NR^{b1}C(O)NH₂、-NR^{b1}C(S)NH₂、-NR^{b1}C(O)NHR^{b2}、-NR^{b1}C(S)NHR^{b2}、-NHC(O)NR^{b1}R^{b2}、-NHC(S)NR^{b1}R^{b2}、-NR^{b1}C(O)NR^{b2}R^{b3}、-NR^{b3}C(S)NR^{b1}R^{b2}、-NHS(O)₂NHR^{b1}、-NR^{b1}S(O)₂NH₂、-NR^{b1}S(O)₂NHR^{b2}、-NHS(O)₂NR^{b1}R^{b2}、-NR^{b1}S(O)₂NR^{b2}R^{b3}、-NHR^{b1}和 -NR^{b1}R^{b2}取代，其数目为 0 至 (2p' + 1)，其中 p' 是该基团中碳原子的总数。每个 R^{b1}、R^{b2} 和 R^{b3} 独立地指氢、C₁₋₈烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、被 1-3 个卤素取代的芳基、C₁₋₈烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基或 C₁₋₈硫代烷氧基基团、或未被取代的芳基 -C₁₋₄烷基基团。

[0062] 对芳基和杂芳基基团的取代基是可变的并通常选自：R'、卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR'、-SR'、-OC(O)R'、-OC(S)R'、-C(O)R'、-C(S)

R' 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(S)OR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(S)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-C(S)NR'R''$ 、 $-S(O)_2NHR'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-C(NH)NHR'$ 、 $-C(NH)NR'R''$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-NHC(S)R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(S)R''$ 、 $-NHS(O)_2R'$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $-NHC(O)NHR'$ 、 $-NHC(S)NHR'$ 、 $-NR'C(O)NH_2$ 、 $-NR'C(S)NH_2$ 、 $-NR'C(O)NHR''$ 、 $-NR'C(S)NHR''$ 、 $-NHC(O)NR'R''$ 、 $-NHC(S)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'''C(S)NR'R''$ 、 $-NHS(O)_2NHR'$ 、 $-NR'S(O)_2NH_2$ 、 $-NR'S(O)_2NHR''$ 、 $-NHS(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2NR''R'''$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-N_3$ 、全氟(C_1-C_4)烷氧基和全氟(C_1-C_4)烷基,其数目为0至该芳环系统上开放的化合价的总数;并且其中 R' 、 R'' 和 R''' 独立地选自氢、卤代烷基、卤代烷氧基、 C_1 烷基、 C_3 环烷基、环烷基烷基、 C_2 烯基、 C_2 炔基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基- C_1 烷基和芳氧基- C_1 烷基。其他合适的取代基包含通过1-4个碳原子的亚烷基系链(tether)被连接至环原子的每个上述芳基取代基。 R' 、 R'' 和 R''' 可以进一步被 R^{a1} 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(S)R^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(S)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(S)OR^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 、 $-C(O)NHR^{a1}$ 、 $-C(S)NHR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-C(S)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-S(O)_2NHR^{a1}$ 、 $-S(O)_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-C(NH)NHR^{a1}$ 、 $-C(NH)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NHC(O)R^{a1}$ 、 $-NHC(S)R^{a1}$ 、 $-NR^{a2}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(S)R^{a2}$ 、 $-NHS(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a2}$ 、 $-NHC(O)NHR^{a1}$ 、 $-NHC(S)NHR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{a1}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{a1}C(O)NHR^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(S)NHR^{a2}$ 、 $-NHC(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NHC(S)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a3}C(S)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NHR^{a2}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NHR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-N_3$ 、全氟(C_1-C_4)烷氧基和全氟(C_1-C_4)烷基,其数目为0至该芳环系统上开放的化合价的总数;并且其中每个 R^{a1} 、 R^{a2} 和 R^{a3} 独立地选自氢、卤代烷基、卤代烷氧基、 C_1 烷基、 C_3 环烷基、环烷基烷基、 C_2 烯基、 C_2 炔基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基- C_1 烷基或芳氧基- C_1 烷基。其他合适的取代基包含通过1-4个碳原子的亚烷基系链被连接至环原子的每个上述芳基取代基。

[0063] 当被取代的芳基或被取代的杂芳基环的相邻的原子上存在两个取代基时,这些取代基可以任选地被通式 $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ 的取代基替代,其中T和U独立地为 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或单键,并且q是0至2的整数。替代地,当被取代的芳基或被取代的杂芳基环的相邻的原子上存在两个取代基时,这些取代基可以任选地被通式 $-A-(CH_2)_r-B-$ 的取代基替代,其中A和B独立地为 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 或单键,并且r是1至3的整数。如此形成的新环的单键的一个可以任选地被双键替代。替代地,当被取代的芳基或被取代的杂芳基环的相邻的原子上存在两个取代基时,这些取代基可以任选地被通式 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 的取代基替代,其中s和t独立地为0至3的整数,并且X是 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'-$ 。 $-NR'-$ 和 $-S(O)_2NR'-$ 中的取代基 R' 选自氢或未被取代的 C_1 烷基。

[0064] “保护基团”是指当被连接至分子口罩中的反应基团时降低或阻止该反应的原子群组。保护基团的例子可以在T.W.Greene and P.G.Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, (Wiley, 4th ed. 2006), Beaucage and Iyer, *Tetrahedron* 48: 2223-2311(1992)、和Harrison and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8(John Wiley and Sons. 1971-1996)中找到。代表性的氨基保护基团包含甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧基羰基(CBZ)、叔丁氧基羰基(Boc)、三甲基甲硅烷基(TMS)、2-三甲基硅烷基-乙磺酰基(SES)、三苯甲基和取代的三苯甲基基团、烯丙氧

基羰基、9- 芴甲氧羰基 (Fmoc)、硝基 - 芴基氧羰基 (Nvoc)、三 - 异丙基硅烷基 (TIPS)、苯磺酰基等 (还参见 Boyle, A. L. (Editor))、氨基甲酸酯、酰胺、N- 磺酰基衍生物 ; 通式 $-C(O)OR$ 的基团, 其中 R 是例如甲基、乙基、叔丁基、苄基、苯乙基、 $CH_2=CHCH_2-$ 等 ; 通式 $-C(O)R'$ 的基团, 其中 R' 是例如甲基、苄基、三氟甲基等 ; 通式 $-SO_2R''$ 的基团, 其中 R'' 是例如甲苯基、苄基、三氟甲基、2,2,5,7,8- 五甲基色满 -6- 基、2,3,6- 三甲基 -4- 甲氧基苯基等, 以及含有硅醇基的基团, 例如 2- 三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基等 (CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, New York, Volume 1, 2000)。

[0065] 如本文使用的, 术语“组合物”指适于给预期的动物对象施用以达到治疗目的的制剂, 其含有至少一种药学上有活性的化合物以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0066] 术语“药学上可接受的”表示在考虑到将被治疗的疾病或病症以及各自的施用途径时, 所述物质不具有将会使理性谨慎的医学从业者避免给患者服用该物质的特性。例如, 对于可注射物来说, 通常要求这样的物质是基本无菌的。

[0067] “药学上可接受的盐”指可以接受来向患者 (例如哺乳动物) 施用的盐 (例如对于给定的剂量方案具有可接受的安全性的盐)。根据在本文描述的化合物上发现的特定取代基, 这些盐可以来自药学上可接受的无机碱或有机碱以及来自药学上可接受的无机酸或有机酸。当本发明的化合物包含相对酸性的官能时, 可以通过将该化合物的中性形式和足够量的所需碱纯净地或在合适的惰性溶剂中接触, 以得到碱加成盐。来自药学上可接受的无机碱的盐包含铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌等的盐。来自药学上可接受的有机碱的盐包含一级、二级、三级和四级胺的盐, 其包含取代的胺、环胺、天然存在的胺等, 例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N' - 二苄基乙二胺、二乙胺、2- 二乙基氨基乙醇、2- 二甲基氨基乙醇、乙醇胺、亚乙二胺、N- 乙基吗啉、N- 乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺 (hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等。当本发明的化合物包含相对碱性的官能时, 可以通过将该化合物的中性形式和足够量的所需酸纯净地或在合适的惰性溶剂中接触, 以得到酸加成盐。来自药学上可接受的酸的盐包含乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、乙醇酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘磺酸、烟酸、硝酸、扑酸 (pamoic)、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等的盐。

[0068] 还被包含的是氨基酸 (例如精氨酸等) 的盐, 以及有机酸 (例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等) 的盐 (参看例如 Berge, S. M. et al, " Pharmaceutical Salts ", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66 : 1-19)。本发明的一些具体化合物同时包含碱性和酸性官能, 使得该化合物能够被转换成碱或酸加成盐。

[0069] 可以通过将盐和碱或酸接触并以常规方法分离母体化合物, 重新生成化合物的中性形式。化合物的母体形式在某些物理性质 (例如在极性溶剂中的溶解度) 上与各种盐形式不同, 但在其他方面这些盐对于本发明的目的来说与化合物的母本形式是等价的。

[0070] 在本文中, 术语“治疗上有效的”或“有效量”表示材料或该量的材料有效来预防、缓解或减轻疾病或医学病症的一个或多个症状, 和 / 或延长被治疗的对象生存期。治疗上有效的量会根据化合物、疾病或病症及其严重程度、以及被治疗的哺乳动物的年龄、体重

等而变化。通常,对象中的满意结果被表示为在约 0.1 至约 10g/kg 对象体重的每日剂量获得。在一些实施例中,每日剂量是约 0.10 至 10.0mg/kg 的体重、约 1.0 至 3.0mg/kg 的体重、约 3 至 10mg/kg 的体重、约 3 至 150mg/kg 的体重、约 3 至 100mg/kg 的体重、约 10 至 100mg/kg 的体重、约 10 至 150mg/kg 的体重或约 150 至 1000mg/kg 的体重。该剂量可以例如以每日最多四次的分开剂量或者以持续释放的形式被便利地施用。

[0071] 在本发明中,术语“协同地有效的”或“协同效果”表示当两种或以上治疗上有效的化合物结合使用时,其提供改善的治疗效果,该效果大于各个化合物独自使用时可以预期到的叠加效果。

[0072] “实验”是指创造实验条件以及收集有关暴露至具体的实验条件的特定结果的数据。例如,可基于作用于可检测底物的能力来对酶进行实验。一种化合物可基于其结合至特定靶标分子的能力而对其进行实验。

[0073] 如本文使用,术语“配体”和“调节剂”被等效地使用来表示改变(即增加或减少)靶标生物分子(例如酶,例如激酶)的活性的化合物。通常,配体或调节剂将会是小分子,其中“小分子”是指分子量为 1500 道尔顿或更少、或优选 1000 道尔顿或更少、800 道尔顿或更少、或 600 道尔顿或更少的化合物。因此,“改进的配体”是比参考化合物具有更好的药理学和/或药代动力学性质的化合物,其中“更好”可以由相关领域的技术人员对特定的生物系统或医疗用途而定义。

[0074] 与靶标和潜在的结合化合物之间的相互作用一起的术语“结合”,表示与通常和蛋白的关联(即非特定结合)相比,潜在的结合化合物与该靶标关联至统计上显著的程度。因此,术语“结合化合物”是指与靶标分子具有统计学上显著关联的化合物。优选地,结合化合物与特定的靶标相互作用的解离常数(K_D)为 1mM 或更少、1 μ M 或更少、100nM 或更少、10nM 或更少、1nM 或更少。

[0075] 在结合至靶标的化合物的描述中,术语“更大的亲和力”和“选择性的”表示与参考化合物相比、或者与在参考条件的相同化合物相比,该化合物更紧密地结合,即具有更低的解离常数。在一些实施例中,更大的亲和力是至少 2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500、1000 或 10,000 倍更大的亲和力。术语“选择性的”还指相对于其他 287 个激酶选择性地抑制 RAF 激酶的化合物,即如在普遍接受的 RAF 激酶活性试验中所测定的,该化合物的 IC_{50} 为小于 500nm、小于 100nM、小于 50nM、小于 20nM、小于 10nM、小于 5nM、或小于 1nM,并且当在比较性的在普遍接受的 RAF 激酶活性试验中测定时,对其他激酶的 IC_{50} 除以对 RAF 激酶的 IC_{50} 的比率为 > 20 、或者 > 30 、或者 > 40 、或者 > 50 、或者 > 60 、或者 > 70 、或者 > 80 、或者 > 90 、或者 > 100 。这些化合物有效地治疗 RAF 蛋白激酶介导的疾病或病症,但不影响其他蛋白激酶。这些化合物优选地(但不必要地)相对于其他蛋白激酶是选择性的,即当与另一个蛋白激酶比较时,对其他激酶的 IC_{50} 除以对 RAF 激酶的 IC_{50} 为 > 20 、或者 > 30 、或者 > 40 、或者 > 50 、或者 > 60 、或者 > 70 、或者 > 80 、或者 > 90 、或者 > 100 。优选地,所述化合物相对于其他蛋白激酶(包括但不限于野生型 BRAF 和 CRAF 激酶)是选择性的。应该理解的是,RAF 选择性抑制剂可以被用来治疗任何 RAF 蛋白激酶介导的疾病或病症,该 RAF 选择性在治疗某些疾病或病症中提供有益效果,这些疾病包括但不限于黑素瘤、转移性黑素瘤、甲状腺癌、肺癌、结肠直肠癌和卵巢癌。

[0076] 如本文中与本发明的化合物一起使用的术语“合成”和相似的术语表示从一个或

多个前体材料的化学合成。进一步地,“实验”是指创造实验条件以及收集有关该实验条件的特定结果的数据。例如,可基于作用于可检测底物的能力来对酶进行实验。一种化合物可基于其结合至特定靶标分子的能力而对其进行实验。

[0077] 如本文使用,术语“调节”是指改变生物学活性的作用,特别是改变与特定生物分子(例如蛋白激酶)相关的生物学活性。例如,特定生物学分子的激动剂或拮抗剂通过提高(例如激动剂、活化剂)或降低(例如拮抗剂、抑制剂)该生物学分子(例如酶)的活性而调节该生物学分子(例如酶)的活性。这种活性通常表示为抑制剂或活化剂相对于例如酶的化合物抑制浓度(IC₅₀)或激发浓度(EC₅₀)。

[0078] “前药”是指当该前药被施用至哺乳动物对象时,在体内释放根据式 I 的活性母体药物的化合物。通过修饰在式 I 的化合物或任何子通式的化合物中存在的官能团,通过以下方式制备式 I 的化合物或任何子通式的化合物的前药,即该修饰可以在体内裂解以释放母体化合物。通过修饰在化合物中存在的官能团通过以下方式制备前药,即该修饰在常规操作中或在体内裂解以释放母体化合物。前药包含式 I 的化合物或任何子通式的化合物,其中式 I 的化合物中的羟基、氨基、羧基和巯基基团被结合至可以在体内被裂解以分别重新生成自由的羟基、氨基和巯基基团的任何基团。前药的例子包含但不限于式 I 的化合物任何子通式的化合物中羟基官能团的酯(例如乙酸盐、甲酸盐和苯甲酸盐衍生物)、酰胺、胍、氨基甲酸酯(例如N,N-二甲基氨基羰基)等。在T.Higuchi and V.Stella, " Pro-drugs as Novel Delivery Systems, " Vol.14of the A.C.S.Symposium Series; " Design of Prodrugs " , ed.H.Bundgaard, Elsevier,1985;以及在Bioreversible Carriers in Drug Design,ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987 中讨论了前药的制备、选择和使用,每篇文献的全文都以引用的方式并入本文。

[0079] 可以通过可能在化合物的分子结构中存在的羟基和/或羧基基团的功能化,制备式 I 的化合物任何子通式的化合物的酯。还可以使用本领域技术人员已知的技术制备酰胺和前药。例如,可以使用适当的胺反应,从酯制备酰胺,或者可以通过氨或低级烷基胺的反应,从酸酐或酰氯制备酰胺。再者,通过在 0 至 60℃ 的温度下,在适当的有机溶剂(例如四氢呋喃、丙酮、甲醇、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺)中,与羰基化剂(例如甲酸乙酯、乙酸酐、甲氧基乙酰氯、苯甲酰氯、异氰酸甲酯、氯甲酸乙酯)或甲磺酰氯和适当的碱(例如 4-二甲氨基吡啶、吡啶、三乙胺、碳酸钾)反应,制备式 I 的化合物任何子通式的化合物的酯、脲酶、磺酰胺和酰胺。通常通过基团的共价连接制备前药,它形成治疗上无活性的化合物,直到被个体的代谢系统修饰。

[0080] “互变异构体”是指通过一个分子的一个原子的质子转移到另一个原子的现象产生的化合物,参看 Jerry March, Advanced Organic Chemistry :Reactions, Mechanisms and Structures, Fourth Edition, John Wiley&Sons, pages 69-74(1992)。互变异构体也指以平衡状态存在并且容易从一种异构体形式转换至另一种的两个或更多个结构异构体之一。其例子包含酮-烯醇互变异构体(例如丙酮/丙烯-2-醇)、亚胺-烯胺互变异构体等、环-链互变异构体(例如葡萄糖/2,3,4,5,6-五羟基-己醛等)、含有-N=C(H)-NH-环成员排布的杂芳基基团的互变异构形式(例如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑)。在化合物包含例如酮或肟基团或芳香部分的时候,互变异构异构现象(“互变异构现象”)会发生。本文所述的化合物可以具有一种或多种互变异构体并因此包含各种异构体。本领域一

般技术人员会认识到,其他互变异构的环成员排布是可能的。这些化合物的所有这些异构体形式都明确地被包含在本发明中。

[0081] “异构体”是指具有相同的分子式但在特性或其原子的结合顺序或其原子在空间中的排布上不同的化合物。其原子在空间中的排布不同的异构体被称为“立体异构体”。“立体异构体”是指如果它们具有一个或多个不对称中心或具有带不对称取代基的双键就会以不同的立体异构形式存在、并因此能够被生成为单独的立体异构体或生成为混合物的化合物。立体异构体包含对映异构体和非对映异构体。互相不是镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,而互相是不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如当它被结合至四个不同的基团时,就可能产生一对对映异构体。对映异构体的特征在于其不对称中心的绝对构型,并且由 Cahn 和 Prelog 的 R- 和 S- 排序规则描述,或者由被指定为右旋或左旋(即分别被指定为 (+) 或 (-)- 异构)的分子旋转偏振光平面的方式描述。手性化合物可以存在为单一的对映异构体或其混合物。包含同等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。除非另有指明,否则本说明书旨在包含单一的立体异构体以及混合物。用于确定立体化学和分离立体异构体的方法在本领域中是公知的(参看 Advanced Organic Chemistry, 6th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2007 的第 4 章中的讨论),它随着一个或多个立体中心的手性而不同。

[0082] 本发明的一些化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包含水合形式)存在。“水合物”是指由水分子和溶质的分子或离子结合形成的复合物。“溶剂化物”是指由溶剂分子和溶质的分子或离子组合形成的复合物。溶剂可以是有机化合物、无机化合物或其混合物。溶剂化物旨在包含水合物。溶剂的一些例子包含但不限于甲醇、N,N- 二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲亚砜以及水。通常,溶剂化形式等效于非溶剂化形式并且被包含在本发明的范围内。本发明的一些化合物可以以多个结晶的或无定形形式存在。通常,对于本发明预期的应用来说,所有物理形式都是等效的,并且它们旨在被包含在本发明的范围内。

[0083] 在使用、测试或筛选是或可能是调节剂的化合物的内容中,术语“接触”是指化合物被使得与特定分子、复合物、细胞、组织、器官或其他指定材料足够接近,从而在该化合物和其他指定材料之间可以发生潜在的结合相互作用和 / 或化学反应。

[0084] 如本文使用,术语“对象”是指用本发明所述的化合物治疗的活体,包括但不限于,任何哺乳动物(例如人)、其他灵长类、竞技动物和具有商业利益的动物(例如牛)、家畜(例如马)或宠物(例如狗和猫)。

[0085] “固体形式”指适于向预期的动物对象施用以达到治疗目的的药学上有活性的化合物的固体制剂(即非气体或液体制剂)。固体形式包含该化合物的任何复合物,例如盐、共晶体或无定型复合物、以及任何多晶型。固体形式可以是基本上结晶的、半结晶的或基本上无定形的。固体形式可以被直接施用或被使用在制备具有提高的药学特性的适当的组合中。例如,固体形式可以被用在包含至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的剂型中。

[0086] “疼痛”或“疼痛症”可以是急性和 / 或慢性疼痛,包括但不限于,蛛网膜炎;关节炎(例如骨关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、痛风);背痛(例如坐骨神经痛、椎间盘破裂、脊椎前移、神经根病);烧伤痛;癌症痛;痛经;头痛(例如偏头痛、丛集性头痛、紧张性头痛);头面部疼痛(例如脑神经痛、三叉神经痛);痛觉过敏;疼痛性触觉过敏;炎症性疼痛(例如与肠道易激综合症、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、膀胱炎相关的疼痛,

以及由细菌、真菌或病毒感染引起的疼痛)；瘢痕瘤或疤痕组织形成；产痛或分娩痛；肌肉痛（例如由多肌炎、皮炎、包涵体肌炎、重复性压迫损伤（例如写作痉挛、腕管综合症、肌腱炎、腱鞘炎）引起的肌肉痛）；筋膜痛综合症（例如纤维肌痛）；神经性疼痛（例如糖尿病性神经病变、灼痛、嵌压性神经病、臂丛神经撕脱伤、枕神经痛、痛风、反射性交感神经营养不良综合症、肌营养不良、杜氏肌营养不良症、幻肢或截肢后的疼痛、带状疱疹后神经痛、中枢性疼痛综合症或由创伤（例如神经损伤）引起的神经痛）、疾病（例如糖尿病、多发性硬化症、Guillan-Barre 综合症、重症肌无力、神经变性疾病（如帕金森症、阿尔茨海默症、肌萎缩性侧索硬化症）或癌症的治疗）；与皮肤疾病相关的疼痛（例如带状疱疹、单纯疱疹、皮肤肿瘤、囊肿、神经纤维瘤病）；运动损伤（例如割伤、扭伤、拉伤、跌打损伤、脱位、骨折、脊髓、头部损伤）；椎管狭窄；手术疼痛；触觉异常性疼痛；颞下颌关节紊乱；血管疾病或损伤（例如血管炎、冠状动脉疾病、再灌注损伤（例如缺血、中风或心肌梗死））；其他特定器官或组织疼痛（例如眼部疼痛、角膜疼痛、骨痛、心脏疼痛、内脏疼痛（例如肾、胆囊、胃肠道）、关节痛、牙痛、骨盆过敏、骨盆痛、肾绞痛、尿失禁）；其他疾病相关疼痛（例如镰状细胞性贫血、AIDS、带状疱疹、银屑病、子宫内膜异位症、哮喘、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、矽肺、肺结节病、食管炎、胃灼热、胃食管返流疾病、胃和十二指肠溃疡、功能性消化不良、骨吸收疾病、骨质疏松症、脑型疟疾、细菌性脑膜炎）；或由移植体-宿主排斥或同种异体移植体排斥引起的疼痛。

[0087] 如本文使用的，“MAPK”是指丝裂原活化蛋白激酶。MAPK 通路是影响 HIF-1 α 水平和活性并且还可以影响 MN/CA9 表达的第二信号转导通路。众多证据表明，MAPK 通路在人类癌症中是重要的。这个关键的通路通过特定的磷酸化事件（包括 Ras、Raf、MEK 和 ERK）的级联，将外信号向细胞核转导，从而调节基本的细胞过程（包括增殖、分化和细胞存活）(Kolch, W., *Biochem. J.*, 351:289-305(2000)；以及 Lu and Xu, *IUBMB Life*, 58(11):621-631(2006))。不适当的 Ras 激活与所有人类癌症的近三分之一相关 (Downward, J. *Nat Rev Cancer*, 3:11-22(2003))。BRAF 是 Raf 同种型中的一个，它在许多癌症中是突变的，包括恶性黑色素瘤 (27-70%)、甲状腺乳头状癌 (36-53%)、卵巢癌 (30%) 和结直肠癌 (5-22%)，并且所述突变通常是导致组成性活性的功能获得性取代 (Messersmith et al., *Clin Adv. Hematol. Oncol.*, 4(11):831-836(2006)；Garnett and Marais, *Cancer Cell*, 6:313-319(2004))。ERK 在近 50% 的乳腺癌中是提高的，并且与预后不良相关 (Messersmith et al. (2006))。

[0088] “单位剂量形式”是指用于单次施用以治疗患有疾病或医学病症的对象的组合物。每个单位剂量形式通常包含本发明的每个活性成分加上药学上可接受的赋形剂。单位剂量形式的例子是单个片剂、单个胶囊、散装粉末、液体溶液、软膏、霜剂、滴眼剂、栓剂、乳剂或悬浮剂。治疗疾病或病症可能需要单位剂量形式的周期性施用，例如：每日两次或多次一个单位剂量形式、每餐一次、每四小时或其他间隔一次、或每日仅一次。表达“口服的单位剂量形式”表示设计来口服的单位剂量形式。

[0089] 本发明的化合物还可以在组成该化合物的一个或多个原子上包含非自然比例的原子同位素。例如，所述化合物可以用放射性同位素放射性标记，例如氚 (^3H)、碘-125 (^{125}I)、碳-14 (^{14}C) 或碳-11 (^{11}C)。无论是否是放射性的，本发明的化合物的所有同位素变型都旨在被包含在本发明的范围内。

[0090] 本文单独地或作为基团的一部分使用的术语“氘化的”是指取代的氘原子。当特定的位置被指示为持有氘（表述为“D”或“氘”）时，应该理解，在该位置的氘的丰度显著大于氘的自然丰度（0.015%）（即，至少 50.1% 的氘掺入）。

[0091] 本文单独地或作为基团的一部分使用的术语“氘化的类似物”是指替代氢的取代的氘原子。本发明的氘化的类似物可以是完全地或部分地氘取代的衍生物。优选地，本发明的氘取代的衍生物持有完全地或部分地氘取代的烷基、芳基或杂芳基基团。在一个实施例中，所述氘取代的化合物持有完全或部分氘取代的烷基基团，例如 $-\text{CD}_3$ 、 CD_2CD_3 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ （正丙基 -D7）、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ （异丙基 -D7）、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ （正丁基 -D9）、 $-\text{CD}_2-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ （异丁基 -D9）等。在另一个实施例中，所述氘取代的化合物持有完全或部分氘取代的芳基，例如苯基（例如 C_6D_5 ），或者完全或部分氘取代的杂芳基，例如吡啶基 - d_2 、噻唑基 - d_2 、吡啶基 - d_3 等。

[0092] 如在本文中与化合物和 RAF 激酶（例如 BRAF 激酶）的结合相关所使用的，术语“相互作用”是指结合的化合物和特定的氨基酸残基的距离将为 5.0 埃或更少。在特定的实施例中，化合物与特定的氨基酸残基的距离是 4.5 埃或更少、4.0 埃或更少、3.5 埃或更少、或 3 埃或更少。可以例如使用共结晶确定这些距离，或者使用化合物在 BRAF 活性位点中的计算机匹配来估算这些距离。

[0093] “结合位点”是指配体能够非共价地结合至的目标分子的区域。结合位点具有特定形状，并且通常包含存在于该结合位点内的多个结合口袋（binding pocket）。所述特定的形状通常在一类分子（例如分子家族）中是保守的。一类中的结合位点还可以包含保守的结构，例如化学基团、结合口袋的出现、和 / 或在结合位点或结合位点的一些部分的静电荷，它们全部都能够影响结合位点的形状。

[0094] 如本文使用的，“结合口袋”是指在结合位点内的特定体积。结合口袋通常可以是结合位点中的特定形状、压痕或空腔。结合口袋可以包含特定的化学基团或结构，它们在另一个分子的非共价结合中是重要的，例如促进离子、氢结合或分子之间的范德华相互作用的基团。

[0095] 如本文中与氨基酸或核酸序列一起使用的术语“隔离”表示该序列与通常它会连接的氨基酸和 / 或核酸序列的至少一部分分开。

[0096] 与氨基酸或核酸序列一起，术语“纯化的”表示与在现有的组合物（例如细胞培养物）中观察到的比例相比，主题分子包含组合物中显著更高比例的生物分子。相对于在现有组合物中发现的比例，该更高的比例可以是 2 倍、5 倍、10 倍或大于 10 倍。

[0097] 本发明还包含同位素标记的本发明的化合物，它们与本文所述的化合物相同，区别在于一个或以上的原子被原子质量或质量数与在自然中通常发现的原子质量或质量数不同的原子取代。可以被结合进本发明的化合物的同位素的例子包含氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，例如但不限于 ^2H （氘，D）、 ^3H （氚）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。除非另有说明，否则当一个位置被特别地指定为“H”或“氢”时，该位置应该被理解为具有处于其自然丰度同位素组成的氢或其同位素（例如氘（D）或氚（ ^3H ））。一些同位素标记的本发明的化合物（例如用 ^3H 和 ^{14}C 标记）在化合物和 / 或底物组织分布测定中是有用的。氘化的（即 ^3H ）和碳 -14（即 ^{14}C ）同位素对于它们的制备和检测的简化是有用的。进一步地，具有更重的同位素（例如氘（即 ^2H ））的取代基可以提供医疗优势，形成更好的代谢稳定性

(例如体内半衰期提高或剂量要求降低)并因此在某些情况下是优选的。同位素标记的本发明的化合物通常可以通过将非同位素标记的试剂替换为同位素标记的试剂、按照与在下文中的方案和实施例中描述的程序相似的程序制备而得。

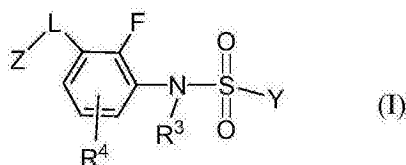
[0098] II. 概述

[0099] 本发明涉及通过调节 RAF 抑制剂与突变的 RAF 激酶的相互作用(例如通过突变的 BRAF 蛋白激酶的选择性抑制)调节、调控、调解或抑制 MAPK 通路信号的化合物和方法。意料之外地,使用本文所述的化合物的野生型 RAF 激酶的抑制不诱导或引起 MAPK 通路的激活,它是由例如在具有 RAS 突变或上游受体酪氨酸激酶激活的细胞中的 pERK 或 pMEK 观察到的。

[0100] III. 化合物

[0101] 在一个方面,本发明提供了具有式 (I) 的化合物:

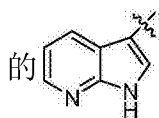
[0102]



[0103] 其中变量和取代基是如在发明概述中定义的。

[0104] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中,所述化合物的分子量小于 800,优选地,所述化合物的分子量小于 750,更优选地,所述化合物的分子量小于 700,更优选地,所述化合物的分子量小于 650,更优选地,所述化合物的分子量小于 600。在某些优选的实施例中,所述化合物的分子量小于 550。在其他优选的实施例中,所述化合物的分子量小于 500。在其他优选的实施例中,所述化合物的分子量小于 450。

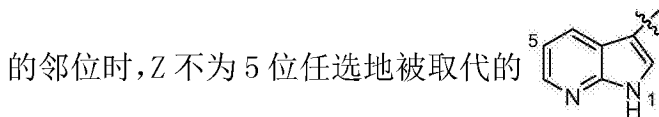
[0105] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中,Z 是任选地被取代的芳基或任选地被取代的杂芳基,前提是当 R⁴被连接在相对于苯环上的 -L-Z 取代基的邻位时,Z 不为任选地被取代



的吡啶核心,其中波浪线表示与分子的其余部分的连接点。在某些实施例中,Z 不为任



选地被取代的吡啶核心。在某些实施例中,当 R⁴被连接在相对于苯环上的 -L-Z 取代基



的邻位时,Z 不为 5 位任选地被取代的吡啶核心。在一个实施例中,Z 是任选地被取代

的芳基。在另一个实施例中,Z 是任选地被取代的杂芳基。式 (I) 中的所有其他变量是如在本文所述的任何实施例中定义的。

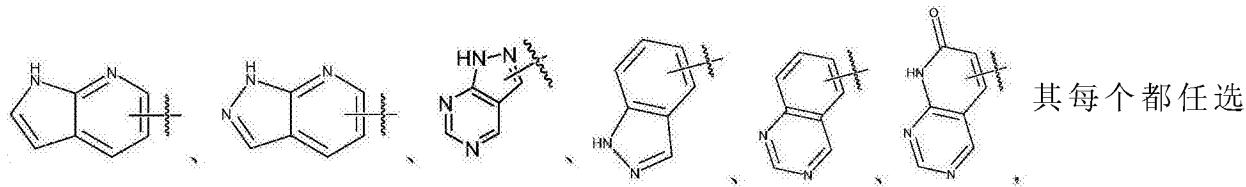
[0106] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中,Z 是芳基或杂芳基,其每个都独立地任选地被 1-5 个 R⁷取代基取代;每个 R⁷独立地选自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基-C₁₋₄烷基或 -R^a,其中 R^a选自卤素、-CH=CH₂、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)

NH_2 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{R}^b$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NHR}^b$ 或 $-\text{NR}^b\text{R}^b$, 其中每个 R^b 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-4} -烷基、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基和杂芳基烷基; 或者当被连接至相同的氮原子时, 两个 R^b 取代基与该氮原子一起形成具有作为环成员的 0 至 2 个选自 N、O 或 S 的额外的杂原子的 3 至 8 元环; 其中 R^7 的脂族或芳香部分进一步任选地被 1-3 个基团取代, 所述基团选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基- C_{1-4} 烷基或 $-\text{R}^c$, 其中每个 R^c 独立地选自卤素、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^d$ 、 $-\text{SR}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^d\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NHR}^d$ 、 R^f 或 $-\text{NR}^d\text{R}^d$, 其中每个 R^d 独立地选自 C_{1-6} 烷基、芳基烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基; 并且其中 R^d 的芳香部分任选地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自 R^e , 其中 R^e 选自卤素、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^f$ 和 R^f , 其中 R^f 是 C_{1-6} 烷基或芳基; 或者芳基或杂芳基环上的两个相邻的 R^7 基团与它们连接的原子一起形成具有 0 至 2 个选自 N、O 或 S 的额外的杂原子的 5 或 6 元环, 它任选地被 1 至 3 个 R^d 或 R^e 取代基取代。在一些例子中, R^f 是 C_{1-6} 烷基。在其他例子中, R^f 是芳基, 例如苯基。在一些例子中, Z 是任选地被 1-2 个 R^7 取代的杂芳基。在其他例子中, R^7 是任选地被取代的 6 元杂芳基。其他变量是如在式 (I) 的任何实施例中定义的。

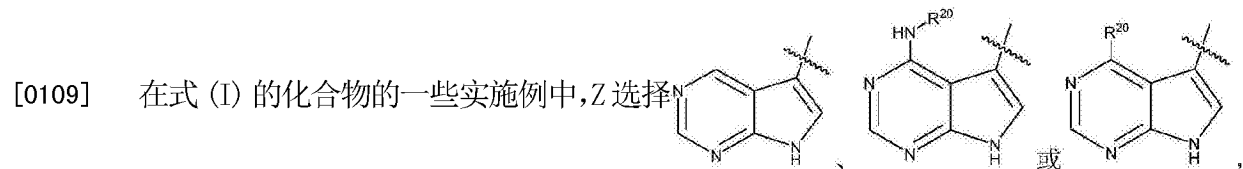
[0107] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Z 是芳基或杂芳基基团, 其中所述杂芳基基团具有作为环成员的 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 并且其中所述芳基或杂芳基基团任选地被 1 至 3 个 R^7 取代基取代。在一个实施例中, Z 是具有作为环成员的 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂芳基; 并且其中所述杂芳基基团任选地被以下取代基取代: 1 至 2 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 2 个

独立地选择的 R^e 取代基。在一些例子中, Z 是任选地被取代的 5 元杂芳基。在其他例子中, Z 是任选地被取代的 6 元杂芳基。在其他例子中, Z 是任选地被取代的双环杂芳基。其他变量是如在式 (I) 的任何实施例中定义的。

[0108] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Z 是 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-吡唑基、1-吡唑基、4-咪唑基,



地被取代, 例如, 其每个都任选地被以下取代基取代: 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基。波浪线表示与分子的其余部分的连接点。在某些实施例中, Z 是任选地被取代的 4-噻唑基。在其他实施例中, Z 是任选地被取代的 3-吡唑基。其他变量是如在式 (I) 的任何实施例中定义的。



其中每个 R^{20} 独立地为 R^7 、或 R^a 、或 R^b 、或 R^c 、或 R^d 、或 R^e 、或 R^f 、或 R^g , 其中 R^{20} 进一步任选地被本文定义的 1-3 个 R^e 或 1-3 个 R^g 取代基取代。波浪线表示与分子的其余部分的连接点。

在一个实施例中, Z 是

它任选地被以下取代基取代: 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代

基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基。波浪线表示与分子的其余部分的连接点。其他变量是如在式 (I) 的任何实施例中定义的。

[0110] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Z 是 5-嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡嗪基、2-哒嗪基、3-哒嗪基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基、1-吡唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、2-恶唑基、4-恶唑基、5-恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-2-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-4-基、1,2,4-三唑-5-基、1-氧杂-2,3-二唑-4-基、1-氧杂-2,3-二唑-5-基、1-氧杂-2,4-二唑-3-基、1-氧杂-2,4-二唑-5-基、1-氧杂-2,5-二唑-3-基、1-氧杂-2,5-二唑-4-基、1-硫杂-2,3-二唑-4-基、1-硫杂-2,3-二唑-5-基、1-硫杂-2,4-二唑-3-基、1-硫杂-2,4-二唑-5-基、1-硫杂-2,5-二唑-3-基、1-硫杂-2,5-二唑-4-基、1-四唑基、3-四唑基、1H-5-四唑基、3H-5-四唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、

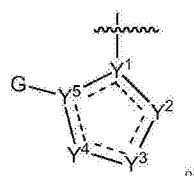
2- 硫代苯基或 3- 硫代苯基, 其每个都任选地被以下取代基取代: 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基; 所述取代基选自 F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、-NH₂、CF₃O-、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、CH₃-、CH₃O-、-NO₂、叔丁基、苯基、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、嘧啶基、4- 嘧啶基、环丙基甲基氨基、1- 氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、1- 环丙基乙基、2- 环丙基乙基、1- 环丙基乙基氨基、2- 环丙基乙基氨基、1- 羟基-1- 甲基乙基、甲基氨基甲酰基、1- 羧基环丙基、1- 氨基甲酰基环丙基、1- 甲氧基羰基环丙基、1- 氰基异丙基、1- 羟基环丙基、1- 羟基异丙基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、4- 吗啉基、硫代吗啉-4- 基、4- 羟基哌啶基、1- 哌啶基、哌嗪基、4- 甲基哌嗪基、4- 叔丁氧基羰基哌嗪基、氮杂环丁基、吡咯烷基、环丙基氨基甲酰基、5- 甲基-1,2,4- 恶二唑-3- 基、5- 甲基-1,3,4- 恶二唑-2 基、5- 二甲基氨基-1,3,4- 恶二唑-2 基、2-(甲氧基羰基氨基) 丙基或 5- 甲基氨基-1,3,4- 噁二唑-2- 基。在一些例子中, R^g 进一步任选地被 1-3 个 R^e 基团取代。

[0111] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Z 是 1- 吡咯基、2- 吡咯基、3- 吡咯基、2- 咪唑基、4- 咪唑基、1- 吡唑基、2- 吡唑基、3- 吡唑基、2- 恶唑基、4- 恶唑基、5- 恶唑基、2- 噁唑基、4- 噁唑基、5- 噁唑基、3- 异恶唑基、4- 异恶唑基、5- 异恶唑基、3- 异噁唑基、4- 异噁唑基、5- 异噁唑基、1,2,3- 三唑-1- 基、1,2,3- 三唑-2- 基、1,2,3- 三唑-3- 基、1,2,3- 三唑-4- 基、1,2,3- 三唑-5- 基、1,2,4- 三唑-1- 基、1,2,4- 三唑-2- 基、1,2,4- 三唑-3- 基、1,2,4- 三唑-4- 基、1,2,4- 三唑-5- 基、1- 氧杂-2,3- 二唑-4- 基、1- 氧杂-2,3- 二唑-5- 基、1- 氧杂-2,4- 二唑-3- 基、1- 氧杂-2,4- 二唑-5- 基、1- 氧杂-2,5- 二唑-3- 基、1- 氧杂-2,5- 二唑-4- 基、1- 硫杂-2,3- 二唑-4- 基、1- 硫杂-2,3- 二唑-5- 基、1- 硫杂-2,4- 二唑-3- 基、1- 硫杂-2,4- 二唑-5- 基、1- 硫杂-2,5- 二唑-3- 基、1- 硫杂-2,5- 二唑-4- 基、1- 四唑基、3- 四唑基、1H-5- 四唑基、3H-5- 四唑基、2- 呋喃基、3- 呋喃基、2- 硫代苯基或 3- 硫代苯基, 其每个都任选地被以下取代基取代: 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基; 所述取代基选自 F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O-、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、CH₃-、CH₃O-、-NO₂、叔丁基、苯基、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、嘧啶基、4- 嘧啶基、环丙基甲基氨基、1- 氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、1- 环丙基乙基、2- 环丙基乙基、1- 环丙基乙基氨基、2- 环丙基乙基氨基、1- 羟基-1- 甲基乙基、甲基氨基甲酰基、1- 羧基环丙基、1- 氨基甲酰基环丙基、1- 甲氧基羰基环丙基、1- 氰基异丙基、1- 羟基环丙基、1- 羟基异丙基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、4- 吗啉基、硫代吗啉-4- 基、4- 羟基哌啶基、1- 哌啶基、哌嗪基、4- 甲基哌嗪基、4- 叔丁氧基羰基哌嗪基、氮杂环丁基、吡咯烷基、环丙基氨基甲酰基、5- 甲基-1,2,4- 恶二唑-3- 基、5- 甲基-1,3,4- 恶二唑-2 基、5- 二甲基氨基-1,3,4- 恶二唑-2 基、2-(甲氧基羰基氨基) 丙基或 5- 甲基氨基-1,3,4- 噁二唑-2- 基。在一些例子中, R^g 任选地被 1-3 个 R^e 基团取代。在一个例子中, Z 是 4- 噁唑基, 它任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团;

或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。在另一个例子中, Z 是 3- 吡唑基, 它任选地被以下取代基取代 : 1-2 个独立地选择的 R^7 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。在另一个例子中, Z 是 2- 咪唑基, 它任选地被以下取代基取代 : 1-2 个独立地选择的 R^7 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。在一个例子中, Z 是 5(2- 氨基嘧啶 -4- 基) -4- 噻唑基, 它被以下取代基取代 : 1-2 个独立地选择的 R^7 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。在一些实施例中, R^g 是 4- 嘧啶基, 它任选地被 1-3 个 R^e 取代。

[0112] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Z 是 2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 噻唑基、4- 噻唑基、5- 噻唑基、1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5- 基、1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -6- 基、1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基、1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基、1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -2- 基、1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -1- 基、1H- 吡唑并 [5,4-b] 吡啶 -4- 基、1H- 吡唑并 [5,4-b] 吡啶 -5- 基、1H- 吡唑并 [5,4-b] 吡啶 -6- 基、1H- 吡唑并 [5,4-d] 嘧啶 -3- 基、1H- 吡唑并 [5,4-d] 嘧啶 -1- 基、1H- 吡唑 -4- 基、1H- 吡唑 -5- 基、1H- 吡唑 -6- 基、1H- 吡唑 -7- 基、噻唑啉 -5- 基、噻唑啉 -6- 基、7- 氧代 -8H- 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -5- 基、7- 氧代 -8H- 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 基, 其每个都任选地被取代, 例如, 其每个都任选地被以下取代基取代 : 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基。在一些例子中, R^g 进一步任选地被 1-3 个 R^e 基团取代。

[0113] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Z 是任选地被取代的杂芳基, 它具有通式 :

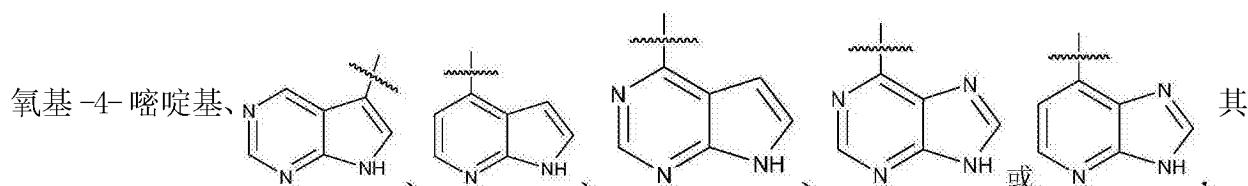


Y^1 和 Y^5 每个都独立地为 C 或 N ; Y^2 、 Y^3 和 Y^4 每个都独立地为碳原子或选自 O、

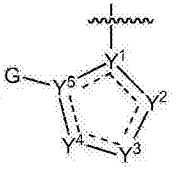
N 或 S 的杂原子, 其中 N 和 S 任选地被氧化 ; G 是任选地被取代的杂芳基 ; 并且 $\sim$ 是使环 Z 维持芳香性的单键或双键, 前提是 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 和 Y^5 不同时为任选地被取代的碳 ; 波浪线表示与分子的其余部分的连接点。在一个实施例中, G 是卤素。在一些例子中, G 是任选地被取代的 6 元杂芳基。在其他例子中, G 是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基, 其每个都任选地被取代。在一些实施例中, G 是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基, 其每个都任选地被以下取代基取代 : 1-2 个独立地选择的 R^7 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团 ; 或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。在

一个例子中, G 是任选地被取代的 4- 嘧啶基。在另一个例子中, G 是任选地被取代的 2- 氨基-4- 嘧啶基。在另一个例子中, G 是 4- 嘧啶基, 它任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。在另一个例子中, G 是 2- 氨基-4- 嘧啶基, 它任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。在一些实施例中, G 是杂芳基, 它被 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 或 $-NH[CH_2CH(CH_3)NHC(O)OCH_3]$ 取代。

[0114] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, G 选自 3- 吡啶基、4- 嘧啶基、2- 氨基-4- 嘧啶基、2- 甲

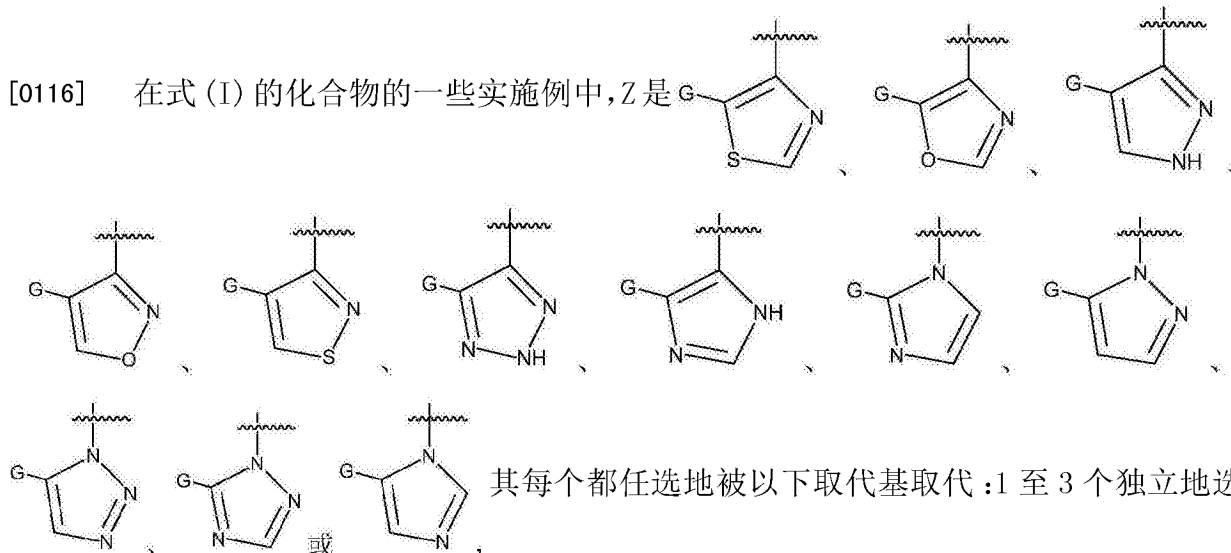


每个都任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。

[0115] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Z 是  它任选地被以下取代基取

代: 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基; 所述取代基选自 F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O- 、 CH_3- 、乙基、丙基、异丙基、 CH_3O- 、 $-NO_2$ 、叔丁基、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、嘧啶基、4- 嘧啶基、环丙基甲基氨基、1- 氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、1- 环丙基乙基、2- 环丙基乙基、1- 环丙基乙基氨基、2- 环丙基乙基氨基、1- 羟基-1- 甲基乙基、甲基氨基甲酰基、1- 羧基环丙基、1- 氨基甲酰基环丙基、1- 甲氧基羰基环丙基、1- 氰基异丙基、1- 羟基环丙基、1- 羟基异丙基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、4- 吗啉基、4- 羟基哌啶基、1- 哌啶基、哌嗪基、4- 甲基哌嗪基、4- 叔丁氧基羰基哌嗪基、氮杂环丁基、吡咯烷基、环丙基氨基甲酰基、5- 甲基-1,2,4- 恶二唑-3- 基、5- 甲基-1,3,4- 恶二唑-2 基、5- 二甲基氨基-1,3,4- 恶二唑-2 基、2- (甲氧基羰基氨基) 丙基或 5- 甲基氨基-1,3,4- 噻二唑-2- 基。在一些例子中, R^g 被 1-3 个 R^e 基团取代。Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵ 和 G 是如在本文公开的任何实施例中定义的。

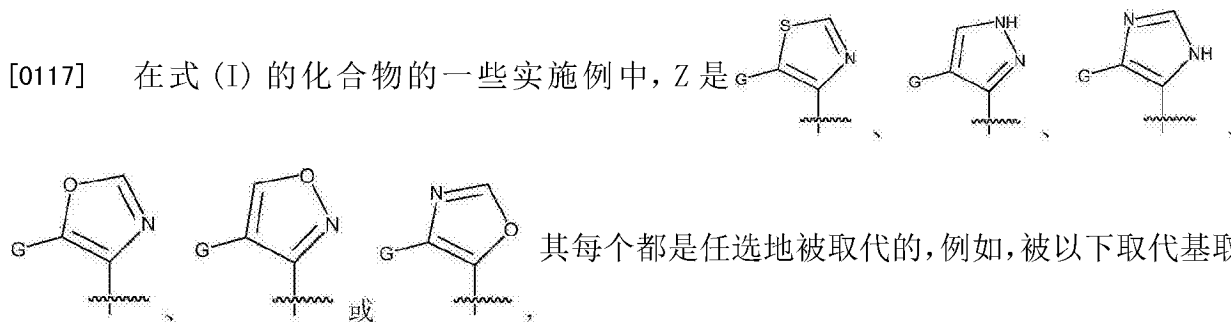
[0116] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Z 是



其每个都任选地被以下取代基取代: 1 至 3 个独立地选

择的 R^7 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基, 其中 R^g 基团任选地进一步被 1-3 个 R^e 取代。在一个实施例中, G 是 4-噻啶基, 它任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。在另一个实施例中, G 是 2-氨基-4-噻啶基, 它任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团; 或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。

[0117] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Z 是



其每个都是任选地被取代的, 例如, 被以下取代基取

代: 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基, 其中 R^g 基团任选地进一步被 1-3 个 R^e 取代。

[0118] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Y 是如在发明概述中定义的。式 (I) 的所有其他变量以及 Z、L、 R^3 和 R^4 是如在本文所述的式 (I) 的化合物的任何实施例中定义的。

[0119] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Y 是 $-N(R^1)(R^2)$ 或 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$, 其中 R^1 和 R^2 每个都独立地选自任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-8} 环烷基、任选地被取代的 C_{3-8} 环烷基烷基、任选地被取代的杂环烷基、任选地被取代的杂环烷基烷基、任选地被取

代的芳基、任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂芳基烷基；或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成具有作为环成员的 0 至 2 个选自 N、O 或 S 的额外的杂原子的任选地被取代的 4 至 8 元环，其中 N 和 S 任选地被氧化，其中所述 4 至 8 元环任选地被一至三个基团取代，该基团独立地选自卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基或 R^e 。 R^8 、 R^9 和 R^{10} 每个都独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基或 $-X^1R^5$ ；其中 X^1 是 $-NR^6$ 、O 或 S； R^6 是 H、 C_{1-6} 烷基或芳基；并且 R^5 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，其中 R^5 任选地被 1 至 3 个 R^e 取代基取代，其中其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 的脂族或芳香部分每个都任选地被 1 至 3 个成员取代，所述成员独立地选自选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基和 R^e ；或者 R^8 、 R^9 和 R^{10} 基团的任意两个与它们连接的碳原子一起形成具有作为环成员的 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 3 至 8 元碳环或 4 至 8 元杂环，其中所述 3 至 8 元碳环或 4 至 8 元杂环任选地被一至三个基团取代，该基团独立地选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基或 R^e ，前提是在每个发生点， R^8 、 R^9 和 R^{10} 基团的至少两个不同时为氢。式 (I) 的所有其他变量 Z、L、 R^3 和 R^4 是如在本文所述的任何实施例中定义的。

[0120] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中，Y 是 $-N(R^1)(R^2)$ ，其中 R^1 和 R^2 每个都独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、芳基、芳基 $-C_{1-4}$ 烷基、杂芳基或杂芳基 $-C_{1-4}$ 烷基，其每个都任选地被以下取代基取代：(i) 1-3 个独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基或 R^e 的取代基；或 (ii) 1、2 或 3 个独立地选择的 R^a 取代基；或 (iii) 1、2 或 3 个独立地选择的 R^b 取代基；或 (iv) 1、2 或 3 个独立地选择的 R^c 取代基；或 (v) 1、2 或 3 个独立地选择的 R^d 取代基；或 (vi) 1、2 或 3 个独立地选择的 R^f 取代基。式 (I) 的所有其他变量 Z、L、 R^3 和 R^4 是如在本文所述的任何实施例中定义的。

[0121] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中， R^1 是 $-CH_3$ 并且 R^2 是 C_{2-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、芳基、芳基 $-C_{1-4}$ 烷基、杂芳基或杂芳基 $-C_{1-4}$ 烷基，其每个都任选地被以下取代基取代：(i) 1-3 个独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基或 R^e 的取代基；或 (ii) 1、2 或 3 个 R^a 取代基；或 (iii) 1、2 或 3 个 R^b 取代基；或 (iv) 1、2 或 3 个 R^c 取代基；或 (v) 1、2 或 3 个 R^d 取代基；或 (vi) 1、2 或 3 个 R^f 取代基。在某些例子中， R^1 是 $-CH_3$ 并且 R^2 是 C_{2-6} 烷基。式 (I) 的所有其他变量 Z、L、 R^3 和 R^4 是如在本文所述的任何实施例中定义的。

[0122] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中， R^1 和 R^2 每个都独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、芳基、芳基 $-C_{1-4}$ 烷基、杂芳基或杂芳基 $-C_{1-4}$ 烷基，其每个都独立地被 1、2 或 3 个 R^h 成员取代，该成员选自 F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O- 、 CH_3- 、 CH_3O- 、 $-NO_2$ 、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、环丙基甲基氨基、1- 氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、甲基氨基甲酰基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 吡啶基甲基、3- 吡啶基甲基、4- 吡啶基甲基、2- 氧杂环丁基、3- 氧杂环丁基、2- 氧杂环丁基 (oxetanyl) 甲基、3- 氧杂环丁基甲基、2- 四氢呋喃基、3- 四氢呋喃基、2- 四

氢呋喃基甲基、3- 四氢呋喃基甲基、1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、2- 四氢噻吩、3- 四氢噻吩、4- 吗啉基、2- 吗啉基或 3- 吗啉基。在某些例子中, R^b 是 F、Cl、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O-、CH₃-、CH₃O-、-NO₂、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、环丙基甲基氨基、1- 氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、甲基氨基甲酰基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 吡啶基甲基、3- 吡啶基甲基、4- 吡啶基甲基、2- 氧杂环丁基、3- 氧杂环丁基、2- 氧杂环丁基甲基、3- 氧杂环丁基甲基、2- 四氢呋喃基、3- 四氢呋喃基、2- 四氢呋喃基甲基、3- 四氢呋喃基甲基、1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、2- 四氢噻吩、3- 四氢噻吩、4- 吗啉基、2- 吗啉基或 3- 吗啉基。在一个实施例中, R^b 是卤素。式 (I) 的所有其他变量 Z、L、 R^3 和 R^4 是如在本文所述的任何实施例中定义的。

[0123] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, R^1 是 -CH₃ 并且 R^2 是 C₂₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烷基烷基、芳基、芳基 -C₁₋₄ 烷基、杂芳基或杂芳基 -C₁₋₄ 烷基, 其每个都任选地被 1、2 或 3 个 R^b 成员取代, 该成员选自 F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O-、CH₃-、CH₃O-、-NO₂、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、环丙基甲基氨基、1- 氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、甲基氨基甲酰基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 吡啶基甲基、3- 吡啶基甲基、4- 吡啶基甲基、2- 氧杂环丁基、3- 氧杂环丁基、2- 氧杂环丁基甲基、3- 氧杂环丁基甲基、2- 四氢呋喃基、3- 四氢呋喃基、2- 四氢呋喃基甲基、3- 四氢呋喃基甲基、1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、2- 四氢噻吩、3- 四氢噻吩、4- 吗啉基、2- 吗啉基或 3- 吗啉基。在某些例子中, R^b 是 F、Cl、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O-、CH₃-、CH₃O-、-NO₂、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、环丙基甲基氨基、1- 氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、甲基氨基甲酰基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 吡啶基甲基、3- 吡啶基甲基、4- 吡啶基甲基、2- 氧杂环丁基、3- 氧杂环丁基、2- 氧杂环丁基甲基、3- 氧杂环丁基甲基、2- 四氢呋喃基、3- 四氢呋喃基、2- 四氢呋喃基甲基、3- 四氢呋喃基甲基、1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、2- 四氢噻吩、3- 四氢噻吩、4- 吗啉基、2- 吗啉基或 3- 吗啉基。式 (I) 的所有其他变量 Z、L、 R^3 和 R^4 是如在本文所述的任何实施例中定义的。

[0124] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, R^1 是 -CH₃ 并且 R^2 选自乙基、丙基、丁基、戊基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环丁基甲基、环戊基、环戊基甲基、环己基、环己基甲基、苯基或苄基, 其每个都任选地被 1-3 个取代基取代, 该取代基独立地选自 F、Cl、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O-、CH₃-、CH₃O-、-NO₂、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、环丙基甲基氨基、1- 氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、甲基氨基甲酰基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 吡啶基甲基、3- 吡啶基甲基、4- 吡啶基甲基、2- 氧杂环丁基、3- 氧杂环丁基、2- 氧杂环丁基甲基、3- 氧杂环丁基甲基、2- 四氢呋喃基、3- 四氢呋喃基、2- 四氢呋喃基甲基、3- 四氢呋喃基甲基、1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、2- 四氢噻吩、3- 四氢噻吩、4- 吗啉基、2- 吗啉基或 3- 吗啉基。式 (I) 的所有其他变量 Z、L、 R^3 和 R^4 是如在本文所述的任何实施例中定义的。

[0125] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Y 是 -N(R^1)(R^2), 其中 R^1 和 R^2 与它们连接的氮一起形成具有作为环成员的 0-1 个选自 N、O 或 S 的额外的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元杂环烷基环, 其中 N 或 S 任选地被氧化。在一些实施例中, R^1 和 R^2 与它们连接的氮一起形成具有作为环成员的 0-1 个选自 N、O 或 S 的额外的杂原子的 5 元杂环烷基环, 其中所述

5 元杂环烷基环任选地被以下基团取代：1-2 个独立地选择的 R^7 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。在其他实施例中， R^1 和 R^2 与它们连接的氮一起形成具有作为环成员的 0-1 个选自 N、O 或 S 的额外的杂原子的 6 元杂环烷基环，其中所述 6 元杂环烷基环任选地被以下基团取代：1-2 个独立地选择的 R^7 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^a 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^b 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^c 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^d 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^e 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^f 基团；或 1-2 个独立地选择的 R^g 基团。

[0126] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中，Y 是 $-N(R^1)(R^2)$ ，其中 $-N(R^1)(R^2)$ 选自 1- 氮杂环丁基、1- 吡咯烷基、1- 哌啶基、4- 吗啉基、4- 硫代吗啉基、3- 恶唑烷基、3- 噻唑烷基、2- 异恶唑烷基、2- 异噻唑烷基、1- 吡唑烷基、1- 哌嗪基、1- 六氢嘧啶基或 1- 六氢哒嗪基，其每个都是：(i) 任选地被 1 至 3 个 R^{11} 取代基取代，它独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基和 R^c ；或者 (ii) 两个相邻的 R^{11} 取代基与它们连接的原子一起形成具有作为环成员的 0 至 2 个选自 O、N 或 S 的额外的杂原子的 5 或 6 元芳香环；或者 (iii) 任选地被 1 至 8 个氘取代，对于每个氘具有至少 52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5% 或 99.9% 的氘掺入。在某些例子中， R^{11} 是 F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O- 、 CH_3- 、 CH_3O- 、 $-NO_2$ 、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、环丙基甲基氨基、1- 氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、甲基氨基甲酰基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 吡啶基甲基、3- 吡啶基甲基、4- 吡啶基甲基、2- 氧杂环丁基、3- 氧杂环丁基、2- 氧杂环丁基甲基、3- 氧杂环丁基甲基、2- 四氢呋喃基、3- 四氢呋喃基、2- 四氢呋喃基甲基、3- 四氢呋喃基甲基、1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、2- 四氢噻吩、3- 四氢噻吩、4- 吗啉基、2- 吗啉基或 3- 吗啉基。在其他例子中， R^{11} 是 F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O- 、 CH_3- 、 CH_3O- 、 $-NO_2$ 、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、环丙基甲基氨基、1- 氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、甲基氨基甲酰基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 吡啶基甲基、3- 吡啶基甲基、4- 吡啶基甲基、2- 氧杂环丁基、3- 氧杂环丁基、2- 氧杂环丁基甲基、3- 氧杂环丁基甲基、2- 四氢呋喃基、3- 四氢呋喃基、2- 四氢呋喃基甲基、3- 四氢呋喃基甲基、1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、2- 四氢噻吩、3- 四氢噻吩、4- 吗啉基、2- 吗啉基或 3- 吗啉基。在其他例子中， R^{11} 是 F、 CH_3 、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 $-CH_3$ 、 $CH_3(CO)NH-$ 、乙烯基、丙烯基或 $CH_3(CO)(CH_3)N-$ 。在一些实施例中，Y 中的每个氢原子任选地被氘原子取代，对于每个氘具有至少 52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5% 或 99.9% 的氘掺入。在某些实施例中，Y 是 1- 氮杂环丁基、1- 吡咯烷基、1- 哌啶基或 1- 哌嗪基，其每个都任选地被 1-3 个独立地选择的 R^{11} 基团取代。式 (I) 的所有其他变量 Z、L、 R^3 和 R^4 是如在本文所述的任何实施例中定义的。

[0127] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中，Y 是 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ ，其中 R^8 是 H 并且 R^9 和 R^{10} 每个都独立地为 C_{1-6} 烷基，它任选地被 1 至 3 个 R^d 或 1-3 个 R^e 基团取代。在一些实施例中， R^8 、 R^9 和 R^{10} 每个都独立地为 C_{1-6} 烷基，它任选地被 1 至 3 个 R^d 或 1-3 个 R^e 取代。在

一些实施例中, $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 是环丙基、环丁基、环己基、环戊基、环庚基、环辛基, 其每个都任选地被 1-3 个 R^{12} 取代基取代, 该取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O- 、 CH_3- 、 CH_3O- 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-NO_2$ 、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、环丙基甲基氨基、1-氰基环丙基、乙烯基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、甲基氨基甲酰基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧杂环丁基、3-氧杂环丁基、2-氧杂环丁基甲基、3-氧杂环丁基甲基、2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢呋喃基甲基、3-四氢呋喃基甲基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、2-四氢噻吩、3-四氢噻吩、4-吗啉基、2-吗啉基或 3-吗啉基。在一些例子中, R^{12} 是 F、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O- 、 CH_3- 、 CH_3O- 、 $-NO_2$ 、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、环丙基甲基氨基、1-氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、甲基氨基甲酰基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧杂环丁基、3-氧杂环丁基、2-氧杂环丁基甲基、3-氧杂环丁基甲基、2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢呋喃基甲基、3-四氢呋喃基甲基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、2-四氢噻吩、3-四氢噻吩、4-吗啉基、2-吗啉基或 3-吗啉基。在一些实施例中, $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 是 2-氮杂环丁基、3-氮杂环丁基、3-吡咯烷基、2-吡咯烷基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-吗啉基、3-吗啉基、2-硫代吗啉基、3-硫代吗啉基、2-恶唑烷基、4-恶唑烷基、5-恶唑烷基、2-噻唑烷基、4-噻唑烷基、5-噻唑烷基、3-异恶唑烷基、4-异恶唑烷基、5-异恶唑烷基、3-异噻唑烷基、4-异噻唑烷基、5-异噻唑烷基、3-吡唑烷基、4-吡唑烷基、2-哌嗪基、2-六氢嘧啶基、4-六氢嘧啶基、5-六氢嘧啶基、3-六氢哒嗪基或 4-六氢哒嗪基, 其每个都任选地被 1 至 3 个 R^{12} 取代基取代。在某些实施例中, $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其每个都任选地被 1 至 3 个 R^{12} 取代基取代。在一些实施例中, Y 中的每个氢原子任选地被氘原子取代, 对于每个氘具有至少 52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5% 或 99.9% 的氘掺入。式 (I) 的所有其他变量 Z、L、 R^3 和 R^4 是如在本文所述的任何实施例中定义的。

[0128] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Y 是 1-哌嗪基、1-吡咯烷基、2-氧代-1-吡咯烷基、3-氧代-1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉基或 4-硫代吗啉基, 其每个都是任选地被取代的。在式 (I) 的化合物的一些实施例中, Y 选自环丙基、环丁基、环己基、环戊基、环庚基、环辛基、1-氮杂环丁基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉基、4-硫代吗啉基、3-恶唑烷基、3-噻唑烷基、2-异恶唑烷基、2-异噻唑烷基、1-吡唑烷基、1-哌嗪基、1-六氢嘧啶基、1-六氢哒嗪基、 $(CH_3)(CF_3CH_2)N-$ 、环丙基甲基氨基、仲丁基、戊-2-基和戊-3-基, 其每个都是: (i) 任选地被 1 至 3 个 R^{11} 取代基取代, 它独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基和 R^c ; 或者 (ii) 两个相邻的 R^{13} 取代基与它们连接的原子一起形成具有作为环成员的 0 至 2 个选自 O、N 或 S 的额外的杂原子的 5 或 6 元芳香环; 或者 (iii) 任选地被 1 至 11 个氘取代, 对于每个氘具有至少 52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5% 或 99.9% 的氘掺入。在一个实施例中, Y 是任选地被 1 至 2 个 R^{13} 基团取代的环丙基。在另一个实施例中, Y 是任选地被 1 至 2 个 R^{13} 基团取代的环戊基。在另一个实施例中, Y 是任选地被 1 至 2 个 R^{13} 基团取代的 1-吡咯烷基。在其他实施例中, Y 是任选地被 1 至 2 个 R^{13} 基团取代的 1-哌啶基。在另一个实施例中, Y 是 1-吡咯烷

基、3-氟代-1-吡咯烷基、(3S)-3-氟代-1-吡咯烷基、(3R)-3-氟代-1-吡咯烷基、3,3-二氟-1-吡咯烷基、3-C₁₋₆烷基-C(O)-C₁₋₆烷基-N-1-吡咯烷基、3-C₁₋₆烷基-C(O)NH-1-吡咯烷基、C₁₋₆烷氧基羰基-1-吡咯烷基或3,3-二甲基-1-吡咯烷基。在某些例子中,R¹³是F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O-、CH₃-、CH₃O-、-NO₂、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、环丙基甲基氨基、1-氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、甲基氨基甲酰基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-氧杂环丁基、3-氧杂环丁基、2-氧杂环丁基甲基、3-氧杂环丁基甲基、2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢呋喃基甲基、3-四氢呋喃基甲基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、2-四氢噻吩、3-四氢噻吩、4-吗啉基、2-吗啉基或3-吗啉基。在一个例子中,R¹³是-F、甲氧基羰基、乙氧基羰基、-CH₃、CH₃(CO)NH-、乙烯基、丙烯-3-基或CH₃(CO)(CH₃)N-。在另一个例子中,R¹³是-F、甲氧基羰基、乙氧基羰基、-CH₃、CH₃(CO)NH-或CH₃(CO)(CH₃)N-。在另一个例子中,R¹³是乙烯基或丙烯-3-基。式(I)的所有其他变量Z、L、R³和R⁴是如在本文所述的任何实施例中定义的。

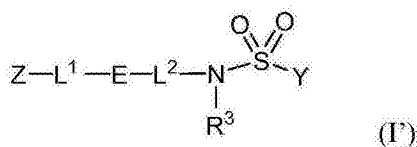
[0129] 在式(I)的化合物的一些实施例中,L是键、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-或任选地被取代的-C(=CH₂)-,其中在-C(=CH₂)-基团中连接至相同的亚甲基碳的两个取代基任选地一起形成具有0-4个选自O、N或S的杂原子的任选地被取代的5或6元环,其中N和S任选地被氧化。在某些实施例中,L是键-C(O)-、-C(O)NH-或-NHC(O)-。在某些例子中,L是-C(-C=CH₂)-,它任选地被1-2个R^e或1-2个R^e取代基取代。在一些例子中,L是-C[=C(R¹⁴)(R¹⁵)]-,其中R¹⁴和R¹⁵与它们连接的碳原子一起形成具有0-4个选自O、N或S的杂原子的5或6元环,其中N和S任选地被氧化。在一些实施例中,L是键。在其他实施例中,L是-C(O)-。在其他实施例中,L是-C(O)NH-或-NHC(O)-。式(I)的所有其他变量Z、Y、R³和R⁴是如在本文所述的任何实施例中定义的。

[0130] 在式(I)的化合物的一些实施例中,R³是H。在某些实施例中,R³是C₁₋₆烷基。式(I)的所有其他变量Z、Y、L和R⁴是如在本文所述的任何实施例中定义的。

[0131] 在式(I)的化合物的一些实施例中,R⁴是卤素、氢、C₁₋₂烷基、C₁₋₂卤代烷基、CN、C₁₋₂卤代烷氧基或C₁₋₂烷氧基。在一个例子中,式(I)的R⁴在相对于氟取代基的间位被连接至苯环。在另一个例子中,式(I)的R⁴在相对于氟取代基的对位被连接至苯环。在某些实施例中,R⁴是H、F、Cl、CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、CN、-OCF₃、-OCHF₂或-OCH₂F。在一个实施例中,R⁴是F。在另一个实施例中,R⁴是Cl。在另一个实施例中,R⁴是H。在另一个实施例中,R⁴是CH₃。式(I)的所有其他变量Z、Y、R³和L是如在本文所述的任何实施例中定义的。

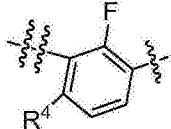
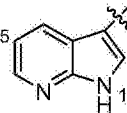
[0132] 在一些实施例中,本发明提供了式(I')的化合物:

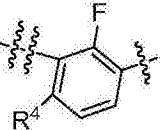
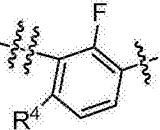
[0133]

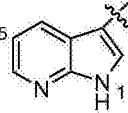


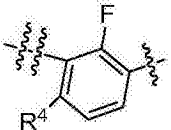
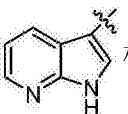
[0134] Z、Y和R³是如在式(I)或式(I)的子通式的化合物的任何实施例中定义的。在一个实施例中,Y是-N(R¹)(R²)。在另一个实施例中,Y是-C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰),其中R¹、R²、R⁸、R⁹和R¹⁰是如在本文描述的式(I)或式(I)的子通式的化合物的任何实施例中定义的。L¹和L²

每个都独立地是键、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或任选地被取代的 $-C(=CH_2)-$ ，其中在 $-C(=CH_2)-$ 基团中连接至相同的亚甲基碳的两个取代基任选地一起形成具有 0-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元环，其中 N 和 S 任选地被氧化。E 是任选地被取代的芳基或任选地被取代的 5 或 6 元杂芳基。在一些例子中，E 是芳基或 5 或 6 元杂芳基，其每个都任选地被以下取代基取代：1-3 个独立地选择的 R^7 取代基；或 1-3 个独立地选择的 R^a 取代基；或 1-3 个独立地选择的 R^b 取代基；或 1-3 个独立地选择的 R^c 取代基；或 1-3 个独立地选择的 R^d 取代基；或 1-3 个独立地选择的 R^e 取代基；或 1-3 个独立地选择的 R^f 取代基；或 1-3 个独立地选择的 R^g 取代基；或 1-3 个独立地选择的卤素。在某些

例子中，当 L^2 是键并且 E 是  时，Z 不为 5 位任选地被取代的  核心，其

中  中的单波浪线表示与 $-N(R^3)SO_2Y$ 基团的连接而  中的双波浪线表

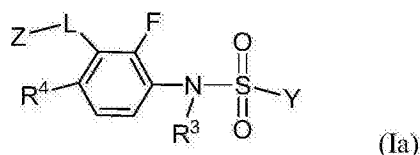
示与 E 的连接，其中  中的波浪线表示与 L^1 的连接并且其中 R^4 是 H 或 F。在某些实

施例中，当 L^2 是键并且 E 是  时，Z 不为任选地被取代的  核心。

[0135] 子通式

[0136] 在一组实施例中，式 (I) 的化合物具有子通式 (Ia)：

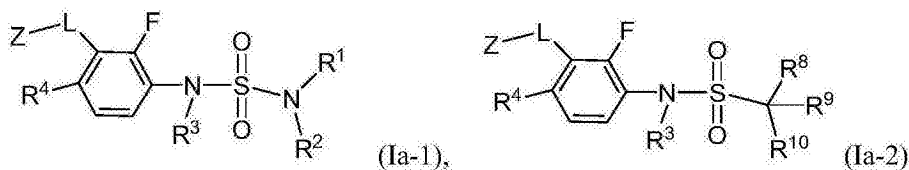
[0137]



[0138] Y 是 $-N(R^1)(R^2)$ 或 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 。 R^4 是 H、F、 CH_3 或 Cl。在一个例子中， R^4 是 H。在另一个例子中， R^4 是 F。变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y、Z、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 L 是如在式 (I) 和本文所述的任何实施例中定义的。

[0139] 在第二组实施例中，式 (I) 或 (Ia) 的化合物具有子通式 (Ia-1) 或 (Ia-2)：

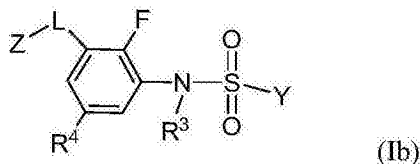
[0140]



[0141] 变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、Z 和 L 是如在式 (I) 或 (Ia) 和本文所述的任何实施例中定义的。

[0142] 在第三组实施例中，式 (I) 的化合物具有子通式 (Ib)：

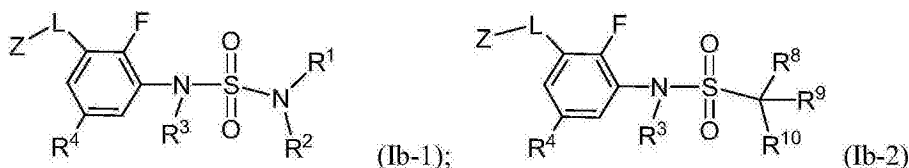
[0143]



[0144] Y 是 $-N(R^1)(R^2)$ 或 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 。R⁴ 是 F、CH₃、CN、CF₃ 或 Cl。在一个例子中，R⁴ 是 F。在另一个例子中，R⁴ 是 Cl。在另一个例子中，R⁴ 是 CH₃。在一些实施例中，R³ 是 H 并且 L 是键或 $-C(O)-$ 。其他变量 Y、R¹、R²、R³、R⁸、R⁹、R¹⁰、Z 和 L 是如在式 (I) 和本文所述的任何实施例中定义的。

[0145] 在第四组实施例中，式 (I) 或 (Ib) 的化合物具有子通式 (Ib-1) 或 (Ib-2)：

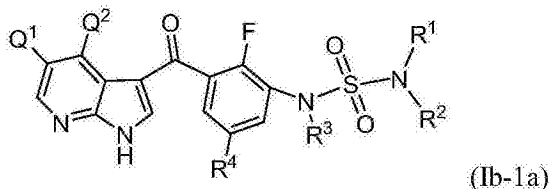
[0146]



[0147] 在一些实施例中，R³ 是 H。在一个实施例中，L 是 $-C(O)-$ 。在另一个实施例中，R⁴ 是 F、Cl、CH₃、CN 或 CF₃。在式 (Ib-1) 或 (Ib-2) 的化合物的某些实施例中，Z 是任选地被取代的 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基。变量 R¹、R²、R³、R⁴、R⁸、R⁹、R¹⁰、Z 和 L 是如在式 (I) 和本文所述的任何实施例中定义的。

[0148] 在第五组实施例中，式 (I)、(Ib) 或 (Ib-1) 的化合物具有子通式 (Ib-1a)：

[0149]



[0150] Q¹ 是 CN、卤素、-OH、任选地被取代的 C₁₋₆ 烷基、任选地被取代的 C₁₋₆ 烷氧基、任选地被取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选地被取代的 C₁₋₆ 卤代烷基、任选地被取代的 C₁₋₆ 卤代烷氧基、任选地被取代的芳基和任选地被取代的杂芳基；任选地其中在被取代的芳基或被取代的杂芳基环上的两个相邻的取代基与它们连接的原子一起形成具有 0 至 3 个选自 N、O 或 S 的额外的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元环。Q² 是 H、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₀₋₄ 烷基或 (R¹⁷)(R¹⁸)N-，其中 R¹⁷ 和 R¹⁸ 每个都独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₀₋₄ 烷基、杂环烷基和杂环烷基-C₁₋₄ 烷基；或者 R¹⁷ 和 R¹⁸ 与它们连接的氮原子一起形成具有作为环成员的 0 至 2 个选自 N、O 或 S 的额外的杂原子的任选地被取代的 4 至 8 元环；其中 Q² 任选地被一至三个独立地选自 R^a 的基团取代。在一些实施例中，Q¹ 是 CN、卤素、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、芳基或杂芳基，其中 Q¹ 的脂族或芳香部分每个都独立地任选地被以下取代基取代：1-5 个独立地选择的 R⁷ 取代基；或 1 至 5 个独立地选择的 R^a 取代基；或 1 至 5 个独立地选择的 R^b 取代基；或 1 至 5 个独立地选择的 R^c 取代基；或 1 至 5 个

独立地选择的 R^e 取代基 ; 或 1 至 5 个独立地选择的 R^f 取代基 ; 或 1 至 5 个独立地选择的 R^g 取代基。在一些实施例中, Q^2 是 H、F、Cl、I、CN、 CH_3 、 CH_3O 、环丙基氨基或环丙基甲基氨基。在其他实施例中, Q^2 是 H。在一些实施例中, R^3 是 H。在其他实施例中, R^4 是 F、Cl、 CH_3 、CN 或 CF_3 。在其他实施例中, R^4 是 F 或 Cl。在一个实施例中, R^4 是 F。变量 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是如在式 (I) 和本文所述的任何实施例中定义的。

[0151] 在式 (Ib-1a) 的化合物的一些实施例中, Q^1 是苯基、1- 萘基或 2- 萘基, 其每个都任选地被以下取代基取代 : 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基。在一些例子中, Q^1 是苯基、1- 萘基或 2- 萘基、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、- CF_3 、 NH_2 、 CF_3O 、 CH_3 、 CH_3O 、 NO_2 、环丙基、环丙基甲基、环丙基氨基、环丙基甲基氨基、1- 氰基环丙基、甲基氨基、二甲基氨基、甲硫基、乙酰氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙酰氨基、1- 环丙基乙基、2- 环丙基乙基、1- 环丙基乙基氨基、2- 环丙基乙基氨基或 1- 羟基 -1- 甲基乙基或甲基氨基甲酰基。所有其他变量 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都是如在式 (I) 和本文所述的任何实施例中定义的。

[0152] 在式 (Ib-1a) 的化合物的一些实施例中, Q^1 是 1H-4- 苯并三唑基、1H-5- 苯并三唑基、1H-4- 苯并咪唑基、1H-5- 苯并咪唑基、1H-4- 吡唑基、1H-5- 吡唑基、1H-6- 吡唑基、1H-7- 吡唑基、1H-4- 吡啶基、1H-5- 吡啶基、1H-6- 吡啶基、1H-7- 吡啶基、2- 氧代 -6- 吡啶基、2- 氧代 -4- 吡啶基、2- 氧代 -5- 吡啶基、2- 氧代 -7- 吡啶基、1,2- 苯并恶唑 -4- 基、1,2- 苯并恶唑 -5- 基、1,2- 苯并恶唑 -6- 基、1,2- 苯并恶唑 -7- 基、1,3- 苯并恶唑 -4- 基、1,3- 苯并恶唑 -5- 基、1,3- 苯并恶唑 -6- 基、1,3- 苯并恶唑 -7- 基、1,2- 苯并噻唑 -4- 基、1,2- 苯并噻唑 -5- 基、1,2- 苯并噻唑 -6- 基、1,2- 苯并噻唑 -7- 基、5- 噻啉基、6- 噻啉基、7- 噻啉基、8- 噻啉基、5- 异噻啉基、6- 异噻啉基、7- 异噻啉基、8- 异噻啉基、5- 噌啉基、6- 噌啉基、7- 噌啉基、8- 噌啉基、5- 喹啉基、6- 喹啉基、7- 喹啉基、8- 喹啉基、5- 喹啉基、6- 喹啉基、7- 喹啉基、8- 喹啉基、5- 喹啉基、6- 喹啉基、7- 喹啉基、8- 喹啉基、4- 茚满基、5- 茚满基、5- 四氢化萘基 (tetralinyl)、6- 四氢化萘基、1,3- 二氢异苯并呋喃 -4- 基、1,3- 二氢异苯并呋喃 -5- 基、2,3- 二氢异苯并呋喃 -4- 基、2,3- 二氢异苯并呋喃 -5- 基、2,3- 二氢异苯并呋喃 -6- 基、2,3- 二氢异苯并呋喃 -7- 基、1,3- 二氢异苯并噻吩 -4- 基、1,3- 二氢异苯并噻吩 -5- 基、2,3- 二氢异苯并噻吩 -4- 基、2,3- 二氢异苯并噻吩 -5- 基、2,3- 二氢异苯并噻吩 -6- 基、2,3- 二氢异苯并噻吩 -7- 基、4- 吡啶基、5- 吡啶基、6- 吡啶基、7- 吡啶基、5- 异色满基、6- 异色满基、7- 异色满基、8- 异色满基、5- 色满基、6- 色满基、7- 色满基、8- 色满基、2,3- 二氢 -1,3- 苯并噻唑 -4- 基、2,3- 二氢 -1,3- 苯并噻唑 -5- 基、2,3- 二氢 -1,3- 苯并噻唑 -6- 基、2,3- 二氢 -1,3- 苯并噻唑 -7- 基、2,3- 二氢 -1,2- 苯并噻唑 -4- 基、2,3- 二氢 -1,2- 苯并噻唑 -5- 基、2,3- 二氢 -1,2- 苯并噻唑 -6- 基、2,3- 二氢 -1,2- 苯并噻唑 -7- 基、2,3- 二氢 -1,3- 苯并恶唑 -4- 基、2,3- 二氢 -1,3- 苯并恶唑 -5- 基、2,3- 二氢 -1,3- 苯并恶唑 -6- 基、2,3- 二氢 -1,3- 苯并恶唑 -7- 基、2,3- 二氢 -1,2- 苯并恶唑 -4- 基、2,3- 二氢 -1,2- 苯并恶唑 -5- 基、2,3- 二氢 -1,2- 苯并恶唑 -6- 基、2,3- 二氢 -1,2- 苯并恶唑 -7- 基、4- 苯并呋喃基、5- 苯并呋喃基、6- 苯并呋喃基、7- 苯并呋喃基、4- 苯并硫代苯基、5- 苯并硫代苯基、6- 苯并硫代苯基或 7- 苯并硫代苯基, 其每个都任选地被以下取代基取代 : 1 至 3 个独立地

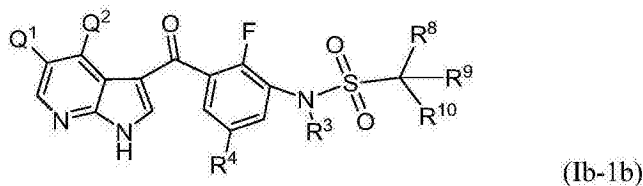
选择的 R^7 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基。所有其他变量 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都是如在式 (I) 和本文所述的任何实施例中定义的。

[0153] 在式 (Ib-1a) 的化合物的一些实施例中, Q^1 是 5- 嘧啶基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 吡嗪基、2- 哒嗪基、3- 哒嗪基、1- 吡咯基、2- 吡咯基、3- 吡咯基、2- 咪唑基、4- 咪唑基、1- 吡唑基、2- 吡唑基、3- 吡唑基、2- 恶唑基、4- 恶唑基、5- 恶唑基、2- 噻唑基、4- 噻唑基、5- 噻唑基、3- 异恶唑基、4- 异恶唑基、5- 异恶唑基、3- 异噻唑基、4- 异噻唑基、5- 异噻唑基、1,2,3- 三唑 -1- 基、1,2,3- 三唑 -2- 基、1,2,3- 三唑 -3- 基、1,2,3- 三唑 -4- 基、1,2,3- 三唑 -5- 基、1,2,4- 三唑 -1- 基、1,2,4- 三唑 -2- 基、1,2,4- 三唑 -3- 基、1,2,4- 三唑 -4- 基、1,2,4- 三唑 -5- 基、1- 氧杂 -2,3- 二唑 -4- 基、1- 氧杂 -2,3- 二唑 -5- 基、1- 氧杂 -2,4- 二唑 -3- 基、1- 氧杂 -2,4- 二唑 -5- 基、1- 氧杂 -2,5- 二唑 -3- 基、1- 氧杂 -2,5- 二唑 -4- 基、1- 硫杂 -2,3- 二唑 -4- 基、1- 硫杂 -2,3- 二唑 -5- 基、1- 硫杂 -2,4- 二唑 -3- 基、1- 硫杂 -2,4- 二唑 -5- 基、1- 硫杂 -2,5- 二唑 -3- 基、1- 硫杂 -2,5- 二唑 -4- 基、1- 四唑基、3- 四唑基、1H-5- 四唑基、3H-5- 四唑基、2- 呋喃基、3- 呋喃基、2- 硫代苯基或 3- 硫代苯基, 其每个都任选地被以下取代基取代 : 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基。所有其他变量 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都是如在式 (I) 和本文所述的任何实施例中定义的。

[0154] 在式 (Ib-1a) 的化合物的一些实施例中, Q^1 是 1- 苯并三唑基、1- 苯并咪唑基、1H-2- 苯并咪唑基、1- 吲唑基、1H-3- 吲唑基、1- 吲哚基、1H-2- 吲哚基、1H-3- 吲哚基、1,2- 苯并恶唑 -3- 基、1,3- 苯并恶唑 -2- 基、1,2- 苯并噻唑 -3- 基、1,3- 苯并噻唑 -2- 基、2- 喹啉基、3- 喹啉基、4- 喹啉基、1- 异喹啉基、3- 异喹啉基、4- 异喹啉基、3- 噌啉基、4- 噌啉基、2- 喹唑啉基、4- 喹唑啉基、2- 喹喔啉基、2- 苯并呋喃基、3- 苯并呋喃基、2- 苯并硫代苯基 or 3- 苯并硫代苯基, 其每个都任选地被以下取代基取代 : 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基。所有其他变量 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都是如在式 (I) 和本文所述的任何实施例中定义的。

[0155] 在第六组实施例中, 式 (I), (Ib) 或 (Ib-1) 的化合物具有子通式 (Ib-1b) :

[0156]

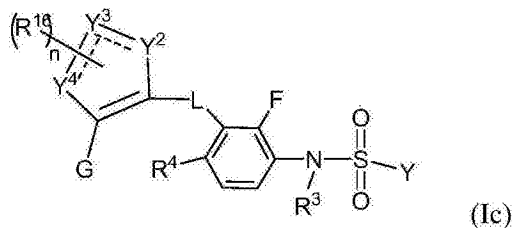


[0157] 在一些实施例中, R^3 是 H。在其他实施例中, R^4 是 F、Cl、 CH_3 、CN 或 CF_3 。在其他实

施例中, R^4 是 F 或 Cl。在一个实施例中, R^4 是 F。在另一个实施例中, R^4 是 CH_3 。在一个实施例中, Q^2 是 H。变量 Q^1 、 Q^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是如在本文所述的式 (I) 或 (Ib) 或 (Ib-1b) 的任何实施例中定义的。

[0158] 在第七组实施例中, 式 (I) 的化合物具有子通式 (Ic) :

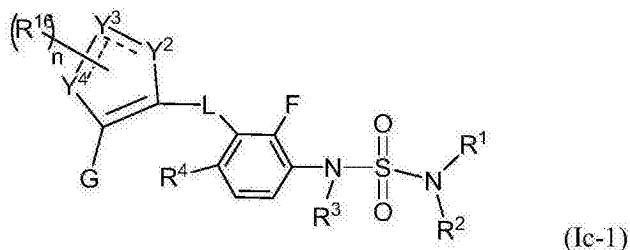
[0159]



[0160] Y 是 $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ 或 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$ 。 R^4 是 H 或 F。 --- 是单键或双键, 从而使包含 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 的 5 元环维持是芳香的。 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 每个都独立地选自 C、O、N 或 S, 前提是 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 的至少一个是杂原子, 其中 N 和 S 任选地被氧化。 R^{16} 是 H、任选地被取代的芳基或任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、或 R^7 、或 R^a 、或 R^b 、或 R^c 、或 R^d 、或 R^e 、或 R^f 、或 R^g 。下标 n 是 1、2 或 3。变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、L 和 G 是如在本文所述的式 (I) 的任何实施例中定义的。在一个例子中, R^3 是 H。在一个例子中, L 是键。在一个例子中, Y^2 是 N。在另一个例子中, G 是 6 元杂芳基, 它任选地被 R^7 取代基、或 R^a 取代基、或 R^b 取代基、或 R^c 取代基、或 R^d 取代基、或 R^e 取代基、或 R^f 取代基、或 R^g 取代基取代。在另一个例子中, G 是 4- 嘧啶基, 它任选地被 R^7 取代基、或 R^a 取代基、或 R^b 取代基、或 R^c 取代基、或 R^d 取代基、或 R^e 取代基、或 R^f 取代基、或 R^g 取代基取代。在另一个例子中, G 是 2- 氨基-4- 嘧啶基, 它任选地被 R^7 取代基、或 R^a 取代基、或 R^b 取代基、或 R^c 取代基、或 R^d 取代基、或 R^e 取代基、或 R^f 取代基、或 R^g 取代基取代。变量 Y、 R^3 、 R^4 、L、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 是如在本文所述的式 (I) 的任何实施例中定义的。

[0161] 在第八组实施例中, 式 (I) 或 (Ic) 的化合物具有子通式 (Ic-1) :

[0162]

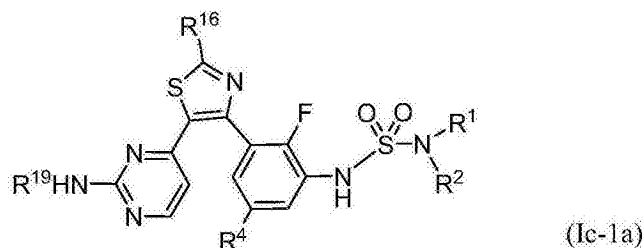


[0163] 在一个实施例中, R^3 是 H。在一些例子中, R^3 和 R^4 都是 H。在一个实施例中, Y^2 是 N。在一个实施例中, 下标 n 是 1。在另一个实施例中, 下标是 2。在另一个实施例中, 下标是 3。在一些实施例中, Y^2 是 N, Y^3 是 C 并且 Y^4 是 S。在其他实施例中, Y^2 是 N, Y^3 是 C 并且 Y^4 是 O。在其他实施例中, Y^2 是 S, Y^3 是 C 并且 Y^4 是 N。在其他实施例中, Y^2 是 O, Y^3 是 C 并且 Y^4 是 N。在其他实施例中, Y^2 是 N, Y^3 是 C 并且 Y^4 是 N。在某些实施例中, $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ 是 1- 氮杂环丁基、1- 吡咯烷基或 1- 哌啶基, 其每个都是任选地被取代的。在某些例子中, $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ 是 1- 氮杂环丁基、1- 吡咯烷基或 1- 哌啶基, 其每个都任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1

至 2 个独立地选择的 R^e 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^f 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^g 取代基 ; 或 1-2 个卤素。在其他例子中, R^1 是 CH_3 并且 R^2 是 C_{1-6} 烷基。在其他例子中, R^1 是 CH_3 并且 R^2 是乙基。在其他例子中, R^1 和 R^2 是 CH_3 。在其他例子中, R^1 和 R^2 是乙基。变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{16} 、 L 、 n 、 G 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 是如在本文所述的式 (I) 或 (Ic) 的任何实施例中定义的。

[0164] 在第九组实施例中, 式 (I)、(Ic) 或 (Ic-1) 的化合物具有子通式 (Ic-1a) :

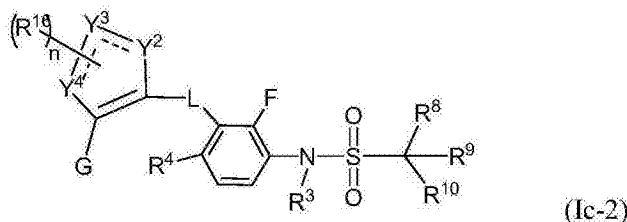
[0165]



[0166] R^{19} 是 H、或 R^7 、或 R^a 、或 R^b 、或 R^c 、或 R^d 、或 R^e 、或 R^f 、或 R^g 取代基。在一个实施例中, R^{19} 是 H。在另一个实施例中, R^{19} 是 2-(甲氧基羰基氨基)丙基。在另一个实施例中, R^{19} 是 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)丙基。在另一个实施例中, R^{19} 是 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙基。变量 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^{16} 是如在本文所述的式 (I) 或其子通式的任何实施例中定义的。在一个实施例中, R^{16} 是 H、苯基或 C_{1-6} 烷基, 其中所述苯基或烷基任选地被以下取代基取代: 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基 ; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基。在一个实施例中, R^4 是 H。在另一个实施例中, R^4 是 F 或 Cl。在另一个实施例中, R^4 是 F、Cl、 CH_3 、CN 或 CF_3 。在某些实施例中, R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成 1-氮杂环丁基、1-吡咯烷基或 1-哌啶基, 其每个都任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^a 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^b 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^c 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^d 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^e 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^f 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^g 取代基 ; 或 1-2 个卤素。在其他例子中, R^1 是 CH_3 并且 R^2 是 C_{1-6} 烷基。在其他例子中, R^1 是 CH_3 并且 R^2 是乙基。在其他例子中, R^1 和 R^2 是 CH_3 。在其他例子中, R^1 和 R^2 是乙基。

[0167] 在第十组实施例中, 式 (I) 或 (Ic) 的化合物具有子通式 (Ic-2) :

[0168]

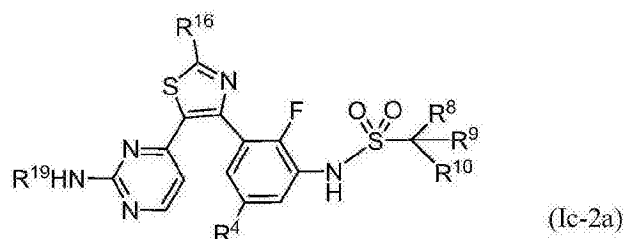


[0169] 在一个实施例中, R^3 是 H。在某些实施例中, $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其每个都是任选地被取代的。在某些例子中, $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其每个都任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^a 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^b 取代基 ; 或 1 至 2 个

独立地选择的 R^e 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^d 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^e 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^f 取代基 ; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^g 取代基。变量 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^3 、 R^4 、 R^{16} 、 L 、 n 、 G 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 是如在本文所述的式 (I) 或式 (I) 的任何子通式的任何实施例中定义的。

[0170] 在第十一组实施例中, 式 (I)、(Ic) 或 (Ic-2) 的化合物具有子通式 (Ic-2a) :

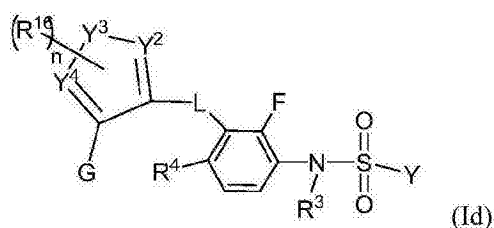
[0171]



[0172] R^{19} 是 H、或 R^7 、或 R^a 、或 R^b 、或 R^c 、或 R^d 、或 R^e 、或 R^f 、或 R^g 取代基。在一个实施例中, R^{19} 是 H。在另一个实施例中, R^{19} 是 2-(甲氧基羰基氨基) 丙基。 R^{16} 是 H、苯基或 C_{1-6} 烷基, 其中所述苯基或烷基任选地被以下取代基取代: 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基。变量 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{16} 和 R^4 是如在本文所述的式 (I) 或其子通式的任何实施例中定义的。在一个实施例中, R^4 是 H。在另一个实施例中, R^4 是 F 或 Cl。在另一个实施例中, R^4 是 F、Cl、 CH_3 、CN 或 CF_3 。在某些实施例中, R^{10} 是 H 并且 R^8 和 R^9 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其每个都任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^f 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^g 取代基。

[0173] 在第十二组实施例中, 式 (I) 的化合物具有子通式 (Id) :

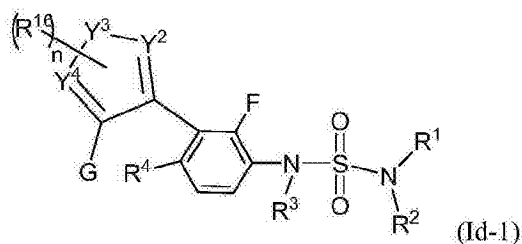
[0174]



[0175] R^4 是 H、Cl 或 F。下标 n 是 1 或 2。变量 Y 、 R^3 、 R^4 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^{16} 、 L 、 n 和 G 是如在本文所述的式 (I)、(Ic) 或 (Ic-1) 的任何实施例中定义的。在一个实施例中, L 是键。在一些例子中, Y^2 是 N, Y^3 是 N 并且 Y^4 是 C。在其他例子中, Y^2 是 C, Y^3 是 N 并且 Y^4 是 N。在其他例子中, Y^2 是 N, Y^3 是 O 并且 Y^4 是 C。在其他例子中, Y^2 是 C, Y^3 是 O 并且 Y^4 是 N。在其他例子中, Y^2 是 N, Y^3 是 S 并且 Y^4 是 C。在其他例子中, Y^2 是 C, Y^3 是 S 并且 Y^4 是 N。在其他例子中, Y^2 是 N, Y^3 是 N 并且 Y^4 是 N。

[0176] 在第十三组实施例中, 式 (I) 或 (Id) 的化合物具有子通式 (Id-1) :

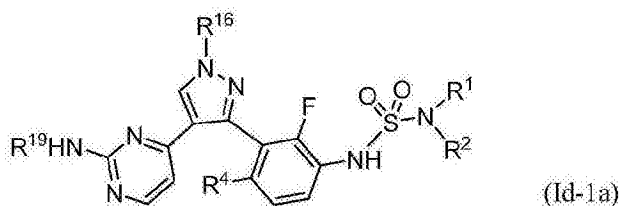
[0177]



[0178] 下标 n 是 1、2 或 3。变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^{16} 、 n 和 G 是如在本文所述的式 (I)、(Ic)、(Ic-1) 或 (Id) 的任何实施例中定义的。

[0179] 在第十四组实施例中, 式 (I)、(Id) 或 (Id-1) 的化合物具有子通式 (Id-1a) :

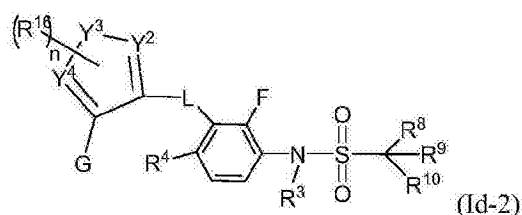
[0180]



[0181] 变量 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^{16} 和 R^{19} 是如在本文所述的式 (I) 或其子通式的任何实施例中定义的。在一个实施例中, R^4 是 H 或 F。在另一个实施例中, R^4 是 H、F、Cl、 CH_3 、CN 或 CF_3 。在另一个实施例中, R^{16} 是 H、苯基或 C_{16} 烷基, 其中所述苯基或烷基任选地被以下取代基取代: 1 至 3 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^f 取代基; 或 1 至 3 个独立地选择的 R^g 取代基。在一个实施例中, R^{19} 是 H、或 R^7 、或 R^a 、或 R^b 、或 R^c 、或 R^d 、或 R^e 、或 R^f 、或 R^g 取代基、或 2-(甲氧基羰基氨基) 丙基。在另一个实施例中, R^{19} 是 (R)-2-(甲氧基羰基氨基) 丙基。在另一个实施例中, R^{19} 是 (S)-2-(甲氧基羰基氨基) 丙基。在一些实施例中, R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成 1-氮杂环丁基、1-吡咯烷基或 1-哌啶基, 其每个都任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^f 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^g 取代基; 或 1-2 个卤素。在其他例子中, R^1 是 CH_3 并且 R^2 是 C_{16} 烷基。在其他例子中, R^1 是 CH_3 并且 R^2 是乙基。在其他例子中, R^1 和 R^2 是 CH_3 。在其他例子中, R^1 和 R^2 是乙基。

[0182] 在第十五组实施例中, 式 (I) 或 (Id) 的化合物具有子通式 (Id-2) :

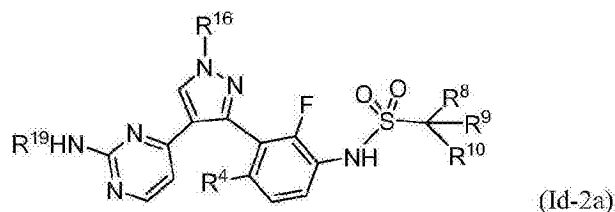
[0183]



[0184] 变量 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^3 、 R^4 、 L 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^{16} 、 n 和 G 是如在本文所述的式 (I) 或其子通式 (例如式 (Ic)、(Ic-1)、(Id) 或 (Id-1)) 的任何实施例中定义的。

[0185] 在第十六组实施例中,式(I)、(Id)或(Id-2)的化合物具有子通式(Id-2a):

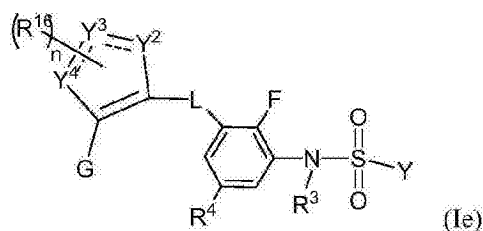
[0186]



[0187] 变量 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^4 、 R^{16} 和 R^{19} 是如在本文所述的式(I)或其子通式(例如式(Ic)、(Ic-1)、(Id)、(Id-1)或(Id-2))的任何实施例中定义的。

[0188] 在第十七组实施例中,式(I)的化合物具有子通式(Ie):

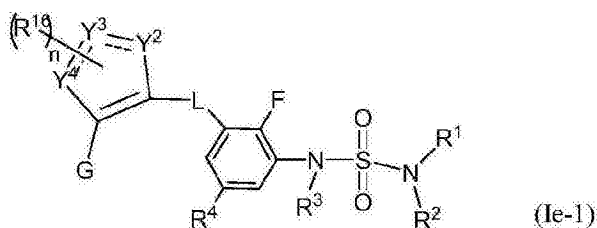
[0189]



[0190] 变量 Y 、 R^3 、 R^4 、 L 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^{16} 、 n 和 G 是如在本文所述的式(I)或式(I)的任何子通式的任何实施例中定义的。在一些实施例中, Y 是 $-N(R^1)(R^2)$ 或 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$,其中 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是如在本文所述的式(I)的任何实施例中定义的。在其他实施例中, R^4 是F、Cl、CN、 CH_3 或 CF_3 。在一个例子中, R^4 是F或Cl。在一个实施例中, L 是键。 $\equiv$ 是单键或双键。 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 每个都独立地选自C、O、N或S,前提是 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 的至少一个是杂原子,其中N和S任选地被氧化。 R^{16} 是H、任选地被取代的芳基或任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、或 R^7 、或 R^a 、或 R^b 、或 R^c 、或 R^d 、或 R^e 、或 R^f 、或 R^g 。下标 n 是1、2或3。变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L 和 G 是如在本文所述的式(I)的任何实施例中定义的。在一个例子中, R^3 是H。在一个例子中, L 是键。在一个例子中, Y^2 是N。在另一个例子中, G 是6元杂芳基,它任选地被 R^7 取代基、或 R^a 取代基、或 R^b 取代基、或 R^c 取代基、或 R^d 取代基、或 R^e 取代基、或 R^f 取代基、或 R^g 取代基取代。在另一个例子中, G 是4-嘧啶基,它任选地被 R^7 取代基、或 R^a 取代基、或 R^b 取代基、或 R^c 取代基、或 R^d 取代基、或 R^e 取代基、或 R^f 取代基、或 R^g 取代基取代。在另一个例子中, G 是2-氨基-4-嘧啶基,它任选地被 R^7 取代基、或 R^a 取代基、或 R^b 取代基、或 R^c 取代基、或 R^d 取代基、或 R^e 取代基、或 R^f 取代基、或 R^g 取代基取代。

[0191] 在第十八组实施例中,式(I)或(Ie)的化合物具有子通式(Ie-1):

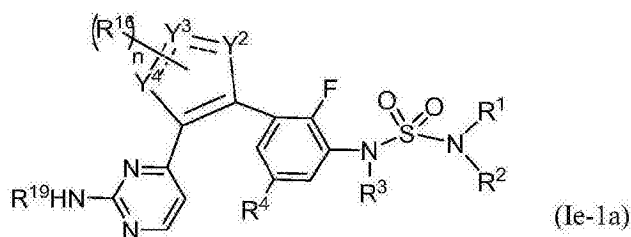
[0192]



[0193] 下标 n 是1、2或3。变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 L 、 R^{16} 、 n 和 G 是如在本文所述的式(I)、(Ic)、(Ic-1)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)或(Ie)的任何实施例中定义的。

[0194] 在第十九组实施例中,式(I)、(Ie)或(Ie-1)的化合物具有子通式(Ie-1a):

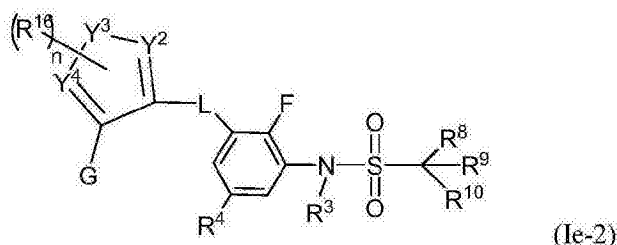
[0195]



[0196] 变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{16} 、 R^{19} 、 n 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 是如在本文所述的式(I)或其子通式的任何实施例中定义的。在一个实施例中, R^3 是H。在另一个实施例中, R^4 是F或Cl。在一些实施例中, R^{19} 是H、或 R^7 、或 R^a 、或 R^b 、或 R^c 、或 R^d 、或 R^e 、或 R^f 、或 R^g 取代基、或2-(甲氧基羰基氨基)丙基。在另一个实施例中, R^{19} 是(R)-2-(甲氧基羰基氨基)丙基。在另一个实施例中, R^{19} 是(S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙基。在一个实施例中, Y^2 是N, Y^3 和 Y^4 是C。在另一个实施例中, Y^2 是O, Y^3 和 Y^4 是C。在另一个实施例中, Y^4 是N, Y^3 和 Y^2 是C。在另一个实施例中, Y^4 是O, Y^3 并且 Y^2 是C。在另一个实施例中, Y^4 是O, Y^3 是C并且 Y^2 是N。在另一个实施例中, Y^3 是N, Y^2 是N并且 Y^4 是C。在另一个实施例中, Y^3 是N, Y^2 是O并且 Y^4 是C。在另一个实施例中, Y^3 是N, Y^2 是N并且 Y^4 是N。在另一个实施例中, Y^3 是N, Y^2 是O并且 Y^4 是N。在另一个实施例中, Y^3 是C, Y^2 是C并且 Y^4 是N。在另一个实施例中, Y^3 是C, Y^2 是N并且 Y^4 是N。在另一个实施例中, Y^3 是N, Y^2 是C并且 Y^4 是N。在另一个实施例中, Y^4 是S, Y^3 是C并且 Y^2 是N。

[0197] 在第二十组实施例中,式(I)或(Ie)的化合物具有子通式(Ie-2):

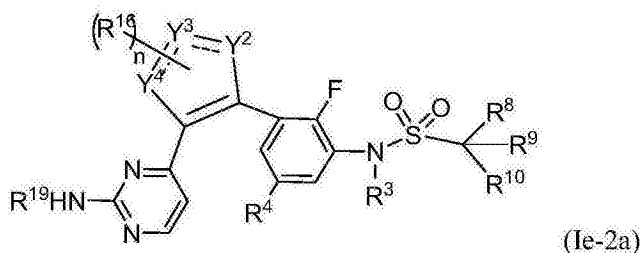
[0198]



[0199] 变量 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^3 、 R^4 、 L 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^{16} 、 n 和 G 是如在本文所述的式(I)或其子通式(例如式(Ic)、(Ic-1)、(Id)、(Id-1)、(Ie)或(Ie-1))的任何实施例中定义的。

[0200] 在第二十一组实施例中,式(I)、(Ie)或(Ie-2)的化合物具有子通式(Ie-2a):

[0201]

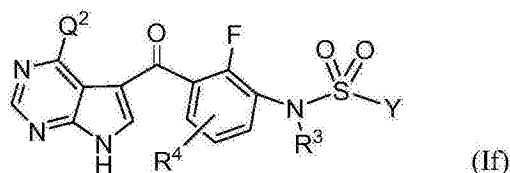


[0202] 变量 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^3 、 R^4 、 L 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^{16} 、 n 和 G 是如在本文所述的式(I)或其子通式的任何实施例中定义的。在一个实施例中, R^4 是Cl或F。在另一个实施例中, R^3 是H。在一些实施例中, R^{19} 是H、或 R^7 、或 R^a 、或 R^b 、或 R^c 、或 R^d 、或 R^e 、或 R^f 、或 R^g 取代基、或2-(甲氧

基羰基氨基)丙基。在另一个实施例中, R^{19} 是 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)丙基。在另一个实施例中, R^{19} 是 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙基。在一个实施例中, Y^2 是 N, Y^3 并且 Y^4 是 C。在另一个实施例中, Y^2 是 O, Y^3 并且 Y^4 是 C。在另一个实施例中, Y^4 是 N, Y^3 并且 Y^2 是 C。在另一个实施例中, Y^4 是 O, Y^3 并且 Y^2 是 C。在另一个实施例中, Y^4 是 O, Y^3 是 C 并且 Y^2 是 N。在另一个实施例中, Y^3 是 N, Y^2 是 N 并且 Y^4 是 C。在另一个实施例中, Y^3 是 N, Y^2 是 O 并且 Y^4 是 C。在另一个实施例中, Y^3 是 N, Y^2 是 N 并且 Y^4 是 N。在另一个实施例中, Y^3 是 N, Y^2 是 O 并且 Y^4 是 N。在另一个实施例中, Y^3 是 C, Y^2 是 C 并且 Y^4 是 N。在另一个实施例中, Y^3 是 C, Y^2 是 N 并且 Y^4 是 N。在另一个实施例中, Y^3 是 N, Y^2 是 C 并且 Y^4 是 N。在另一个实施例中, Y^4 是 S, Y^3 是 C 并且 Y^2 是 N。在某些实施例中, R^{10} 是 H 并且 R^8 和 R^9 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其每个都任选地被以下取代基取代: 1-2 个独立地选择的 R^7 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^a 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^b 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^c 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^d 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^e 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^f 取代基; 或 1 至 2 个独立地选择的 R^g 取代基。

[0203] 在第二十二组实施例中, 式 (I) 的化合物具有子通式 (If) :

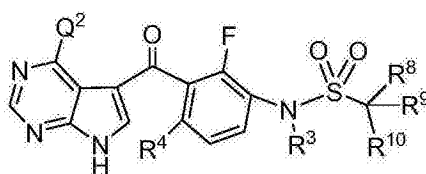
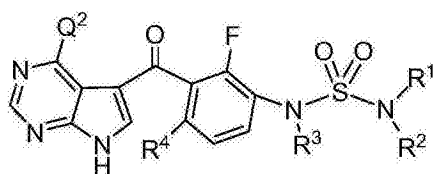
[0204]



[0205] 变量 Q^2 、 R^3 、 R^4 和 Y 是如在本文所述的式 (I) 及其子通式的化合物的任何实施例中定义的。在一些例子中, R^3 是 H。在其他例子中, R^4 是 H、F 或 Cl。

[0206] 在第二十三组实施例中, 式 (I) 或 (If) 的化合物具有子通式 (If-1) 或 (If-2) :

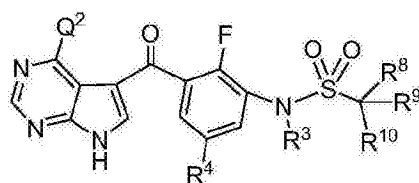
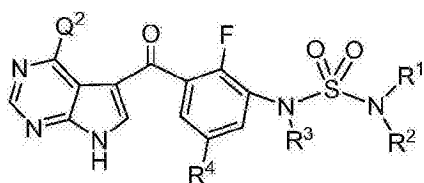
[0207]



[0208] R^4 是 H、F 或 Cl。变量 Q^2 、 R^3 、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是如在本文所述的式 (I) 及其子通式的化合物的任何实施例中定义的。

[0209] 在第二十四组实施例中, 式 (I) 或 (If) 的化合物具有子通式 (If-3) 或 (If-4) :

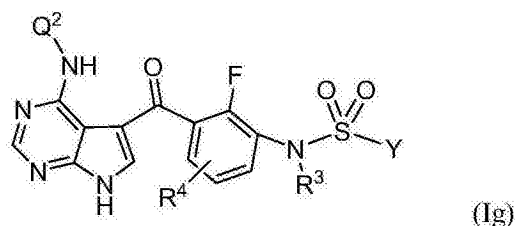
[0210]



[0211] 变量 Q^2 、 R^3 、 R^4 、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是如在本文所述的式 (I) 及其子通式的化合物的任何实施例中定义的。在一些实施例中, R^4 是 F 或 Cl。在其他实施例中, R^3 是 H。

[0212] 在第二十五组实施例中, 式 (I) 的化合物具有子通式 (Ig) :

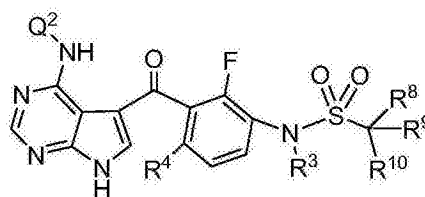
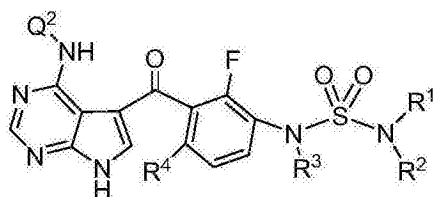
[0213]



[0214] 变量 Q^2 、 R^3 、 R^4 和 Y 是如在本文所述的式 (I) 及其子通式的化合物的任何实施例中定义的。在一些例子中, R^3 是 H。在其他例子中, R^4 是 H、F 或 Cl。在一些例子中, 当 Q^2 是任选地被取代的环烷基烷基时, Y 不为 $-N(R^1)(R^2)$, 其中 R^1 和 R^2 每个都独立地为烷基。在其他例子中, 当 Q^2 是环烷基烷基时, Y 不为 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 。在一些例子中, 当 Q^2 是 1-环丙基乙基时 Y 不为 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 。在一些实施例中, Q^2 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 其每个都是任选地被取代的, 并且 Y 是如本文定义的任选地被取代的杂环烷基。在某些例子中, Y 是 $-N(R^1)(R^2)$ 或 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$, 其中 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成任选地被取代的 5 元杂环烷基环。

[0215] 在第二十六组实施例中, 式 (I) 或 (Ig) 的化合物具有子通式 (Ig-1) 或 (Ig-2) :

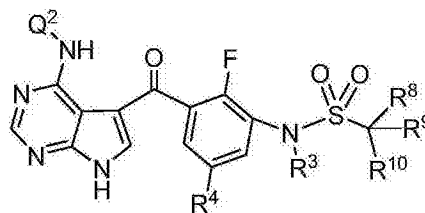
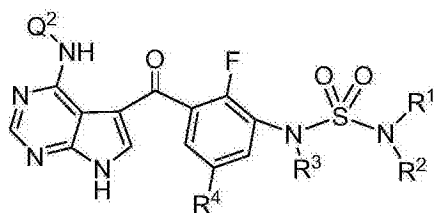
[0216]



[0217] R^4 是 H、F 或 Cl。变量 Q^2 、 R^3 、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是如在本文所述的式 (I) 及其子通式的化合物的任何实施例中定义的。

[0218] 在第二十七组实施例中, 式 (I) 或 (Ig) 的化合物具有子通式 (Ig-3) 或 (Ig-4) :

[0219]

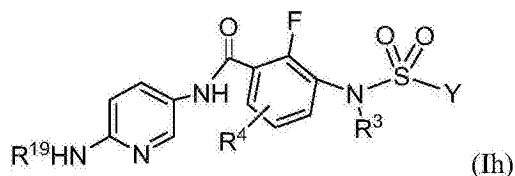


[0220] 变量 Q^2 、 R^3 、 R^4 、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是如在本文所述的式 (I) 及其子通式的化合物的任何实施例中定义的。在一些实施例中, R^4 是 F 或 Cl。在其他实施例中, R^3 是 H。在一些实施例中, Q^2 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基、杂环烷基或杂环烷基 C_{1-4} 烷

基,其每个都任选地被以下取代基取代:1-3个独立地选择的 R^7 取代基;或1至3个独立地选择的 R^8 取代基;或1至3个独立地选择的 R^9 取代基;或1至3个独立地选择的 R^{10} 取代基;或1至3个独立地选择的 R^{11} 取代基;或1至3个独立地选择的 R^{12} 取代基;或1至3个独立地选择的 R^{13} 取代基;或1至3个独立地选择的 R^{14} 取代基;或1至3个独立地选择的 R^{15} 取代基;或1至3个独立地选择的 R^{16} 取代基;或1至3个独立地选择的 R^{17} 取代基;或1至3个独立地选择的 R^{18} 取代基。

[0221] 在第二十八组实施例中,式(I)的化合物具有子通式(Ih):

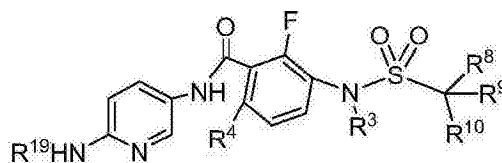
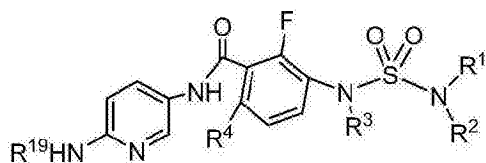
[0222]



[0223] 变量Y、 R^3 、 R^4 和 R^{19} 是如在本文所述的式(I)或其子通式的化合物的任何实施例中定义的。在一个实施例中, R^{19} 是 C_{1-6} 烷基-C(O)-。在另一个实施例中, R^{19} 是 $CH_3C(O)-$ 。

[0224] 在第二十九组实施例中,式(I)的化合物具有子通式(Ih-1)或(Ih-2):

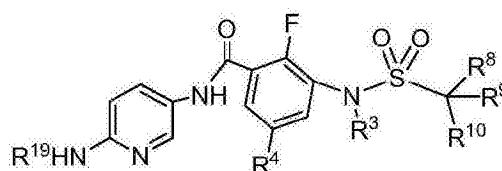
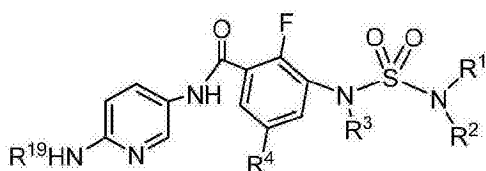
[0225]



[0226] R^4 是H、F或Cl。变量 R^3 、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{19} 是如在本文所述的式(I)或其子通式的化合物的任何实施例中定义的。

[0227] 在第三十组实施例中,式(I)的化合物具有子通式(Ih-3)或(Ih-4):

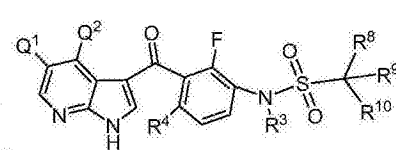
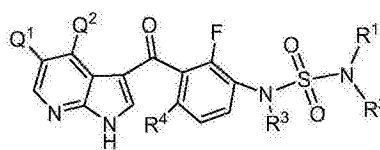
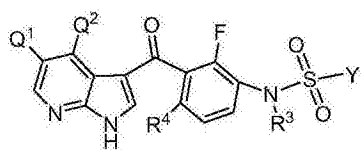
[0228]



[0229] R^4 是F、Cl、 CH_3 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 或 CH_3O 。在一些实施例中, R^4 是F或Cl。在其他实施例中, R^4 是F、Cl或 CH_3 。变量 R^3 、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{19} 是如在本文所述的式(I)或其子通式的化合物的任何实施例中定义的。

[0230] 在第三十一组实施例中,式(I)的化合物具有子通式(Ij)、(Ij-1)或(Ij-2):

[0231]



[0232] 变量 R^3 、 R^4 、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 Q^1 、 Q^2 和 Y 是如在本文所述的式 (I) 或其子通式的化合物的任何实施例中定义的。在一个实施例中， Q^1 是 H 或卤素。在另一个实施例中， Q^1 是 H。在一个实施例中， Q^2 是卤素、CN、 CH_3O- 或环丙基甲基氨基。在一个实施例中， R^4 是 H 或 F。在一个实施例中， R^3 是 H。

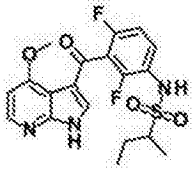
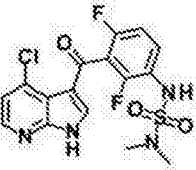
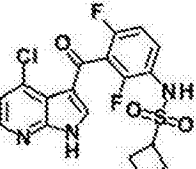
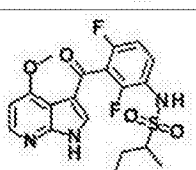
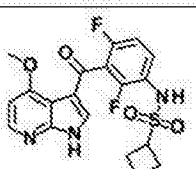
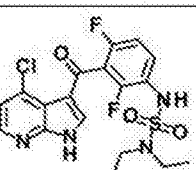
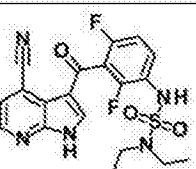
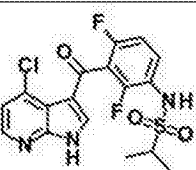
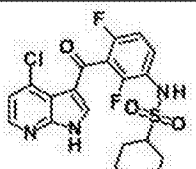
[0233] 本文公开的一些实施例可以包括在表 1 中列出的化合物或其或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、互变异构体、同分异构体或氘化的类似物。

[0234] 表 1。

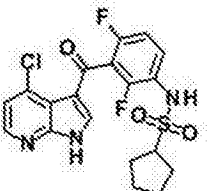
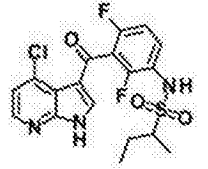
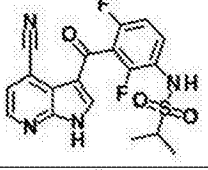
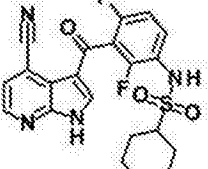
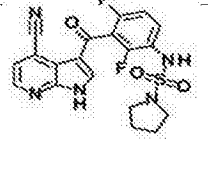
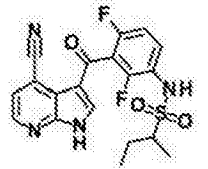
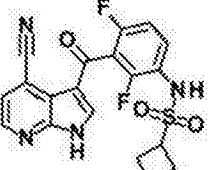
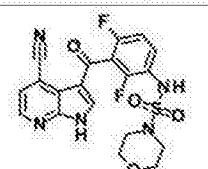
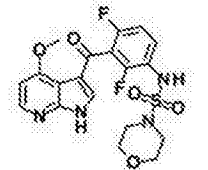
[0235]

化合物编号	名称	结构	(MS (ESI) $[M+H]^+$)
P-2001	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]丙烷-2-磺酰胺		409.9
P-2002	3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		411.1
P-2003	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		437.1
P-2004	3-[3-(二乙基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		439.1
P-2005	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]环己烷磺酰胺		449.9

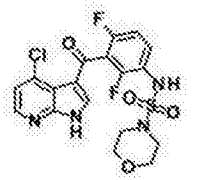
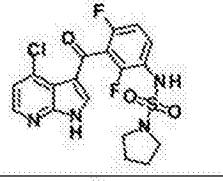
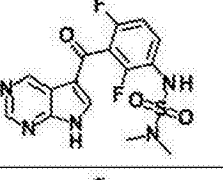
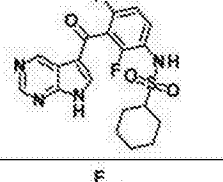
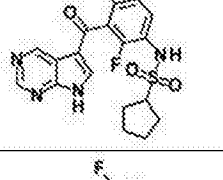
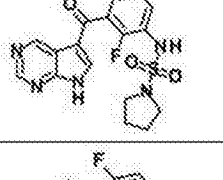
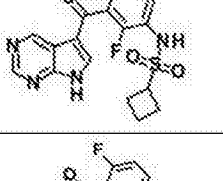
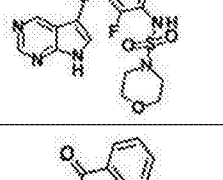
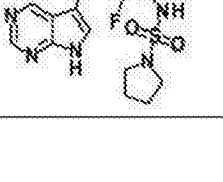
[0236]

P-2006	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]丁烷-2-磺酰胺		423.9
P-2007	4-氯代-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		415.1
P-2008	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]环丁烷磺酰胺		425.9
P-2009	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]戊烷-2-磺酰胺		437.9
P-2010	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]环丁烷磺酰胺		421.9
P-2011	4-氯代-3-[3-(二乙基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		443.1
P-2012	4-氰基-3-[3-(二乙基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		433.9
P-2013	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺酰胺		413.9
P-2014	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]环己烷磺酰胺		453.9

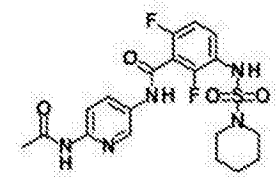
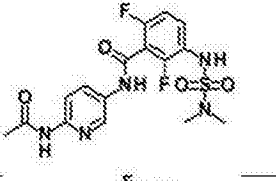
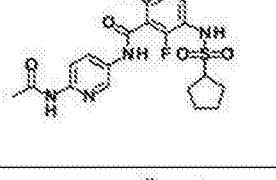
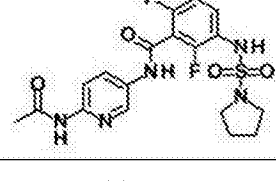
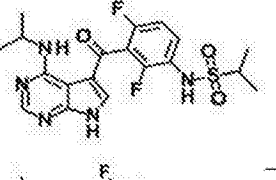
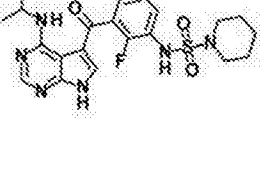
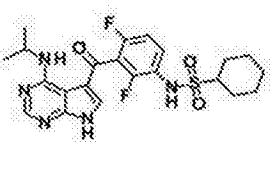
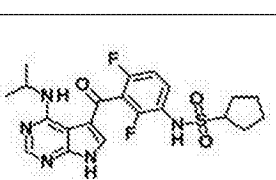
[0237]

P-2015	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]环戊烷磺酰胺		439.9
P-2016	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺酰胺		427.9
P-2017	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺酰胺		405.1
P-2018	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]环己烷磺酰胺		445.1
P-2019	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		431.9
P-2020	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺酰胺		419.1
P-2021	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]环丁烷磺酰胺		417.5
P-2022	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吗啉-4-磺酰胺		447.9
P-2023	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吗啉-4-磺酰胺		453.1

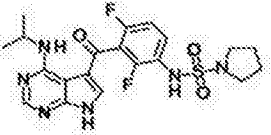
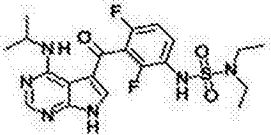
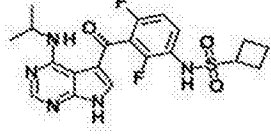
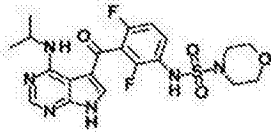
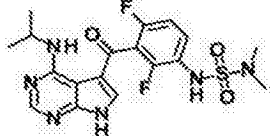
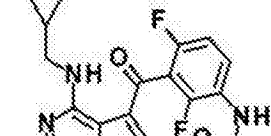
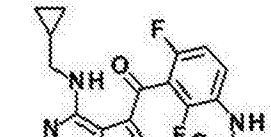
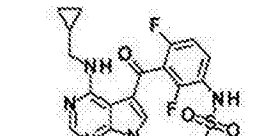
[0238]

P-2024	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吗啉-4-磺酰胺		457.1
P-2025	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		441.1
P-2026	5-[3-(二甲基氨基磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		381.9
P-2027	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]环己烷磺酰胺		421.1
P-2028	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]环戊烷磺酰胺		407.1
P-2029	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		408.3
P-2030	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]环丁烷磺酰胺		393.1
P-2031	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吗啉-4-磺酰胺		424.3
P-2032	N-[2-氟代-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		390.3

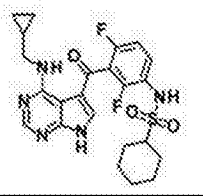
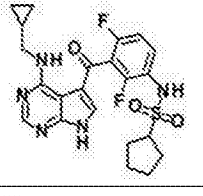
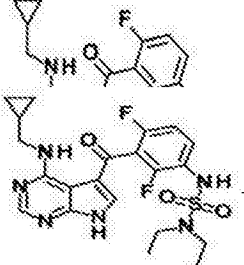
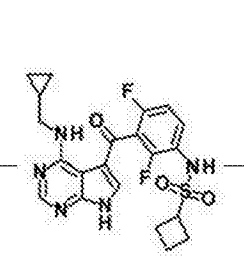
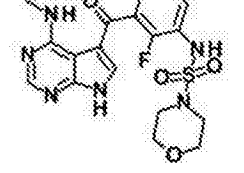
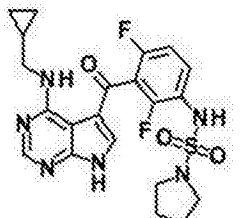
[0239]

P-2033	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(1-哌啶基磺酰基氨基)苯甲酰胺		454.3
P-2034	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺		414.3
P-2035	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-3-(环戊基磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺		439.1
P-2036	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰胺		
P-2037	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]丙烷-2-磺酰胺		438.0
P-2038	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]哌啶-1-磺酰胺		479.0
P-2039	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]环己烷磺酰胺		478.0
P-2040	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]环戊烷磺酰胺		464.0

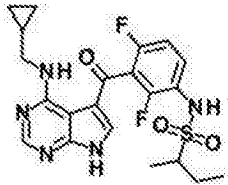
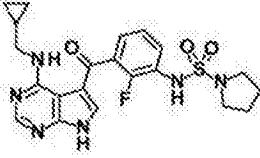
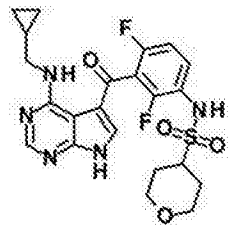
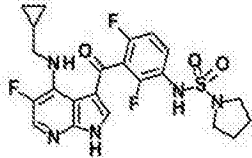
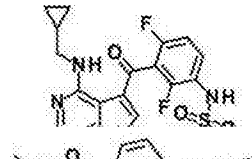
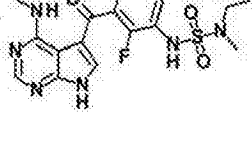
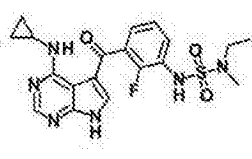
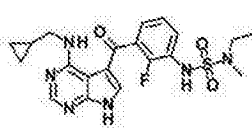
[0240]

P-2041	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		465.0
P-2042	5-[3-(二乙基氨基磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		467.5
P-2043	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]环丁烷磺酰胺		450.0
P-2044	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吗啉-4-磺酰胺		481.0
P-2045	5-[3-(二甲基氨基磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		439.0
P-2046	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]环丙烷磺酰胺		448.0
P-2047	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺酰胺		450.0
P-2048	4-(环丙基甲基氨基)-5-[3-(二甲基氨基磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		

[0241]

P-2049	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]环己烷磺酰胺		490.5
P-2050	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]环戊烷磺酰胺		476.5
P-2051	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]戊烷-2-磺酰胺		478.0
P-2052	4-(环丙基甲基氨基)-5-[3-(二乙基氨基磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		479.0
P-2053	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]环丁烷磺酰胺		462.5
P-2054	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]吗啉-4-磺酰胺		493.1
P-2055	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		477.1

[0242]

P-2056	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺酰胺		464.3
P-2057	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		459.4
P-2058	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]四氢吡喃-4-磺酰胺		492.5
P-2060	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-5-氟代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		465.1
P-2061	4-(环丙基甲基氨基)-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		407.1
P-2062	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		433.2
P-2063	4-(环丙基氨基)-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		447.0
P-2064	4-(环丙基甲基氨基)-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		475.0

[0243]

P-2065	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(2,2,2-三氟乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		435.2
P-2066	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		435.4
P-2067	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		511.1
P-2068	4-[(4,4-二氟环己基)氨基]-5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		465.1
P-2069	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-[(2-羟基-2-甲基-丙基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		445.4
P-2070	N-[3-[4-(环丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		419.3
P-2071	N-[2-氟代-3-[4-(甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		447.3
P-2072	4-(环丁基氨基)-5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		451.3
P-2073	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(2-甲氧基乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		477.1

[0244]

P-2074	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-[[2S)-四氢呋喃-2-基]甲基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		477.0
P-2075	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(四氢吡喃-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		465.1
P-2076	N-[2-氟代-3-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		402.0*
P-2077	N-[2-氟代-3-[4-(2,2,2-三氟乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		487.2
P-2078	N-[3-(4-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		428.1*
P-2079	4-[[[(1R)-1-环丙基乙基]氨基]-5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		461.1
P-2080	4-[[[(1S)-1-环丙基乙基]氨基]-5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		461.5
P-2081	N-[3-[4-(环丁基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		459.4
P-2082	N-[2-氟代-3-[4-[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		489.4

[0245]

P-2083	N-[2-氟代-3-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		489.1
P-2084	N-[2-氟代-3-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		419.9
P-2085	2-叔丁基-5-(2-氟代嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑		
P-2086	5-[2-氟代-3-[[甲基(丙基)氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		
P-2087	4-环丙基-5-[2-氟代-3-[[甲基(丙基)氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		
P-2088	2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑		
P-2089	5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑		
P-2090	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		
P-2091	4-环丙基-5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		

[0246]

P-2092	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		406.1*
P-2093	5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-4-[3-(二甲基氨基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]噻唑		
P-2094	N-[3-[4-[(1R)-1-环丙基乙基]氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基吡咯烷-1-磺酰胺		473.4
P-2095	N-[3-[4-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		519.1
P-2096	N-[3-[4-(2,3-二羟基丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		479.1
P-2097	1-[[5-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]环丙烷羧酸		489.0
P-2098	N-[2-氟代-3-[4-[(3-羟基环丁基)甲基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		489.1
P-2099	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		453.2
P-2100	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(2-甲氧基乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		469.1

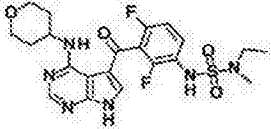
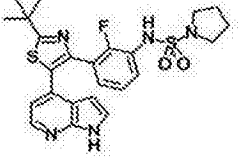
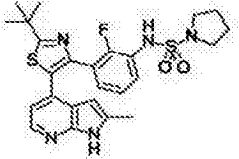
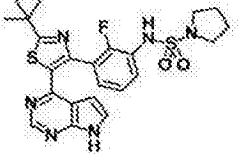
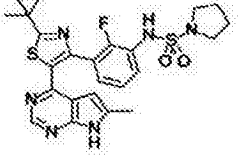
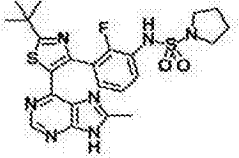
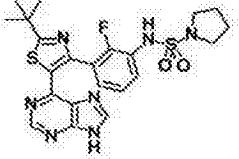
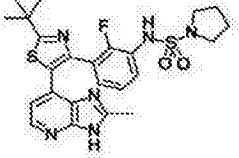
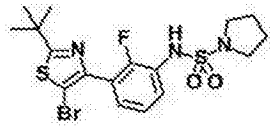
[0247]

P-2101	4-(环丁基氨基)-5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		465.0
P-2102	N-[3-[4-(2-氨基乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		448.0
P-2103	乙基 2-[[5-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙酸		491.2
P-2104	N-[2-氟代-3-[4-(2-甲氧基乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		463.2
P-2105	N-[2-氟代-3-[4-(3-甲氧基丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		477.1
P-2106	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]丁烷-2-磺酰胺		
P-2107	2-[[5-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-4-甲基-戊酸甲酯		533.2
P-2108	N-[2-氟代-3-[4-[(3-羟基-3-甲基-丁基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		491.2
P-2109	2-[[5-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙酸		463.0

[0248]

P-2110	N-[2-氟代-3-[4-(2-吗啉基乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		518.1
P-2111	N-[2-氟代-3-[4-(3-吗啉基丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		532.1
P-2112	N-[2-氟代-3-[4-(3,3,3-三氟丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		501.0
P-2113	N-[3-[4-[[3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基-丙基]氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		518.1
P-2114	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		
P-2115	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(3-甲氧基丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		465.1
P-2116	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(3-甲氧基丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		483.1
P-2117	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		453.0
P-2118	4-[[1R]-1-环丙基乙基]氨基]-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		479.0

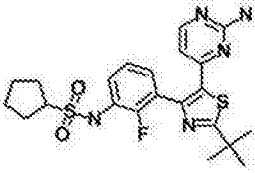
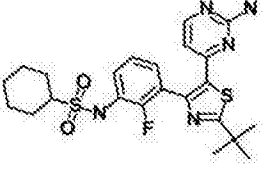
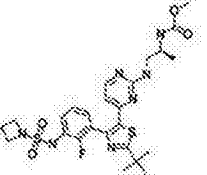
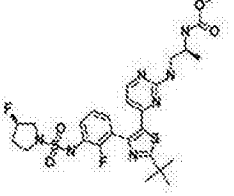
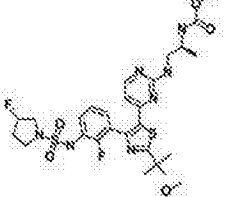
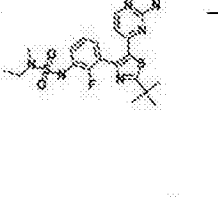
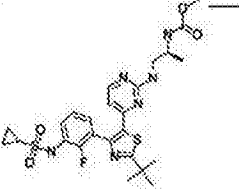
[0249]

P-2119	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(四氢吡喃-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶		495.3
P-2120	N-[3-[2-叔丁基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		500.0
P-2121	N-[3-[2-叔丁基-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		
P-2122	N-[3-[2-叔丁基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		
P-2123	N-[3-[2-叔丁基-5-(6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		515.1
P-2124	N-[3-[2-叔丁基-5-(8-甲基-9H-嘌呤-6-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		516.3
P-2125	N-[3-[2-叔丁基-5-(9H-嘌呤-6-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		502.2
P-2126	N-[3-[2-叔丁基-5-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		515.1
P-2127	N-[3-(5-溴代-2-叔丁基-噻唑-4-基)-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		

[0250]

P-2128	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(吗啉基磺酰基氨基)苯甲酰胺		456.3
P-2129	(3R)-N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺		495.3
P-2130	(3S)-N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺		494.6
P-2131	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]氮杂环丁烷-1-磺酰胺		
P-2132	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]哌啶-1-磺酰胺		
P-2133	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环丙烷磺酰胺		
P-2134	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环丁烷磺酰胺		

[0251]

P-2135	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环戊烷磺酰胺		
P-2136	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环己烷磺酰胺		
P-2137	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(氮杂环丁-1-基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-叔丁基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2138	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[2-氟代-3-[(3R)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		609.7
P-2139	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[2-氟代-3-[(3S)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2140	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[2-氟代-3-(1-哌啶基磺酰基氨基)苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2141	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2142	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[3-(环丙基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		

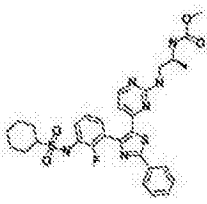
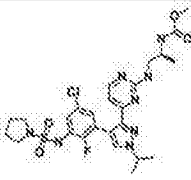
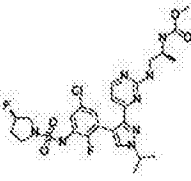
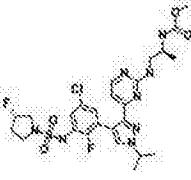
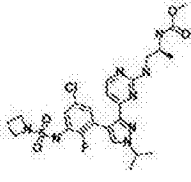
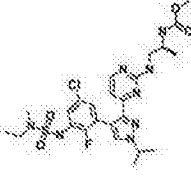
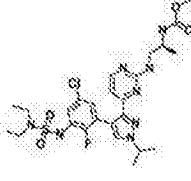
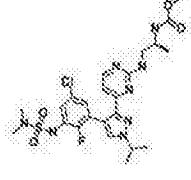
[0252]

P-2143	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[3-(环丁基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2144	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[3-(环戊基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2145	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[3-(环己基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2146	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		
P-2147	(3S)-N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺		
P-2148	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]哌啶-1-磺酰胺		
P-2149	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环戊烷磺酰胺		
P-2150	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环己烷磺酰胺		

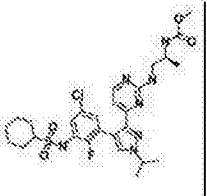
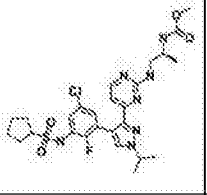
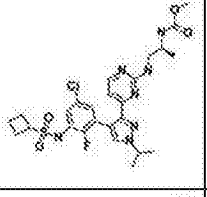
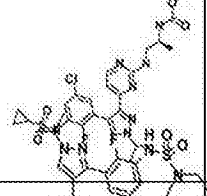
[0253]

P-2151	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(氮杂环丁-1-基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2152	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟代-3-[[[(3R)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		629.7
P-2153	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟代-3-[[[(3S)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		629.7
P-2154	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟代-3-[(1-哌啶基磺酰基氨基]苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2155	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2156	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环丙基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2157	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环丁基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2158	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环戊基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		

[0254]

P-2159	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环己基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2160	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		595.1
P-2161	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-2-氟代-3-[(3R)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		613.1
P-2162	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-2-氟代-3-[(3S)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2163	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(氮杂环丁-1-基磺酰基氨基)-5-氯代-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		581.1
P-2164	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		583.1
P-2165	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(二乙基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		597.1
P-2166	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		569.1

[0255]

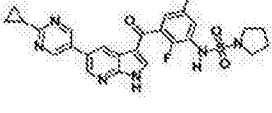
P-2167	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(环己基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2168	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(环戊基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		
P-2169	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(环丁基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		580.1
P-2170	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(环丙基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		566.0
P-2181	N-[(1S)-2-[[4-[3-[5-氯代-2-氟代-3-(1-哌啶基磺酰基氨基)苯基]-1-异丙基-吡唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯		609.1

[0256] 表 1 中的星号 * 表示观察到的 MS(ESI) $[M-H]^+$ 分子量。

[0257] 本文公开的一些实施例提供了在表 2 中列出的化合物或其或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、互变异构体、同分异构体或氘化的类似物。

[0258] 表 2。

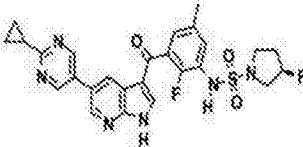
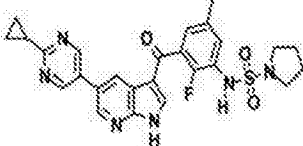
[0259]

化合物编号	名称	结构	观察到的 MS(ESI) $[M+H]^+$
P-2171	N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,5-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		525.3

[0260]

P-2172	(3R)-N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,5-二氟-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺		543.3
P-2173	5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基氨基磺酰基氨基)-2,5-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		499.3
P-2174	(3R)-N-[5-氯代-3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺		559.2
P-2175	3-[5-氯代-3-(二甲基氨基磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶		515.2
P-2176	N-[5-氯代-3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]-2,2,5,5-四氘-吡咯烷-1-磺酰胺		545.1
P-2177	N-[5-氯代-3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]-2,2,3,3,4,4,5,5-八氘-吡咯烷-1-磺酰胺		549.0
P-2178	(3R)-N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-5-(三氟甲基)苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺		593.1
P-2179	N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-5-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		575.1
P-2180	N-(5-氯代-3-(5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺		540.9

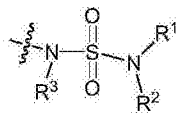
[0261]

P-2182	(3R)-N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-5-甲基-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺		538.6
P-2183	N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-5-甲基-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺		520.6

[0262] IV. 方法

[0263] 在另一个方面,本发明提供了一种调节或调控 MAPK 通路信号的方法。所述方法包括通过式 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式 (例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物,选择性地抑制在具有突变的 RAF 激酶的第一细胞中的 MAPK 通路,其中所述化合物不诱导在第二细胞中的 MAPK 通路的激活。在一些实施例中,所述选择性地抑制包括选择性地抑制在第一细胞中的突变的 Raf 激酶。在一些实施例中,所述突变的 RAF 激酶是突变的 A-raf 激酶、突变的 BRAF 激酶、突变的 c-Raf 激酶或其组合。在一个实施例中,所述突变的 RAF 激酶是突变的 BRAF 激酶。在某些实施例中,所述突变的 Raf 激酶是突变的 BRAF 激酶。在一个实施例中,可以通过调节本文所述的 BRAF 激酶抑制剂与 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基的相互作用,实现 MAPK 通路信号的调节、调控或抑制,使得在第二细胞中没有 MAPK 通路的激活,它是通过监控 pERK 和 / 或 pMEK 的水平而确定的。在一个例子中,BRAF 抑制剂与 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基直接接触。在一些实施例中,所述第二细胞具有 RAS 突变或上游受体酪氨酸激酶激活。在一些实施例中,本发明提供了将具有突变的 BRAF 激酶的细胞与 BRAF 抑制剂接触。在一个实施例中,可以通过调节本文所述的 BRAF 激酶抑制剂与 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基的相互作用,实现 MAPK 通路信号的调节、调控或抑制,使得没有 pERK 激酶的激活。

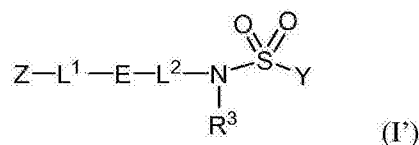
[0264] 在本发明提供的方法的一些实施例中,所述 RAF 抑制剂 (例如 BRAF 抑制剂) 是

包含氨磺酰基氨基基团的分子 / 化合物,它具有通式:  其中 R¹、R²和 R³是如

在式 (I) 或式 (I) 的任何子通式的化合物的任何实施例中定义的。在某些实施例中, R¹和 R²每个都独立地为任选地被取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、或者 R¹和 R²一起形成具有 0-1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元杂环烷基环; R³是 H 或 C₁₋₆烷基; 并且波浪线表示与分子的其余部分的连接点。在某些实施例中,所述 BRAF 抑制剂是具有式

(I') 的化合物：

[0265]



[0266] 其中变量 Z、L¹、E、L²、R³和 Y 是如在本文所述的式 (I) 和式 (I') 的子通式的化合物的任何实施例中定义的。在一个实施例中，Y 是 -N(R¹)(R²)。在另一个实施例中，Y 是 -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰)。在一个实施例中，R³ 是 H。在另一个实施例中，R¹ 是甲基并且 R² 是乙基。在其他实施例中，R¹ 和 R² 与它们连接的氮原子一起形成任选地被取代的 5 元杂环烷基环。

[0267] 在本发明提供的方法的一些实施例中，所述 BRAF 抑制剂是式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式（例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)）的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物。

[0268] 在本发明提供的方法的一些实施例中，所述抑制包括调节 BRAF 激酶抑制剂的 -N(R¹)(R²)C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰) 基团与 α C 螺旋的 C- 末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基的相互作用，其中波浪线表示与分子的其余部分的连接点。在一个实施例中，BRAF 抑制剂与 α C 螺旋的 C- 末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基直接接触。

[0269] 所述细胞可以具有 RAS 突变或上游受体酪氨酸激酶激活。在本发明提供的方法中，突变的 BRAF 激酶的抑制不激活在具有 RAS 突变或上游受体酪氨酸激酶激活的细胞中的 MAPK 通路。

[0270] 在本发明提供的方法的一些实施例中，所述 BRAF 抑制剂是在表 A 中列出的化合物。

[0271] 表 A。

[0272] N-[3-[5-(4-氯代苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0012)；

[0273] 5-氯代-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0013)；

[0274] 5-(4-氯代苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0014)；

[0275] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0015)；

[0276] N-[2,4-二氟-3-(5-氟代-4-碘代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0016)；

[0277] N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-5-氟代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0017)；

[0278] 5-氰基-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0018);

[0279] 5-氯代-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0019);

[0280] 5-(4-氯代苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0020);

[0281] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0021);

[0282] N-[3-[5-(4-氯代苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0022);

[0283] N-[3-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0023);

[0284] N-[2-氟代-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0024);

[0285] N-[2,4-二氟-3-(5-碘代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0025);

[0286] 3-[3-[[环丙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0026);

[0287] [2-氟代-3-(甲基氨磺酰基氨基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮(P-0027);

[0288] 5-(4-氰基苯基)-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0028);

[0289] 3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0029);

[0290] 3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0030);

[0291] 5-[6-(二甲基氨基)-3-吡啶基]-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0031);

[0292] 5-(4-氰基苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0032);

[0293] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0033);

[0294] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0034);

[0295] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(4-氟代苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0035);

[0296] 3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-(4-氟代苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶;

[0297] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-苯基-1H-吡咯

并 [2,3-b] 吡啶 (P-0036) ;

[0298] 3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-苯基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-0037) ;

[0299] 5-溴代-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-0038) ;

[0300] 5-氰基-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-0039) ;

[0301] 3-[2-氟代-3-[[甲基(丙基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-0040) ;

[0302] 3-苄氧基-N-[2-氟代-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0041) ;

[0303] 1-环丙基-N-[2-氟代-3-[5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]苯基]甲烷磺酰胺 (P-0042) ;

[0304] N-[2-氟代-3-[5-(3-吡啶基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0043) ;

[0305] N-[3-[5-(2,4-di 甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0044) ;

[0306] N-[2-氟代-3-[5-(6-甲基-3-吡啶基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0045) ;

[0307] N-[3-[5-[6-(二甲基氨基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0046) ;

[0308] N-[2-氟代-3-[5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0047) ;

[0309] N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0048) ;

[0310] N-[3-[5-(4-氰基-3-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0049) ;

[0311] N-[3-[5-[4-(1-氰基环丙基)苯基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0050) ;

[0312] 3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-0051) ;

[0313] 5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-0052) ;

[0314] 3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-0053) ;

[0315] 5-(4-氰基-3-甲氧基-苯基)-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-0054) ;

[0316] 5-[4-(1-氰基环丙基)苯基]-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (P-0055) ;

[0317] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0056);

[0318] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0057);

[0319] 5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0058);

[0320] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0059);

[0321] 5-(4-氰基-3-甲氧基-苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0060);

[0322] 5-[4-(1-氰基环丙基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0061);

[0323] N-[2-氟代-3-[5-(4-氟代苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0062);

[0324] N-[2-氟代-3-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0063);

[0325] 5-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0064);

[0326] N-[2-氟代-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]-2-甲氧基-乙烷磺酰胺(P-0065);

[0327] 3-[[2-氟代-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]氨磺酰基]丙酸甲酯(P-0066);

[0328] N-[2-氟代-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]环丙烷磺酰胺(P-0067);

[0329] [3-(乙基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮(P-0068);

[0330] [3-(乙基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-(5-碘代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(P-0069);

[0331] 3-[2-氟代-3-[[iso丁基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-碘代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0070);

[0332] [2-氟代-3-(异丙基氨磺酰基氨基)苯基]-(5-碘代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(P-0071);

[0333] 3-[2-氟代-3-[[iso丁基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0072);

[0334] 3-[2-氟代-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0073);

[0335] N-[2-氟代-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]-2-甲基-吡咯烷-1-磺酰胺(P-0074);

[0336] 3-[2-氟代-3-[[异丙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧

啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0075)；

[0337] 5-[6-(二甲基氨基)-3-吡啶基]-3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0076)；

[0338] 5-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0077)；

[0339] 5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0078)；

[0340] 5-[4-(1-氰基环丙基)苯基]-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0079)；

[0341] 5-[4-(1-氰基环丙基)苯基]-3-[2-氟代-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0080)；

[0342] 5-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-3-[2-氟代-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0081)；

[0343] 5-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-3-[2-氟代-3-[[甲基(丙基)氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0082)；

[0344] 3-[3-[[环丙基甲基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0083)；

[0345] 3-[3-[[环丙基甲基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0084)；

[0346] 5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟代-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0085)；

[0347] 5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟代-3-[[甲基(丙基)氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0086)；

[0348] 5-(6-环丙基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0087)；

[0349] 3,3-二氟-N-[2-氟代-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]氮杂环丁烷-1-磺酰胺(P-0088)；

[0350] 4-[[[(1S)-1-环丙基乙基]氨基]-5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(P-0089)；

[0351] N-[3-[5-(4-氰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0090)；

[0352] N-[3-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0091)；

[0353] N-[2-氟代-3-[5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0092)；

[0354] N-[3-[5-(5-氰基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0093)；

[0355] N-[2-氟代-3-[5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0095)；

- [0356] 5-(2-氰基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0096)；
- [0357] 3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0097)；
- [0358] 5-(5-氰基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0098)；
- [0359] 5-(6-氰基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0099)；
- [0360] 5-(2-氰基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0100)；
- [0361] 5-(5-氰基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0101)；
- [0362] 5-(6-氰基-3-吡啶基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0102)；
- [0363] 3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0103)；
- [0364] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0104)；
- [0365] N-[2-氟代-3-[5-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0105)；
- [0366] 5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0106)；
- [0367] 3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0107)；
- [0368] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0108)；
- [0369] N-[2-氟代-3-[5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0109)；
- [0370] 3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-碘代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0110)；
- [0371] 3-[2-氟代-3-[[甲基(丙基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0111)；
- [0372] 3-[3-[[环丙基甲基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0112)；
- [0373] 5-(6-环丙基-3-吡啶基)-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0113)；
- [0374] 5-(6-环丙基-3-吡啶基)-3-[2-氟代-3-[[甲基(丙基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0114)；
- [0375] 3-[3-[[环丙基甲基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(6-环丙

基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0115)；

[0376] 3-[2,6-二氟-3-[[甲基(丙基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0116)；

[0377] [2-氟代-3-(丙基氨磺酰基氨基)苯基]-(5-碘代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(P-0117)；

[0378] [2-氟代-3-(丙基氨磺酰基氨基)苯基]-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(P-0223)；

[0379] N-[2-氟代-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺酰胺(P-0024)；

[0380] N-[2-氟代-3-[5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺酰胺(P-0225)；

[0381] N-[3-[5-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]丁烷-2-磺酰胺(P-0226)；

[0382] N-[3-[5-[4-(1-氰基环丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]丁烷-2-磺酰胺(P-00227)；

[0383] N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]丁烷-2-磺酰胺(P-0228)；

[0384] N-[2-氟代-3-[5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺酰胺(P-0229)；

[0385] N-[3-[5-[6-(二甲基氨基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]丁烷-2-磺酰胺(P-0230)；

[0386] N-[2-氟代-3-[5-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺酰胺(P-0231)；

[0387] N-[3-[5-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0232)；

[0388] 5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟代-3-[[异丙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0233)；

[0389] N-[2-氟代-3-[5-(2-吗啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0235)；

[0390] N-[2-氟代-3-[5-(2-吗啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]丁烷-2-磺酰胺(P-0236)；

[0391] 5-[4-(1-氰基环丙基)苯基]-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0237)；

[0392] 5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0238)；

[0393] 5-[4-(1-氰基环丙基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0239)；

[0394] 5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0240)；

[0395] N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0241) ;

[0396] [2-氟代-3-(丙基氨磺酰基氨基)苯基]-[5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (P-0242) ;

[0397] 1-[4-[3-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]环丙烷羧酸 (P-0243) ;

[0398] 3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(5-乙氧基吡嗪-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0244) ;

[0399] 5-[4-(1-氰基-1-甲基-乙基)苯基]-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0245) ;

[0400] N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]-3,3-二甲基-吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0246) ;

[0401] N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]-3-甲基-吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0247) ;

[0402] N-[3-[5-[4-(1-氰基环丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0248) ;

[0403] 3-[3-[[环丙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0249) ;

[0404] [5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[2-氟代-3-(丙基氨磺酰基氨基)苯基]甲酮 (P-0251) ;

[0405] 3-[3-[[环丙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0252) ;

[0406] 1-[4-[3-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]环丙烷甲酰胺 (P-0253) ;

[0407] 1-[4-[3-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]环丙烷羧酸甲酯 (P-0254) ;

[0408] 5-[4-(1-氰基-1-甲基-乙基)苯基]-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0255) ;

[0409] 5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0256) ;

[0410] 1-[[2-氟代-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]氨磺酰基]吡咯烷-2-羧酸乙酯 (P-0257) ;

[0411] 4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]吗啉 (P-0258) ;

[0412] 4-[3-[3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]吗啉 (P-0259) ;

[0413] N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0260) ;

[0414] N-[2,4-二氟-3-[5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0260) ;

基] 苯基] 吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0261) ;

[0415] N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-羟基-1-哌啶基) 嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰基] 苯基] 吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0262) ;

[0416] 3-[3-[[乙基(甲基) 氨磺酰基] 氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-[2-(4-甲基 哌嗪-1-基) 嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶 (P-0263) ;

[0417] 4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基) 氨磺酰基] 氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯 并[2,3-b] 吡啶-5-基] 嘧啶-2-基] 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (P-0264) ;

[0418] N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基) 噻唑-4-基]-1H-吡咯并[2, 3-b] 吡啶-3-羰基] 苯基] 吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0265) ;

[0419] N-[2,4-二氟-3-[5-(2-吗啉基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰基] 苯基] 吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0266) ;

[0420] N-[1-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2-氟 代-苯基] 氨磺酰基] 吡咯烷-3-基]-N-甲基-乙酰胺 (P-0267) ;

[0421] 3-[3-[[乙基(甲基) 氨磺酰基] 氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(2-哌嗪-1-基 嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶 (P-0268) ;

[0422] N-[3-[5-[2-(氮杂环丁-1-基) 嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰 基]-2,4-二氟-苯基] 吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0269) ;

[0423] N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基噻唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰基] 苯基] 吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0270) ;

[0424] (3R)-N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2-氟 代-苯基]-3-甲基-吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0271) ;

[0425] N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯 基]-3-(甲基氨基) 吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0272) ;

[0426] N-[2,4-二氟-3-[5-(4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰基] 苯基] 吡 咯烷-1-磺酰胺 (P-0273) ;

[0427] N-[3-(5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2-氟代-苯基] 吡咯 烷-1-磺酰胺 (P-0274) ;

[0428] 3-[3-[[乙基(甲基) 氨磺酰基] 氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-[2-(4-羟 基-1-哌啶基) 嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶 (P-0275) ;

[0429] 5-[3-(1-氰基环丙基) 苯基]-3-[3-[[乙基(甲基) 氨磺酰基] 氨基]-2,6-二 氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶 (P-0276) ;

[0430] 5-[2-(氮杂环丁-1-基) 嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基) 氨磺酰基] 氨基]-2, 6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶 (P-0277) ;

[0431] N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯 基] 吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0279) ;

[0432] N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯 基] 吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0280) ;

[0433] N-[2-氟代-3-[5-(4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-羰基] 苯基] 吡咯 烷-1-磺酰胺 (P-0281) ;

- [0434] N-[2,4-二氟-3-[5-(2-吗啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0282) ;
- [0435] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(2-氟代-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0283) ;
- [0436] N-[2,4-二氟-3-[5-(2-吗啉基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0284) ;
- [0437] N-[2,4-二氟-3-[5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0285) ;
- [0438] N-[3-[5-[2-(环丁氧基)-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0286) ;
- [0439] N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0287) ;
- [0440] N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3,3-二氟-吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0288) ;
- [0441] (3S)-N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0289) ;
- [0442] 甲基 2-[[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]氨磺酰基]丙酸酯 (P-0291) ;
- [0443] 5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0292) ;
- [0444] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0293) ;
- [0445] N-[2,4-二氟-3-[5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0294) ;
- [0446] N-[3-[5-(2-环丙基-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0295) ;
- [0447] 5-环丁基-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0297) ;
- [0448] 5-环丙基-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0298) ;
- [0449] N-[3-[5-(6-氨基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0299) ;
- [0450] 5-(4-氰基苯基)-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0300) ;
- [0451] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0301) ;
- [0452] 5-[3-(二甲基氨基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0302) ;
- [0453] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(4-吡咯

烷-1-基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0303)；

[0454] 2-[4-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]-5-甲基-1,3,4-恶二唑 e(P-0304)；

[0455] 2-[4-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]-5-(甲基氨基)-1,3,4-噻二唑(P-0305)；

[0456] 3-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0306)；

[0457] 3-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0307)；

[0458] 5-[4-(二乙基氨基)苯基]-3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0308)；

[0459] 3-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(2-氧代咪唑啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0309)；

[0460] 3-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-噻吩基]-5-甲基-1,2,4-恶二唑 e(P-0310)；

[0461] 2-氨基-6-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹唑啉(P-0311)；

[0462] N-环丙基-5-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-2-甲酰胺(P-0312)；

[0463] 2-(二甲基氨基)-6-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹唑啉(P-0313)；

[0464] 3-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-[4-(1-羟基环丙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0314)；

[0465] 5-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噻唑(P-0315)；

[0466] 4-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-(1-羟基-1-甲基-乙基)噻唑(P-0316)；

[0467] 3-[3-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(P-0317)；

[0468] N-[2,4-二氟-3-[5-(6-吗啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0318)；

[0469] N-[2,4-二氟-3-[5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0319)；

[0470] (3S)-N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-甲基-吡咯烷-1-磺酰胺(P-0320)；

[0471] N-[2-氟代-3-[5-(6-吗啉基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0321)；

[0472] N-[2-氟代-3-[5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺(P-0322)；

- [0473] N-[2-氟代-3-[5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0324) ;
- [0474] N-[2-氟代-3-[5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0325) ;
- [0475] N-[2-氟代-3-[5-(4-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0326) ;
- [0476] (3R)-N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0327) ;
- [0477] [5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[2,6-二氟-3-(甲基氨磺酰基氨基)苯基]甲酮 (P-0334) ;
- [0478] [5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-[3-(乙基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]甲酮 (P-0335) ;
- [0479] 5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-(氨磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0336) ;
- [0480] N-[3-[5-(4-氯代苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺酰胺 (P-0337) ;
- [0481] (3R)-N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0338) ;
- [0482] N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0339) ;
- [0483] 5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0340) ;
- [0484] N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺酰胺 (P-0342) ;
- [0485] 5-[3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲氧基-噻唑 (P-0343) ;
- [0486] 3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(1H-吡啶-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (P-0344) ;
- [0487] N-[2,4-二氟-3-[5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0345) ;
- [0488] N-[3-(5-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-0346) ;
- [0489] N-[2-氟代-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]环丙烷磺酰胺 (P-0347) ;
- [0490] 1-烯丙基-N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]环丙烷磺酰胺 (P-0348) ;
- [0491] N-[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]环丙烷磺酰胺 (P-0349) ;
- [0492] N-[2,4-二氟-3-[5-(5-甲氧基-3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]

苯基] 环丙烷磺酰胺 (P-0350) ;以及

[0493] N-[3-(5-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基] 环丙烷磺酰胺 (P-0351) ;

[0494] 5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基] 噻唑 (P-0352) ;

[0495] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体。在一些实施例中,本发明提供上述选择的化合物及其药学上可接受的盐。在其他实施例中,本发明提供上述选择的化合物及其药学上可接受的盐和互变异构体和立体异构体。

[0496] 在本发明提供的方法的一些实施例中,所述 BRAF 抑制剂是在表 B 中列出的化合物。

[0497] 表 B

[0498]

化合物编号	名称 (MS(ESI) [M+H] ⁺)
-------	-------------------------------------

[0499]

P-0118	[2-氟代-3-(苯基氨磺酰基氨基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (519.1)
P-0119	3-[2-氟代-3-[[甲基(苯基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (533.1)
P-0120	[2-氟代-3-(3-吡啶基氨磺酰基氨基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (520.1)
P-0121	3-[2-氟代-3-[[甲基(3-吡啶基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (534.1)
P-0122	[2-氟代-3-(噻唑-5-基氨磺酰基氨基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (526.1)
P-0123	5-[[2-氟代-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]氨磺酰基-甲基-氨基]噻唑 (540.1)
P-0124	[3-(环戊基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (511.1)
P-0125	3-[3-[[环戊基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (525.2)
P-0126	[3-(环丙基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (483.1)
P-0127	[2-氟代-3-(四氢吡喃-4-基氨磺酰基氨基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (527.1)
P-0128	3-[2-氟代-3-[[甲基(四氢吡喃-4-基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (541.2)
P-0129	3-[2-氟代-3-[[2-氟代乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (503.1)
P-0130	3-[2-氟代-3-[[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (539.1)
P-0131	3-[2-氟代-3-[[3-氟代丙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (517.1)
P-0132	5-氟代-3-[2-氟代-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (441.1)
P-0133	5-氟代-3-[2-氟代-3-[[3-氟代丙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (443.1)

[0500]

P-0134	3-[2-氟代-3-[[3-氟代丙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (529.2)
P-0135	3-[2-氟代-3-[[[1-(甲氧基甲基)环丙基]-甲基-氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (553.2)
P-0136	5-氯代-3-[2-氟代-3-[[[1-(甲氧基甲基)环丙基]-甲基-氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (467.1)
P-0137	5-氯代-3-[3-[[2-环丙基乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (451.1)
P-0138	3-[3-[[2-环丙基乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (537.2)
P-0139	5-氯代-3-[2-氟代-3-[[[1-(羟基甲基)环丙基]甲基-甲基-氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (467.1)
P-0140	1-[[[3-(5-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟代-苯基]氨基磺酰基-甲基-氨基]甲基]环丙烷羧酸甲酯 (495.1)
P-0141	5-氯代-3-[3-[[2-氨基乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (436.1)
P-0142	(5-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2-氟代-3-(3-甲氧基丙基氨基磺酰基氨基)苯基]甲酮 (441.1)
P-0143	N-[3-(5-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟代-苯基]-4-甲基-哌嗪-1-磺酰胺 (452.1)
P-0144	5-氯代-3-[2-氟代-3-[[[2-羟基-2-甲基-丙基]-甲基-氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (455.1)
P-0145	5-氯代-3-[2-氟代-3-[[[2-羟基-1,1-二甲基-乙基]-甲基-氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (455.1)
P-0146	N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (493.1)
P-0147	N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]-3-氟代-氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (511.1)
P-0148	5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2-氟代-3-[[甲基(氧杂环丁-3-基)氨基磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (523.1)
P-0149	3-[3-[[环丁基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (521.2)

[0501]

P-0150	5-氯代-3-[2-氟代-3-[[甲基(四氢呋喃-3-基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (453.1)
P-0151	N-[3-(5-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟代-苯基]-3-甲氧基-吡咯烷-1-磺酰胺 (453.1)
P-0152	N-[3-(5-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟代-苯基]-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-磺酰胺 (452.1)
P-0153	N-[3-(5-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟代-苯基]-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-磺酰胺 (466.1)
P-0154	N-[3-[5-[6-(1-氟基环丙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (531.2)
P-0155	1-[5-[3-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺 (549.2)
P-0156	1-[5-[3-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]环丙烷羧酸 (550.2)
P-0157	1-[4-[3-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]环丙烷甲酰胺 (548.2)
P-0158	1-[4-[3-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]环丙烷羧酸 (548.2)
P-0159	3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.1)
P-0160	5-[5-(二甲基氨基)吡嗪-2-基]-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (484.2)
P-0161	3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.1)
P-0162	4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]吗啉 (540.2)
P-0163	5-氯代-3-[2-氟代-3-[[4-氟代苯基]-甲基-氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (477.1)
P-0164	3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(1-甲基吡咯-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (442.1)
P-0165	3-[2-氟代-3-[[甲基(丙基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(1-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.2)

[0502]

P-0166	5-[3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噻唑 (460.1)
P-0167	3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-5-(1-甲基咪唑并1,4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (457.1)
P-0168	4-[3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]恶唑 (444.1)
P-0169	[2,6-二氟-3-(苯基氨磺酰基氨基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (537.1)
P-0170	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(苯基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (551.1)
P-0171	[2,6-二氟-3-(3-吡啶基氨磺酰基氨基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (538.1)
P-0172	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(3-吡啶基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (552.1)
P-0173	[2,6-二氟-3-(噻唑-5-基氨磺酰基氨基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (544.1)
P-0174	5-[[2,4-二氟-3-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]苯基]氨磺酰基-甲基-氨基]噻唑 (558.1)
P-0175	[3-(环戊基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (529.1)
P-0176	3-[3-[[环戊基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (543.2)
P-0177	[3-(环丙基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (501.1)
P-0178	[2,6-二氟-3-(四氢吡喃-4-基氨磺酰基氨基)苯基]-[5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮 (545.1)
P-0179	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(四氢吡喃-4-基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (559.1)
P-0180	3-[2,6-二氟-3-[[2-氟代乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (521.1)
P-0181	3-[2,6-二氟-3-[[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (556.1)

[0503]

P-0182	3-[2,6-二氟-3-[[3-氟代丙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (534.1)
P-0183	5-氯代-3-[2,6-二氟-3-[[2-甲氧基乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (458.1)
P-0184	5-氯代-3-[2,6-二氟-3-[[3-氟代丙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (561.1)
P-0185	3-[2,6-二氟-3-[[3-氟代丙基(甲基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (547.2)
P-0186	3-[2,6-二氟-3-[[[1-(甲氧基甲基)环丙基]-甲基-氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (571.2)
P-0187	5-氯代-3-[2,6-二氟-3-[[[1-(甲氧基甲基)环丙基]-甲基-氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (485.1)
P-0188	5-氯代-3-[3-[[2-环丙基乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (469.1)
P-0189	3-[3-[[2-环丙基乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(2-异丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (555.2)
P-0190	5-氯代-3-[2,6-二氟-3-[[[1-(羟基甲基)环丙基]甲基-甲基-氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (485.1)
P-0191	甲基 1-[[[3-(5-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]氨磺酰基-甲基-氨基]甲基]环丙烷羧酸酯 (513.1)
P-0192	5-氯代-3-[3-[[2-氰基乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (454.0)
P-0193	(5-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[2,6-二氟-3-(3-甲氧基丙基氨磺酰基氨基)苯基]甲酮 (459.1)
P-0194	N-[3-(5-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-4-甲基-哌嗪-1-磺酰胺 (470.1)
P-0195	5-氯代-3-[2,6-二氟-3-[[2-羟基-2-甲基-丙基]-甲基-氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (473.1)
P-0196	5-氯代-3-[2,6-二氟-3-[[2-羟基-1,1-二甲基-乙基]-甲基-氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (473.1)
P-0197	N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (511.1)

[0504]

P-0198	N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]-3-氟代-氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (529.1)
P-0199	5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(氧杂环丁-3-基)氮磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (541.1)
P-0200	3-[3-[[环丁基(甲基)氮磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (539.2)
P-0201	5-氟代-3-[2,6-二氟-3-[[甲基(四氢呋喃-3-基)氮磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (471.1)
P-0202	N-[3-(5-氟代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-甲氧基-吡咯烷-1-磺酰胺 (471.1)
P-0203	N-[3-(5-氟代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-磺酰胺 (470.1)
P-0204	N-[3-(5-氟代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-磺酰胺 (484.1)
P-0205	N-[3-[5-[6-(1-氰基环丙基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (549.1)
P-0206	1-[5-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺 (567.2)
P-0207	1-[5-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-吡啶基]环丙烷羧酸 (568.1)
P-0208	1-[4-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]环丙烷甲酰胺 (566.2)
P-0209	1-[4-[3-[2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯基]环丙烷羧酸 (567.1)
P-0210	3-[3-(二甲基氮磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (489.1)
P-0211	5-[5-(二甲基氨基)吡嗪-2-基]-3-[3-(二甲基氮磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (502.1)
P-0212	3-[3-(二甲基氮磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (489.1)
P-0213	4-[5-[3-[3-[[乙基(甲基)氮磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]嘧啶-2-基]吗啉 (558.2)

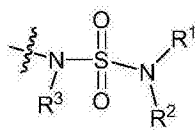
[0505]

P-0214	5-氟代-3-[2,6-二氟-3-[[[4-氟代苯基]-甲基-氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (495.0)
P-0215	3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(1-甲基吡咯-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (460.1)
P-0216	3-[2,6-二氟-3-[[[甲基(丙基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (489.1)
P-0217	5-[3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]噻唑 (478.1)
P-0218	3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-5-(1-甲基咪唑并1,4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (475.1)
P-0219	4-[3-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]恶唑 (462.1)
P-0220	6-[3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹啉 (508.1)
P-0221	6-[3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]喹唑啉 (509.1)
P-0222	6-[3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-1,3-苯并噻唑 e (514.1)

[0506] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或立体异构体。在一些实施例中，本发明提供上述选择的化合物及其药学上可接受的盐。在其他实施例中，本发明提供上述选择的化合物及其药学上可接受的盐和互变异构体和立体异构体。

[0507] 在另一个方面，本发明提供了一种抑制或防止 MAPK 通路信号的方法。所述方法包括将细胞中的突变的 BRAF 蛋白激酶与 BRAF 抑制剂接触；并且调节/调控 BRAF 抑制剂与突变的 BRAF 蛋白激酶中的 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基的相互作用，从而抑制或防止 MAPK 通路信号的激活。还可以在具有 RAS 突变或上游受体酪氨酸激酶激活的细胞中抑制或防止 MAPK 通路的激活或 pErk 的激活。

[0508] 在本发明提供的抑制/防止 MAPK 通路信号的方法的一些实施例中，所述 BRAF 抑

制剂是包含氨磺酰基氨基基团的分子，它具有通式： 其中 R^1 和 R^2 每个都独立地为任选地被取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基或者 R^1 和 R^2 一起形成具有 0-1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元杂环烷基环；并且 R^3 是 H 或 C_{1-6} 烷基；在一些实施例中， R^1 、 R^2 和 R^3 是如在本文的任何实施例中定义的。在本发明提供的抑制/防止 MAPK 通路信号的方法的某些实施例中，所述 BRAF 抑制剂是式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式（例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、

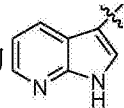
(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物。

[0509] 在本发明提供的抑制 / 防止 MAPK 通路信号的方法的一些实施例中, 所述 BRAF 抑制剂是式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式 (例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物。

[0510] 在另一个方面, 本发明提供了一种抑制细胞中的 EGFR 配体的表达的诱导的方法。所述方法包括在足以抑制突变的 BRAF 激酶的条件下, 将细胞中的突变的 BRAF 激酶与式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式 (例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物接触, 其中 BRAF 激酶的抑制不诱导 EGFR 配体的表达。在一些实施例中, 所述方法包括向对象施用有效量的式 (I) 的化合物, 从而抑制 EGFR 配体的表达的诱导。变量 Y、R³、R⁴、L 和 Z 是如在本文所述的式 (I) 或式 (I) 的子通式的任何实施例中定义的。

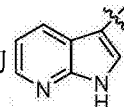
[0511] 在另一个方面, 本发明提供了一种抑制突变的 BRAF 激酶的方法。所述方法包括在足以抑制突变的 BRAF 激酶的条件下, 将细胞中的突变的 BRAF 激酶与式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式 (例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物接触, 其中 BRAF 激酶的抑制不引起或诱导 pERK 激酶的激活。即使在具有 RAS 突变或上游受体酪氨酸激酶激活的细胞中, 也不发生 pERK 激酶的重新激活。在本发明提供的方法的一些实施例中, 在式 (I) 中, Y 是 -N(R¹)(R²), R¹ 和 R² 每个都独立地为任选地被取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基或者 R¹ 和 R² 一起形成具有 0-1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元杂环烷基; R³ 是 H 或 C₁₋₆ 烷基; R⁴ 是卤素或氢; L 是键、-C(O)-、-C(S)- 或 -C[=C(R⁵)(R⁶)]-, 其

中 R^5 和 R^6 每个都独立地为选自 H 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 或 R^g 的成员；或者 R^5 和 R^6 一起形成具有 0-4 个选自 O 、 N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元环，其中 N 和 S 任选地被氧化；并且 Z 是任选地被取代的芳基或任选地被取代的杂芳基。在一些实施例中， Z 不为任

选地被取代的  核心，其中波浪线表示与分子的其余部分的连接点。在一些例子中，

变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L 和 Z 是如在本文所述的任何实施例中定义的。在一些例子中，所述 BRAF 抑制剂与 αC 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基相互作用，导致 pERK 激活的抑制。在一些例子中，所述 BRAF 抑制剂与 αC 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基直接接触，例如通过 $-N(R^1)$ (R^2) 基团直接接触。

[0512] 在另一个方面，本发明提供了一种抑制对象中的突变的 BRAF 激酶的方法。所述方法包括向对象施用有效量的式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式（例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)）的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物。在本发明提供的方法的一些实施例中，在式 (I) 中， Y 是 $-N(R^1)$ (R^2)，其中 R^1 和 R^2 每个都独立地为任选地被取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基或者 R^1 和 R^2 一起形成具有 0-1 个选自 O 、 N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元杂环烷基环； R^3 是 H 或 C_{1-6} 烷基； R^4 是卤素或氢； L 是键、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C[=C(R^5)(R^6)]-$ ，其中 R^5 和 R^6 每个都独立地为选自 H 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 或 R^g 的成员；或者 R^5 和 R^6 一起形成具有 0-4 个选自 O 、 N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元环，其中 N 和 S 任选地被氧化；并且 Z 是任选地被取代的芳基或任选地被取代的杂芳基并且其中 BRAF 激酶的抑制不引起或诱导 pERK 激酶的激活。即使在具有 RAS 突变或上游受体酪氨酸激酶激活的细胞中，也不发

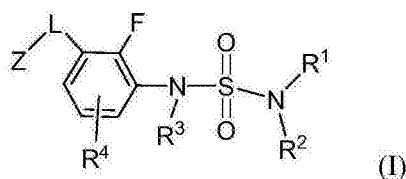
生 pERK 激酶的重新激活。在一些实施例中， Z 不为任选地被取代的  核心，其中波

浪线表示与分子的其余部分的连接点。在一些例子中，变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L 和 Z 是如在本文所述的任何实施例中定义的。在一些例子中，所述 BRAF 抑制剂与 αC 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基相互作用，导致 pERK 激活的抑制。在一些例子中，所述 BRAF 抑制剂与 αC 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基直接接触，例如通过 $-N(R^1)$ (R^2) 或 $-C(R^8)$ (R^9) (R^{10}) 基团直接接触。

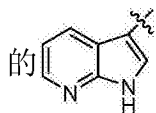
[0513] 在另一个方面，本发明提供了一种抑制突变的 BRAF^{V600} 蛋白激酶（例如在 MPK 通路中的）的活性的方法。所述方法包括将 BRAF^{V600} 突变与式 (I') 或 (I) 的 BRAF 抑制剂或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式（例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、

(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物接触,其中突变的 BRAF^{V600}激酶的抑制不引起或诱导 pERK 激酶的激活。在一些实施例中,可以通过调节 BRAF 激酶抑制剂的 -N(R¹)(R²) 或 -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰) 基团与 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基的相互作用,实现抑制突变的 BRAF^{V600}蛋白激酶的活性。例如,所述 BRAF 抑制剂与 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基直接接触,例如通过 -N(R¹)(R²) 或 -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰) 基团直接接触。包含 RAF 激酶的细胞可以具有 RAS 突变或上游受体酪氨酸激酶激活。在一些实施例中,所述方法包括将 BRAF^{V600}蛋白激酶与式 (I) 的化合物接触:

[0514]



[0515] 其中 R¹和 R²每个都独立地为任选地被取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基或者 R¹和 R²一起形成具有 0-1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元杂环烷基环; R³是 H 或 C₁₋₆烷基; R⁴是卤素或氢; L 是键、-C(O)-、-C(S)- 或 -C[=C(R⁵)(R⁶)]-, 其中 R⁵和 R⁶每个都独立地为选自 H、R⁷、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f或 R^g的成员; 或者 R⁵和 R⁶一起形成具有 0-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元环, 其中 N 和 S 任选地被氧化; Z 是任选地被取代的芳基或任选地被取代的杂芳基。在一些实施例中, Z 不为任选地被取代

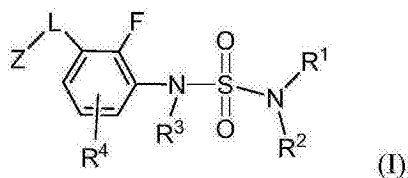


的 核心, 其中波浪线表示与分子的其余部分的连接点。在一些例子中, 变量 R¹、R²、

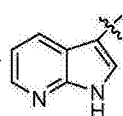
R³、R⁴、L 和 Z 是如在本文所述的任何实施例中定义的。

[0516] 在另一个方面, 本发明提供了一种抑制对象中的突变的 BRAF^{V600}的活性的方法。所述方法包括向有需要的对象施用有效量的式 (I') 或 (I) 的 BRAF 抑制剂或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式 (例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物, 其中突变的 BRAF^{V600}激酶的抑制不引起或诱导 pERK 的激活。在一些实施例中, 所述方法包括向对象施用有效量的式 (I) 的化合物:

[0517]



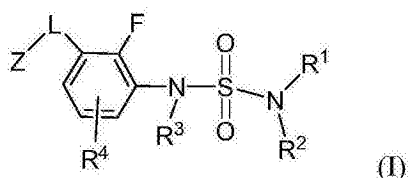
[0518] 其中 R^1 和 R^2 每个都独立地为任选地被取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基或者 R^1 和 R^2 一起形成具有 0-1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元杂环烷基环； R^3 是 H 或 C_{1-6} 烷基； R^4 是卤素或氢；L 是键、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C[=C(R^5)(R^6)]-$ ，其中 R^5 和 R^6 每个都独立地为选自 H、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 或 R^g 的成员；或者 R^5 和 R^6 一起形成具有 0-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元环，其中 N 和 S 任选地被氧化；并且 Z 是任选地被取代的芳基或任选地被取代的杂芳基并且其中 BRAF 激酶的抑制不引起或诱导 pERK 激酶的激活。即使在具有 RAS 突变或上游受体酪氨酸激酶激活的细胞中，也不

发生 pERK 激酶的重新激活。在一些实施例中，Z 不为任选地被取代的  核心，其中

波浪线表示与分子的其余部分的连接点。在一些例子中，变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、L 和 Z 是如在本文所述的任何实施例中定义的。在一些例子中，所述 BRAF 抑制剂与 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基相互作用，导致 pERK 激活的抑制。在一些例子中，所述 BRAF 抑制剂可以与 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基直接接触，例如通过 $-N(R^1)(R^2)$ 或 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 基团直接接触。

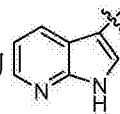
[0519] 在另一个方面，本发明提供一种治疗患有本文所述的疾病或病症的对象的方法。在一些实施例中，所述疾病或病症包括转移性黑素瘤、甲状腺癌、结肠直肠癌、肺癌或卵巢癌。所述方法包括向有需要的对象施用有效量的式 (I') 或 (I) 的 BRAF 抑制剂或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式（例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(ij)、(ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物，其中突变的 BRAF^{V600} 激酶的抑制不引起或诱导 pERK 的激活。在一些实施例中，所述方法包括向对象施用有效量的式 (I) 的化合物：

[0520]



[0521] 其中 R^1 和 R^2 每个都独立地为任选地被取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基或者 R^1 和 R^2 一起形成具有 0-1 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元杂环烷基环； R^3 是 H 或 C_{1-6} 烷基； R^4 是卤素或氢；L 是键、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C[=C(R^5)(R^6)]-$ ，其中 R^5 和 R^6 每个都独立地为选自 H、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 或 R^g 的成员；或者 R^5 和 R^6 一起形成具有

0-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子的任选地被取代的 5 或 6 元环,其中 N 和 S 任选地被氧化;并且 Z 是任选地被取代的芳基或任选地被取代的杂芳基并且其中 BRAF 激酶的抑制不引起或诱导 pERK 激酶的激活。即使在具有 RAS 突变或上游受体酪氨酸激酶激活的细胞中,也不发生 pERK 激酶的重新激活。在一些实施例中,Z 不为任选地被取代的



核心,其中波浪线表示与分子的其余部分的连接点。在一些例子中,变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、L 和 Z 是如在本文所述的任何实施例中定义的。在一些例子中,所述 BRAF 抑制剂与 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基相互作用,导致 pERK 激活的抑制。在一些例子中,所述 BRAF 抑制剂可以与 α C 螺旋的 C-末端中的亮氨酸 505 氨基酸残基直接接触,例如通过 $-N(R^1)(R^2)$ 或 $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ 基团直接接触。

[0522] 在本文提供的任何方法中,所述突变的 BRAF 蛋白激酶可以具有编码 V600 氨基酸取代基、L505 氨基酸取代基或其组合的突变。示例性的突变的 BRAF 激酶包括 BRAF^{V600A}、BRA^{V600M}、BRA^{V600R}、BRA^{V600E}、BRA^{V600K}、BRA^{V600G}或 BRA^{L505H}或其组合。在一个例子中,突变的 BRAF 激酶具有 V600E 氨基酸取代基。在另一个例子中,突变的 BRAF 激酶具有 V600K 氨基酸取代基。在另一个例子中,突变的 BRAF 激酶具有 V600 氨基酸取代基。在另一个例子中,突变的 BRAF 激酶具有 V600 和 L505 取代基。在另一个例子中,突变的 BRAF 激酶具有 BRA^{V600E}和 BRA^{L505H}突变。在另一个例子中,突变的 BRAF 激酶具有 BRA^{V600K}和 BRA^{L505H}突变。在另一个例子中,突变的 BRAF 激酶具有 BRA^{V600A}和 BRA^{L505H}突变。在另一个例子中,突变的 BRAF 激酶具有 BRA^{V600M}和 BRA^{L505H}突变。在另一个例子中,突变的 BRAF 激酶具有 BRA^{V600R}和 BRA^{L505H}突变。在另一个例子中,突变的 BRAF 激酶具有 BRA^{V600G}和 BRA^{L505H}突变。

[0523] 本文所述的式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式 (例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物,如在普遍接受的 RAF 激酶活性试验中所测定的,其 IC₅₀可以小于 500nm、小于 100nm、小于 50nm、小于 20nm、小于 10nm、小于 5nm、或小于 1nm。在一些实施例中,本文所述的化合物相对于其他蛋白激酶是选择性的,使得对比较性地评估的另一种激酶的 IC₅₀除以对 RAF 激酶的 IC₅₀的比率为 > 20、或者 > 30、或者 > 40、或者 > 50、或者 > 60、或者 > 70、或者 > 80、或者 > 90、或者 > 100,其中所述另一种蛋白激酶包括但不限于野生型 BRAF 和 C-raf 激酶。

[0524] 在一些实施例中,式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式 (例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、

(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物,是突变的 BRAF^{V600K/L505H}或 BRAF^{V600E/L505H}的蛋白抑制剂,如在普遍接受的 RAF 激酶活性试验中所测定的,其 IC₅₀为小于 1 μM、小于 500nm、小于 100nm、小于 50nm、小于 20nm、小于 10nm、小于 5nm、或小于 1nm。

[0525] 有机合成技术

[0526] 本领域中存在大量的有机合成技术可用于构建可能的调节剂。许多这些有机合成方法详细描述于本领域技术人员使用的标准参考来源中。一个这样的参考来源的例子为 March, 1994, Advanced Organic Chemistry ;Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill。因此,用于合成激酶功能的潜在调节剂的技术易于被有机化学合成领域的技术人员所获得。

[0527] 其他化合物形式或衍生物

[0528] 用于本发明的化合物参考通式和具体化合物来描述。此外,本文所述的化合物可以许多不同形式或衍生物形式存在,所有这些都属于本发明的保护范围。其他形式或衍生物包括,例如, (a) 前药和活性代谢物, (b) 互变异构体、同分异构体 (包括立体异构体和位置异构体) 和外消旋混合物, (c) 药学上可接受的盐, 和 (d) 固体形式, 包括不同晶体形式、多晶型或无定型固体 (包括水合物和溶剂化物) 以及其他形式。

[0529] (a) 前药和代谢物

[0530] 除了本发明的化学式和本文所述的化合物之外,本发明也包括前药 (一般是药学上可接受的前药)、活性代谢衍生物 (活性代谢产物) 和它们的药学上可接受的盐。

[0531] 前药是在生理条件下代谢或通过溶剂分解作用被转化时产生所需活性化合物的化合物或其药学上可接受的盐。前药包括但不限于活性化合物的酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲、溶剂合物或水合物。一般地,前药是无活性的、或其活性低于活性化合物,但能够提供一种或多种有利的处理、给药和 / 或代谢性质。例如,一些前药是活性化合物的酯;在代谢期间,酯基被切割而产生活性药物。例如,酯包括羧酸基团的酯,或硫基、醇基或酚基的 S- 酰基或 O- 酰基衍生物的酯。在本发明中,一个常见的例子是羧酸的烷基酯。前药也可包括变体,其中化合物的 -NH 基团被酰基化,例如本文所述的化合物的 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶环的 1- 位或磺酰胺基团的氮被酰基化,其中酰基的裂解提供了活性药物的游离 -NH 基团。某些前药被酶促激活,从而产生活性化合物,或者化合物可进一步经历化学反应从而产生活性化合物。前药可在单个步骤中由前药形式转变为活性形式,或者前药可具有一种或多种中间形式,这些中间形式本身可具有活性或是无活性的。

[0532] 如在 The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001) 中所述的,在概念上,前药可以被分为两个非排他的种类:生物前体前药 (bioprecursor prodrugs) 和载体前药。一般地,生物前体前药是无活性的或者是相比对应的活性药物化合物活性低的化合物,其含有一个或多个保护基团并且通过代谢或溶剂分解作用被转化为活性形式。活性药物形式和任何被释放的代谢产物都应该具有可接受的低毒性。一般地,活性药物化合物的形成涉及下列类型之一的代谢过程或反应:

[0533] 氧化反应:氧化反应的例子为,但不限于,下述反应:如醇、羰基和酸官能度的氧

化,脂族碳的羟基化,脂环碳原子的羟基化,芳族碳原子的氧化,碳碳双键的氧化,含氮官能团的氧化,硅、磷、砷和硫的氧化,氧化性 N- 脱烷基化,氧化性 O- 和 S- 脱烷基化,氧化性脱氨基,以及其它氧化反应。

[0534] 还原反应:还原反应的例子有(但不限于)下述反应:如羰基官能团的还原、醇官能团和碳碳双键的还原、含氮官能团的还原和其它还原反应。

[0535] 氧化状态不发生变化的反应:氧化状态下不发生变化的反应的例子有(但不限于)下述反应:如酯和醚的水解、碳氮单键的水解断裂、非芳族杂环的水解裂解、多个键处进行水合和脱水、由脱水反应获得的新的原子键接、水解脱卤化反应、卤化氢分子的去除和其它这类反应。

[0536] 载体前药是含有运输部分(transport moiety)的药物化合物,例如,所述部分改进摄取和/或向作用位点(一个或多个)的局部输送。对于这种载体前药,期望的是,药物部分和运输部分之间的键是共价键,前药无活性或者相比药物化合物活性低,前药和任何释放的运输部分是可接受地无毒的。对于运输部分意在增强摄取的前药,运输部分的释放通常应该是迅速的。在其它情况下,期望利用提供缓慢释放的部分,例如,一些聚合物或其它部分,如环糊精。(参见,例如,Cheng 等,美国专利公开 20040077595 号,并入本文作为参考)。这种载体前药通常对于经口给予的药物是有利的。在一些情形下,运输部分提供药物的靶定递送,例如该药物可被连接至抗体或抗体片段。例如,载体前药可以被用于改进下列性质中的一种或多种:增加的亲脂性、增加的药理作用持续时间、增加的位点特异性、降低的毒性和不利反应、和/或药物制剂的改进(例如,稳定性、水溶性、不合需要的器官感觉或理化性质的抑制)。例如,通过用亲脂性羧酸酯化羟基,或用醇例如脂族醇酯化羧酸基团,可以增加亲脂性。见前述 Wermuth 文献。

[0537] 代谢物(例如,活性代谢物)与上述前药(例如生物前体前药)重叠。因此,这种代谢物是药理学上活性的化合物或进一步代谢为药理学活性化合物的化合物,所述药理学活性化合物是通过在对象体内的代谢过程而得到的衍生物。其中,活性代谢物是这些药理学活性衍生化合物。对于前药,前药化合物通常是无活性的或比代谢产物的活性低。对于活性代谢物,母体化合物可以是活性化合物或者可以是无活性的前药。例如,在一些情形下,一个或多个烷氧基可被代谢成羟基,同时保留了药理学活性,和/或羧基可被酯化(例如葡萄糖醛酸化)。在一些情况下,可具有不止一种代谢物,其中中间代谢物被进一步代谢以提供活性代谢物。例如,在一些情况下,由代谢性葡萄糖醛酸化产生的衍生化合物可以是无活性的或低活性的,并且可被进一步代谢以提供活性代谢物。

[0538] 可利用本领域已知的常规技术鉴定化合物的代谢物,并使用例如本文所述的测试确定它们的活性。参见,例如,Bertolini et al.,1997,J. Med. Chem.,40:2011-2016;Shan et al.,1997,JPharm Sci86(7):756-757;Bagshawe,1995,Drug Dev. Res.,34:220-230;前述 Wermuth 文献。

[0539] (b) 互变异构体、立体异构体和位置异构体

[0540] 应该理解,一些化合物可以表现出互变异构。在这种情况下,本文中所提供的化学式仅明确地描述了可能的互变异构形式中的一种。因此,应该理解,本文中所提供的所述化学式意在代表所描述的化合物的任何互变异构形式,而不只限于结构式附图所描绘的具体的互变异构形式。

[0541] 同样,本发明的一些化合物可以作为立体异构体存在,即,它们具有共价结合原子的相同原子连接,但是原子的空间方向不同。例如,化合物可以是包含一个或多个手性中心的旋光立体异构体,因此,可以作为两种或多种立体异构形式存在(例如,对映异构体或非对映异构体)。因此,这样的化合物可以作为单一的立体异构体(即,基本上不含其它立体异构体)、外消旋体、和/或对映异构体和/或非对映异构体的混合物而存在。另一例子是,立体异构体包含几何学异构体,如在双键的相邻碳上的取代基为顺式或反式方向。所有这些单一立体异构体、外消旋体及其混合物都意在被包含在本发明范围内。如果没有相反指明,所有这些立体异构形式被包含在本文提供的化学式中。

[0542] 在一些实施例中,本发明的手性化合物处于含有至少 80% 的单一异构体(60% 对映异构体过量(“e. e.”)或非对映异构体过量(“d. e.”))的形式,或至少 85% (70% e. e. 或 d. e.)、90% (80% e. e. 或 d. e.)、95% (90% e. e. 或 d. e.)、97.5% (95% e. e. 或 d. e.) 或 99% (98% e. e. 或 d. e.)。如本领域技术人员一般理解,具有一个手性中心的旋光纯化合物是基本上由两种可能的对映异构体中的一种构成的化合物(即,是对映异构纯的),具有一个以上手性中心的旋光纯化合物是非对映异构纯和对映异构纯的化合物。在一些实施例中,化合物以旋光纯的形式存在,这种旋光纯的形式可通过本领域已知的方法制备和/或分离(例如,通过重结晶技术、手性合成技术(包括从旋光纯的起始物质开始合成)以及利用手性柱的色谱分离技术)。

[0543] (c) 药学上可接受的盐

[0544] 除非另有说明,否则本文的化合物包括该化合物的药学上可接受的盐。因此,本文所述的化合物或在任何权利要求中描述的化合物,可为药学上可接受的盐,或可被配制成药学上可接受的盐。预期的药学上可接受的盐形式包括,但不限于,单、双、三、四盐等。药学上可接受盐在它们被施用的量和浓度下是无毒的。在不阻止其发挥生理效应的情况下,通过改变化合物的物理特性,这样的盐的制备可以便于药理学应用。在物理性质上有用的改变包括降低熔点以便经粘膜给药,以及增加溶解度以便施用更高浓度的药物。本发明的化合物可具有足够酸性的、足够碱性的、或这两种官能基团,因此可与许多无机碱或有机碱、无机酸和有机酸发生反应,从而形成药学上可接受的盐。

[0545] 药学上可接受的盐包括酸加成盐,例如氯化物、溴化物、碘化物、氢氯化物、乙酸盐、苯乙酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、2-苯氧基苯甲酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、碳酸氢盐、丁炔-1,4二酸盐、己炔-1,6二酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸、肉桂酸盐、柠檬酸盐、癸酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖二酸盐、葡萄糖醛酸盐、葡糖-6-磷酸、谷氨酸盐、庚酸盐、己酸盐、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、 γ -羟基丁酸盐、苯基丁酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、甲基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、烟酸盐、硝酸盐、异烟酸盐、辛酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、正磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、2-磷酸甘油酸盐、3-磷酸甘油酸盐、邻苯二甲酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、丙炔酸盐、丙酮酸盐、奎尼酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、辛二酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、酸式亚硫酸盐、氨基磺酸盐、磺酸盐、苯基磺酸盐(即苯磺酸盐)、乙烷磺酸盐(即乙磺酸盐)、乙烷-1,2二磺酸盐、2-羟基乙二磺酸盐(即羟乙基磺酸盐)、甲烷磺酸盐(即甲磺酸盐)、萘基-1-磺酸盐、萘

基-2-磺酸盐（即萘磺酸盐）、丙磺酸盐、p-甲苯磺酸盐（即甲苯磺酸盐）、二甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐、酒石酸盐和三氟乙酸盐。这些药学上可接受的酸加成盐可利用合适的相应酸来制备。

[0546] 当存在酸性功能基团（如羧酸或苯酚）时，药学上可接受的盐也包括碱加成盐，例如那些含有苄星青霉素、氯普鲁卡因、胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、叔丁胺、二环己基胺、乙二胺、N，N'-二苄基乙二胺、葡甲胺、羟乙基吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、普鲁卡因、铝、钙、铜、铁、锂、镁、锰、钾、钠、锌、铵和单、二或三烷基胺（如二乙胺）或由氨基酸（如L-组氨酸、L-甘氨酸、L-赖氨酸和L-精氨酸）衍生的盐。例如，参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995。这些药学上可接受的碱加成盐可利用合适的相应碱来制备。

[0547] 通过标准技术，可以制备药学上可接受的盐。例如，将游离碱形式的化合物溶解在合适的溶剂中，例如含有适宜酸的水性溶液或水-醇溶液中，然后蒸发溶液进行分离。在另一个实例中，通过使游离碱和酸在有机溶剂中反应来制备盐。如果特定的化合物是酸，那么可通过任何合适的方法制备期望的药学上可接受的盐，例如使用合适的无机或有机碱来处理该游离酸。

[0548] (d) 其他化合物形式

[0549] 如果试剂是固体，本领域技术人员会理解，用于本发明的化合物和盐可以不同晶型或多晶形式的形式存在，或可被配制成共晶体，或可为无定型形式，或可为它们的任何组合（例如部分晶型的、部分无定型的、或多晶型的混合物），所有这些都意在被包含在本发明和指定的化学式的范围内。盐由酸/碱加成而形成，即感兴趣的化合物的游离碱或游离酸分别与相应的加成碱或加成酸形成酸/碱反应，产生离子电荷相互作用，而共晶体是一种新的化学物种，其形成在中性化合物之间，产生了该化合物以及在相同晶体结构内的额外的分子种类。

[0550] 在一些情形下，用于本发明的化合物与酸或碱复合，包括碱加成盐，例如铵盐、二乙胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、叔丁胺、哌嗪、葡甲胺；酸加成盐，例如乙酸盐、乙酰水杨酸盐、苯磺酸盐、右旋樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、戊二酸盐、盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐和甲苯磺酸盐；以及氨基酸，例如丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸。在将本发明的化合物与酸或碱结合时，优选形成无定型复合物，而非晶型物质，例如是通常的盐或共晶体。在一些情形下，无定型形式的复合物通过额外的加工而获得，例如通过喷雾干燥、机械化学方法（如辊压）、或与酸或碱混合的母化合物的微波辐射。这些方法也可包括添加进一步稳定复合物的无定型性质的离子的和/或非离子的聚合物体系，包括但不限于，醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS）和甲基丙烯酸共聚物（例如Eudragit® L100-55）。这种无定型复合物提供了多种优点。例如，相对游离碱降低熔化温度有利于额外的加工，例如热熔挤出，从而进一步改善化合物的生物医药性质。而且，该无定型复合物是容易粉碎的，这为将固体加入胶囊或片剂形式中提供了改善的压缩。

[0551] 此外，化学式还意在涵盖所表征结构的水合形式或溶剂化形式以及非水合或非溶剂化形式。例如，所表示的化合物包括水合形式和非水合形式。溶剂化物的其他例子包括

与合适溶剂结合的结构,例如异丙醇、乙醇、甲醇、二甲基亚砷、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺。

[0552] IV. 制剂和给药

[0553] 在另一个方面,本发明提供包含 / 包括药学上可接受的载体、赋形剂和 / 或稀释剂以及本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物。在示例性的实施方式中,本发明提供包含 / 包括本文所述的化合物的药物制剂。在一些实施方式中,本发明提供包含 / 包括具有式 I、和 Ia 至 In 的任何一个的化合物。

[0554] 这些方法和化合物通常会用于人的治疗。但是,它们也可被用来治疗其他动物的类似或相同适应症。本文所述的化合物可通过不同途径给药,包括注射(即肠胃外给药,包括静脉内、腹膜内、皮下和肌内)、口服、经皮、透黏膜、直肠或吸入。这些剂量形式应允许化合物达到靶细胞。其他因素在本领域是熟知的,包括例如毒性等考虑因素以及阻止化合物或组合物发挥其作用的剂量形式。技术和配制通常可在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 中找到(通过引用合并至本文)。

[0555] 在一些实施方式中,组合物会包含药学上可接受的载体或赋形剂,例如填料、粘合剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、络合剂、增溶剂和表面活性剂,它们可被选择以便于通过特定途径给药。载体的例子包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖类(如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、各类型淀粉、纤维素衍生物、明胶、脂质、脂质体、纳米颗粒等等。载体也包括生理上相容性液体作为溶剂或用于悬浮液,包括例如注射用无菌水溶液(WFI)、生理盐水溶液、葡萄糖溶液、Hank 氏溶液、Ringer 氏溶液、植物油、矿物油、动物油、聚乙二醇、液体石蜡等等。赋形剂也可包括例如胶态二氧化硅、硅胶、滑石、硅酸镁、硅酸钙、铝硅酸钠、三硅酸镁、粉末状纤维素、粗晶纤维素、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、苯甲酸钠、碳酸钙、碳酸镁、硬脂酸、硬脂酸铝、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酰醇富马酸钠、消光粉(syloid)、stearowet C、氧化镁、淀粉、羧甲淀粉钠、单硬脂酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、氢化植物油、氢化棉籽油、蓖麻籽油矿物油、聚乙二醇(如 PEG 4000-8000)、聚氧乙二醇、泊洛沙姆、聚维酮、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、藻酸、酪蛋白、甲基丙烯酸二乙烯基苯共聚物、多库酯钠、环糊精(例如 2-羟丙基- δ -环糊精)、聚山梨醇酯(如聚山梨醇酯 80)、溴棕三甲铵、TPGS(d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯)、月桂硫酸镁、月桂硫酸钠、聚乙二醇醚、聚乙二醇的二脂肪酸酯、或聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(如聚氧乙烯山梨糖醇酐酯 Tween®)、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯(如来自像油酸、硬脂酸或棕榈酸的脂肪酸的山梨糖醇酐脂肪酸酯)、甘露糖醇、木糖醇、山梨醇、麦芽糖、乳糖、乳糖一水合物或喷雾干燥的乳糖、蔗糖、果糖、磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸钙、硫酸钙、葡萄糖结合剂、葡聚糖、糊精、右旋糖、醋酸纤维素、麦芽糖糊精、二甲基硅油、聚葡萄糖、壳聚糖、明胶、HPMC(羟丙基甲基纤维素)、HPC(羟丙基纤维素)、羟乙基纤维素等等。

[0556] 药物制剂可以单位剂量形式呈现,每单位剂量含有预定量的活性组分。这种单位剂量可含有例如 0.5mg 至 1g(优选 1mg 至 700mg,更优选 5mg 至 100mg)的本发明的化合物(游离形式、任何形式的溶剂化物(包括水合物)或盐),含量取决于被治疗的病症、给药途径、患者的年龄、体重和状况。优选的单位剂量制剂是含有日剂量、周剂量、月剂量、它们的子剂量或合适比例的活性组分的那些制剂。而且,这种药物制剂可通过制药领域熟知的任何方法来制备。

[0557] 药物制剂可被制成适合任何适当途径给药的形式,例如口服(包括胶囊、片剂、充液胶囊、崩解片、立即释放片剂、缓释片剂、控释片剂、口服条带(oral strip)、溶液、糖浆剂、颊含片和舌下片)、直肠、鼻腔、吸入、局部(包括经皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内或皮内)途径。这些制剂可通过制药领域已知的任何方法制备,例如通过将活性组分与载体、赋形剂或稀释剂联合而制备。通常,用在药物制剂中的载体、赋形剂或稀释剂是“非毒性的”和“惰性的”,前者意思是指以在药物组合物中的量服用它/它们是安全的,后者是指它/它们不会明显地与活性组分反应或导致对活性组分的治疗活性产生不期望的作用。

[0558] 在一些实施方式中,可使用口服给药。口服给药的药物制剂可被配制成常规口服形式,例如离散单元胶囊、片剂和液体制剂(如糖浆、酏剂和浓缩液滴)。本发明所述的化合物可与固体赋形剂混合,任选地研磨所形成的混合,再加入合适助剂后(如需要的话),加工颗粒混合物以获得例如片剂、包衣片剂、硬胶囊、软胶囊、溶液(例如水性、醇类的、或油类溶液)等等。特别地,合适的赋形剂是填料,例如糖类,包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC)和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP:聚维酮);油类赋形剂,包括植物油和动物油,例如葵花油、橄榄油或鱼肝油。口服制剂也可含有崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或褐藻酸或其盐(如褐藻酸盐);润滑剂,例如滑石或硬脂酸镁;增塑剂,例如甘油或山梨糖醇;甜味剂,例如蔗糖、果糖、乳糖或阿巴斯甜;天然或人工调味剂,例如薄荷、冬青油或樱桃调味剂;或着色剂或色素,其可用于识别或表征不同剂量或组合,例如单位剂量。本发明还提供了具有合适糖衣的糖衣丸。为此,可使用浓缩的糖溶液,其可任选地含有例如阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液(lacquer solutions)和合适的有机溶剂或溶剂混合物。口服液体(例如溶液、糖浆和酏剂)可制备成剂量单元形式,从而给定的量包含预定量的化合物。

[0559] 可口服的药物制剂包括由明胶制成的推入配合(push-fit)胶囊(“明胶胶囊”)以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊。该推入配合胶囊可含有与填料(例如乳糖)、粘合剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石或硬脂酸镁)和稳定剂(任选)混合的活性组分。在软胶囊中,活性化合物可被溶解或悬浮于合适的液体,例如脂肪油、液体石蜡或液态聚乙二醇。

[0560] 在一些实施方式中,可使用注射给药(肠胃外给药),例如肌肉内、静脉内、腹膜内和/或皮下。用于注射的本文所述的化合物可被配制成无菌液体溶液,优选配制成生理上相容性缓冲液或溶液,例如生理盐水溶液、Hank氏溶液或Ringer氏溶液。也可将分散体制备成非水溶液,例如甘油、丙二醇、乙醇、液态聚乙二醇、三醋酸甘油酯和植物油。溶液还可含有防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯、尼泊金丙酯、异丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等等。此外,化合物可被配制成固体形式,包括例如冻干形式,并在使用前被重新溶解或制成悬液。这些制剂可呈现于单位剂量容器或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶,并且可被存储在冻干条件下,仅需要在即将使用前加入无菌液体载体(例如注射用水)即可。

[0561] 在一些实施方式中,可使用经黏膜、局部或经皮给药。在本发明的化合物的这些制剂中,使用了适于穿透屏障的渗透剂。这些渗透剂一般是本领域已知的,包括例如用于经黏膜给药的胆盐和夫西地酸衍生物。此外,清洁剂也可被用来辅助渗透。例如,经黏膜给药可

通过鼻腔喷雾或栓剂（直肠或阴道）实现。用于局部给药的本文所述的化合物的组合物可通过选用本领域已知的合适载体而被配制成油、霜剂、乳液、软膏等等。合适的载体包括植物油或矿物油、白凡士林（白色软质石蜡）、支链脂肪或油、动物脂肪和高分子量醇类（大于 C_{12} ）。在一些实施方式中，选择使活性组分可溶的载体。乳化剂、保湿剂和抗氧化剂以及赋予颜色或香味的试剂（如期望的话）也可被包括在内。局部给药的霜剂优选由矿物油、自乳化蜂蜡和水的混合物制成，在该混合物中混有以少量溶剂（例如油）溶解的活性组分。此外，经皮给药手段可包括透皮贴剂或敷料，例如浸渍了活性组分以及一种或多种本领域已知的载体或稀释剂（任选）的绷带。以经皮递送系统的形式给药，剂量给药在整个给药方案期间将是连续的，而非间歇性的。

[0562] 在一些实施方式中，化合物被以吸入剂的形式给药。本文所述的化合物可被配制成干粉或合适的溶液、悬浮液或气雾剂。粉末和溶液可使用本领域已知的合适添加剂配制。例如，粉末可包括合适的粉末基底（例如乳糖或淀粉），溶液可包含丙二醇、无菌水、乙醇、氯化钠和其他添加剂（例如酸、碱和缓冲盐）。这些溶液或悬浮液可通过吸入方式经喷雾器、泵送器、雾化器等给药。本文所述的化合物也可与其他吸入疗法结合使用，所述其他吸入疗法例如是皮质类固醇（例如氟替卡松丙酸、丙酸倍氯米松、曲安奈德、布地奈德和糠酸莫米松）； β 激动剂（例如沙丁胺醇、沙美特罗和福莫特罗）；抗胆碱剂（例如异丙托溴铵或噻托溴铵）；血管扩张剂（例如 treprostinal 和伊洛前列素）；酶（例如 DNA 酶）；治疗性蛋白质；免疫球蛋白抗体；寡核苷酸（例如单链或双链 DNA 或 RNA、siRNA）；抗生素（例如妥布霉素）；毒蕈碱受体拮抗剂；白三烯拮抗剂；细胞因子拮抗剂；蛋白酶抑制剂；色甘酸钠（cromolyn sodium）；nedocril 钠；以及色甘酸钠（sodium cromoglycate）。

[0563] 各种化合物的给药量可通过标准程序测定并考虑例如下列因素：化合物活性（体外活性，例如化合物 IC_{50} vs. 靶标，或在动物药效模型中的体内活性）、动物模型中药代动力学结果（如生物学半寿期或生物利用度）、对象的年龄、尺寸和体重、以及对象相关的疾病。这些因子以及其他因子的重要性对于本领域技术人员来说是熟知的。一般而言，剂量会在约 0.01 至 50mg/kg 被治对象的范围，或约 0.1 至 20mg/kg 被治对象的范围。可使用多重剂量。

[0564] 本文所述的化合物也可与其他用于治疗相同疾病的疗法联合使用。这种联合使用包括在不同时间给予所述化合物以及一种或多种其他治疗剂，或联合给予所述化合物和一种或多种其他治疗剂。在一些实施方式中，可通过本领域技术人员熟知的方法，对本发明的一种或多种化合物或联合使用的其他治疗剂的剂量进行修改，例如相对于单独使用该化合物或治疗剂减少用量。

[0565] 要理解的是，联合使用包括与其他疗法、药物、医学程序等一起使用，其中其他疗法或程序可在不同于本文所述化合物的时间施用（例如在短时间内，如数小时内（如 1、2、3、4-24 小时内），或在较长时间内（如 1-2 天、2-4 天、4-7 天、1-4 周）），或与本发明的化合物在相同时间施用。联合使用也包括与施用一次或不频繁施用的疗法或医疗程序（例如手术）一起使用，并在进行所述其他疗法或程序之前或之后的短时间内或较长时间内施用本发明所述的化合物。在一些实施方式中，本发明提供递送本发明所述的化合物和一种或多种其他药物治疗剂，所述其他药物治疗剂通过不同途径给药，或通过相同途径给药。任何给药途径的联合施用包括递送本发明所述的化合物和一种或多种其他药物治疗剂，所述其他

药物治疗剂通过相同给药方式以任何制剂形式一起递送,包括将两种化合物化学性地连在一起以使得它们在给药时维持它们的治疗活性的制剂形式。在一个方面,该其他药物疗法可与本文所述的化合物共同施用。共同施用方式的联合使用包括使用共同制剂或化学上结合在一起的化合物的制剂,或在彼此来说短的时间内(如在1小时、2小时、3小时、至多24小时内)以相同或不同途径施用不同制剂形式的两种或多种化合物。单独制剂的共同施用包括通过一个装置的递送而共同施用,例如相同的吸入装置、相同注射器等,或在彼此来说短的时间内由单独的装置施用。通过相同途径给药的本文所述的化合物与一种或多种额外药物治疗剂的共同制剂包括一起制备材料,从而它们可通过一个装置给药,包括结合在一个制剂中的不同化合物,或者被修饰而可化学性地连接但仍维持它们的生物学活性的化合物。这种化学上连接的化合物可具有一个连接体,其在体内被实质性地保持,或者该连接体在体内分解从而将两种活性组分分开。

[0566] V. 激酶靶标和适应症

[0567] 蛋白激酶在传播不同的生物学通路中的生化信号中起到关键作用。已经描述了超过500中激酶,并且特定的激酶已经涉及在多种多样的疾病或病症(即适应症)中,它们包括例如但不限于癌症、心血管疾病、炎症性疾病、神经系统疾病和其他疾病。因此,激酶代表了对小分子治疗干预的重要控制点。在本领域中描述了本文预期的特定靶标蛋白激酶,它包括但不限于在美国专利申请序列号11/473,347(还参见PCT公布W02007002433)中描述的蛋白激酶,由于该文献与这些激酶靶标相关,所以通过引用将其合并入本文中,还包括以下激酶:

[0568] A-Raf: 靶标激酶A-Raf(即v-raf小鼠肉瘤3611病毒癌基因同源物1)是由染色体Xp11.4-p11.2(符号:ARAF)编码的67.6kDa丝氨酸/苏氨酸激酶。成熟的蛋白包括RBD(即Ras结合结构域)和佛波酯/DAG型锌指结构域并且涉及有丝分裂信号从细胞膜向细胞核的转导。A-Raf抑制剂可以用于治疗:神经系统疾病,例如多发梗塞性痴呆、颅脑外伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森氏病;肿瘤性疾病,包括但不限于,黑素瘤、神经胶质瘤、肉瘤、癌(例如结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌)、淋巴瘤(例如组织细胞性淋巴瘤)、神经纤维瘤病、骨髓增生异常综合症、白血病、肿瘤血管生成;神经性或炎症起源的疼痛,包括急性疼痛,慢性疼痛,癌症相关疼痛和偏头痛;以及与肌肉再生或变性相关的疾病,包括但不限于血管再狭窄、肌肉减少症、肌营养不良症(包括但不限于杜氏肌营养不良症、贝克型肌营养不良症、Emery-Dreifuss型肌营养不良症、Limb-Girdle型肌营养不良症、面肩肱型肌营养不良症、强直性肌营养不良症、眼咽型肌营养不良症、远端型肌营养不良症和先天性肌营养不良症)、运动神经元疾病(包括但不限于,肌萎缩侧索硬化症、小儿进行性脊髓肌萎缩、中脊肌萎缩、少年脊髓肌萎缩、脊髓延髓肌萎缩和成人脊髓肌萎缩)、炎症性肌病(包括但不限于皮肌炎、多发性肌炎和包涵体肌炎)、神经肌肉接头疾病(包括但不限于,重症肌无力、Lambert-Eaton综合症和先天性肌无力综合症)、内分泌异常引起的肌病(包括但不限于,甲状腺功能亢进性肌病和甲状腺功能减退性肌病)、周围神经疾病(包括但不限于,Charcot-Marie-Tooth病、Dejerine-Sottas病和Friedreich氏共济失调)、其他肌病(包括但不限于,先天性肌强直症、先天性副肌强直、中央轴空病、杆状体肌病、肌管性肌病、周期性麻痹)以及肌肉代谢病(包括但不限于磷酸化酶缺乏症、酸性麦芽糖酶缺乏症、磷酸果糖激酶缺乏症、脱支酶缺乏症、线粒体肌病、肉碱缺乏症、肉碱棕

桐酰转移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油酸变位酶缺乏症、乳酸脱氢酶缺乏症和肌腺苷酸脱氨酶缺乏症)。

[0569] BRAF:靶标激酶 BRAF(即 v-raf 小鼠肉瘤病毒癌基因同源物 B1)是由染色体 7q34(符号: BRAF)编码的 84.4kDa 丝氨酸/苏氨酸。成熟的蛋白包括 RBD(即 Ras 结合结构域)、C1(即蛋白激酶 C 保守区域 1)和 STK(即丝氨酸/苏氨酸激酶)结构域。

[0570] 靶标激酶 BRAF 涉及有丝分裂信号从细胞膜向细胞核的转导并且在海马神经元的突触后反应中起到作用。因此,RAF 家族的基因编码由 Ras 调节的激酶并且介导对生长信号的细胞反应。当然, BRAF 激酶是 RAS- > Raf- > MEK- > ERK/MAP 激酶信号通路的重要部件,它在细胞生长、分裂和增殖的调节中起到基础性作用,并且在被组成性地激活时,引起肿瘤的发生。在 Raf 激酶的数种同种型中,B 型或 BRAF 是下游 MAP 激酶信号的最强激活剂。

[0571] BRAF 基因常常在各种人类肿瘤中发生突变,特别是在恶性黑色素瘤和结肠癌中。最常见被报导的突变是在 80%的恶性黑色素瘤中观察到的在核苷酸 1796 的错义胸腺嘧啶(T)到腺嘌呤(A)颠换(T1796A;在 BRAF 蛋白中的氨基酸变化是 Val<600>至 Glu<600>)。通过将 BRAF 转换为显性转化蛋白,功能性分析显示,独立于 RAS 激活,该颠换是引起 BRAF 激酶活性的组成性激活的唯一检测到的突变。根据先例,通过使催化结构域中的氨基酸突变为“守门子”,人类肿瘤发展了对激酶抑制剂的抗性。(Balak, et. al., Clin Cancer Res. 2006,12 :6494-501)。因此, Thr-529 在 BRAF 中向 Ile 的突变,被预期为对 BRAF 抑制剂的抗性的机制,而它可以被设想为在密码子 529 中从 ACC 至 ATC 的转换。

[0572] Niihori 等人报导,在患有 cardio-facio-cutaneous(CFC)综合症的 43 个个体中,它们在三个个体中识别了两个杂合的 KRAS 突变并且在 16 个个体中识别了八个 BRAF 突变,这表明, RAS-RAF-ERK 通路的失调是对这三种相关的疾病的共同的分子基础(Niihori et al., Nat Genet. 2006,38(3) :294-6)。

[0573] 可以通过 Raf 激酶抑制剂(例如本文所述的 Pan Raf 激酶抑制剂),治疗许多与 RAS-RAF-ERK 通路的失调相关的癌症,例如具有 BRAF V600(例如 V600E 突变或 NRAS 突变)的癌症。这些化合物抑制多个 Raf 激酶靶标(包括 c-Raf-1、BRAF 和 BRAF V600(例如 V600E))的能力,额外有利地抑制该通路中的激活突变,其中这些癌症较少可能发展对这些抑制剂的抗性,因为它们靶定该通路中的数个点。本文所述的 Pan Raf 激酶抑制剂可用于治疗多种癌症,包括但不限于,黑色素瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、癌(例如胃肠癌、肝癌、胆道癌、胆管癌、结肠直肠癌、肺癌、脑癌、膀胱癌、胆囊癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌、肾上腺皮质癌、前列腺癌)、胃肠道间质瘤、髓样甲状腺癌、肿瘤血管生成、急性骨髓性白血病、慢性骨髓单核细胞性白血病、儿童急性淋巴细胞白血病、浆细胞白血病、以及多发性骨髓瘤。参看 McDermott et al., PNAS, 2007, 104(50) : 19936-19941;以及 Jaiswal et al., PLoS One, 2009, 4(5) :e5717。

[0574] c-Raf-1:靶标激酶 c-Raf-1(即 v-raf 小鼠肉瘤病毒癌基因同源物 1)是由染色体 3p25(符号: RAF1)编码的 73.0kDa STK。c-Raf-1 可以通过 BCL2(即癌基因 B 细胞白血病 2)被靶定至线粒体,它是凋亡性细胞死亡的调节剂。活性的 c-Raf-1 提高了 BCL2 介导的对细胞凋亡的抗性,并且 c-Raf-1 使 BAD(即 BCL2 结合蛋白)磷酸化。c-Raf-1 涉及癌,包括结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、肾细胞癌。c-Raf-1 还被涉及为肿瘤血管生成的重要介导

者 (Hood, J. D. et al., 2002, Science 296, 2404)。c-Raf-1 抑制剂还可以用于治疗急性髓性白血病和骨髓增生异常综合症 (Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25) : 2243-8)。c-Raf-1 激活剂可以用于治疗神经内分泌肿瘤, 例如甲状腺髓样癌、类癌、小细胞肺癌和嗜铬细胞瘤 (Kunnimalaiyaan et al., Anticancer Drugs 2006, 17(2) : 139-42)。

[0575] Raf 抑制剂 (A-Raf 和 / 或 BRAF 和 / 或 c-Raf-1) 可以用于治疗 A-Raf 介导的、BRAF 介导的或 c-Raf-1 介导的疾病或病症, 它们选自: 神经系统疾病, 包括但不限于, 多发梗塞性痴呆、颅脑外伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病 (AD)、帕金森氏病、癫痫发作和癫痫; 肿瘤性疾病, 包括但不限于, 黑色素瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、肉瘤、癌 (例如胃肠癌、肝癌、胆道癌、胆管癌、结肠直肠癌、肺癌、脑癌、膀胱癌、胆囊癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌、肾上腺皮质癌、前列腺癌)、淋巴瘤 (例如组织细胞性淋巴瘤)、神经纤维瘤病、急性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合症、白血病、慢性粒细胞白血病、儿童急性淋巴细胞白血病、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、肿瘤血管生成、胃肠道基质肿瘤、神经内分泌肿瘤 (例如髓性甲状腺癌)、类癌、小细胞肺癌、卡波氏肉瘤、以及嗜铬细胞瘤; 神经性或炎性起源的疼痛, 包括但不限于, 急性疼痛, 慢性疼痛, 癌症相关疼痛和偏头痛; 心血管疾病, 包括但不限于, 心脏衰竭、缺血性中风、心脏肥大、血栓形成 (例如血栓性微血管病综合症)、动脉粥样硬化、以及再灌注损伤; 炎症和 / 或增生, 包括但不限于, 牛皮癣、湿疹、关节炎和自身免疫疾病和病症、骨关节炎、子宫内膜异位症、瘢痕、血管再狭窄、纤维变性疾病、类风湿性关节炎、炎症肠病 (IBD); 免疫缺陷性疾病, 包括但不限于, 器官移植排斥、移植物抗宿主病以及与 HIV 相关的卡波氏肉瘤; 肾、膀胱或前列腺疾病, 包括但不限于, 糖尿病肾病、多囊肾病、肾硬化、肾小球肾炎、前列腺增生症、多囊肝病、结节性硬化症、希佩尔-林道病、髓质囊性肾病、肾结核和囊性纤维化; 代谢病, 包括但不限于, 肥胖症; 感染, 包括但不限于, 幽门螺杆菌、肝炎和流感病毒、发烧、HIV、以及脓毒症; 肺部疾病, 包括但不限于, 慢性阻塞性肺病 (COPD) 和急性呼吸窘迫综合症 (ARDS); 遗传发育疾病, 包括但不限于, Noonan 氏综合症、Costello 综合症、(faciocutaneoskeletal 综合症)、LEOPARD 综合症、心筋膜综合症 (CFC) 和引起心血管疾病、骨骼病、肠病、皮肤病、头发病和内分泌疾病的神经嵴综合症异常; 以及与肌肉再生或退化相关的疾病, 包括但不限于, 肌肉减少症、肌营养不良症 (包括但不限于杜氏肌营养不良症、贝克尔型肌营养不良症、Emery-Dreifuss 型肌营养不良症、Limb-Girdle 型肌营养不良症、面肩肱型肌营养不良症、强直性肌营养不良症、眼咽型肌营养不良症、远端型肌营养不良症和先天性肌营养不良症)、运动神经元疾病 (包括但不限于, 肌萎缩侧索硬化症、小儿进行性脊髓肌萎缩、中脊肌萎缩、少年脊髓肌萎缩、脊髓延髓肌萎缩和成人脊髓肌萎缩)、炎症性肌病 (包括但不限于, 皮肌炎、多发性肌炎和包涵体肌炎)、神经肌肉接头疾病 (包括但不限于, 重症肌无力、Lambert-Eaton 综合症和先天性肌无力综合症)、内分泌异常引起的肌病 (包括但不限于, 甲状腺功能亢进性肌病和甲状腺功能减退性肌病)、周围神经疾病 (包括但不限于, Charcot-Marie-Tooth 病、Dejerine-Sottas 病和 Friedreich 氏共济失调)、其他肌病 (包括但不限于, 先天性肌强直症、先天性副肌强直、中央轴空病、杆状体肌病、肌管性肌病、周期性麻痹) 以及肌肉代谢病 (包括但不限于磷酸化酶缺乏症、酸性麦芽糖酶缺乏症、磷酸果糖激酶缺乏症、脱支酶缺乏症、线粒体肌病、肉碱缺乏症、肉碱棕榈酰转移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油酸变位酶缺乏症、乳酸脱氢酶缺乏症和肌腺苷酸脱氨酶缺乏症)。

[0576] **Erk2**: 靶标激酶 Erk2 (即胞外信号调节激酶 2) 是由染色体 22q11.2 (符号: MAPK1) 编码的 41.4 kDa 双功能丝氨酸 / 苏氨酸 - 酪氨酸激酶。Erk2 是丝裂原活化蛋白 (MAP) 激酶家族的成员, 并且替代地被已知为丝裂原活化蛋白激酶 1 (即 MAPK1)。MAP 激酶作为对多种生化信号的结合点, 并且设计多种多样的细胞过程, 例如增殖、分化、转录调控和发育。

[0577] Erk2 要求通过上游激酶的磷酸化。激活之后, Erk2 易位至受刺激的细胞的核, 在此它除了其他靶标之外 (包括微管相关蛋白 2、髓鞘碱性蛋白和 ELK1) 使核靶标磷酸化。MacKenzie 等人表示, cAMP 特异性磷酸二酯酶家族 4 亚族 D 同种型 3 (即 PDE4D3) 被显示具有 Erk2 的 FQF (即 Phe-Gln-Phe) 和 KIM (即激酶相互作用基序) 的停靠位点。这些位点跨越用于 PDE4D3 的 Erk2 磷酸化的 Ser (579) 靶标残基。这些停靠位点的一个或两个的突变防止 Erk2 与 PDE4D3 共免疫沉淀, 切除表皮生长因子 (EGF) 通过转染的 COS 细胞中的 Erk2 活动抑制 PDE4D3 的能力, 并且减弱 Erk2 在体外使 PDE4D3 磷酸化的能力。这两个保守的 NH(2) 末端序列块被称为上游保守区域 1 和 2 (即 UCR1 和 UCR2), 它们表征 PDE4 长同种型, 并且被提出来放大 Erk2 磷酸化施加在 PDE4D 催化单元上的小的、固有的抑制作用。与此相反, 在 PDE4D1 中发现的单独的完整 UCR2 区域, 引导 COOH 末端 Erk2 磷酸化, 从而引起该短的同种型的激活。PDE4D3 截短的分析表明, UCR1 和 UCR2 提供了调控信号集成模块, 它作用来协调 Erk2 磷酸化的功能性影响。因此, PDE4D 基因编码一系列同功酶, 它们被 Erk2 磷酸化抑制或激活, 并因此使 ERK2 激活可能提高或降低细胞区室内的 cAMP 水平 (MacKenzie et al., J Biol Chem 2000, 275(22): 16609-17)。

[0578] 根据 OMIM, Pleschka et al. (Nature Cell Biol., 2001, 3: 301-305) 提出, Erk2 调节涉及病毒核输出蛋白功能的细胞因子。他们指出, MEK 抑制剂的局部应用可能对宿主只有轻微的毒性作用, 并同时抑制病毒复制并且不会增加耐药病毒变种 (OMIM MIM 号: 176948: 10/27/2005)。Erk2 涉及细胞因子信号并且是用于治疗炎症的靶标。Ramesh 和 Philipp 指出, 脂蛋白是莱姆病螺旋体 (引起莱姆病的螺旋体) 的关键的炎性分子类型。他们研究了 p38 和 Erk1/2MAPK 的特定抑制是否会抑制 TNF- α 和 IL-6 生成并因此分别抑制星形胶质细胞凋亡和增生。脂蛋白刺激的 IL-6 生成不受 MAPK 抑制剂的影响。相反, p38 和 Erk1/2 的抑制都显著地降低 TNF- α 生成, 并且当两个 MAPK 通路都被同时抑制时, 完全消除该细胞因子的生成。因此, MAPK 抑制可以被认为是一种控制神经莱姆病的炎症反应和细胞凋亡的策略 (Ramesh and Philipp, Neurosci Lett 2005, 384(1-2): 112-6)。Erk2 在细胞分化、增殖和存活的信号中的作用表明, Erk2 的抑制对于数种癌症是有疗效的。Husain 等人研究了 NSAID 对胃癌中的 MAPK 活性和磷酸化的作用。他们得出结论, NS-398 (一种选择性的 COX-2 抑制剂) 和 吲哚美辛 (一种非选择性的 NSAID) 显著地抑制人类胃癌细胞系 MKN28 的增殖和生长。该效果是通过 NSAID 诱导的 MAPK (ERK2) 激酶信号通路的抑制而介导的, 它对细胞增殖是必要的 (Husain et al., Life Sci 2001, 69(25-6): 3045-54)。Erk2 抑制剂可以用于治疗癌症 (包括胃癌), 并且用于治疗炎症, 包括控制神经莱姆病的炎症反应和细胞凋亡。

[0579] 激酶活性试验

[0580] 许多不同的激酶活性试验可被用来分析活性调节剂和 / 或测定调节剂对特定激酶或激酶群的特异性。除了下述实施例中提到的试验之外, 本领域技术人员将知道可被使用的其他试验, 并且可修改试验以适应特定的应用。例如, 许多有关激酶的文章描述了可被

使用的试验。

[0581] 在某些实施例中,本文所述的化合物在测定 BRAF 蛋白激酶活性的实验中是有活性的。在一些实施例中,如在普遍接受的 BRAF 激酶活性试验中所测定的,本文所述的化合物的 IC_{50} 小于 1,000nM、小于 500nM、小于 100nM、小于 50nM、小于 20nM、小于 10nM、小于 5nM、或小于 1nM。在一些实施例中,如在普遍接受的突变的 BRAF 激酶(例如 V600A、V600M、V600R、V600E、V600K 或 V600G)活性试验中所测定的,本文所述的化合物的 IC_{50} 小于 1,000nM、小于 500nM、小于 100nM、小于 50nM、小于 20nM、小于 10nM、小于 5nM、或小于 1nM。在一些实施例中,用于测定 BRAF 激酶活性和 / 或突变的 BRAF 激酶(例如 V600A、V600M、V600R、V600E、V600K 或 V600G)活性的试验包括例如在实施例 13 中描述的试验(例如生物化学或细胞学试验)或类似于在实施例 13 中描述的在本领域内熟知的试验。

[0582] 在一些实施例中,本文所述的化合物在测定 ERK 通路的激活(即在刺激 ERK 1/2 的磷酸化)的试验中很少或没有活性。在一些实施例中,本文所述的化合物在 ERK 激活试验中的 EC_{50} 大于 1 μ M、或者大于 2 μ M、或者大于 3 μ M、或者大于 4 μ M、或者大于 5 μ M、或者大于 8 μ M、或者大于 μ M。在某些实施例中,用于测定 ERK 通路的激活的试验包括例如在实施例 13 中描述的试验(例如生物化学或细胞学试验)或类似于在实施例 13 中描述的用于测定 ERK 活性的在本领域内熟知的试验。

[0583] 在一些实施例中,本文所述的化合物在测定 BRAF 蛋白激酶活性的试验和 / 或测定突变的 BRAF(例如 V600A、V600M、V600R、V600E、V600K 或 V600G)蛋白激酶活性的试验中是有活性的,并且在测定 ERK 通路的激活的试验中很少或没有活性。在一些实施例中,如在普遍接受的 BRAF 激酶活性试验(包括突变的 BRAF 激酶活性试验)中所测定的,本文所述的化合物的 IC_{50} 小于 1,000nM、小于 500nM、小于 100nM、小于 50nM、小于 20nM、小于 10nM、小于 5nM、或小于 1nM,并且在 ERK 激活试验中的 EC_{50} 大于 1 μ M、或者大于 2 μ M、或者大于 3 μ M、或者大于 4 μ M、或者大于 5 μ M、或者大于 8 μ M、或者大于 μ M。在一些实施例中,本文所述的化合物在 V600A、V600M、V600R、V600E、V600K 或 V600G 突变 BRAF 活性试验中的 IC_{50} 小于 100nM 并且在 ERK 激活试验中的 EC_{50} 大于 10。

[0584] 本文所述的化合物或式 (I) 或任何子通式的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体、或包含本文所述的化合物或式 (I) 或任何子通式的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体的组合物在 pERK 抑制中是有效的,并且在 RAS 突变细胞系中基本上不显示出 pERK 激活。在 pERK 抑制和激活之间的分离程度(被称为“磷酸选择性”)被表达为在三个 RAS 突变细胞系(鼠类 cuSCC 细胞系 B9、人类黑色素瘤细胞系 IPC-298、以及人类结肠癌细胞系 HCT116)中的化合物的平均 pERK 激活 EC_{50} 和它在两个 BRAF^{V600E} 黑色素瘤细胞系(A375 和 COL0829)中的平均 pERK 抑制 IC_{50} 之间的比率。图 1a 和图 5 证明了式 (I) 的化合物(例如化合物 A)在高达被测试的最高浓度下在 RAS 突变细胞系中基本上不显示出 pERK 激活。

[0585] 本文所述的化合物或式 (I) 或任何子通式的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体、或包含本文所述的化合物或式 (I) 或任何子通式的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体的组合物不提高细胞中的 pERK 水平。例如,在人类 SCC 细胞系 A431 和人类乳腺癌细胞系 SKBR3 中评估式 (I) 的化合物(例如化合物 A),因为这些细胞通过进入 RAS 的上游信号表达激活的 MAPK 通路(分

别通过 EGFR 和 HER2 的过度表达)。不同于维罗非尼,化合物 A 不提高这些细胞中的 pERK 水平(图 1b)。如本文使用的,打破悖论的化合物是指选择性地抑制突变的 BRAF 蛋白激酶但不提高细胞中的 pERK 水平的一类 BRAF 抑制性化合物。

[0586] 本文所述的化合物或式 (I) 或任何子通式的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体、或包含本文所述的化合物或式 (I) 或任何子通式的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体的组合物在抑制表达 BRAF^{V600E} 的大肠癌细胞系 COLO205 的体外生长中是有效的。例如,化合物 A 抑制表达 BRAF^{V600E} 的两种前述的黑色素瘤细胞系 (A375 和 COLO829) 和另外的人类大肠癌细胞系 COLO205 的体外生长。在这三个细胞系中化合物 A 的生长抑制 IC₅₀ 小于 1 μM。与该体外结果一致,式 (I) 的化合物(例如化合物 A) 和维罗非尼在具有匹配的剂量 (25mg/kg 每日两次) 和等离子子暴露 (稳定状态 AUC = ~ 200,000hr*ng/mL) 的皮下 COLO205 异种移植模型 (图 1c) 中产生相似的抗肿瘤作用。在软琼脂中,维罗非尼及其姐妹化合物 N-[3-(5-氯代-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基] 丙烷-1-磺酰胺 (P-1000) 在与生长抑制剂在 A375、COLO829 和 COLO205 细胞中的 IC₅₀ 相似的浓度下刺激 B9 集落形成,而式 (I) 的化合物不会 (图 1d)。当在体内测试时,在相同剂量下施用,皮下 B9 肿瘤生长被维罗非尼加速而不被式 (I) 的化合物加速 (图 1e)。

[0587] 比较了暴露至维罗非尼和式 (I) 的化合物(例如化合物 A) 之后 B9 细胞中的基因表达变化。在通过差异表达得分进行分选之后,总共 233 个 Affymetrix Mouse430_2 探针 (代表 191 个独特的带注释的小鼠基因) 响应于 1 μM 维罗非尼的过夜培育显示出大于 1.9 倍的变化。通过维罗非尼上调数个 MAPK 通路响应基因的表征最好的标记物 (包括 Spry2、Fos 和 Egr1)。对应的人类基因已知在 BRAF^{V600E} 突变的人类黑色素瘤中被维罗非尼抑制。因此, BRAF 抑制剂刺激的 B9 细胞的生长起因于矛盾地增加的 MAPK 信号和在具有突变的 HRAS 的细胞中的相关的转录作用。相反地,式 (I) 的化合物(例如化合物 A) 对 B9 细胞具有最小的效果:只影响一些基因的表达 (图 2a 和表 4)。在 B9 细胞中由维罗非尼显著诱导的基因之中,三种 (AREG、HB-EGF 和 TGF α) 编码 EGFR 配体 (分别为双调蛋白、肝素结合 EGF 样生长因子和转化生长因子 α) (图 2a)。通过 ELISA 确认了 B9 细胞中 AREG、HB-EGF 和 TGF α 蛋白的上调 (图 2b 和图 6)。全部三个配体已经被示出来促进 SCC(0shima, G. et al. J Cancer Res Clin Oncol 138, 491-499 (2012))。在 B9 细胞中大量表达的第四个 EGFR 配体 (EREG/表皮调节素) 也被适度诱导,虽然 EGFR 和其他 ERBB 家族成员的表达维持不变 (图 2a)。不束缚于理论,这些自分泌生长因子的过度表达可以与被激活的 HRAS 的变电势协同作用。在软琼脂试验中,外源性 AREG、HB-EGF 和 TGF α 刺激 B9 细胞集落形成 (图 2c 和图 6),而 EGFR 抑制剂厄洛替尼拮抗维罗非尼诱导的 B9 集落形成 (图 2d)。不束缚于理论,这些数据表明, EGFR 信号作为 BRAF 抑制和鳞状细胞癌发生之间的潜在的分子链接。与维罗非尼相反并且与其打破悖论的化合物式样一致, EGFR 配体的表达很大程度上不受本文所述的化合物(例如式 (I) 的化合物) 的影响 (图 2a)。

[0588] 本文所述的化合物或式 (I) 或任何子通式的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体、或包含本文所述的化合物或式 (I) 或任何子通式的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体的组合物在调节 RAF 二聚化中是有效的。根据式 (I') 或 (I) 的化合物在与 BRAF^{V600E} 的复合物中的晶体结构,占

据小的内部口袋形式的末端  基团与口袋中的 Leu505 更紧密地接触。Leu505 是包

含所谓的激酶调控脊柱的四个残基的一部分 (Taylor, S. S. & Kornev, A. P. Trends Biochem Sci 36, 65-77 (2011))。Leu505 靠近 α C 螺旋的 C 末端, 它是与所述抑制剂直接接触的唯一来自 α C 螺旋的残基。图 3a 示出, N-乙基甲基部分与口袋中的 Leu505 形成更紧密的接触。矛盾的 MAPK 通路激活依赖于 RAF 抑制剂和 RAF 同源二聚体或异源二聚体的一个原聚体的结合, 使得二聚体的另一个原聚体以依赖于 RAS 的方式反式激活 (Hatzivassiliou, G. et al. Nature 464, 431-435 (2010); Heidorn, S. J. et al. Cell 140, 209-221 (2010); 以及 Poulikakos, P. I., Zhang, C., Bollag, G., Shokat, K. M. & Rosen, N. Nature 464, 427-430 (2010))。 α C 螺旋的 C 末端在 RAF 二聚体形成中起到关键作用 (Wan, P. T. et al. Cell 116, 855-867 (2004); Hatzivassiliou, G. et al. Nature 464, 431-435 (2010); Heidorn, S. J. et al. Cell 140, 209-221 (2010); 以及 Tsai, J. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 3041-3046 (2008)) 并且涉及 α C 螺旋的干扰二聚体接触的突变抵消抑制剂引起的 RAF 激活。不束缚于理论, 式 (I) 的化合物 (例如化合物 A) 与 α C 螺旋的 Leu505 的紧密互动表明, 式 (I) 的化合物可能通过变构机制调节 RAF 二聚化。在使用细胞裂解液的共免疫沉淀-Western 印迹二聚试验中, 维罗非尼促进了在 B9 和 IPC-298 细胞中的内源性 BRAF-CRAF 异源二聚体的形成, 但是该二聚体形成不看重式 (I) 的化合物 (例如化合物 A) 的存在 (图 3b)。在使用重组 RAF 激酶结构域的双组分生化二聚体试验中, 式 (I) 的化合物 (例如化合物 A) 在中到高浓度下似乎干扰 BRAF-CRAF 异源二聚体和 CRAF 同源二聚体的形成 (图 7)。

[0589] 本文所述的化合物或式 (I) 或任何子通式的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体、或包含本文所述的化合物或式 (I) 或任何子通式的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体或立体异构体的组合物在反对二聚化诱导的抗性中是有效的, 并且克服了表征小儿星形细胞瘤的 BRAF 融合中的 RAF 抑制剂抗性。图 3c 示出化合物 A 证明了在 pMEK IC_{50} 中的最小偏移以及在 C3 细胞系中的生长抑制 IC_{50} 中的适度增加 (5 倍)。

[0590] 图 4 证明了在式 (I) 的化合物中的  基团在降低 pERK 激活中是关键的。例如, 化合物 P-0352 表现出在突变的 RAS 细胞系中显著下降的 pERK 激活, 同时保留了针对 BRAF^{V600E} 细胞的有效抑制活性。

[0591] VI. 治疗激酶介导的病症的方法

[0592] 本文所述的一些实施例提供了治疗患有或有风险患有蛋白激酶介导的疾病或病症的对象的方法。所述方法包括向所述对象施用有效量的式 (I) 或 (I') 的化合物、或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物。在某些实施例中, 所述方法包括向对象施用有效量的本文所述的任何一种或多种化合物, 并联合施用一种或多种用于所述疾病或病症的其他疗法。在一些实施例中, 所述蛋白激酶是突变的 RAF 蛋白激酶。在一些实施

例中,所述突变的 RAF 蛋白激酶是突变的 BRAF 激酶。在某些例子中,突变的 BRAF 激酶具有 BRAF^{V600}突变。在一个例子中,所述突变的 BRAF 具有 BRAF^{V600}突变。

[0593] 在一些实施例中,可使用本文所述的化合物治疗的疾病或病症包括,但不限于,多发梗塞性痴呆、颅脑损伤、脑外伤、脑损伤、认知功能障碍、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森氏病、癫痫发作和癫痫;肿瘤性疾病,包括但不限于,黑色素瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、肉瘤、癌(例如胃肠癌、肝癌、胆道癌、胆管癌、结肠直肠癌、肺癌、胆囊癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌、肾上腺皮质癌、前列腺癌)、淋巴瘤(例如组织细胞性淋巴瘤)、神经纤维瘤病、胃肠道间质瘤、急性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合症、白血病、肿瘤血管生成、神经内分泌肿瘤(例如髓性甲状腺癌)、类癌、小细胞肺癌、卡波氏肉瘤、以及嗜铬细胞瘤;神经性或炎性起源的疼痛,包括但不限于,急性疼痛,慢性疼痛,癌症相关疼痛和偏头痛;心血管疾病,包括但不限于,心脏衰竭、缺血性中风、心脏肥大、血栓形成(例如血栓性微血管病综合症)、动脉粥样硬化、以及再灌注损伤;炎症和/或增生,包括但不限于,牛皮癣、湿疹、关节炎和自身免疫疾病和病症、骨关节炎、子宫内膜异位症、瘢痕、血管再狭窄、纤维变性疾病、类风湿性关节炎、炎症肠病(IBD);免疫缺陷性疾病,包括但不限于,器官移植排斥、移植抗宿主病以及与 HIV 相关的卡波氏肉瘤;肾、膀胱或前列腺疾病,包括但不限于,糖尿病肾病、多囊肾病、肾硬化、肾小球肾炎、前列腺增生症、多囊肝病、结节性硬化症、希佩尔-林道病、髓质囊性肾病、肾结核和囊性纤维化;代谢病,包括但不限于,肥胖症;感染,包括但不限于,幽门螺杆菌、肝炎和流感病毒、发烧、HIV、以及脓毒症;肺部疾病,包括但不限于,慢性阻塞性肺病(COPD)和急性呼吸窘迫综合症(ARDS);遗传发育疾病,包括但不限于, Noonan 氏综合症、Costello 综合症、(faciocutaneoskeletal 综合症)、LEOPARD 综合症、心筋膜综合症(CFC)和引起心血管疾病、骨骼病、肠病、皮肤病、头发病和内分泌疾病的神经嵴综合症异常;以及与肌肉再生或退化相关的疾病,包括但不限于,肌肉减少症、肌营养不良症(包括但不限于杜氏肌营养不良症、贝克尔型肌营养不良症、Emery-Dreifuss 型肌营养不良症、Limb-Girdle 型肌营养不良症、面肩肱型肌营养不良症、强直性肌营养不良症、眼咽型肌营养不良症、远端型肌营养不良症和先天性肌营养不良症)、运动神经元疾病(包括但不限于,肌萎缩侧索硬化症、小儿进行性脊髓肌萎缩、中脊肌萎缩、少年脊髓肌萎缩、脊髓延髓肌萎缩和成人脊髓肌萎缩)、炎症性肌病(包括但不限于,皮肌炎、多发性肌炎和包涵体肌炎)、神经肌肉接头疾病(包括但不限于,重症肌无力、Lambert-Eaton 综合症和先天性肌无力综合症)、内分泌异常引起的肌病(包括但不限于,甲状腺功能亢进性肌病和甲状腺功能减退性肌病)、周围神经疾病(包括但不限于, Charcot-Marie-Tooth 病、Dejerine-Sottas 病和 Friedreich 氏共济失调)、其他肌病(包括但不限于,先天性肌强直症、先天性副肌强直、中央轴空病、杆状体肌病、肌管性肌病、周期性麻痹)以及肌肉代谢病(包括但不限于磷酸化酶缺乏症、酸性麦芽糖酶缺乏症、磷酸果糖激酶缺乏症、脱支酶缺乏症、线粒体肌病、肉碱缺乏症、肉碱棕榈酰转移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油酸变位酶缺乏症、乳酸脱氢酶缺乏症和肌腺苷酸脱氨酶缺乏症)。在一个实施例中,所述疾病或病症选自黑色素瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、肉瘤、肝癌、胆道癌、胆管癌、结肠直肠癌、肺癌、胆囊癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌、肾上腺皮质癌、前列腺癌、组织细胞淋巴瘤、神经纤维瘤病、胃肠道间质瘤、急性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合症、白血病、肿瘤血管生成、髓

样甲状腺癌、类癌、小细胞肺癌、卡波氏肉瘤、嗜铬细胞瘤、急性疼痛、慢性疼痛、以及多囊肾病。在优选的实施例中，所述疾病或病症选自黑色素瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、结肠直肠癌、甲状腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、胆囊癌、胃肠道基质肿瘤、胆道癌、胆管癌、急性疼痛、慢性疼痛、以及多囊肾病。

[0594] 在其他实施例中，可使用本文所述的化合物治疗的疾病或病症包括，但不限于，缺血性脑卒中、脑血管缺血、多发梗塞性痴呆、颅脑外伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、痴呆、老年性舞蹈病、亨廷顿氏病、肿瘤性疾病、肿瘤性疾病并发症、化疗引起的缺氧、胃肠间质瘤、前列腺癌、肥大细胞瘤、犬肥大细胞瘤、急性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、肥大细胞增多症、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、神经外胚层起源肉瘤、平滑肌肉瘤、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌、肝细胞癌、肾癌、女性生殖道癌症、鳞状细胞癌、原位癌、淋巴瘤、组织细胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、MEN2 综合征、神经纤维瘤、Schwann 氏细胞瘤、骨髓增生异常综合征、白血病、肿瘤血管生成、甲状腺癌、肝癌、骨癌、皮肤癌、脑癌、中枢神经系统癌、胰腺癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、膀胱癌、前列腺癌、胃肠道癌、子宫内膜癌、输卵管癌、睾丸癌、卵巢癌、骨痛、前列腺癌源性疼痛、神经源性疼痛、炎症源性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、偏头痛、心血管疾病、心脏衰竭、心脏肥大、血栓形成、血栓性微血管病综合征、动脉粥样硬化、再灌注损伤、缺血、脑血管缺血、肝缺血、炎症、多囊性肾病、年龄相关性黄斑变性、类风湿关节炎、过敏性鼻炎、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、系统性红斑狼疮、Sjogren 氏综合征、Wegener 氏肉芽肿病、牛皮癣、硬皮病、慢性甲状腺炎、Grave 氏病、重症肌无力、多发性硬化、骨关节炎、子宫内膜异位症、皮肤瘢痕形成、组织瘢痕、血管再狭窄、纤维变性疾病、嗜伊红细胞增多、中枢神经系统炎症、胰腺炎、肾炎、特应性皮炎、肝炎、免疫缺陷病、重症联合免疫缺陷、器官移植排斥、移植物抗宿主病、肾脏疾病、前列腺疾病、糖尿病性肾病、肾硬化症、肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮性肾炎、前列腺增生、慢性肾功能衰竭、肾小管坏死、糖尿病相关的肾脏并发症、糖尿病相关的肾肥大、I 型糖尿病、II 型糖尿病、代谢综合征、肥胖症、脂肪肝、胰岛素抵抗、高血糖症、肥胖症脂肪分解、感染、幽门螺杆菌感染、流感病毒感染、发热、脓毒病、肺病、慢性阻塞性肺疾病、急性呼吸窘迫综合征、哮喘、过敏、支气管炎、肺气肿、肺纤维化、遗传发育疾病、Noonan 氏综合征、Crouzon 综合征、I 型尖头并指畸形、Pfeiffer 氏综合征、Jackson-Weiss 综合征、Costello 综合征、faciocutaneoskeletal 综合征、leopard 综合征、心筋膜综合征、引起心血管疾病、骨骼病、肠病、皮肤病、头发病或内分泌疾病、骨结构或矿化疾病、骨质疏松症、骨折风险增加、高血钙症、骨转移、色素绒毛结节性滑膜炎 (PVNS)、Grave 氏病、Hirschsprung 病、淋巴水肿、选择性 T 细胞缺陷、X- 连锁无丙种球蛋白血症、糖尿病性视网膜病、脱发、勃起功能障碍及结节性硬化症。

[0595] 在一些实施例中，所述疾病是癌症，它选自黑色素瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、肝癌、胆道癌、胆管癌、结肠直肠癌、肺癌、膀胱癌、胆囊癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾脏癌、卵巢癌、肾上腺皮质癌、前列腺癌、胃肠道间质瘤、甲状腺髓样癌、肿瘤血管生成、急性骨髓性白血病、慢性骨髓单核细胞性白血病、儿童急性淋巴细胞白血病、浆细胞白血病和多发性骨髓瘤。在某些例子中，所述疾病通过 BRAF V600 突变（例如 V600A、V600E、V600G、V600K、V600M 或 V600R 突变）介导、调节或调控。在其他例子中，所述

疾病通过 BRAF^{V600/L505H} 突变介导、调节或调控。在一个实施例中,所述疾病是 BRAF^{V600/L505H} 突变介导的疾病。在另一个实施例中,所述疾病是 BRAF^{V600/L505H} 突变介导的疾病。在一个实施例中,所述疾病是癌症,它优选地选自黑色素瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、结肠直肠癌、甲状腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、胆囊癌、胃肠道基质肿瘤、胆道癌和胆管癌。在一个实施例中,所述癌症是黑素瘤、结肠直肠癌、甲状腺癌或肺癌。

[0596] 在一些实施例中,本发明提供了在有需要的动物对象中治疗任何 BRAF 蛋白激酶介导的疾病或病症(包括任何 BRAF 突变的激酶介导的疾病或病症)的方法,其中所述方法包括向所述有需要的对象施用有效量的本文所述的任何一种或多种化合物。在某些实施例中,所述方法包括向对象施用有效量的本文所述的任何一种或多种化合物,并联合施用一种或多种用于所述疾病或病症的其他疗法。

[0597] 在一些实施例中,本发明提供了在有需要的动物对象中治疗任何 BRAF V600 突变蛋白激酶(例如 V600A、V600E、V600G、V600K、V600M 或 V600R 突变蛋白激酶)介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向所述有需要的对象施用有效量的本文所述的任何一种或多种化合物。在某些实施例中,所述方法包括向对象施用有效量的本文所述的任何一种或多种化合物,并联合施用一种或多种用于所述疾病或病症的其他疗法。

[0598] 在一些实施例中,本文所述的化合物是 Raf 激酶抑制剂,并且如在普遍接受的 Raf 激酶活性试验中所测定的,其 IC₅₀ 小于 500nm、小于 100nM、小于 50nM、小于 20nM、小于 10nM、小于 5nM、或小于 1nM。在一些实施例中,本文所述的化合物相对于 BRAF、c-Raf-1 或 BRAF V600 突变的 IC₅₀ 小于 500nm、小于 100nM、小于 50nM、小于 20nM、小于 10nM、小于 5nM、或小于 1nM。在一些实施例中,本文所述的化合物相对于一种或多种其他 Raf 激酶选择性地抑制一种或多种 Raf 激酶。

[0599] 在一些实施例中,本发明提供了一种抑制 BRAF V600 突变蛋白激酶(例如 V600A、V600E、V600G、V600K、V600M 或 V600R 突变蛋白激酶)的方法。所述方法包括将式(I)的化合物或式(I)的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式(I)的化合物或式(I)的任何子通式的化合物或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物,在体外或体内与细胞或 BRAF V600 突变的蛋白激酶接触。

[0600] 在某些实施例中,本发明提供了式(I)的化合物或式(I)的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式(I)的化合物或式(I)的任何子通式的化合物或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物在制备治疗本文所述的疾病或病症的药物中的应用。在其他实施例中,本发明提供了式(I)的化合物或式(I)的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式(I)的化合物或式(I)的任何子通式的化合物或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物用于治疗本文所述的疾病或病症。

[0601] 在一些实施例中,本发明提供了一种抑制 UV 诱导的细胞凋亡的方法。所述方法包括在将细胞进行 UV 暴露或辐射之前,将该细胞与式(I)的化合物或式(I)的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式(I)的化合物或式(I)的任何子通式的化合物或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的

盐或溶剂化物或水合物的组合物接触。

[0602] 在另一个方面,本发明提供了一种抑制突变的 BRAF 激酶的方法。所述方法包括将细胞中的突变的 BRAF 激酶与式 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物接触。所述接触可以在体外或体内进行。在某些实施例中,突变的 BRAF 激酶是 BRAF V600 突变蛋白激酶,例如 V600A、V600E、V600G、V600K、V600M 或 V600R 突变蛋白激酶。

[0603] 在另一个方面,本发明提供了一种抑制对象中的突变的 BRAF 激酶的方法。所述方法包括向所述对象施用有效量的式 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物。在一些实施例中,所述突变的 BRAF 是 BRAF^{V600}突变。

[0604] 在另一个方面,本发明提供了一种治疗患有黑色素瘤、甲状腺癌或结肠直肠癌的对象的方法。所述方法包括向有需要的对象施用有效量的式 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物、或包含式 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物的组合物。在一些实施例中,所述黑色素瘤是转移性黑色素瘤。

[0605] 联合疗法

[0606] 特别是癌症的治疗中,蛋白激酶调节剂可有效地与另一种药理学上有活性的化合物结合,或与两种或更多种其他药理学上有活性的化合物结合。在一个实施例中,所述组合物包括本文所述的任何一种或多种化合物以及对于相同疾病病症治疗上有效的一种或多种化合物,其中这些化合物具有对该疾病病症的协同效果。在一个实施例中,所述组合物包括对治疗癌症有效的本文所述的一种或多种化合物以及对治疗相同癌症有效的一种或多种其他化合物,其中这些化合物在治疗该癌症方面具有协同性效果。

[0607] 在一些实施例中,本发明提供了一种组合物,所述组合物包括式 (I') 或 (I) 的任一个的化合物或式 (I) 的任何子通式的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物。本发明还提供了一种组合物,所述组合物包括式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式 (例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物或水合物,以及一种或多种其他治疗剂。在一些实施例中,所述一种或多种其他治疗剂选自烷基化剂,包括但不限于阿多来新 (adozelesin)、六甲蜜胺 (altretamine)、苯达莫司汀、比折来新 (bizelesin)、白消安、卡铂、卡波醌、卡莫氟、卡莫司汀 (carmustine)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、顺铂、环磷酰胺、达卡巴嗪 (dacarbazine)、雌氮芥 (estramustine)、乙环氧啉、福莫司汀 (fotemustine)、hepsulfam、异环磷酰胺 (ifosfamide)、二丙胺磺酯 (improsulfan)、伊洛福芬 (irofulven)、洛莫司汀 (lomustine)、甘露舒凡、氮

芥 (mechlorethamine)、美法仑 (melphalan)、二溴甘露醇、奈达铂、尼莫司汀、奥沙利铂 (oxaliplatin)、哌泊舒凡 (piposulfan)、松龙苯芥 (prednimustine)、甲苄肼、雷莫司汀、沙铂 (satraplatin)、司莫司汀 (semustine)、链佐星 (streptozocin)、替莫唑胺 (temozolomide)、噻替哌 (thiotepa)、曲奥舒凡 (treosulfan)、三乙撑亚胺苯醌、三亚乙基蜜胺、四硝酸三铂、trofosphamide 和尿嘧啶氮芥; 抗生素, 包括但不限于, 阿柔比星、氨柔比星、博来霉素 (bleomycin)、更生霉素 (dactinomycin)、道诺霉素 (daunorubicin)、阿霉素 (doxorubicin)、依沙芦星 (elsamitrucin)、表柔比星 (epirubicin)、伊达比星 (idarubicin)、美诺立尔 (menogaril)、丝裂霉素 (mitomycin)、新制癌菌素 (neocarzinostatin)、喷司他丁 (pentostatin)、吡柔比星、普卡霉素 (plicamycin)、戊柔比星和佐柔比星; 抗代谢药, 包括但不限于, 氨基蝶呤、阿扎胞苷 (azacitidine)、硫唑嘌呤、卡培他滨 (capecitabine)、克拉屈滨 (cladribine)、氟法拉滨 (clofarabine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、地西他滨 (decitabine)、氟尿苷 (floxuridine)、氟达拉滨 (fludarabine)、5- 氟尿嘧啶、吉西他滨 (gemcitabine)、羟基脲、巯嘌呤、甲氨蝶呤、奈拉滨 (nelarabine)、培美曲塞 (pemetrexed)、硫唑嘌呤、雷替曲塞 (raltitrexed)、替加氟-尿嘧啶、硫鸟嘌呤、三甲氧苄二氢嘧啶、三甲曲沙 (trimetrexate) 和阿糖腺苷; 免疫疗法, 包括但不限于, 阿仑单抗 (alemtuzumab)、贝伐单抗 (bevacizumab)、西妥昔单抗 (cetuximab)、加利昔单抗 (galiximab)、吉妥单抗 (gemtuzumab)、帕尼单抗 (panitumumab)、帕妥珠单抗 (pertuzumab)、利妥昔单抗 (rituximab)、托西莫单抗 (tositumomab)、曲妥单抗 (trastuzumab)、90Y 替伊莫单抗 (90Y ibritumomab tiuxetan) 和 tremelimumab; 激素或激素拮抗剂, 包括但不限于, 阿那曲唑 (anastrozole)、雄激素、布舍瑞林 (buserelin)、己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、依西美坦 (exemestane)、氟他胺 (flutamide)、氟维司群 (fulvestrant)、戈舍瑞林 (goserelin)、艾多昔芬 (idoxifene)、来曲唑 (letrozole)、亮丙瑞林 (leuprolide)、甲地孕酮 (mestrol)、雷洛昔芬 (raloxifene)、它莫西芬 (tamoxifen) 和托瑞米芬 (toremifene); 紫杉烷, 包括但不限于, DJ-927、多西他赛 (docetaxel)、TPI 287、拉洛他赛 (larotaxel)、沃塔紫杉醇 (ortataxel)、多西紫杉醇 (paclitaxel)、DHA- 多西紫杉醇和 tesetaxel; 类维生素 A (retinoid), 包括但不限于, 阿利维 A 酸、贝沙罗汀 (bexarotene)、维甲酸酚胺 (fenretinide)、异维甲酸 (isotretinoin) 和维甲酸; 生物碱, 包括但不限于, 地美可辛、高三尖杉酯碱 (homoharringtonine)、长春花碱、长春新碱、长春地辛 (vindesine)、长春氟宁 (vinflunine) 和长春瑞滨 (vinorelbine); 抗血管生成剂, 包括但不限于, AE-941 (GW786034, Neovastat)、ABT-510、2- 甲氧雌二醇、来那度胺 (lenalidomide) 和萨力多胺 (thalidomide); 拓扑异构酶抑制剂, 包括但不限于, 安吡啶 (amsacrine)、贝洛替康 (belotecan)、edotecarin、依托泊苷、磷酸依托泊苷、依喜替康 (exatecan)、伊立替康 (及活性代谢物 SN-38 (7- 乙基 -10- 羟基 - 喜树碱))、硫蒽酮、米托蒽醌、匹杉琼 (pixantrone)、鲁比替康 (rubitecan)、替尼泊苷、拓扑替康 (topotecan) 和 9- 氨基喜树碱; 激酶抑制剂, 包括但不限于, 维罗非尼、BeiGene-283 (或 BGB-283)、达拉非尼、LGX818、阿西替尼 (AG 013736)、达沙替尼 (BMS 354825)、埃罗替尼 (厄洛替尼)、吉非替尼 (gefitinib)、夫拉平度 (flavopiridol)、甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate)、拉帕替尼 (lapatinib)、二磷酸莫替沙尼 (AMG 706)、尼洛替尼 (AMN107)、seliciclib、索拉非尼 (sorafenib)、苹果酸舒尼替尼 (sunitinib malate)、AEE-788、BMS-599626、UCN-01 (7- 羟基

星形孢菌素)和瓦他拉尼(vatalanib);靶定的信号传导抑制剂,包括但不限于,硼替佐米(bortezomib)、格尔德霉素(geldanamycin)和雷帕霉素;生物反应调节剂,包括但不限于,咪喹莫特(imiquimod)、干扰素- β 和白介素-2;和其他化疗剂,包括但不限于3-AP(3-氨基-2-羧基甲醛缩氨基硫脲)、阿曲生坦(altrasentan)、氨鲁米特(氨基 glutethimide)、阿那格雷(anagrelide)、天冬酰胺酶、苔藓抑素-1(bryostatin-1)、西仑吉肽(cilengitide)、elesclomol、甲磺酸艾日布林(E7389)、依沙比酮(ixabepilone)、氯尼达明(lonidamine)、马索丙考(masoprocol)、mitoguanazone、奥利默森(oblimersen)、舒林酸(sulindac)、鞣内酯、噻唑呋林、mTOR 抑制剂(例如西罗莫司、依维莫司,deforolimus)、PI3K 抑制剂(如BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765)、Cdk4 抑制剂(如PD-332991)、Akt 抑制剂、Hsp90 抑制剂(如坦螺旋霉素(tanespimycin))和法尼基转移酶抑制剂(如替吡法尼(tipifarnib))、MEK 抑制剂(例如AS703026、AZD6244(selumetinib)、AZD8330、BIX02188、CI1040(PD184352)、D-87503、GSK1120212(JTP-74057)、GDC0973、PD0325901、PD318088、PD98059、PDEA119(BAY 869766)、TAK-733)。优选地,所述治疗癌症的方法包括向对象施用有效量的组合物,所述组合物包括本文所述的任何一种或多种化合物以及选自以下的化疗剂:卡培他滨、5-氟尿嘧啶、卡铂、达卡巴嗪、吉非替尼、奥沙利铂、多西紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、长春碱、贝伐单抗、西妥昔单抗、干扰素- β 、白细胞介素2或厄洛替尼。在一些实施例中,蛋白激酶调节剂,特别是上述式(I)至式In的任一个的化合物、或本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,可结合上述一种或多种试剂同时、顺次或单独施用。

[0608] 在一些实施例中,所述治疗剂是苯丁酸氮芥、美法仑、环磷酰胺、异环磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链佐星、顺铂、卡铂、奥沙利铂、达卡巴嗪、替莫唑胺、丙卡巴肼、氮甲蝶呤、氟代尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、巯嘌呤、氟达拉滨、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇、拓扑替康、伊立替康、依托泊苷、曲贝替、更生霉素、阿霉素、表柔比星、柔红霉素、米托蒽醌、博莱霉素、丝裂霉素、伊沙匹隆、他莫昔芬、氟他胺、促性腺激素释放类似物、甲地孕酮、泼尼松、地塞米松、甲基泼尼松龙、沙利度胺、干扰素 α 、亚叶酸钙、西罗莫司、西罗莫司、依维莫司、阿法替尼、alisertib、amuvatinib、阿帕替尼、阿西替尼、硼替佐米、波舒替尼、布立尼布、卡博替尼、西地尼布、crenolanib、克唑替尼、达拉非尼、dacomitinib、达鲁舍替(danuserib)、达沙替尼、多韦替尼、厄洛替尼、foretinib、ganetespib、吉非替尼、依鲁替尼、埃克替尼、伊马替尼、iniparib、拉帕替尼、兰伐替尼、linifanib、linsitinib、马塞替尼、mometinib、莫特塞尼、来那替尼、尼洛替尼、niraparib、oprozomib、奥拉帕尼、帕唑帕尼、pictilisib、帕纳替尼、奎扎替尼、瑞格非尼、rigosertib、rucaparib、鲁索替尼、塞卡替尼、saridegib、索拉非尼、舒尼替尼、tasocitinib、替拉替尼、tivantinib、替沃扎尼(tivozanib)、托法替尼、曲美替尼、凡德他尼、维利帕尼(veliparib)、维罗非尼、维莫德吉、伏拉塞替(volasertib)、阿仑单抗、贝伐单抗、brentuximabvedotin、卡妥索单抗、西妥昔单抗、狄诺塞麦、吉妥珠单抗、易普利姆玛、尼妥珠单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、雷莫芦单抗、利妥昔单抗、托西莫、曲妥珠单抗或其组合。

[0609] 在一个实施例中,本发明提供了治疗由BRAF 激酶(包括其突变)介导的疾病或病症的方法,该方法向对象施用有效量的组合物,该组合物包括本文所述的任何一种或多种化合物以及用于治疗该疾病的一种或多种其他合适的疗法。

[0610] 在一个实施例中,本发明提供了治疗由 BRAF V600 突变激酶(例如 V600A、V600E、V600G、V600K、V600M 或 V600R 突变激酶)介导的疾病或病症的方法,该方法向对象施用有效量的组合物,该组合物包括本文所述的任何一种或多种化合物以及用于治疗该疾病的一种或多种其他合适的疗法。在一个实施例中,本发明提供了治疗由 BRAF 突变激酶(例如 V600A、V600E、V600G、V600M 或 V600R 突变)介导的癌症的方法,该方法向对象施用有效量的组合物,该组合物包括本文所述的任何一种或多种化合物。在一个实施例中,本发明提供了治疗由 BRAF 突变激酶(例如 V600A、V600E、V600G、V600K、V600M 或 V600R 突变)介导的癌症的方法,该方法向对象施用有效量的组合物,该组合物包括本文所述的任何一种或多种化合物以及一种或多种合适的抗癌疗法,例如一种或多种化疗药。在一个例子中,所述 BRAF 突变激酶是 V600A。在另一个例子中,所述 BRAF 突变激酶是 V600E。在另一个例子中,所述 BRAF 突变激酶是 V600G。在另一个例子中,所述 BRAF 突变激酶是 V600K。在另一个例子中,所述 BRAF 突变激酶是 V600M。在另一个例子中,所述 BRAF 突变激酶是 V600R。

[0611] 在一个实施例中,本发明提供一种在有此需要的对象中治疗癌症的方法,该方法向该对象施用有效量的包含本文所述的任何一种或多种化合物的组合物,并结合施用对该癌症有效的一种或多种其他疗法或医学程序。其他疗法或医学程序包括合适的抗癌疗法(例如药物治疗、疫苗疗法、基因疗法、光动力疗法)或医学程序(例如手术、辐射治疗、高温加热、骨髓或干细胞移植)。在一个实施例中,所述一种或多种合适的抗癌疗法或医学程序选自使用化疗剂(如化疗药物)治疗、辐射治疗(例如 x 射线、 γ -射线、或电子束、质子束、中子束或粒子束)、高温加热(如微波、超声、射频消融)、疫苗疗法(例如 AFP 基因肝细胞癌疫苗、AFP 腺病毒载体疫苗、AG-858、同种异体 GM-CSF 分泌乳癌疫苗、树突细胞肽疫苗)、基因疗法(例如 Ad5CMV-p53 载体、编码 MDA7 腺病毒载体、腺病毒 5-肿瘤坏死因子 α)、光动力疗法(例如氨基乙酰丙酸、莫特沙芬锗)、手术或骨髓移植和干细胞移植。

[0612] 试剂盒

[0613] 在另一个方面,本发明提供了包含式(I)至(In)的任一个的化合物或本文所述的化合物或本文所述的其组合物的试剂盒。在一些实施例中,该化合物或组合物被包装在例如小玻璃瓶、瓶子、烧瓶中,其可进一步被包装在例如盒子、包袋或袋子中;该化合物或组合物被美国食品和药品管理局或类似管理机构批准用于施用至哺乳动物(例如人);该化合物或组合物被批准施用于哺乳动物(如人),从而治疗蛋白激酶介导的疾病或病症;本文所述的试剂盒可包括使用说明和/或该化合物或组合物适于或被批准用于施用于哺乳动物(如人)以治疗 Raf 蛋白激酶介导的疾病或病症的其他说明;并且该化合物或组合物可被包装成单位剂量形式或单剂量形式(例如单剂量片、胶囊或类似物)。

[0614] VII. 实施例

[0615] 以下实施例用于说明目的,并不用于限制本发明。

[0616] 可以根据本领域已知的方法,例如 PCT 专利公布号 WO 2012/109075(其全文以引用的方式并入本文中)中的方法,进行本文所述的化合物和在表 1 和 2 中列出的化合物的合成。本领域技术人员能够使用在上述专利申请中描述的程序和在本文所述的过程,容易地制备本文所述的所有化合物和被包含在通式(I')或(I)及其子通式中的化合物。此外,本文使用的缩写具有如下的各自的含义:

[0617]

ATP	三磷酸腺苷
BSA	牛血清白蛋白
cc	立方厘米

[0618]

cm	厘米
DMAP	4- 二甲基氨基吡啶
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二异丙基乙基胺
DMEM	Dulbecco 氏改进的 Eagle 培养基
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EDTA	乙二胺四乙酸
eq. /equiv.	当量
ESI	电喷雾电离
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FBS	胎牛血清
g	克
h/hrs	小时
HPLC	高压液相色谱法
Hz	赫兹
i-Pr	异丙基
J	焦耳
kg	千克

L	升
LCMS	液相色谱 - 质谱法
M	摩尔浓度
MeOH	甲醇
m/z	质荷比
mg	毫克
MHz	兆赫
mins	分钟
mL/mL	毫升
mol	摩尔

[0619]

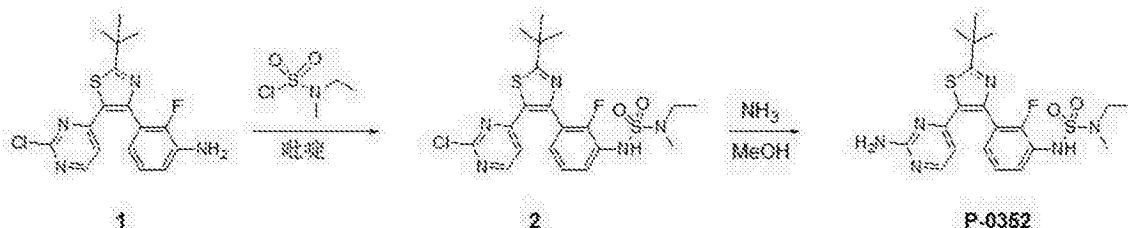
mm	毫米
mM	毫摩尔浓度
mmol	毫摩尔
MS	质谱
MTBE	甲基叔丁基醚
mW	毫瓦
nM	纳摩尔浓度
nm	纳米
NMR	核磁共振
PBS	磷酸盐缓冲盐水
PSI/psi	磅力每平方英寸
R _f	保留因子
TBAF	四正丁基氟化铵

THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
μ L	微升
μ M	微摩尔浓度

[0620] 实施例 1: 制备 5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑 (P-0352)

[0621] 方案 1。

[0622]



[0623] 步骤 1: 合成 2-叔丁基-5-(2-氯代嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑 (2): 根据在美国专利 7,994,185 中描述的程序制备化合物 1。向在二氯甲烷 (1mL) 中的 3-[2-叔丁基-5-(2-氯代嘧啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯胺 (1,102mg, 0.28mmol) 的溶液中, 先后加入吡啶 (500 μ L, 6.2mmol) 和 N-乙基-N-甲基-氨磺酰氯 (265mg, 1.68mmol)。在 50℃ 搅拌反应 96 小时。通过使用乙酸乙酯和 0.1M HCl(aq) 萃取, 激发反应。通过快速色谱法 (5-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 纯化产物, 给出不纯的物质。通过快速色谱法 (0.5-6% 在 DCM 中的甲醇) 再次纯化该物质。这提供了 55mg 的 2-叔丁基-5-(2-氯代嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑 (2), 其纯度为 ~90% 并且被用在下一个步骤中。MS (ESI) $[M+H]^+$ = 484.2。MS (ESI) $[M-H]^+$ = 482.10。

[0624] 步骤 2: 合成 5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑 (P-0352): 在密封的反应小瓶中, 将 2-叔丁基-5-(2-氯代嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑 (7,51mg, 0.11mmol) 溶解在 5mL 的 7M 的甲醇中的氨中。在 80℃ 将反应置于油浴中并搅拌 48 小时。通过旋转蒸发移除所有的挥发物。通过反相 HPLC (缓冲液 A: 5% CH_3CN 、95% 水、0.01% 蚁酸。缓冲液 B: 95% CH_3CN 、5% 水、0.01% 蚁酸) 纯化得到的残留物, 从而提供 31mg 的 5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑 (P-0352) MS (ESI) $[M+H]^+$ = 465.20。

[0625] 对 P-0352 的 1H -NMR 化学位移分配 ($DMSO-d_6$, 400MHz)

[0626]

氢	化学位移 (ppm)	分裂模式	整合	结合 (Hz)
NH ₂	6.77	br s	2	-
NH-SO ₂ -	9.71	br s	1	-
嘧啶环	8.04	d	1	5.1
苯环	7.54	m	1	-
苯环	7.30	m	2	-
嘧啶环	6.03	d	1	5.1
N-CH ₂ CH ₃	3.06	q	2	7.0
N-CH ₃	2.67	s	3	-
-(CH ₃) ₃	1.41	s	9	-
N-CH ₂ CH ₃	0.99	t	3	7.0

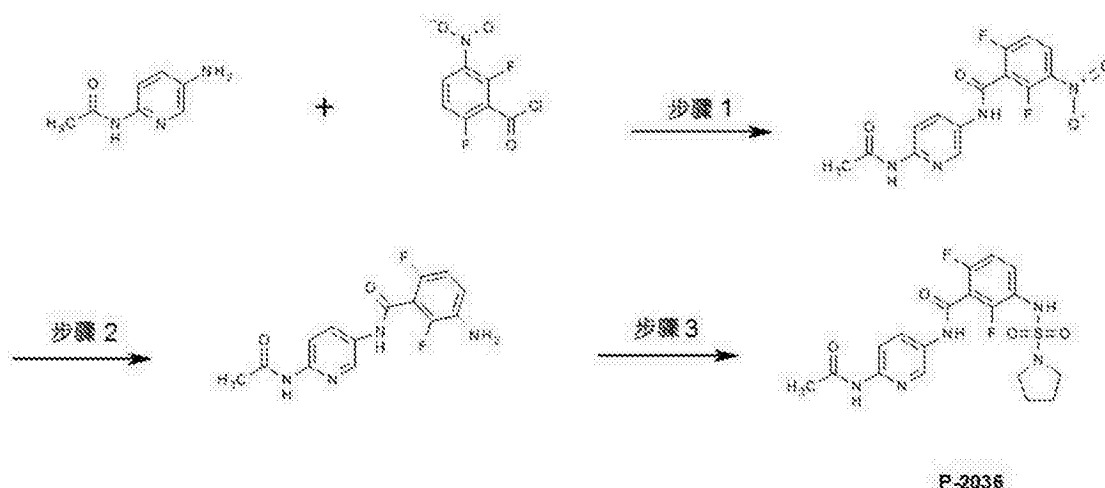
[0627] br s:宽的单线态 (singlet) s:单线态 d:双线态 t:三线态 dd:双线态的双线态

[0628] ddd:双线态的双线态的双线态 m:多线态

[0629] 实施例 2:制备 N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰胺 (P-2036)

[0630] 方案 1。

[0631]



[0632] 步骤 1。合成 N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-硝基-苯甲酰胺。向 N-(5-氨基-吡啶-2-基)-乙酰胺 (1.53g, 0.0101mol) 中, 先后加入四氢呋喃 (20mL, 0.2mol) 和吡啶 (0.900mL, 0.0111mol)。向该悬浮液中加入在四氢呋喃 (10mL, 0.1mol) 中的 2,6-二氟-3-硝基苯甲酰氯 (2.24g, 0.0101mol) 的溶液。在室温下搅拌过夜之后, 用乙酸乙酯和水 (加入 HCl) 萃取反应。用盐水洗涤有机层, 并用乙酸乙酯萃取合并的水层。在无水硫酸镁上干燥合并的有机层, 过滤, 并移除挥发物, 给出 1.91g 的粗产物。使用 1 至

6%的在 DCM 中的甲醇的梯度溶液洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化该物质,以给出 1.527g 的 N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-硝基-苯甲酰胺。MS(ESI) $[M+H]^+ = 336.9$ 。

[0633] 步骤 2。合成 N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-3-氨基-2,6-二氟-苯甲酰胺。向在乙醇 (30mL, 0.5mol) 和四氢呋喃 (85mL, 1.0mol) 中的 N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-硝基-苯甲酰胺 (0.500g, 0.00149mol) 中,加入 ~3cc 的在水 (2800) 中的 Raney 镍浆。然后,在 35psi 在氢气下将反应置于帕而氢化器中。2 小时之后, TLC 显示所有起始材料都被消耗,但是观察到两个新的点。继续反应。在总共 6.5 小时之后, TLC 显示只有一个新的点。通过硅藻土过滤反应,并且移除所有挥发物,以给出粗物质,用 1 至 6% 的在 DCM 中的甲醇的梯度溶液洗脱,用硅胶柱色谱法纯化该粗物质,以给出 345mg 的 N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-3-氨基-2,6-二氟-苯甲酰胺。MS(ESI) $[M+H]^+ = 306.9$ 。

[0634] 步骤 3。合成 N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰胺。称量 9.6mg (0.03mmol, 1eq.) 的 N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-3-氨基-2,6-二氟-苯甲酰胺加入 4mL 小瓶中,并结合 5.1mg (0.03mmol, 1eq.) 的吡咯烷-1-磺酰氯。将该混合物溶解在 300 μ L 的 THF 中。向该溶液中,加入 25 μ L 的吡啶。在 65°C 摇动反应混合物 2 天。在降低的大气压下移除所有溶剂。将粗物质溶解在 400 μ L 的二甲基亚砜中,并用 RP-LCMS 纯化,以给出 5.3mg 的 N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰胺。MS(ESI) $[M+H]^+ = 440.3$ 。

[0635] 通过在方案 1 中描述的方法制备以下化合物。

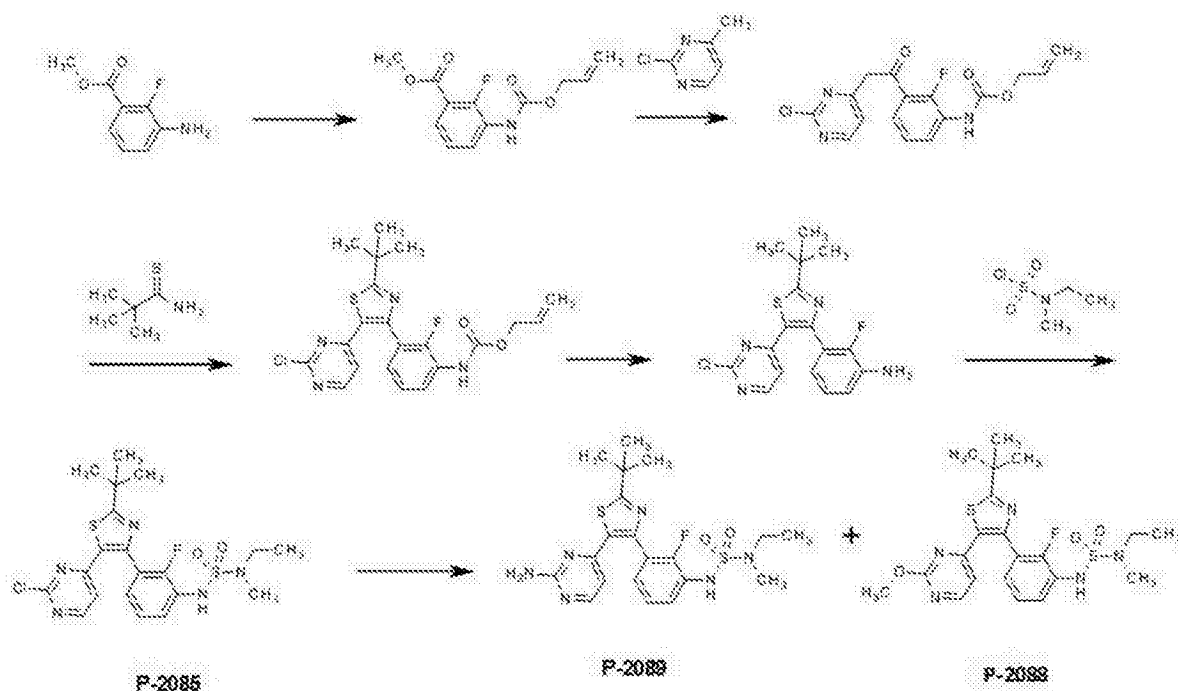
[0636]

化合物编号	名称	MH(+)
P-2033	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(1-吡啶基磺酰基氨基)苯甲酰胺	454.3
P-2034	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺	414.3
P-2035	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-3-(环戊基磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺	439.1
P-2128	N-(6-乙酰氨基-3-吡啶基)-2,6-二氟-3-(吗啉基磺酰基氨基)苯甲酰胺	456.3

[0637] 实施例 3:制备 5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-2-异丙基-噻唑和 2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑 (P-2089) 和 2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑 (P-2088)

[0638] 方案 2。

[0639]



[0640] 步骤 1。3-[(烯丙氧基)羰基]氨基-2-氟苯甲酸甲酯：在 0℃，向在四氢呋喃 (37.5mL) 中的 2-氟代-3-氨基苯甲酸甲酯 (15.0g, 88.7mmol, 1.0eq.) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (120mL) 中，逐滴加入氯甲酸烯丙酯 (12.75g, 106mmol, 1.19eq.)。将反应缓慢地升温至室温。当 TLC 显示反应完全时，将它倒入水 (800mL) 中并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥提取物，过滤，并在降低的压力下浓缩，以提供琥珀色液体形式的甲基 3-[(烯丙氧基)羰基]氨基-2-氟苯甲酸酯 (24.8g, 100% 产率)。

[0641] 步骤 2。合成 (3-(2-(叔丁基)-5-(2-氯代嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)氨基甲酸烯丙酯：在 0℃，向在四氢呋喃 (100mL) 中的 3-[(烯丙氧基)羰基]氨基-2-氟苯甲酸甲酯 (10.0g, 39mmol, 1.0eq.) 中，逐滴加入在四氢呋喃 (138mL, 138mmol, 3.5eq.) 中的二(三甲基硅基)氨基锂的 1.0M 溶液。在 0℃ 搅拌 1 小时之后，在 20 分钟内加入在四氢呋喃 (100mL) 中的 2-氯代-4-甲基嘧啶 (6.09g, 47mmol, 1.2eq.) 的溶液。将反应缓慢地升温至室温。当 LCMS 显示反应完全时，将它倒入水 (1L) 中。通过先后加入 1N HCl 和 NaHCO₃ 将 pH 调节至 7。用乙酸乙酯萃取内容物，并在硫酸钠上干燥提取物，过滤，并在降低的压力下浓缩，以提供橙色固体形式的烯丙基 (3-(2-(叔丁基)-5-(2-氯代嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)氨基甲酸酯 (12.5g, 92% 产率)。

[0642] 步骤 3。合成 (3-(2-(叔丁基)-5-(2-氯代嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)氨基甲酸烯丙酯：在室温下，向在二甲基乙酰胺 (35mL) 中的 (3-(2-(叔丁基)-5-(2-氯代嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)氨基甲酸烯丙酯 (3.21g, 9.18mmol, 1.0eq.) 中，加入 N-琥珀酰亚胺 (1.64g, 9.21mmol, 1.0eq.)。当 LCMS 显示起始材料完全消失时，加入 2,2,2-三甲基硫基乙酰胺 (1.3g, 11.1mmol, 1.2eq.) 并在 60℃ 加热反应过夜。LCMS 显示反应完成。将反应物倒入水 (250mL) 中，并用乙酸乙酯萃取内容物。用硫酸钠干燥提取物，过滤，并在降低的压力下浓缩。用 20% 乙酸乙酯 / 庚烷洗脱，用硅胶色谱 (300g, 3" 直径的柱) 纯化粗产物，以提供油形式的 (3-(2-(叔丁基)-5-(2-氯代嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)氨基甲酸烯丙酯 (2.92g, 70% 产率)。

[0643] 步骤4。合成3-[2-叔丁基-5-(2-氯代嘧啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯胺：在室温下，向在二氯甲烷(130mL)和(2mL)中的(3-(2-(叔丁基)-5-(2-氯代嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代-苯基)氨基甲酸烯丙酯(2.67g, 5.97mmol, 1.0eq.)中，先后加入三正丁基氢化锡(1.6mL, 5.97mmol, 1.0eq.)和四(三苯基磷)钼(0)(347mg, 0.3mmol, 0.05eq.)。1.5小时之后，LCMS显示反应完成。将硫酸钠加入反应中。过滤，并在降低的压力下浓缩滤液，提供粗产物。用25%乙酸乙酯/庚烷洗脱，用柱色谱法(275g 硅胶; 3"直径的柱)纯化粗产物，以提供黄色固体形式的3-[2-叔丁基-5-(2-氯代嘧啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯胺(1.04g, 48%产率)。

[0644] 步骤5。合成2-叔丁基-5-(2-氯代嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑。向在二氯甲烷(1mL)中的3-[2-叔丁基-5-(2-氯代嘧啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯胺(102mg, 0.281mmol)溶液中，先后加入吡啶(254μL, 3.2mmol)、N-乙基-N-甲基-氨磺酰氯(326mg, 2.1mmol)和二甲基氨基吡啶(4mg, 33μmol)。在40℃搅拌反应72小时。通过用乙酸乙酯和0.1M HCl(aq)洗脱，激发反应。通过快速色谱法(5-30%在己烷中的乙酸乙酯)纯化产物，给出不纯的物质。通过快速色谱法(0.5-6%在DCM中的甲醇)再次纯化该物质，以给出18mg的白色固体形式的2-叔丁基-5-(2-氯代嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑。MS(ESI) [M+H]⁺ = 484.2。

[0645] 步骤6。合成5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-2-异丙基-噻唑和2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑。向在小瓶中的2-叔丁基-5-(2-氯代嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑(51mg, 0.11mmol)中，加入在甲醇中的5mL的7M的氨，并将反应小瓶密封。在80℃将反应置于油浴中，并搅拌48小时。通过旋转蒸发移除所有的挥发物。通过RP-HPLC纯化得到的残留物，从而提供31mg的白色固体形式的5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-2-异丙基-噻唑(MS(ESI) [M+H]⁺ = 465.20)和7mg的白色固体形式的2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑。MS(ESI) [M+H]⁺ = 480.20。

[0646] 根据在实施例3和方案2中描述的过程制备以下化合物。

[0647]

化合物编号	名称
P-2093	5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-4-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]噻唑
P-2106	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]丁烷-2-磺酰胺
P-2114	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺
P-2129	(3R)-N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺
P-2130	(3S)-N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺
P-2131	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]氮杂环丁烷-1-磺酰胺
P-2132	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]哌啶-1-磺酰胺

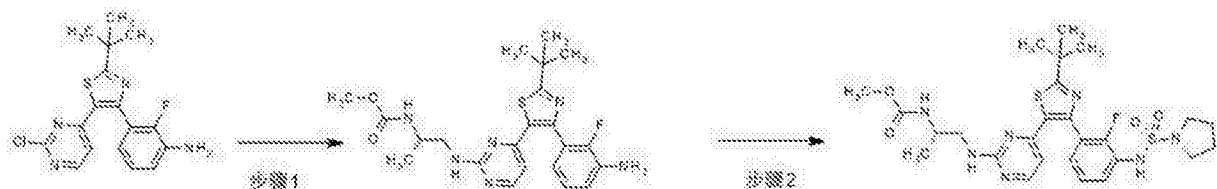
[0648]

P-2133	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环丙烷磺酰胺
P-2134	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环丁烷磺酰胺
P-2135	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环戊烷磺酰胺
P-2136	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环己烷磺酰胺

[0649] 实施例 3 : 合成甲基 N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸酯

[0650] 方案 2b。

[0651]



[0652] 通过在方案 2b 中描述的程序制备以下化合物。

[0653]

化合物编号	名称
P-2137	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(氮杂环丁-1-基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-叔丁基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2138	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[2-氟代-3-[(3R)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2139	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[2-氟代-3-[(3S)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2140	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[2-氟代-3-(1-哌啶基磺酰基氨基)苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2141	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2142	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[3-(环丙基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2143	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[3-(环丁基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯

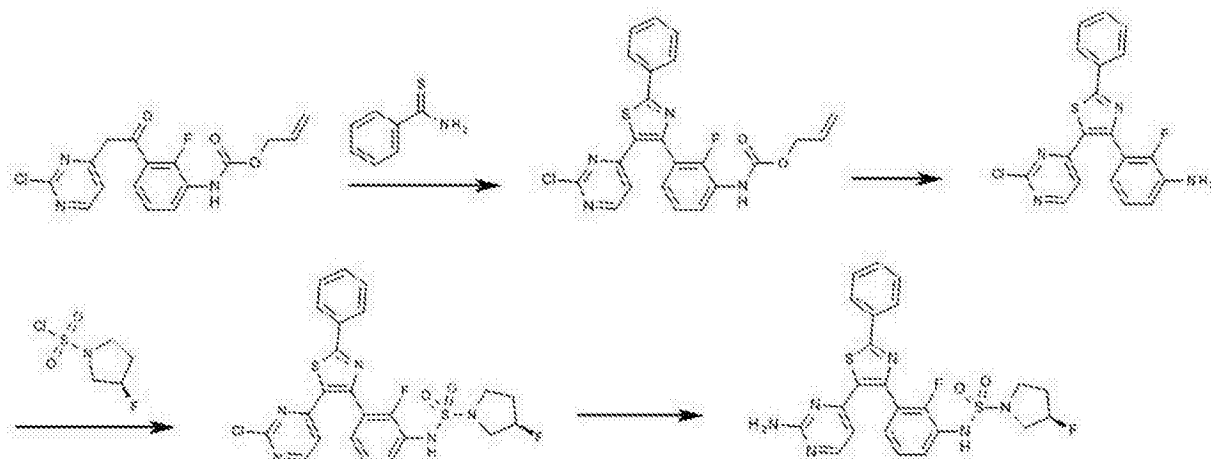
[0654]

P-2144	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[3-(环戊基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2145	N-[(1S)-2-[[4-[2-叔丁基-4-[3-(环己基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯

[0655] 实施例 4:合成 (3R)-N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺

[0656] 方案 3a。

[0657]



[0658] 步骤 1. (3-(2- 苯基)-5-(2- 氯代嘧啶-4- 基) 噻唑-4- 基)-2- 氟代苯基) 氨基甲酸烯丙酯: 在室温下, 向在二甲基乙酰胺 (40mL) 中的 (3-(2-(2- 氯代嘧啶-4- 基) 乙酰基)-2- 氟代苯基) 氨基甲酸烯丙酯 (4.0g, 11.4mmol, 1.0eq.) 中, 加入 NBS (2.04g, 11.4mmol, 1.0eq.)。当 LCMS 显示起始材料完全消失时, 加入硫代苯甲酰胺 (1.88g, 13.7mmol, 1.2eq.) , 并在 60℃ 加热反应 2.5 小时。将反应物倒入水 (350mL) 中, 并用乙酸乙酯 / THF 萃取内容物。用硫酸钠干燥提取物, 过滤, 并在降低的压力下浓缩。用 25-50% 乙酸乙酯 / 庚烷洗脱, 通过硅胶色谱 (300g, 3" 直径的柱) 纯化粗产物, 以提供黄橙色固体形式的 (3-(2- 苯基)-5-(2- 氯代嘧啶-4- 基) 噻唑-4- 基)-2- 氟代苯基) 氨基甲酸烯丙酯 (3.3g, 62% 产率)。

[0659] 步骤 2. 3-[2- 苯基-5-(2- 氯代嘧啶-4- 基) 噻唑-4- 基]-2- 氟代苯胺: 在室温下, 向在二氯甲烷 (100mL) and water (2.5mL) 中的 (3-(2- 苯基)-5-(2- 氯代嘧啶-4- 基) 噻唑-4- 基)-2- 氟代苯基) 氨基甲酸烯丙酯 (3.3g, 7.07mmol, 1.0eq.) 中, 先后加入三正丁基氢化锡 (1.9mL, 7.07mmol, 1.0eq.) 和四 (三苯基磷) 钯 (0) (408mg, 0.35mmol, 0.05eq.)。6.25 小时之后, 通过 LCMS 完成反应。将硫酸钠加入反应中。过滤, 并在降低的压力下浓缩滤液, 提供粗产物。先后用 20-30% 乙酸乙酯 / 庚烷和 DCM 洗脱, 通过柱色谱法 (250g 硅胶; 3" 直径的柱) 纯化粗产物, 以提供黄色固体形式的 5 (470mg, 17% 产率)。

[0660] 通过在方案 3a 中描述的程序制备以下化合物。

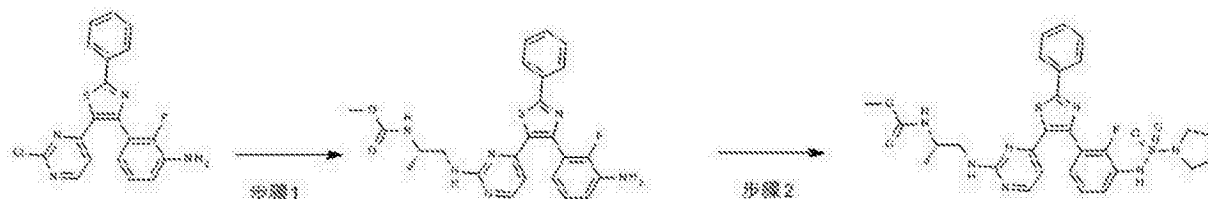
[0661]

化合物编号	名称
P-2146	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺
P-2147	(3S)-N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺
P-2148	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]哌啶-1-磺酰胺
P-2149	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环戊烷磺酰胺
P-2150	N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-苯基-噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]环己烷磺酰胺

[0662] 实施例 5 : 合成 N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯

[0663] 方案 3b。

[0664]



[0665] 通过在方案 3b 中描述的程序制备以下化合物。

[0666]

化合物编号	名称
P-2151	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(氮杂环丁-1-基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2152	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟代-3-[(3R)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2153	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟代-3-[(3S)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2154	N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-氟代-3-(1-哌啶基磺酰基氨基)苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯

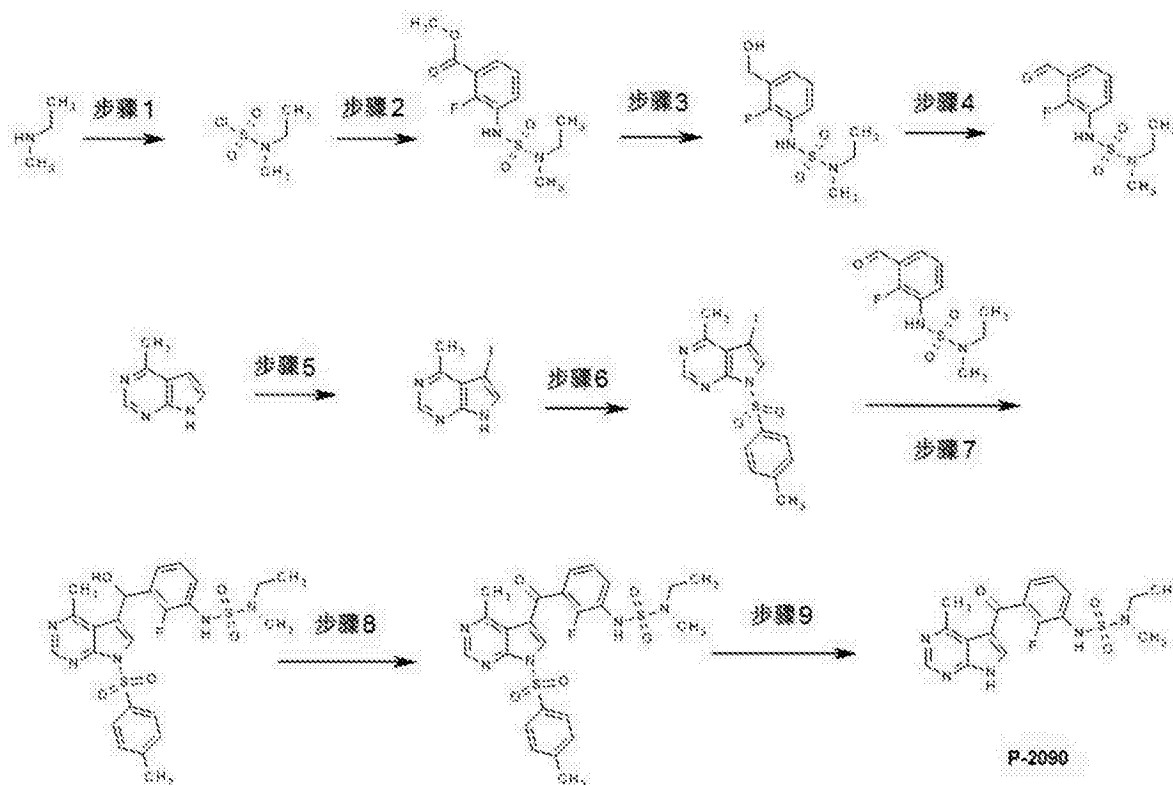
[0667]

P-2155	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2156	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环丙基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2157	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环丁基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2158	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环戊基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯
P-2159	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(环己基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-2-苯基-噻唑-5-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯

[0668] 实施例6:制备5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(P-2090)

[0669] 方案4。

[0670]



[0671] 步骤1。N-乙基-N-甲基-氨磺酰氯:向用冰水冷却的在二氯甲烷(500mL)中的硫酰氯(20.63ml,253.76mmol)中,在3小时内加入在二氯甲烷(150mL)中的N-甲基乙胺(21.76ml,253.76mmol)和三乙胺(35.39ml,253.76mmol)。在完全加入之后,继续反应1小时。将反应物倒入冷的1N HCl(50mL)。分离有机层,并用盐水和1N HCl洗涤两次,在无水硫酸钠上干燥,并过滤。将滤液浓缩,以给出浅黄色油状物形式的N-乙基-N-甲基-氨磺酰氯。

酰氯 29.5g(74%)。

[0672] 步骤2。3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酸甲酯:向在吡啶(5ml,61.82mmol)中的3-氨基-2-氟代-苯甲酸甲酯(1.5g,8.87mmol)中,加入DMAP(0.11g,0.89mmol)和N-乙基-N-甲基-氨磺酰氯(2.8g,17.74mmol)。在室温下搅拌反应混合物4天。用水(+1N柠檬酸)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤有机层,干燥(MgSO₄)并过滤。在真空下移除挥发物。使用EtOAc/己烷(0-35%梯度)通过硅胶快速柱色谱法纯化粗物质。合并纯的组分并在真空下浓缩。这提供了1.53g的3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酸甲酯。MS(ESI) [M+H]⁺ = 291.0。

[0673] 步骤3。1-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-3-(羟基甲基)苯。将3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酸甲酯(2.03g,0.01mol)溶解在50mL的THF中并冷却至-20℃,加入在THF(15.03mL)中的1M LiAlH₄。反应混合物变得浑浊并在2小时内缓慢地升温至-10℃,并被保持在-20℃和-10℃之间5小时。用25克Na₂SO₄·10H₂O猝熄反应混合物,并搅拌1小时。通过过滤移除固体物质。在真空下浓缩滤液,并用EtOAc和水萃取。用水和盐水洗涤有机层,干燥(MgSO₄)并过滤。在真空下移除挥发物。使用EtOAc/己烷(0-80%梯度)通过硅胶柱色谱法纯化物质。合并纯的组分并在真空下浓缩,以提供1-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-3-(羟基甲基)苯(1.72g)。MS(ESI) [M+H]⁺ = 262.8。

[0674] 步骤4。1-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-3-甲酰基-苯。向1-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-3-(羟基甲基)苯(1.72g,6.56mmol)中,加入四氢呋喃(80mL,1221.54mmol)和2-碘酰基苯甲酸(45%,5.3g,8.52mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。通过过滤移除沉淀。收集滤液并在真空下浓缩。使用EtOAc/己烷(0-60%梯度)通过硅胶柱色谱法纯化产物。合并纯的组分并在真空下浓缩,以提供1-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-3-甲酰基-苯(950mg)。MS(ESI) [M+H]⁺ = 260.8。

[0675] 步骤5。5-碘代-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。向悬浮在30mL的DCM中的4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1g,7.51mmol)中,加入N-碘琥珀酰亚胺(1.86g,8.26mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。在真空下移除挥发物。用乙酸乙酯和50%无水饱和NaHCO₃萃取得到的残留物。用水和盐水洗涤有机层,干燥(MgSO₄),过滤,在真空下移除挥发物。将残留物悬浮在乙腈中,并超声45分钟。通过过滤收集固体物质,以提供5-碘代-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.69克)。

[0676] 步骤6。5-碘代-4-甲基-7-(p-甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶。向被悬浮在250mL的THF和10mL的DMF中的5-碘代-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(14.17g,54.7mmol)中,分批加入NaH(60%,3.56g,82.05mmol)。在室温下搅拌反应混合物30分钟,然后加入4-甲基苯磺酰氯(15.64g,82.05mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。TLC显示没有留下起始材料并且存在新的更高的R_f点。用6N HCl猝熄反应混合物至pH~3,然后加入水并用二氯甲烷萃取。用水和盐水洗涤有机层,干燥(MgSO₄)并过滤。在真空下移除挥发物,将残留物悬浮在乙腈中,并超声45分钟。通过过滤收集固体物质,并用乙腈洗涤。这提供了5-碘代-4-甲基-7-(p-甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(12.99克)。MS(ESI) [M+H]⁺ = 413.8。

[0677] 步骤7。5-[[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-羟基-甲

基]-4-甲基-7-(p-甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶。在-40℃在氮气的气氛之下,向在THF(5mL)中的5-碘代-4-甲基-7-(p-甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.63g, 1.51mmol),加入在THF(0.75mL)中的2M i-PrMgCl的溶液。在5℃搅拌反应1小时。将反应冷却至-40℃,然后加入1-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-3-甲酰基-苯(0.15g, 0.58mmol)。在1小时内将反应升温至室温。将反应物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,在硫酸钠上干燥,并过滤。浓缩滤液,并使用20%至100%的在己烷中的乙酸乙酯的梯度溶液洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化,以给出5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-羟基-甲基]-4-甲基-7-(p-甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.28g)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 548.2$ 。

[0678] 步骤8。5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-甲基-7-(p-甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶。向在二氯甲烷(40mL)中的5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-羟基-甲基]-4-甲基-7-(p-甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.28g, 0.51mmol),加入戴斯-马丁氧化剂(0.26g, 0.61mmol)。在室温下搅拌反应10分钟。浓缩反应物,并使用20%至100%的在己烷中的乙酸乙酯的梯度溶液洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化,以给出产物5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-甲基-7-(p-甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.23g)。

[0679] 步骤9。5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。向在甲醇(50mL)中的5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-甲基-7-(p-甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.23g, 0.42mmol),加入氢氧化钾(0.2g, 3.56mmol)。在室温下搅拌反应60分钟。浓缩反应物,并使用2%至15%的在二氯甲烷中的甲醇洗脱,使用硅胶柱色谱法纯化,以给出5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(P-2090)(71.8mg)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 392.1$ 。

[0680] 根据在方案4中描述的合成程序制备以下化合物。

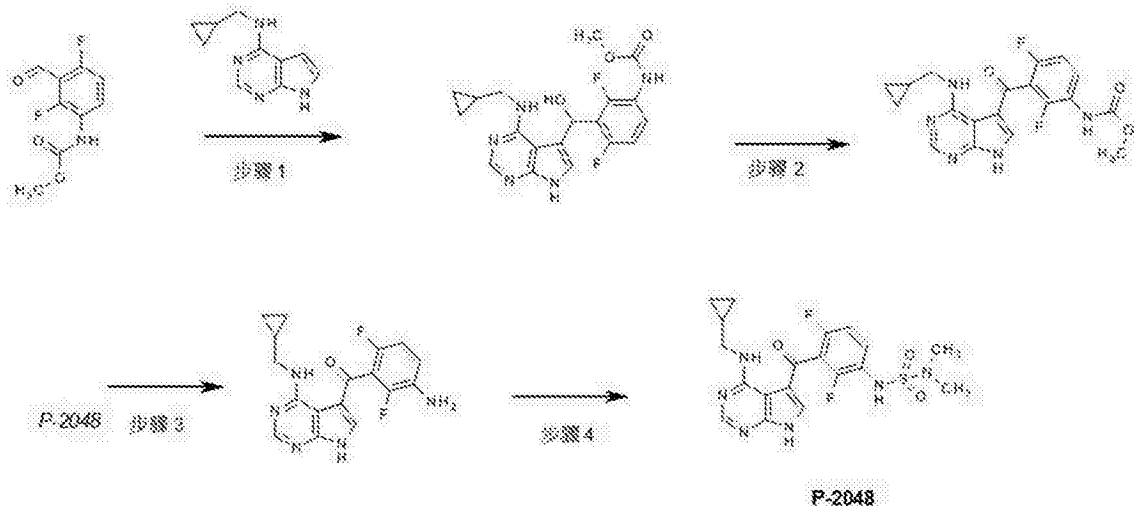
[0681]

化合物编号	名称	MH(+)
P-2026	5-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	381.9
P-2027	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]环己烷磺酰胺	421.1
P-2028	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]环戊烷磺酰胺	407.1
P-2029	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	408.3
P-2030	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]环丁烷磺酰胺	393.1
P-2031	N-[2,4-二氟-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吗啉-4-磺酰胺	424.3
P-2032	N-[2-氟代-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	390.3
P-2076	N-[2-氟代-3-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	402.0 (MH-)
P-2078	N-[3-(4-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	428.1 (MH-)
P-2086	5-[2-氟代-3-[[甲基(丙基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	406.2
P-2087	4-环丙基-5-[2-氟代-3-[[甲基(丙基)氨磺酰基]氨基]苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	432.2
P-2091	4-环丙基-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	418.2

[0682] 实施例 7: 制备 4-(环丙基甲基氨基)-5-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (P-2048)

[0683] 方案 4b。

[0684]



[0685] 步骤 1. N-[3-[[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-羟基-甲基]-2,4-二氟-苯基]氨基甲酸甲酯。在室温下搅拌在甲醇 (9mL) 中的 [N-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (0.62g, 3.29mmol)、N-(2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)氨基甲酸甲酯 (0.92g, 4.28mmol) 和氢氧化钾 (0.55g, 9.88mmol) 的混合物 16 小时。用 1N HCl(aq) 将反应混合物中和至 pH 3 并用乙酸乙酯 (2 次) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 并浓缩。用在二氯甲烷中的甲醇洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化粗材料。这提供了 N-[3-[[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-羟基-甲基]-2,4-二氟-苯基]氨基甲酸甲酯 (0.448g)。MS(ESI) [M+H]⁺ = 403.9。

[0686] 步骤 2. N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]氨基甲酸甲酯。向在二甲基亚砜 (4mL) 中的 N-[3-[[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]-羟基-甲基]-2,4-二氟-苯基]氨基甲酸甲酯 (446mg, 1.11mmol), 加入 2-碘酰基苯甲酸 (0.894g)。搅拌得到的溶液过夜。将反应物倒入水中, 并用乙酸乙酯 (2 次) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 并浓缩。用在二氯甲烷中的甲醇洗脱, 通过硅胶快速色谱法纯化粗材料。这提供了 443mg 的 N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]氨基甲酸甲酯。MS(ESI) [M+H]⁺ = 402.3。

[0687] 步骤 3. (3-氨基-2,6-二氟-苯基)-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮。向在四氢呋喃 (4.5mL) 中的 N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]氨基甲酸甲酯 (443mg, 1.1mmol), 加入在水 (5.5mL) 中的 5M 的氢氧化钠。回流混合物过夜。在反应混合物被冷却至室温之后, 用 6N HCl(aq) 中和。用乙酸乙酯 (2 次) 萃取得到的混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 并浓缩。用在二氯甲烷中的甲醇洗脱, 通过硅胶快速色谱法纯化粗材料。这提供了 0.185g 的 (3-氨基-2,6-二氟-苯基)-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮。MS(ESI) [M+H]⁺ = 344.3。

[0688] 步骤 4. 4-(环丙基甲基氨基)-5-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (P-2048)。向被溶解在吡啶 (5mL) 中的 (3-氨基-2,6-二氟-苯基)-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酮 (500mg, 1.46mmol), 加入 N,N-二甲基氨磺酰氯 (230mg, 1.60mmol)。在室温下搅拌反应 3 天。在真

空下移除溶剂,并用在二氯甲烷中的甲醇的梯度溶液(0-2%甲醇)洗脱,通过硅胶快速色谱法纯化得到的材料。MS ESI $[M+H]^+ = 450.9$ 。

[0689] 根据在方案 4b 中描述的合成程序制备以下化合物。

[0690]

化合物编号	名称	MH(+)
P-2037	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]丙烷-2-磺酰胺	438.0
P-2038	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]哌啶-1-磺酰胺	479.0
P-2039	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]环己烷磺酰胺	478.0
P-2040	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]环戊烷磺酰胺	464.0
P-2041	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	465.0
P-2042	5-[3-(二乙基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	467.5
P-2043	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]环丁烷磺酰胺	450.0
P-2044	N-[2,4-二氟-3-[4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吗啉-4-磺酰胺	481.0
P-2045	5-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	439.0
P-2046	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]环丙烷磺酰胺	448.0

[0691]

P-2047	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺酰胺	450.0
P-2049	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]环己烷磺酰胺	490.5
P-2050	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]环戊烷磺酰胺	476.5
P-2051	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]戊烷-2-磺酰胺	478.0
P-2052	4-(环丙基甲基氨基)-5-[3-(二乙基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	479.0
P-2053	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]环丁烷磺酰胺	462.5
P-2054	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]吗啉-4-磺酰胺	493.1
P-2055	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	477.1
P-2056	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺酰胺	464.3
P-2057	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	459.4
P-2058	N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2,4-二氟-苯基]四氢吡喃-4-磺酰胺	492.5
P-2061	4-(环丙基甲基氨基)-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	465.1
P-2062	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	407.1

[0692]

P-2063	4-(环丙基氨基)-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	433.2
P-2064	4-(环丙基甲基氨基)-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	447.0
P-2065	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(2,2,2-三氟乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	475.0
P-2066	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	435.2
P-2067	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	435.4
P-2068	4-[(4,4-二氟环己基)氨基]-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	511.1
P-2069	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-[(2-羟基-2-甲基-丙基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	465.1
P-2070	N-[3-[4-(环丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	445.4
P-2071	N-[2-氟代-3-[4-(甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	419.3
P-2072	4-(环丁基氨基)-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	447.3
P-2073	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(2-甲氧基乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	451.3
P-2074	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-[[[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	477.1
P-2075	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(四氢吡喃-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	477.0

[0693]

P-2077	N-[2-氟代-3-[4-(2,2,2-三氟乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	487.2
P-2079	4-[[[(1R)-1-环丙基乙基]氨基]-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	461.1
P-2080	4-[[[(1S)-1-环丙基乙基]氨基]-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	461.5
P-2081	N-[3-[4-(环丁基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	459.4
P-2082	N-[2-氟代-3-[4-[[[(2S)-四氢呋喃-2-基]甲基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	489.4
P-2083	N-[2-氟代-3-[4-(四氢吡喃-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	489.1
P-2084	N-[2-氟代-3-(4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	419.9
P-2092	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	406.1 (MH-)
P-2094	N-[3-[4-[[[(1R)-1-环丙基乙基]氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	473.4
P-2095	N-[3-[4-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	519.1
P-2096	N-[3-[4-(2,3-二羟基丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	479.1
P-2097	1-[[5-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]环丙烷羧酸	489.0
P-2098	N-[2-氟代-3-[4-[(3-羟基环丁基)甲基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	489.1

[0694]

P-2099	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	453.2
P-2100	5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(2-甲氧基乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	469.1
P-2101	4-(环丁基氨基)-5-[3-[[乙基(甲基)氨基磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	465.0
P-2102	N-[3-[4-(2-氨基乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	448.0
P-2103	乙基 2-[[5-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙酸	491.2
P-2104	N-[2-氟代-3-[4-(2-甲氧基乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	463.2
P-2105	N-[2-氟代-3-[4-(3-甲氧基丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	477.1
P-2107	2-[[5-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-4-甲基-戊酸甲酯	533.2
P-2108	N-[2-氟代-3-[4-[(3-羟基-3-甲基-丁基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	491.2
P-2109	2-[[5-[2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]乙酸 acid	463.0
P-2110	N-[2-氟代-3-[4-(2-吗啉基乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	518.1
P-2111	N-[2-氟代-3-[4-(3-吗啉基丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	532.1
P-2112	N-[2-氟代-3-[4-(3,3,3-三氟丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	501.0

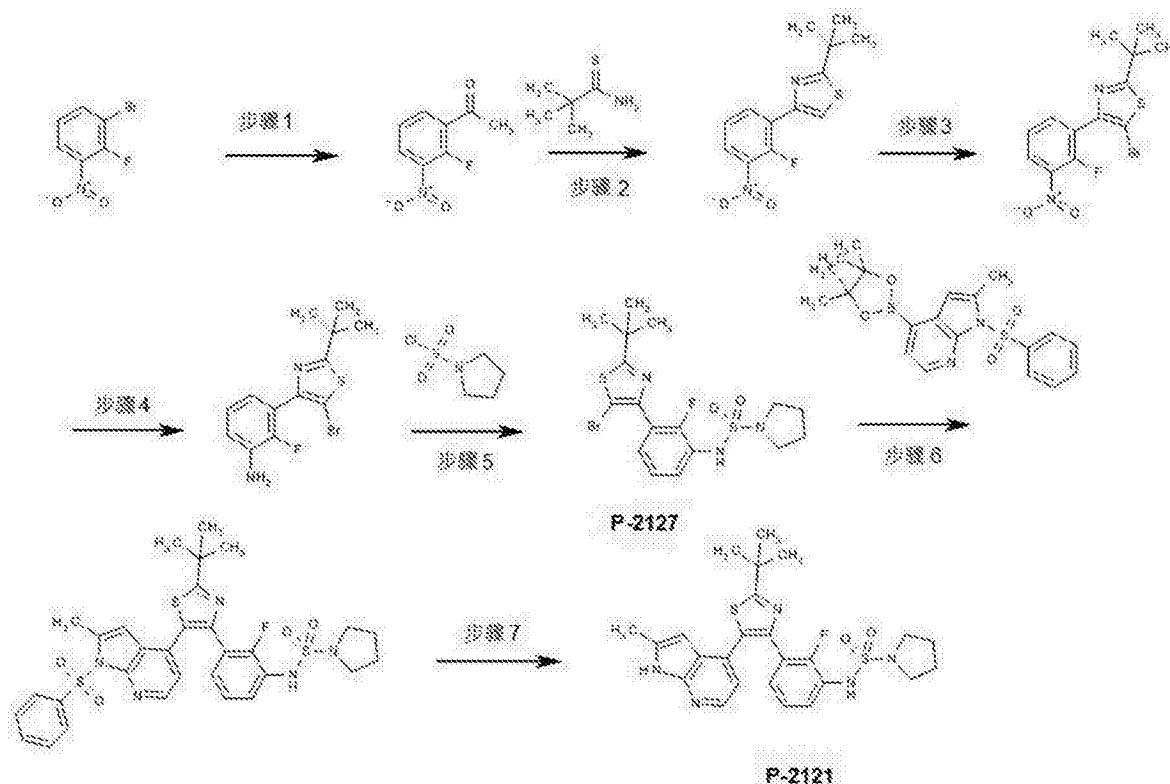
[0695]

P-2113	N-[3-[4-[[3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基-丙基]氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	518.1
P-2115	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯甲酰基]-4-(3-甲氧基丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	465.1
P-2116	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(3-甲氧基丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	483.1
P-2117	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(异丙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	453.0
P-2118	4-[[1(1R)-1-环丙基乙基]氨基]-5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	479.0
P-2119	5-[3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-(四氢吡喃-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	495.3

[0696] 实施例 8 : 制备 N-(3-(2-(叔丁基)-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺 (P-2121)

[0697] 方案 5。

[0698]



[0699] 步骤 1。1-(2-氟代-3-硝基苯基)乙酮: 将二氯二(三苯基膦)合钯(II)

(1.6g, 2.28mmol, 0.05equiv) 加入至在二恶烷基 (100mL) 中的 1- 溴代 -2- 氟代 -3- 硝基苯 (10.0g, 45.6mmol, 1equiv) 和三正丁基 (1- 乙氧基乙烯基) 锡烷 (15.4mL, 45.6mmol, 1equiv) 的溶液中。在 90℃ 加热得到的浑浊溶液 4 小时, 在这期间形成深棕色溶液。在 TLC (30% MTBE/ 庚烷) 确认完全转化之后, 将反应冷却至室温。加入 KF (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 的饱和溶液, 并搅拌双相混合物 1 小时并通过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤。分离有机层, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 并蒸发, 得到棕色油状物形式的粗烯醇醚。将粗产物溶解在 THF (50mL) 并加入 2N HCl (50mL)。在室温下搅拌反应 1.5 小时。然后用 NaCl 使反应物饱和, 并用 MTBE (2x 150mL) 萃取。用盐水 (1x 300mL) 洗涤有机层, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 并蒸发, 得到粗物质, 用 0-40% 乙酸乙酯 / 庚烷梯度溶液洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化粗物质。在降低的压力下蒸发含有产物的组分, 得到黄色油状物形式的化合物 1-(2- 氟代 -3- 硝基苯基) 乙酮 (7.1g, 86% 产率)。

[0700] 步骤 2. 2-(叔丁基)-4-(2- 氟代 -3- 硝基苯基) 噻唑; 通过机械搅拌将溴化铜 (II) (33.9g, 152mmol, 1.9equiv) 悬浮 / 溶解在乙酸乙酯 (75mL) 中。然后加入在 CHCl_3 (75mL) 中的溶液的形式的 1-(2- 氟代 -3- 硝基苯基) 乙酮 (14.4g, 80.0mmol, 1equiv), 将反应加热以回流 24 小时。将反应冷却至室温, 并通过短块的硅胶过滤, 用乙酸乙酯洗涤。蒸发滤液, 留下粗的 2- 溴代 -1-(2- 氟代 -3- 硝基苯基) 乙酮, 将它溶解在二甲基乙酰胺 (150mL) 和 2,2- 二甲基丙烷硫代酰胺 (10.3g, 88.0mmol, 1equiv) 中。在室温下搅拌反应 1.5 小时。将反应加热至 60℃ 2 小时, 冷却至室温, 并用水 (300mL) 稀释。用 15% 的在庚烷中的 MTBE (2x 200mL) 萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 并蒸发。使用 0-15% 的在庚烷中的乙酸乙酯洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化粗物质。蒸发含有产物的组分, 得到灰白色固体形式的 2-(叔丁基)-4-(2- 氟代 -3- 硝基苯基) 噻唑 (15.6g, 70% 产率, 在 2 个步骤中)。

[0701] 步骤 3. 5- 溴代 -2-(叔丁基)-4-(2- 氟代 -3- 硝基苯基) 噻唑: 将溴 (5.8mL, 113mmol, 1.8equiv) 加入至在氯仿 (250mL) 中的 2-(叔丁基)-4-(2- 氟代 -3- 硝基苯基) 噻唑 (17.6g, 63mmol, 1equiv)。在回流下加热反应 18 小时。加入三氟乙酸 (1mL), 并在回流下再次加热反应物 24 小时。然后将反应冷却至室温, 用 DCM (250mL) 稀释, 并用饱和的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (1X 500mL) 和饱和的 NaHCO_3 水溶液 (1X 250mL) 洗涤。在 Na_2SO_4 上干燥有机层, 过滤, 并蒸发。用 0-20% 在庚烷中的 MTBE 洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化得到的材料, 得到额外的 5- 溴代 -2-(叔丁基)-4-(2- 氟代 -3- 硝基苯基) 噻唑 (1.2g, 总共 18.6g, 82% 产率)。

[0702] 步骤 4. 3-(5- 溴代 -2-(叔丁基) 噻唑 -4- 基) -2- 氟代苯胺: 向在乙酸乙酯 / THF (150mL/150mL) 中的 5- 溴代 -2-(叔丁基)-4-(2- 氟代 -3- 硝基苯基) 噻唑 (18.6g, 51.8mmol, 1equiv) 的溶液, 加入 SnCl_2 二水合物 (40.9g, 181mmol, 3.5equiv), 然后加热反应至 60℃ 2.5 小时。将反应冷却至室温, 通过缓慢地加入饱和的 NaHCO_3 水溶液 (500mL) 猝熄。通过硅藻土 (非常慢) 过滤双相混合物, 用乙酸乙酯洗涤。将滤液转移至分液漏斗并使相分离。用盐水 (1x 250mL) 洗涤有机相, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 并蒸发, 留下黄色油状物。加入庚烷 (90mL) 和 MTBE (10mL) 以溶解油状物。3-(5- 溴代 -2-(叔丁基) 噻唑 -4- 基) -2- 氟代苯胺的结晶提供了 (13.1g) 额外的产物 (2.0g), 它通过硅胶柱色谱法从母液分离而得 (总共 15.1g, 88% 产率)。

[0703] 步骤5。N-(3-(5-溴代-2-(叔丁基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺：在60℃加热在乙腈(230mL)中的3-(5-溴代-2-(叔丁基)噻唑-4-基)-2-氟代苯胺(13.5g,41mmol,1equiv)、吡啶(10mL,123mmol,3equiv)和吡咯烷-1-磺酰氯(21g,123mmol,3equiv)的溶液18小时。将反应冷却至室温,并蒸发溶剂。将残留物分隔在乙酸乙酯(300mL)和1N HCl(300mL)之间。使相分离,并用盐水(1x 300mL)洗涤有机层,在Na₂SO₄上干燥,过滤,并蒸发,得到棕色油状物。庚烷(90mL)和MTBE(10mL)。N-(3-(5-溴代-2-(叔丁基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺的结晶提供了灰白色固体形式的产物(8.45g,46%产率)。

[0704] 步骤6。N-(3-(2-(叔丁基)-5-(2-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺。在90℃加热在二恶烷基(12.27mL)和水(6.14mL)中的1-(苯磺酰基)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(1.1g,1.381mmol,~50%纯度)、N-(3-(5-溴代-2-(叔丁基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺(0.426g,0.921mmol)、碳酸钾(0.382g,2.76mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.075g,0.092mmol)的混合物数小时。冷却之后,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,并在降低的压力下浓缩,以给出粗产物,用0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,以给出黄色固体形式的N-(3-(2-(叔丁基)-5-(2-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺(0.60g,0.918mmol,100%产率)。

[0705] 步骤7。N-(3-(2-(叔丁基)-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺(P-2121)：向在THF(9.18mL)中的N-(3-(2-(叔丁基)-5-(2-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺(0.60g,0.918mmol)的溶液,加入TBAF三水合物(1.448g,4.59mmol),并40℃搅拌4小时。加入额外的TBAF三水合物(1.448g,4.59mmol),并搅拌混合物过夜。用水/盐水和乙酸乙酯稀释混合物,使层分离。在降低的压力下浓缩有机层,以给出粗产物,使用0-10%甲醇/DCM洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化,用MTBE/庚烷研磨,过滤,用庚烷洗涤,在真空炉中干燥,以给出灰白色固体形式的N-(3-(2-(叔丁基)-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺(0.18g,0.350mmol,38%产率)。MS(ESI)[M+H]⁺=514.2。

[0706] 根据在方案5中描述的合成程序制备以下化合物。

[0707]

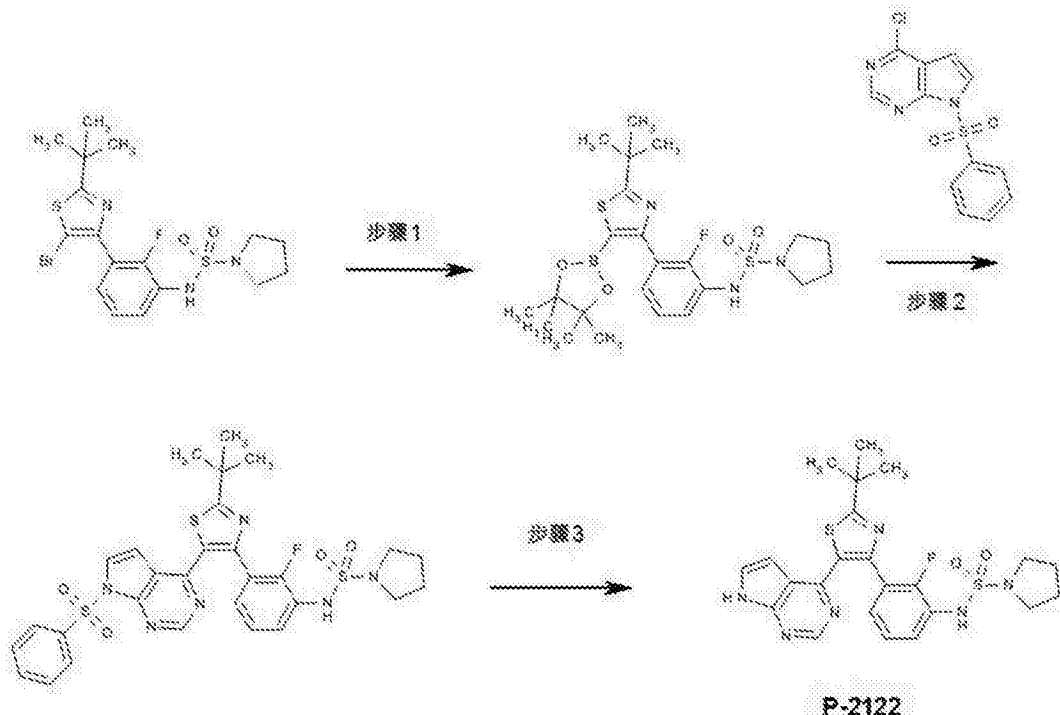
化合物编号	名称	MH(+)
P-2120	N-[3-[2-叔丁基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	500.0
P-2126	N-[3-[2-叔丁基-5-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	515.1

[0708] 实施例9：制备N-(3-(2-(叔丁基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)噻

唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺 (P-2122)

[0709] 方案 6。

[0710]



[0711] 步骤 1. N-(3-(2-(叔丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺: 向在干燥的 THF 中的 N-(3-(5-溴代-2-(叔丁基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺 (1.50g, 3.24mmol), 加入氢化钠 60% (0.162g, 4.22mmol) 并在 -78℃ 搅拌混合物 30 分钟。然后逐滴加入正丁基锂 2.5M 己烷 (1.946mL, 4.87mmol), 在 -78℃ 搅拌混合物 30 分钟。然后加入异丙基频那醇硼酸 (3.31mL, 16.22mmol), 并升温至室温过夜。将反应物倒入 1% HCl 水溶液 / 盐水中, 然后用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 在降低的压力下浓缩, 以给出油状物形式的 N-(3-(2-(叔丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺 (1.65g, 2.267mmol, 69.9% 产率) 以及 ~30% 的对应的 5-丙噻酯 (protio) 噻唑, 它被直接用在下一个步骤中。

[0712] 步骤 2. N-(3-(2-(叔丁基)-5-(7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 噻啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺: 在 100℃ 加热在二恶烷基 (6.45mL) 和水 (3.22mL) 中的 7-(苯磺酰基)-4-氯代-吡咯并 [2,3-d] 噻啶 (0.142g, 0.483mmol)、N-(3-(2-(叔丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺 (0.551g, 0.725mmol)、碳酸钾 (0.200g, 1.450mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) (0.039g, 0.048mmol) 数个小时。冷却之后, 用水稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 在降低的压力下浓缩, 以给出粗产物, 用 0-100% 乙酸乙酯 / 庚烷洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化粗产物, 以给出澄清的半固体形式的 N-(3-(2-(叔丁基)-5-(7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 噻啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺 (0.20g, 0.312mmol, 65% 产率)。

[0713] 步骤 3: N-(3-(2-(叔丁基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺 (P-2122): 向在 THF (3.12mL) 中的 N-(3-(2-(叔丁基)-5-(7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺 (0.20g, 0.312mmol), 加入 TBAF 三水合物 (1.083g, 3.43mmol) 并搅拌 40℃ 过夜。用水/盐水和乙酸乙酯稀释混合物, 并使层分离。在降低的压力下浓缩有机层, 以给出粗产物, 用 0-10% 甲醇/DCM 洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化粗产物, 并用 MTBE/庚烷研磨, 过滤, 用庚烷洗涤, 在真空炉中干燥, 以给出灰白色固体形式的 N-(3-(2-(叔丁基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺 (0.080g, 0.160mmol, 51% 产率)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 501.0$ 。

[0714] 根据在方案 6 中描述的合成程序制备以下化合物。

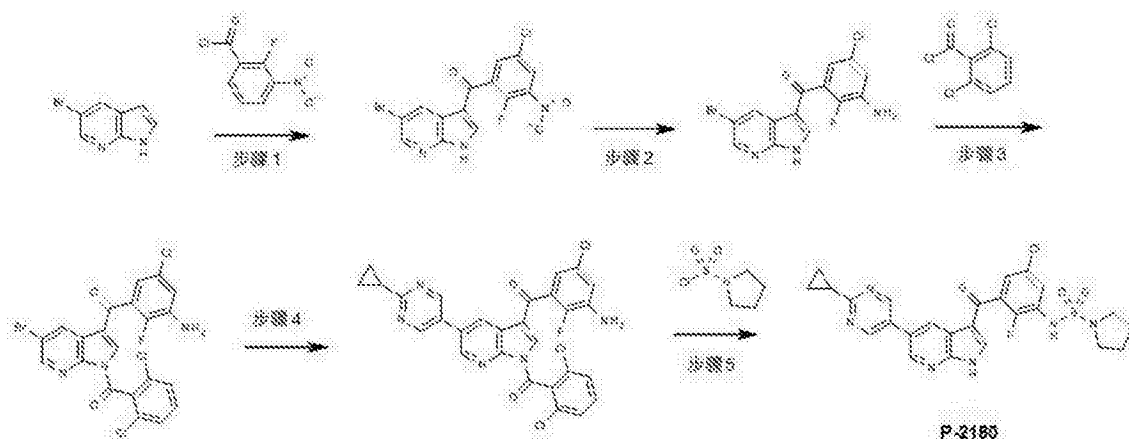
[0715]

化合物编号	名称	MH(+)
P-2123	N-[3-[2-叔丁基-5-(6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	515.1
P-2124	N-[3-[2-叔丁基-5-(8-甲基-9H-嘌呤-6-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	516.3
P-2125	N-[3-[2-叔丁基-5-(9H-嘌呤-6-基)噻唑-4-基]-2-氟代-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	502.2

[0716] 实施例 10: N-(5-氯代-3-(5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺 (P-2180)

[0717] 方案 7。

[0718]



[0719] 步骤 1。(5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(5-氯代-2-氟代-3-硝基苯基)甲酮: 向 5-氯代-2-氟代-3-硝基苯甲酸 (20g, 91mmol), 加入亚硫酰氯 (66.5mL, 911mmol)。在 80℃ 加热反应过夜, 并冷却至室温。在降低的压力下移除挥发物, 然后从甲苯共沸数次, 以给出油状物形式的 2-氟代-3-硝基-苯甲酰氯, 它被直接施用。在室温下搅拌在硝基甲烷 (152mL) 中的 5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (12g, 60.9mmol) 和氯化铝 (48.7g, 365mmol) 1 小时。然后加入在硝基甲烷 (152mL) 中的 2-氟代-3-硝基-苯甲酰氯 (21.74g, 91mmol), 并在 50℃ 加热混合物 3 天。冷却至 0℃ 之后, 用甲醇 (~200mL) 猝熄反

应,形成沉淀。用水(~200mL)稀释混合物,然后过滤。用 MTBE 研磨粗产物,并用额外的 MTBE 洗涤过滤,以给出棕色固体形式的(5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(5-氯代-2-氟代-3-硝基苯基)甲酮。

[0720] 步骤2。(3-氨基-5-氯代-2-氟代苯基)(5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮:通过氯化锡(II)二水合物(48.1g,213mmol)分批处理在乙酸乙酯(761mL)和 THF(761mL)中的(5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(5-氯代-2-氟代-3-硝基苯基)甲酮(24.27g,60.9mmol),同时加热至 60℃并维持在该温度过夜。冷却至室温之后,用半饱和的碳酸氢钠水溶液猝熄反应混合物,并通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。使层分离,在降低的压力下浓缩有机层,以给出褐色固体形式的(3-氨基-5-氯代-2-氟代苯基)(5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(8g,21.70mmol,35.6%产率)。

[0721] 步骤3。(3-(3-氨基-5-氯代-2-氟代苯甲酰基)-5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-二氯代苯基)甲酮:向在 THF(87mL)中的(3-氨基-5-氯代-2-氟代苯基)(5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(8g,21.70mmol),加入 DMAP(0.265g,2.170mmol)、DIPEA(7.56mL,43.4mmol)和 2,6-二氯苯甲酰氯(3.42mL,23.87mmol),并在 25℃搅拌反应过夜。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,在降低的压力下浓缩,将粗产物溶解在 DCM 中,用 0-40%乙酸乙酯/庚烷洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用庚烷研磨,过滤,以给出黄色固体形式的(3-(3-氨基-5-氯代-2-氟代苯甲酰基)-5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-二氯代苯基)甲酮(5.1g,9.42mmol,43.4%产率)。

[0722] 步骤4。(3-(3-氨基-5-氯代-2-氟代苯甲酰基)-5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-二氯代苯基)甲酮:在 90℃加热在二恶烷基(39.4mL)和水(19.70mL)中的(3-(3-氨基-5-氯代-2-氟代苯甲酰基)-5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-di 氯代苯基)甲酮(4g,7.39mmol)、(2-环丙基嘧啶-5-基)硼酸(2.422g,14.77mmol)、粉末状的碳酸钾(3.06g,22.16mmol)和二氯二(三苯基膦)合钨(II)(0.259g,0.369mmol)的混合物 1 小时。冷却之后,用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,在降低的压力下浓缩,以给出粗产物,用 0-100%乙酸乙酯/庚烷洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,以给出黄色固体形式的(3-(3-氨基-5-氯代-2-氟代苯甲酰基)-5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-二氯代苯基)甲酮(4.3g,7.40mmol,100%产率)。

[0723] 步骤5。N-(5-氯代-3-(5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺(P-2180)。向在乙腈(2.460mL)中的(3-(3-氨基-5-氯代-2-氟代苯甲酰基)-5-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)(2,6-二氯代苯基)甲酮(0.250g,0.430mmol),加入 DMAP(5.26mg,0.043mmol)、吡啶(0.174mL,2.152mmol)和吡咯烷-1-磺酰氯(0.292g,1.722mmol),并在 70℃加热反应 2 天。在降低的压力下浓缩反应混合物,然后将它分隔在水和乙酸乙酯之间。在降低的压力下浓缩有机层,以给出粗产物,将粗产物溶解在 MeOH(2.87mL)和二甲基乙酰胺(1.433mL)的混合物中,用氨 7M MeOH(0.307mL,2.150mmol)处理,在 50℃加热过夜。在降低的压力下移除挥发物,将残留物分隔在乙酸乙酯和水/盐水之间。在降低的压力下浓缩有机层,以给出粗产物,将粗产物溶解在 THF(4mL)中,并用 0-100%乙腈/水洗脱,通过反相(55g)柱色谱法纯化粗产物,

通过 DCM/庚烷研磨,并过两次,以给出灰白色固体形式的 N-(5-氯代-3-(5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟代苯基)吡咯烷-1-磺酰胺 (0.050g, 0.092mmol, 21.5%产率)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 540.9$ 。

[0724] 根据在方案 7 中描述的合成程序制备以下化合物。

[0725]

化合物编号	名称	MH(+)
P-2171	N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,5-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	525.3
P-2172	(3R)-N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,5-二氟-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺	543.3
P-2173	5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,5-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	499.3
P-2174	(3R)-N-[5-氯代-3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺	559.2
P-2175	3-[5-氯代-3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯甲酰基]-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	515.2
P-2176	N-[5-氯代-3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]-2,2,5,5-四氘-吡咯烷-1-磺酰胺	545.1
P-2177	N-[5-氯代-3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-苯基]-2,2,3,3,4,4,5,5-八氘-吡咯烷-1-磺酰胺	549

[0726]

P-2178	(3R)-N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-5-(三氟甲基)苯基]-3-氟代-吡咯烷-1-磺酰胺	593.1
P-2179	N-[3-[5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2-氟代-5-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	575.1

[0727] 根据在方案 7 中描述的的程序,使用合适的 7-氮杂吡啶代替 8-溴代-7-氮杂吡啶,制备以下化合物。

[0728]

化合物编号	名称	MH(+)
P-2001	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]丙烷-2-磺酰胺	409.9
P-2002	3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	411.1
P-2003	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	437.1
P-2004	3-[3-(二乙基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	439.1
P-2005	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]环己烷磺酰胺	449.9
P-2006	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]丁烷-2-磺酰胺	423.9
P-2007	4-氯代-3-[3-(二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	415.1
P-2008	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]环丁烷磺酰胺	425.9
P-2009	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]戊烷-2-磺酰胺	437.9

[0729]

P-2010	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]环丁烷磺酰胺	421.9
P-2011	4-氯代-3-[3-(二乙基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	443.1
P-2012	4-氰基-3-[3-(二乙基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	433.9
P-2013	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺酰胺	413.9
P-2014	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]环己烷磺酰胺	453.9
P-2015	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]环戊烷磺酰胺	439.9
P-2016	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺酰胺	427.9
P-2017	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]丙烷-2-磺酰胺	405.1
P-2018	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]环己烷磺酰胺	445.1
P-2019	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	431.9
P-2020	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]丁烷-2-磺酰胺	419.1
P-2021	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]环丁烷磺酰胺	417.5
P-2022	N-[3-(4-氰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吗啉-4-磺酰胺	447.9
P-2023	N-[2,4-二氟-3-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吗啉-4-磺酰胺	453.1

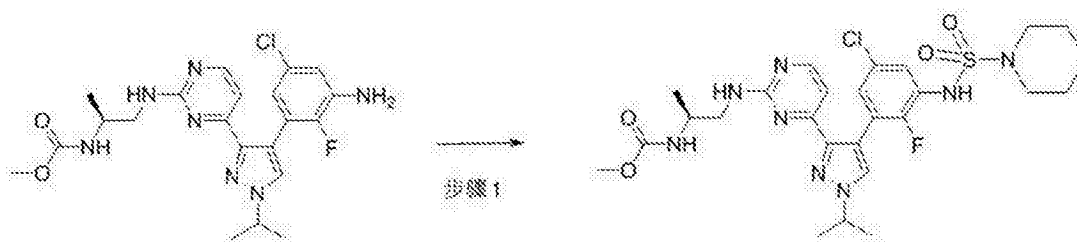
[0730]

P-2024	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吗啉-4-磺酰胺	457.1
P-2025	N-[3-(4-氯代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺	441.1

[0731] 实施例 11:合成 N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-2-氟代-3-(1-哌啶基磺酰基氨基)苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯

[0732] 方案 8。

[0733]



[0734] 步骤 1。根据 PCT 公开号 W0/2011/025927 (其全文出于所有目的通过引用的方式合并入本文中) 制备起始材料。

[0735] 根据在方案 8 中描述的合成程序制备以下化合物。

[0736]

化合物编号	名称	MH(+)
P-2001	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-2-氟代-3-(吡咯烷-1-基磺酰基氨基)苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯	409.9
P-2002	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-2-氟代-3-[(3R)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯	411.1
P-2003	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-2-氟代-3-[(3S)-3-氟代吡咯烷-1-基]磺酰基氨基]苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯	437.1
P-2004	N-[(1S)-2-[[4-[4-[3-(氮杂环丁-1-基磺酰基氨基)-5-氯代-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯	439.1
P-2005	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-[[乙基(甲基)氨磺酰基]氨基]-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯	449.9
P-2006	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(二乙基氨磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯	423.9

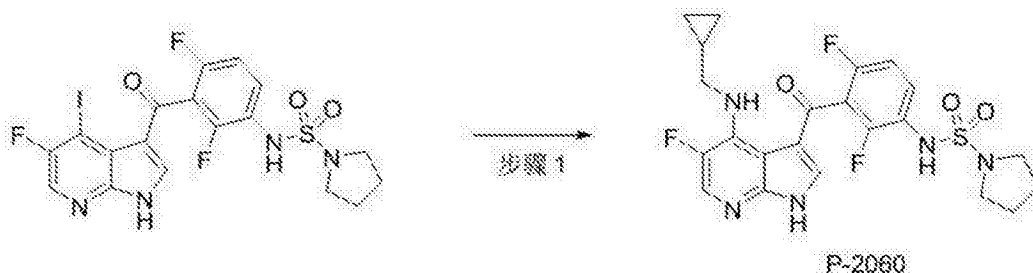
[0737]

P-2007	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(二甲基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯	415.1
P-2008	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(环己基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯	425.9
P-2009	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(环戊基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯	437.9
P-2010	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(环丁基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯	421.9
P-2011	N-[(1S)-2-[[4-[4-[5-氯代-3-(环丙基磺酰基氨基)-2-氟代-苯基]-1-异丙基-吡唑-3-基]嘧啶-2-基]氨基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸甲酯	443.1

[0738] 实施例 12:合成 N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-5-氟代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (P-2060)

[0739] 方案 9。

[0740]



[0741] 步骤 1。N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-5-氟代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺。向在异丙醇 (2ml) 中的 N-[2,4-二氟-3-(5-氟代-4-碘代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)苯基]吡咯烷-1-磺酰胺 (95mg, 0.17mmol), 加入环丙基甲胺 (49.11mg, 0.69mmol)。在 90℃ 搅拌得到的溶液过夜。在真空下浓缩反应混合物, 用 EtOAc/己烷 (0-65% 梯度) 洗脱, 通过硅胶快速色谱法纯化。集中包含所需产物的组分, 通过制备型 HPLC 进一步纯化产物。合并纯的组分, 以提供 6.5mg N-[3-[4-(环丙基甲基氨基)-5-氟代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基]吡咯烷-1-磺酰胺。MS (ESI) $[M+H]^+ = 494.4$ 。

[0742] 可以根据在实施例 1-12 中描述的程序制备式 (I') 或 (I) 的化合物或式 (I) 的任何子通式 (例如式 (Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-1a)、(Ib-1b)、(Ic)、(Ic-1)、(Ic-1a)、(Ic-2)、(Ic-2a)、(Id)、(Id-1)、(Id-1a)、(Id-2)、(Id-2a)、(Ie)、(Ie-1)、(Ie-1a)、(Ie-2)、(Ie-2a)、(If)、(If-1)、(If-2)、(If-3)、(If-4)、(Ig)、(Ig-1)、(Ig-2)、(Ig-3)、(Ig-4)、(Ih)、(Ih-1)、(Ih-2)、(Ih-3)、(Ih-4)、(Ij)、(Ij-1) 或 (Ij-2)) 的化合物、或本文所述的化合物。例如通过在实施例 1 至 12 中所述的程序, 制备在表 1 和 2 中列出的化合物, 例如化合物 P-2001 至 P-2183。¹H NMR 和质谱数据与化合物的结构一致。

[0743] 实施例 13: 化合物特征

[0744] 化合物对任何 Raf 激酶的抑制活性对于它们的疾病治疗活性是重要的,但本文所描述的化合物显示出的有利性质使其还可作为药物。

[0745] 用于生物化学或细胞学试验的试验在本领域中是已知的,如在 PCT 公开 WO 2007/002433 中被描述,因为它涉及这些试验,所以通过引用的形式合并入本文中。例如,生化活性 IC_{50} 值是相对于 BRAF V600E 激酶活性或 p-Erk 激酶活性的抑制来测定的,其中肽底物的磷酸化的抑制按化合物浓度的变化来测定。要测试的化合物溶解于二甲基亚砜中,浓度为 0.1mM。在 96 孔板中,将 15 μ L 连续稀释于 30 μ L 的二甲基亚砜中 7 次,形成总共 8 个稀释点,并且对每个稀释点,将 1 μ L 加入至分析板的孔中。制备平板,使得 384 孔板中的每个孔含有在 10 μ L 体积中的 1 μ L 化合物,该体积具有 0.1 纳克 Raf 酶(即 BRAF、c-Raf-1 或 BRAF V600E 的任一个,来自 Upstate Biotechnology 公司或通过本领域技术人员已知的方法制备)、50mM HEPES、pH 7.0、50mM NaCl、2mM $MgCl_2$ 、1mM $MnCl_2$ 、0.01% Tween-20、1mM DTT、以及作为底物的 100nM 生物素-MEK1。通过加入 10 μ L 的 200 μ M ATP(即最终 100 μ M ATP)开始翻译。在室温下培育激酶反应 45 分钟之后,加入 5 μ L/孔的停止溶液(25mM Hepes pH 7.5、100mM EDTA、0.01% BSA,具有供体珠(链亲和素涂布的珠,Perkin Elmer 公司)、受体珠(蛋白 A 涂布的,Perkin Elmer 公司)以及抗磷酸化 MEK1/2 抗体(CellSignal 公司),每个的终浓度为 10 μ g/mL)。在室温下培育平板 3 小时,并在 Envision reader(Perkin Elmer)上读数。MEK1 的磷酸化形成抗磷酸化 MEK1/2 抗体的结合以及供体珠和受体珠的关联,使得信号与激酶活性相关。信号与化合物浓度的关系被用来确定 IC_{50} 。

[0746] 在多种细胞学试验中评估化合物。例如具有 BRAF V600E 突变(A375 黑色素瘤、SKMEL3 黑色素瘤和 COLO205 结肠腺癌)的人类细胞系、以及具有野生型 BRAF(SW620 结肠腺癌)、或具有 Ras 突变(SKME2 黑色素瘤和 IPC298 黑色素瘤)的致瘤性细胞系。可以使用相似的试验来评估具有 Ras 突变的其他致瘤性细胞系,其包括但不限于 M202、M207、M243、M244、M296、S117、HCT116、HCT15、DLD1、MiaPaCa、A549、NCI-H23、NCI-H460、HOP62、MDA-MB231、Hs-578T、HL60、MOLT-4 和 CCRF-CEM。

[0747] 在第 1 天,对细胞进行计数,然后将其以 1000rpm 的速度在锥形管中离心 5 分钟。移除上清液,并将细胞如下重悬:

[0748] SW620(ATCC 目录 #CCL-27):重悬于 Leibovitz's L-15 培养基、2mM L-谷氨酰胺、10%胎牛血清中,6X 10⁴个细胞/mL。

[0749] A375(ATCC 目录 #CRL-1619):重悬于 Dulbecco 氏改进的 Eagle 培养基、4mM L-谷氨酰胺、4.5g/L D-葡萄糖、10%胎牛血清中,6X 10⁴个细胞/mL。

[0750] COLO205(ATCC 目录 #CCL-222):重悬于 RPMI 1640、2mM L-谷氨酰胺、1.5g/L 碳酸氢钠、4.5g/L D-葡萄糖、10mM HEPES、1.0mM 丙酮酸钠、10%胎牛血清中,6X 10⁴个细胞/mL。

[0751] SKMEL2(ATCC 目录 #HTB-68):重悬于最低 Eagle 基本培养基、2mM L-谷氨酰胺、1.5g/L 碳酸氢钠、0.1mM 非必需氨基酸、1.0mM 丙酮酸钠、10%胎牛血清中,6X 10⁴个细胞/mL。

[0752] SKMEL3(ATCC 目录 #HTB-69):重悬于 McCoy's 5A 培养基、1.5mM L-谷氨酰胺、15%胎牛血清中,6X 10⁴个细胞/mL。

[0753] IPC298(DSMZ 目录 #ACC 251):重悬于 RPMI 1640、2mM L-谷氨酰胺、10%胎牛血清中,6X 10⁴个细胞/mL。

[0754] 将细胞铺板,96 孔盘 (Corning 3610) 的每个孔中加入 50 μL ,并在 5% CO_2 中在 37°C 培育过夜,将细胞铺板至如下的细胞终浓度:

[0755] SW620 :每个孔 5,000 个细胞。

[0756] A375 :每个孔 2,000 个细胞。

[0757] COL0205 :每个孔 2,000 个细胞。

[0758] SKMEL2 :每个孔 2,000 个细胞。

[0759] SKMEL3 :每个孔 3,000 个细胞。

[0760] IPC298 :每个孔 2,000 个细胞。

[0761] 在第 2 天,将最大浓度为 5mM 的化合物 1 : 3 (例如 10 μL 用 30 μL 二甲基亚砜) 连续稀释,形成总共 8 个滴定点,DMSO 作为对照。将 1 μL 等份的每个滴定点和对照加入至 249 μL 生长培养基,并将 50 μL 加入至含有细胞的孔,提供处于最大浓度点的 10 μM 化合物。在 5% CO_2 中在 37°C 培育细胞 3 天。

[0762] 在第 5 天,使 ATPlite 一步发光检测系统 (Perkin Elmer#6016739) 与细胞培养物一起到达室温。对于 ATPlite,向每个孔加入 25 μL ,摇动 2 分钟,在室温下培育细胞 10 分钟,然后在 Safire 阅读器上读取发光。测得的发光直接与细胞数量相关,使得作为化合物浓度的函数的读数被用来确定 IC_{50} 值。

[0763] B9 是从皮肤癌变的 DMBA/TPA 诱导的小鼠模型分离的表达激活的 HRAS 的鳞状细胞癌细胞系 (Stoler, et al. The Journal of Cell Biology, 1993, 122 (5), 1103-17)。IPC-298 是表达激活的 NRAS 的人类黑色素瘤细胞系 (Aubert, et al. International Journal of Cancer, 1993, 54 (5), 784-92)。为了确定化合物是否诱导磷酸化的 ERK 和 MEK,将细胞铺在 96 孔盘中,并在 37°C 用化合物的 8 个滴定点处理一小时。然后移除介质,用含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的裂解液培育细胞。使用 AlphaScreen™ 技术检测在得到的裂解液中的磷酸化的 ERK 和 MEK。为了检测磷酸化的 ERK,用链亲和素涂布的供体珠、抗小鼠 IgG 受体珠、生物素化的抗 ERK1/2 兔抗体、以及当在 Thr202 和 Tyr204 上被磷酸化时仅识别 ERK1/2 的小鼠抗体,培育细胞裂解液。生物素化的 ERK1/2 抗体将结合至链亲和素涂布的供体珠和 ERK1/2 (无论其磷酸化状态),而磷酸化 ERK1/2 抗体将结合至受体珠和在 Thr202/Tyr204 被磷酸化的 ERK1/2。通过 680nm 的激光的珠的激发产生单线态氧,它被快速地猝熄,除非在附近有珠。当 ERK 被磷酸化时,两种抗体都可以结合至相同的蛋白,使供体珠和受体珠靠近,产生可以在 580nm 测量的信号。使用相似的方法检测 MEK 磷酸化,不同的地方是,使用针对总的 MEK1/2 和在 Ser217 和 Ser221 被磷酸化的 MEK1/2 的抗体。

[0764] 对在表 1 和 2 中的化合物的试验数据已经被公开在 PCT 专利公开号 WO 2012/109075 中,该文献出于所有目的其全文以引用的方式合并入本文中。

[0765] 下表提供的数据显示了本文所述的示例性化合物的 BRAF V600E 生化抑制活性、B9 和 IPC-298_P-ERK 细胞激活活性、A375_P-ERK 细胞生长抑制活性。在下表中,在 BRAF 突变试验中的抑制活性提供如下:+++ = $0.0001 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$; ++ = $1 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$; + = $10 \mu\text{M} < \text{IC}_{50}$ 。

[0766]

化合物编号	生化活性 (IC ₅₀ μM)	细胞活性 (EC ₅₀ μM)		细胞活性 (IC ₅₀ μM)
	V600E	IPC-298_P-ERK	B9_pERK	A375
P-2001	+++	>10	>10	+
P-2002	+++	>10	>10	+++
P-2003	+++	>10	>10	+++
P-2004	++	>10	>10	+
P-2005	+++	>10	>10	++
P-2006	+++	>10	>10	+++
P-2007	+++	>10	>10	+++
P-2008	+++	>10	>10	+++
P-2009	+++	>10	>10	++
P-2010	+++	>10	>10	++
P-2011	+++	>10	>10	++
P-2012	+++	>10	>10	++
P-2013	+++			+++
P-2014	+++	>10	>10	+++
P-2015	+++	>10	>10	+
P-2016	+++	>10	>10	+++
P-2017	+++	>10	>10	+++
P-2018	+++	>10	>10	+
P-2019	+++	>10	>10	+++
P-2020	+++	>10	>10	+++
P-2021	+++	>10	>10	+
P-2022	+++	>10	>10	+++

[0767]

P-2023	+++	>10	>10	++
P-2024	+++	>10	>10	+++
P-2025	+++	>10	>10	+++
P-2026	++	>10	>10	+
P-2027	+++	>10	>10	+++
P-2028	+++	>10	>10	+
P-2029	+++	>10	>10	+++
P-2030	++	>10	>10	++
P-2031	++	>10	>10	+
P-2032	+++	>10	>10	+++
P-2033	+++	>10	>10	+
P-2034	+++	>10	>10	++
P-2035	+++	>10	>10	++
P-2036	++	>10	>10	++
P-2037	+++	>10	>10	+++
P-2038	+++	>10	>10	+++
P-2039	+++	>10	>10	+++
P-2040	+++	>10	>10	+++
P-2042	+++	>10	>10	+++
P-2043	++	>10	>10	++
P-2044	+++	>10	>10	+++
P-2045	+++	>10	>10	+++
P-2047	+++			+++
P-2048	+++	>10		+++
P-2049	+++	>10	>10	+++
P-2051	+++			+++
P-2052	+++	>10	>10	+++
P-2054	+++	>10	>10	+++
P-2056	+++	>10	>10	+++
P-2057	+++	>10	>10	+++
P-2058	+++	>10	>10	+++
P-2061	+++	>10	>10	+++
P-2062	+++	>10	>10	+++
P-2063	+++	>10	>10	+++
P-2064	+++	>10	>10	+++
P-2065	+++	>10	>10	+++
P-2066	+++	>10	>10	+++
P-2067	+++	>10	>10	+++
P-2068	+++	>10	>10	+++
P-2069	+++	>10	>10	+++
P-2070	+++	>10	>10	+++
P-2071	+++	>10	>10	+++
P-2072	+++	>10	>10	+++
P-2073	+++	>10	>10	+++
P-2074	+++	>10	>10	+++
P-2075	+++	>10	>10	+++

[0768]

P-2076	+++	>10	>10	+++
P-2077	+++	>10		+++
P-2078	+++	>10	>10	+++
P-2079	+++	>10	>10	+++
P-2080	+++	>10	>10	+++
P-2081	+++	>10	>10	+++
P-2082	+++	>10	>10	+++
P-2083	+++	>10	>10	+++
P-2084	+++	>10	>10	+++
P-2085	++	>10	>10	+++
P-2086	+++	>10	>10	+++
P-2087	+++	>10	>10	++
P-2088	+++	>10	>10	+++
P-2089	+++	> 1	> 1	+++
P-2090	+++	>10	>10	+++
P-2091	+++	>10	>10	+++
P-2092	+++	>10	>10	+++
P-2093	+++	> 1	> 1	+++
P-2094	+++	>10	>10	+++
P-2095		>10	>10	+++
P-2096	+++	>10	>10	+
P-2097	++	>10	>10	+
P-2098	+++	>10	>10	+++
P-2099	+++	>10	>10	+++
P-2100	+++	>10	>10	+++
P-2101	+++	>10	>10	+++
P-2102	+++	>10	>10	++
P-2103	+++	>10	>10	+++
P-2104	+++	>10	>10	+++
P-2105	+++	>10	>10	+++
P-2106	+++	>10	>10	+++
P-2107	+++	>10	>10	++
P-2108	+++	>10	>10	+++
P-2109	+++	>10	>10	++
P-2110	+++	>10	>10	+++
P-2111	+++	>10	>10	+++
P-2112	+++	>10		+++
P-2113	+++	>10	>10	+++
P-2115	+++	>10	>10	+++
P-2116	+++	>10	>10	+++
P-2117	+++	>10	>10	+++
P-2118	+++	>10	>10	+++
P-2119	+++	>10	>10	+++
P-2120	+++	>10	>10	++
P-2121	+++	>10	>10	+++
P-2122	+++	>10	>10	+++

[0769]

P-2123	+++	>10	>10	+++
P-2124	+++	>1	>10	+++
P-2125	+++	>1	>10	+++
P-2126	+++		>10	+++
P-2127	+++	>10	>10	+
P-2129	+++	+++	+++	+++
P-2130	+++	+++	+++	+++
P-2138	+++		>10	+++
P-2152	+++	+++		+++
P-2153	+++	+++	+++	+++
P-2160	+++	+++		+++
P-2161	+++	>10	+++	+++
P-2163	++	>10	>10	++
P-2164	+++	>10		+++
P-2165	+++	>10	>10	+++
P-2166	+++	>10	+++	+++
P-2169	+++	+++	+++	+++
P-2170	+++	+++	+++	+++
P-2171	+++	>1	>10	+++
P-2172	+++	>10	>1	+++
P-2173	+++	>1	>10	+++
P-2174	+++	>10	>10	+++
P-2175	+++	>10		+++
P-2176	+++	>10	>10	+++
P-2177	+++	>10	>10	+++
P-2178	+++	>10	>10	++
P-2179	++	>10	>10	+
P-2180	+++	>10	>10	++++
P-2181	+++	+++	>10	+++
P-2182	+++	>10	>10	
P-2183	+++	>10	>10	

[0770] 生化试验和激酶组选择性概况。

[0771] 如本文所述,化合物 A 是式 (I) 的化合物。例如化合物 A 是在表 1 和 2 中列出的化合物。

[0772] 如前所述地通过检测生物素化的底物肽的磷酸化,测定体外 RAF 激酶活性 (Tsai, J. et al. Proc Natl Acad Sci USA 105, 3041-3046 (2008))。式 (I) 的化合物 (例如化合物 A) 也一式两份地在 $1\ \mu\text{M}$ 的浓度下针对一组 287 个激酶进行测试。抑制超过 50% 的激酶随后进行 IC_{50} 测定。这 287 个激酶代表激酶组进化树的所有主要分支。在 Invitrogen (Life Technologies, WI, USA) SelectScreen™ 分析服务、DiscoverX (CA, USA) KINOMEScan™ 服务和 Reaction Biology Corporation (PA, USA) 激酶 HotSpot™ 服务下作为互补组的合同之下,进行 287 个激酶的抑制筛选。

[0773] 细胞培养、pERK 试验、生长抑制试验和光毒性试验

[0774] B9 细胞系受赠自 Allan Balmain (University of California, San Francisco, CA, USA)。SK-MEL-239 和 KS-MEL-239 细胞系由 Neal Rosen (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA) 提供。所有其它细胞系由 ATCC 购得。

[0775] Phospho-ERK AlphaScreen® 试验。为了确定化合物处理对于 ERK1/2 的磷酸化的效果,将细胞铺在 96 孔盘中,并在裂解之前在 37℃ 通过 8 个滴定点的化合物处理一小时。为了检测 pERK,用链亲和素涂布的 AlphaScreen® 供体珠、抗小鼠 IgG AlphaScreen® 受体珠、生物素化的抗 ERK1/2 兔抗体、以及当在 Thr202 和 Tyr204 上被磷酸化时仅识别 ERK1/2 的小鼠抗体,培育细胞裂解液。生物素化的 ERK1/2 抗体结合至链亲和素涂布的 AlphaScreen® 供体珠和 ERK1/2 (无论其磷酸化状态),而磷酸化 ERK1/2 抗体结合至受体珠和在 Thr202/Tyr204 被磷酸化的 ERK1/2。在 Thr202/Tyr204 的 ERK1/2 磷酸化的增加使得 AlphaScreen® 供体珠和受体珠靠近,产生可以在 EnVision 阅读器 (Perkin Elmer) 上量化的信号。

[0776] Phospho-ERK 免疫印迹分析。通过标准技术进行 Western 印迹,并在 Odyssey Infrared Scanner (Li-COR Biosciences) 上分析。使用了一下抗体 :pERK1/2(T202/Y204) 和 ERK1/2 (细胞信号)。

[0777] 生长抑制试验。以每个孔 3000 个细胞的密度,将细胞铺在 96 孔板中,并粘附过夜。将化合物溶解在 DMSO 中,稀释 3 倍,从而制造 8 个滴定点,并加入至细胞中。72 小时培育之后,使用 CellTiter-Glo® (Promega) 检查细胞活力。显示的数据代表至少三个独立实验的平均值。

[0778] 锚定非依赖生长试验。将 2.5×10^4 个 B9 细胞铺在六孔板中的每个孔中,其中底层具有 1% 和顶层具有 0.4% 的低熔点琼脂 (Sigma A4018, Dallas, TX),它包含具有 10% FBS 的 RPMI1640 培养基。对于 RAF 抑制剂研究,用维罗非尼、在所示浓度的化合物 P-1000 或化合物 A 或二甲基亚砷 (DMSO) 处理在软琼脂中生长的 B9 细胞 3 周。对于 EGFR 配体研究,用在所示浓度的 AREG (R&D systems 989-AR, Minneapolis, MN)、TGF α (R&D systems 239-A, Minneapolis, MN) 或 HB-EGF (R&D systems 259-HE, Minneapolis, MN) 处理在软琼脂中生长的 B9 细胞 3 周。对于维罗非尼和厄洛替尼组合研究,用在所示浓度的维罗非尼、厄洛替尼或这两个化合物的组合或 DMSO 处理在软琼脂中生长的 B9 细胞 3 周。使用 AxioVision Rel 4.8 软件 (Carl Zeiss, Wake Forest, NC) 对 $\geq 100 \mu\text{m}$ 的锚定非依赖的群落进行打分。

[0779] 用在所示浓度的 AREG、TGF α 或 HBEGF 处理在软琼脂中生长的 B9 细胞 3 周。对 $\geq 100 \mu\text{m}$ 的锚定非依赖的群落进行打分。用在所示浓度的维罗非尼或维罗非尼和厄洛替尼的组合处理在软琼脂中生长的 B9 细胞 3 周。对 $\geq 100 \mu\text{m}$ 的锚定非依赖的群落进行打分。

[0780] 光毒性试验。根据 Organization for Economic Co-operation and Development test guidelines No. 432 (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals/Test No. 432 :In Vitro 3T3NRU 光毒性 Test, 2004), 进行少许修改,开发 NIH 3T3 光毒性试验。用八个不同浓度的测试化合物预培育两个胶原涂布的 96 孔板 1 小时,其中在 10% 小牛血清的 DMEM 中每个孔具有 10^4 个 NIH 3T3 细胞。此后,将两个平板 (+UV) 中的一个通过盖体暴露至非细胞毒性 UVA 照射剂量 ($1.7\text{mW}/\text{cm}^2 = 5\text{J}/\text{cm}^2$) 50 分钟,而另一个平板被保持在黑暗中。在该测试中的细胞毒性被表达为在通过测试化合物和照射处理之后 24 小时测量的活体染料中性红 (NR) 的摄取的浓度依赖性下降。为了预测光毒性潜力,在 IC_{50} 水平 (即与未处理的对照相比使细胞活力下降至 50% 的浓度) 下,比较在存在和不存在照射的情况下得到的浓度响应。

[0781] 微阵列基因表达分析

[0782] 将 B9 细胞铺在 DMSO 对照或 $1\ \mu\text{M}$ 的维罗非尼或化合物 A 中,并培育 16 小时。收获细胞,分离总的 RNA(RNeasy Mini Kit, Qiagen),按照制造商的说明使用 Affymetrix Mouse420_2 芯片 (Santa Clara, CA) 测量基因表达。通过要求在被处理的样品和载体对照样品之间的比率大于 1.9(上调)或小于 0.54(下调),识别维罗非尼响应基因。

[0783] Western 印迹 (EGFR 配体试验)

[0784] 将 2×10^4 个 B9 细胞铺在 96 孔板的每个孔中,并用 DMSO 对照或在所示浓度的化合物处理 48 小时。收集细胞上清液,并使用 1x 细胞裂解缓冲液 (CST 9803, Beverly, MA) 裂解细胞。通过按照制造商的说明使用 ELISA Development 试剂盒 (R&D systems DY989, DY239 and 259-HE-050, Minneapolis, MN),确定在细胞上清液或细胞裂解液中的 AREG、TGF α 和 HB-EGF 的量。

[0785] RAF 二聚化试验

[0786] 免疫沉淀 -Western 印迹试验。将细胞铺在 15 厘米盘上,并在 37°C 粘附过夜。在 37°C 用化合物或 DMSO 处理细胞一小时,然后在含有蛋白酶和磷酸抑制剂的 RIPA 缓冲液中裂解。通过离心使裂解液澄清,在 4°C 用 BRAF (Santa Cruz) 或 CRAF (BD Biosciences) 的抗体对相同的量进行免疫沉淀。通过 SDS-PAGE 分离免疫沉淀的复合物,并将其转移至 PVDF。通过所示的 BRAF 和 CRAF 抗体进行 Western 印迹,在 LI-COR Odyssey 成像系统上进行可视化。

[0787] 使用重组激酶结构域的 AlphaScreen 试验。通过先前描述 (Ref) 的杆状病毒表达系统,在 Sf9 昆虫细胞中表达具有 N 末端 GST 标签和 C 末端 His 标签 (GST-BRAF-His, 残基 432-727) 的重组人类 Braf 蛋白、具有 N 末端 His 标签 (His-RAF1, 残基 325-648) 的重组人类 RAF1 蛋白或具有 GST 标签和 C 末端 His 标签 (GST-RAF1-His, residues 325-648) 的重组人类 RAF1 蛋白。在体外使 His-RAF1 蛋白生物素化。使用 Alpha 技术定量地测量 BRAF-RAF1 和 RAF1-RAF1 相互作用。

[0788] 肿瘤异种移植研究

[0789] 所有动物研究都是根据 Institute for Laboratory Animal Research Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and the USDA Animal Welfare Act 进行的。相同的剂型被用于 COL0205 和 B9 异种移植研究。将测试化合物的粉末溶解在纯的 N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 中。稀释液由 PEG400 : TPGS : 泊洛沙姆 407 : 水 (40 : 5 : 5 : 50) 组成。在灌胃给药之前,用稀释液充分混合新鲜的 NMP 化合物溶液 (或用于载体的 NMP),从而形成均匀的悬浮液。剂量大小是 $5\ \mu\text{g}$ 。在功效研究的最后一日,在最后的剂量之后,在 0、2、4 和 8 小时收集血液样品,2 个动物 / 时间点,以用于 PK 分析。

[0790] 在 37°C ,在 Dulbecco 氏改进的 Eagle 培养基中培养 COL0205 肿瘤细胞,该培养基补充有 10% FBS、牛胰岛素、100U/ml 青霉素和 100g/ml 链霉素。重量约为 18-22g 的 6-8 周龄的雌性 BALB/C 裸鼠在右侧皮下接种有混合有基质胶 (50 : 50) 的在 0.1ml 的 PBS 中的 COL0205 肿瘤细胞 (5×10^6),以用于肿瘤发展。当平均肿瘤尺寸达到接近 100mm^3 时,开始进行处理,其中每个处理组中的八只小鼠被随机化,从而平衡平均重量和肿瘤尺寸。此后每周两次测量肿瘤尺寸,

[0791] 在 DMEM 10% FBS 1% 青霉素 / 链霉素中扩展 B9 细胞。在胰蛋白酶化之后,用 20ml RPMI 洗涤细胞三次,然后重悬最终的离心液,计数,调整体积至 5×10^7 个细胞 / mL 的终浓

度。通过在 6-7 周龄雌性 BALB/C 裸鼠中皮下注射 5×10^6 个细胞,开始 B9 异种移植。用标准的啮齿动物膳食喂食动物,并随意供应水。每周三次用电子微卡尺进行肿瘤测量。在这些时间点还记录体重。当肿瘤的平均尺寸到达 $50-70\text{mm}^3$ 时,开始化合物给药。将动物均匀分布在处理组 ($n = 10$) 内,从而平衡平均肿瘤尺寸。第 1-14 日每日两次并在第 15-28 日每日一次对动物口服载体、维罗非尼 50mg/kg 或化合物 A 50mg/kg 。在 $200\ \mu\text{l}$ 丙酮中 $2\ \mu\text{g}$ 的剂量下,在 3 和 4 周期间每周两次对所有小鼠的皮肤进行 TPA。

[0792] 结晶和结构测定

[0793] 如前所述地进行 BRAF 和 BRAF^{V600E} 的表达和纯化 (Tsai, J. et al. Proc Natl Acad Sci USA 105,3041-3046 (2008))。通过将蛋白溶液和 1mM 的化合物和相同量的贮液囊 (reservoir) 混合,制备结晶滴,并在 4°C 通过蒸汽扩散 (坐滴) 培育结晶滴。被用来获得化合物 A、达拉非尼和化合物 P-0352 与 BRAF^{V600E} 的共结晶的母液包含 pH 6.0 的 0.1M BisTris、 12.5% 2,5- 己二醇、 12% PEG3350。用液氮快速冷冻所有共结晶,但是在快速冷冻之前,将 BRAF^{V600E} 共结晶浸泡在含有母液加上 20% 甘油的溶液中。在 Advanced Light Source (Lawrence Berkeley Laboratory, CA, USA) 的光束线 8.3.1 和在 Stanford Synchrotron Radiation Lightsource (Stanford University, CA USA) 的光束线 9.1 收集 X 射线衍射数据。使用 MOSFLM (Powell, H. R. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 55,1690-1695 (1999)) 和 CCP4 封包中的 SCALA (Winn, M. D. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 67,235-242 (2011)) 处理和调整数据。使用通过程序 MOLREP (Vagin, A. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 66,22-25 (2010)) 的分子置换,解析所有共结构。使用的起始模型分别是结合有抑制剂的 BRAF^{V600E} 和 BRAF^{WT} (Protein Data Bank accession codes 4FK3, 1UWJ)。在通过 PHENIX (Adams, P. D. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 66,213-221 (2010)) 和 REFMAC (Murshudov, G. N. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 53,240-255 (1997)) 的数次手动重建和精修之后,得到最终的模型。晶体衍射统计的概述被包含在表 5 中。

[0794] 表 3。化合物 A 的激酶抑制活性对比一组激酶^a (在 $1\ \mu\text{M}$ 的单态浓度的抑制% 和 IC_{50})

[0795]

宗族	家族	激酶	抑制%	IC ₅₀ (μM)
TK	SRC/其他	PTK6_(Brk)	98.5	0.061
TK	SRC/其他	SRMS_(Srm)	98.5	<0.039
TKL	RIPK-LRRK	RIPK2	96.4	0.023
TK	SRC/Fyn	FGR	94	<0.039
TKL	RIPK-LRRK	RIKP3	86	ND
TK	SRC/Fyn	YES1	83	0.0495
TKL	RAF	BRAF	83	0.14
TKL	MLK-ZAK	ZAK	81	0.062
TK	SRC/Lyn	LCK	80.5	0.036
TKL	RAF	RAF1_(CRAF)	80	0.091
TK	SRC/Fyn	SRC_N1	78.5	0.052
STE	MAP4K/GCK- MST	MAP4K5_(KHS1)	69.5	0.41
TK	SRC/Lyn	BLK	68	0.32
TK	CSK	CSK	67	0.14
TKL	LIMK-TESK	LIMK1	65	0.24
TK	SRC/Lyn	LYN_B	64.5	0.16
TK	EGFR/ACK	ACK1	64	0.26
TK	SRC/Lyn	LYN_A	64	0.12
非典型的	PI3K	PIK3CD/PIK3R1_(p110d/p85a)	60.5	0.34
非典型的	PI4K	PI4KB_(PI4K_beta)	60	1.1
TK	SRC/Fyn	FYN	57.5	0.18
TKL	TGFBR	TGFBR1_(ALK5)	57.5	0.36
TKL	RIPK-LRRK	RIPK5	57	ND
非典型的	PI3K	PIK3C2A_(PI3KC2a)	53.5	0.41
非典型的	PI3K	PIK3C2B_(PI3KC2b)	52.5	0.59

[0796] ^a受化合物 A 影响最小的激酶列表被包含在下文中。

[0797] 在 1 μM 化合物 A 下具有 < 50% 抑制的激酶

[0798] SRC, FRK_(PTK5), WNK2, ACVR2B, HCK, MAP3K8_(COT), LIMK2, PDGFRA, AMPK_A2/B1/G1, CLK4, PRKCN_(PKD3), CHEK1_(CHK1), ACVR1_(ALK2)

[0799] 在 1 μM 化合物 A 下具有 < 20% 抑制的激酶

[0800] MET, BMPR1A_(ALK3), CAMK2A_(CaMKII_alpha), MAP4K2_(GCK), DNA-PK, ABL2_(Arg), KDR-(VEGFR2), CDK8/ 周期素 C, GSK3A, EPHA5, RIPK4, PRKCB1-(PKC_beta_I), PRKCA_(PKC_alpha), MARK2, PRKCQ_(PKC_theta), PIK3CA/PIK3R1_(p110a/p85a), CLK2, ABL1, EPHB2, RET, SPHK2, EPHA8, FES_(FPS), PKN1_(PRK1), CDC42_BPB_(MRCKB), SNF1LK2, NEK1, PAK7-(KIAA1264), BMX, MARK1_(MARK), NUA1_(ARK5), CLK3, MAPK9_(JNK2), AURKB_

(Aurora_B), MATK_(HYL), ERBB4_(HER4), EPHA1, PRKG1, CSNK1G2_(CK1_gamma_2), HIPK4, AXL, FLT3, TEK_(Tie2), BRSK1_(SAD1), STK16, PAK3, MUSK, PHKG1, MYLK2_(skMLCK), MAPKAPK3, CDK9/ 周期素 T1, SLK, TAOK2_(TAO1), IGF1R, SGK_(SGK1), PRKCB2_(PKC_beta_II), CDK7/ 周期素 H/MNAT1, MAPK8_(JNK1), MAPK12_(p38_gamma), MAPK13_(p38_delta), PLK1, TTK, STK4_(MST1), IRAK1, RIPK1

[0801] 在 $1\mu\text{M}$ 化合物 A 下具有 $< 20\%$ 抑制的激酶

[0802] GRK4, PRKCI_(PKC_iota), CAMK2B_(CaMKII_beta), CAMK2D_(CaMKII_delta), DYRK3, MAP2K2_(MEK2), PAK1, EPHB1, INSR_(IRR), NTRK3_(TRKC), PDGFRB_(PDGFR_beta), AKT2_(PKBb), SGKL_(SGK3), CAMK4_(CaMKIV), GSK3B, MERTK_(cMER), FGFR1, CAMK1D_(CaMKI_delta), PRKD1_(PKC_mu), CDK2/ 周期素 A, SRPK1, MAPK11_(p38_beta), NEK2, NEK4, FER, FLT4_(VEGFR3), IRAK4, AKT3_(PKBg), SGK2, ADRBK1_(GRK2), RPS6KA3_(RSK2), PRKD2_(PKD2), SRPK2, STK23_(MSSK1), DYRK1A, AURKC_(Aurora_C), PIM1, MINK1, ERBB2_(HER2), PTK2_(FAK), CSF1R_(FMS), DMPK, CSNK2A1_(CK2_alpha_1), CSNK2A2_(CK2_alpha_2), PTK2B_(PYK2), FGFR2, FLT1_(VEGFR1), PRKG2_(PKG2), PRKCD_(PKC_delta), PRKCG_(PKC_gamma), RPS6KA5_(MSK1), CDK1/ 周期素 B, HIPK2, AURKA_(Aurora_A), TBK1, NEK6, MAP2K1_(MEK1), MAP3K2_(MEKK2), ITK, EPHA7, LTK_(TYK1), INSR, NTRK2_(TRKB), KIT, PRKCH_(PKC_eta), STK25_(YSK1), MAP4K4_(HGK), EPHA3, ROS1, MAP3K10_(MLK2), RPS6KA4_(MSK2), EE2F2K, CHEK2_(CHK2), DAPK3_(ZIPK), MAPK1_(ERK2), NEK9, MAP3K7_(TAK1-TAB1), BTK, JAK2_JH1_JH2, FGFR3, MELK, PRKCZ_(PKC_zeta), RPS6KA2_(RSK3), CSNK1A1_(CK1_alpha_1), MAPK14_(p38_alpha), TXK, EPHB3, JAK1, FGFR4, AKT1_(PKBa), AMPK_A1/B1/G1, CSNK1G1_(CK1_gamma_1), CDK9/ 周期素 K, PAK2_(PAK65), EPHB4, DDR1, MST1R_(RON), MAPK3_(ERK1), PIK3C3_(hVPS34), CSNK1E_(CK1_epsilon), DYRK1B, MST4, LRRK2, RPS6KA1_(RSK1), MARK3, CLK1, HIPK3_(YAK1), PRKX, PHKG2, MKNK2_(MNK2), STK33, CDK5_p35, CHUK_(IKKa), EPHA2, EPHA4, GRK7, ROCK2, DCAMKL2_(DCK2), MKNK1_(MNK1), NEK7, PLK2, MAP2K3_(MEK3), TYRO3_(RSE), JAK2, JAK3, PRKCE_(PKC_epsilon), RPS6KA6_(RSK4), PIK3CG_(p110g), MAPKAPK5_(PRAK), CDK5_p25, MAPK10_(JNK3), CAMKK1, IKKBE_(IKK_epsilon), PASK, SYK, MAPKAPK2, GSG2_(Haspin), PAK4, MAP3K9_(MLK1), RPS6KB1_(p70S6K), STK17A_(DRAK1), PAK6, TEC, ZAP70, ADRBK2_(GRK3), PRKACA_(PKA), DAPK1, MLCK_(MLCK2), MYLK_(MLCK), CSNK1D_(CK1_delta), HIPK1_(Myak), MAP3K3_(MEKK3), MAP3K14_(NIK), TAOK3_(JIK), EGFR_(ErbB1), DDR2, MAP3K11_(MLK3), ROCK1, FRAP1_(mTOR), MARK4, STK22B_(TSSK2), STK22D_(TSSK1), CSNK1G3_(CK1_gamma_3), PDK1, DYRK4, CAMKK2, CDC42_BPA_(MRCKA), NLK, PLK3, WEE1, STK3_(MST2), MAP3K5_(ASK1), IKKKB_(IKK_beta), PI4KA_(PI4K_alpha), PIM2, TYK2, GRK6, STK24_(MST3), GRK5, MAP2K6_(MKK6), NTRK1_(TRKA), SPHK1, ACVR1B_(ALK4), CAMK1

[0803] 表 4. 对维罗非尼和 / 或化合物 A 处理做出响应的 Affymetrix 小鼠基因探针

[0804]

探针组 ID	维罗非尼		化合物 A		基因符号	基因名称
	Repl.	Repl.	Repl.	Repl.		
	1	2	1	2		
1426181_a_at	5.52	4.76	1.35	1.11	Il24	白细胞介素 24
1416325_at	5.15	4.39	1.05	1.27	Crisp1	富含半胱氨酸的分泌蛋白 1
1449367_at	4.45	4.68	1.35	0.99	Trex2	三素修复核酸外切酶 2
1450241_a_at	4.78	4.27	1.44	1.44	Evi2a	亲嗜性病毒整合位点 2a
1450791_at	4.55	4.39	1.30	1.31	Nppb	利钠肽前体类型 B
1417065_at	4.13	4.50	1.82	1.33	Egr1	早期生长反应 1
1424090_at	4.08	4.46	1.22	1.35	Sdcbp2	聚糖结合蛋白(同线蛋白) 2
1437199_at	4.17	4.31	1.39	1.25	---	---
1421134_at	4.28	4.16	1.65	1.47	Areg	双调蛋白
1421679_a_at	4.27	4.13	1.42	1.36	Cdkn1a	周期素依赖性激酶抑制剂 1A (P21)
1453345_at	3.86	3.92	1.15	1.20	Nipal1	包含类 NIPA 结构域的 1
1435331_at	3.91	3.71	1.22	1.11	Pyhin1	Pyrin 和 HIN 结构域家族, 成员 1
1457666_s_at	3.60	3.89	0.99	1.06	Ifi202b	干扰素激活的基因 202B
1453055_at	3.32	4.08	1.52	2.15	Sema6d	Sema 结构域、跨膜结构域(TM) 和胞质结构域, (脑信号蛋白) 6D
1420450_at	3.42	3.93	1.25	1.31	Mmp10	基质金属 10
1419816_s_at	3.87	3.39	1.48	1.29	Errfil	ERBB 受体反馈抑制剂 1

[0805]

1449545_at	3.88	3.38	0.79	0.81	Fgfl8	成纤维细胞生长因子 18
1421551_s_at	3.58	3.42	1.09	0.99	Ifi202b	干扰素激活基因 202B
1436584_at	3.28	3.54	1.75	1.82	Spry2	sprouty 同源物 2 (果蝇)
1423690_s_at	3.37	3.20	1.11	1.22	Gpsm1	G 蛋白信号调节剂(类 AGS3, C. 线虫)
1422273_at	3.30	3.17	1.52	1.35	Mmp1b	基质金属 1b (间质胶原酶)
1448978_at	3.21	3.24	1.25	1.28	Ngef	神经元鸟嘌呤核苷酸交换因子
1416129_at	3.31	3.11	1.36	1.26	Errfi1	ERBB 受体反馈抑制剂 1
1456321_at	3.42	2.99	1.25	1.46	Nipal1	包含类 NIPA 结构域的 1
1440559_at	3.39	2.95	1.36	1.32	Hmga2-ps1	高迁移率组 AT-hook 2, 假基因 1
1420352_at	3.07	3.13	1.24	1.12	Prss22	蛋白酶,丝氨酸, 22
1426037_a_at	3.19	2.93	1.22	1.05	Rgs16	G 蛋白信号调节剂 16
1439878_at	3.09	2.90	1.25	1.40	Ivl	外皮蛋白
1418349_at	3.29	2.70	1.23	1.16	Hbegf	肝素结合的类 EGF 生长因子
1417130_s_at	3.10	2.79	1.29	1.26	Angptl4	类血管生成素 4
1451798_at	3.05	2.76	1.33	1.16	Il1rn	白细胞介素 1 受体拮抗剂
1448562_at	2.68	2.99	1.42	1.28	Upp1	尿苷磷酸 1
1450430_at	2.66	2.97	0.87	1.09	Mrc1	甘露糖受体, C 型 1
1429700_at	3.18	2.47	1.29	0.96	3110040M04Ri k	RIKEN cDNA 3110040M04 基因
1436329_at	2.75	2.77	1.14	1.33	Egr3	早期生长反应 3
1416401_at	2.87	2.64	1.39	1.12	Cd82	CD82 抗原
1450501_at	3.02	2.48	1.13	1.37	Itga2	整合素 α 2
1449038_at	2.96	2.51	1.06	1.43	Hsd11b1	羟甾类 11- β 脱氢酶 1
1455104_at	2.60	2.85	0.93	1.38	Mxd1	MAX 二聚化蛋白 1
1449965_at	2.83	2.61	1.23	1.37	Mcpt8	肥大细胞蛋白酶 8
1424638_at	2.76	2.67	1.02	1.27	Cdkn1a	周期素依赖性激酶抑制剂 1A (P21)
1419529_at	2.84	2.53	1.45	1.28	Il23a	白细胞介素 23, α 亚单元 p19
1448532_at	2.70	2.67	1.02	1.20	Prl8a9	催乳素 家族 8, 子族 a, 成员 9

[0806]

1450276_a_at	2.73	2.63	1.14	1.25	Scin	肌切蛋白
1427364_a_at	2.73	2.62	1.33	1.19	Odc1	鸟氨酸脱羧酶, 结构 1
1421668_x_at	2.74	2.60	1.17	1.40	Speer3	富含精子生成相关的谷氨酸 (E) 的蛋白 3
1449133_at	2.53	2.78	0.89	0.73	Sprr1a	富含小脯氨酸的蛋白 1A
1460521_a_at	3.03	2.32	1.30	1.34	Obfc2a	包含寡核苷酸/寡糖结合折叠的 2A
1424383_at	2.58	2.69	1.62	1.45	Tmem51	跨膜蛋白 51
1422139_at	2.45	2.82	1.02	1.28	Plau	纤溶酶原激活剂, 尿激酶
1449268_at	2.82	2.36	1.06	1.21	Gfpt1	谷氨酰胺果糖-6-磷酸盐 转氨酶 1
1419317_x_at	2.53	2.58	0.99	0.76	Lce3c	晚期角质化包膜 3C
1418350_at	2.66	2.46	1.39	1.30	Hbegf	肝素结合的 类 EGF 生长因子
1428114_at	2.61	2.47	1.12	0.90	Slc14a1	溶质载体家族 14 (尿素转运), 成员 1
1427527_a_at	2.73	2.37	1.01	0.84	Pthlh	类甲状旁腺激素肽
1427512_a_at	2.61	2.47	1.12	1.09	Lama3	层粘连蛋白, $\alpha 3$
1419322_at	2.60	2.45	1.17	1.12	Fgd6	包含 FYVE, RhoGEF 和 PH 结构域的 6
1419188_s_at	2.62	2.36	1.02	0.81	Ccl27a /// Gm13306	趋化因子 (C-C 基序) 配体 27A /// 预测基因 13306
1417812_a_at	2.60	2.38	1.10	1.16	Lamb3	层粘连蛋白, $\beta 3$
1431688_at	2.56	2.41	1.18	0.95	LOC73899	假设的 LOC73899
1420537_at	2.36	2.58	1.35	1.22	Kctd4	包含钾通道四聚化结构域的 4
1425452_s_at	2.41	2.53	1.32	1.55	Fam84a	具有序列相似性的家族 84, 成员 A
1422138_at	2.73	2.19	1.10	1.06	Plau	纤溶酶原激活剂, 尿激酶
1424306_at	2.51	2.35	1.04	1.09	Elovl4	类极长链脂肪酸(FEN1/Elo2, SUR4/Elo3, 酵母)的伸长 4
1434109_at	2.50	2.33	1.14	1.01	Sh3bgrl2	类富含 SH3 结构域结合性谷氨酸的蛋白 2

[0807]

1436659_at	2.44	2.37	1.33	1.42	Dclk1	类双肾上腺皮质激素激酶 1
1426300_at	2.35	2.44	1.39	1.59	Alcam	活化的白细胞粘附分子
1422222_at	2.50	2.27	1.43	1.15	Ivl	外皮蛋白
1435330_at	2.34	2.38	1.18	1.16	Pyhin1	Pyrin 和 HIN 结构域家族, 成员 1
1450262_at	2.62	2.12	1.47	1.19	Clefl	类心脏营养素的细胞因子 1
1451308_at	2.50	2.21	1.04	1.01	Elov14	类极长链脂肪酸 (FEN1/Elo2, SUR4/Elo3, 酵母)的伸长 4
1450976_at	2.23	2.47	1.06	1.29	Ndrp1	N-myc 下游调节基因 1
1456248_at	2.26	2.45	1.40	1.21	Lce3f /// LOC630971	晚期角质化包膜 3F /// 假想蛋白 LOC630971
1452352_at	2.37	2.30	1.28	1.08	Ctla2b	细胞毒性 T 淋巴细胞相关的蛋白 2 β
1423635_at	2.41	2.23	1.31	1.40	Bmp2	骨形态发生蛋白 2
1441315_s_at	2.46	2.18	1.12	1.10	Slc19a2	溶质载体家族 19 (硫胺素转运), 成员 2
1423017_a_at	2.63	2.03	1.13	1.04	Il1rn	白细胞介素 1 受体拮抗剂
1421269_at	2.46	2.16	1.33	1.05	Ugeg	UDP-葡萄糖神经酰胺葡萄糖基转移酶
1417677_at	2.18	2.39	1.37	1.37	Opn3	视蛋白 3
1437486_at	2.49	2.08	1.10	1.50	Gprc5a	G 蛋白结合的受体, 家族 C, 组 5, 成员 A
1454254_s_at	2.37	2.18	1.18	1.06	1600029D21Rik	RIKEN cDNA 1600029D21 基因 k
1430700_a_at	2.36	2.18	1.38	1.10	Pla2g7	磷脂酶 A2, 组 VII (血小板活化因子乙酰水解酶, 等离子体)
1416488_at	2.23	2.31	1.29	1.18	Ccng2	周期素 G2
1452087_at	2.20	2.32	1.27	1.19	Epsti1	上皮间质相互作用 1 (乳房)
1420407_at	2.29	2.24	1.36	1.13	Ltb4r1	白三烯 B4 受体 1
1437092_at	2.37	2.13	1.26	1.14	Clip4	包含 CAP-GLY 结构域的连接子蛋白家族, 成员 4

[0808]

1427885_at	2.20	2.27	1.18	1.10	Pold4	聚合酶 (引导 DNA), $\delta 4$
1428195_at	2.42	2.06	1.71	1.87	Ahcy12	类 S-腺苷高半胱氨酸水解酶- 2
1436100_at	2.12	2.35	1.28	1.21	Sh2d5	包含 SH2 结构域的 5
1451501_a_at	2.21	2.25	1.24	1.15	Ghr	生长激素受体
1431611_a_at	2.15	2.31	1.72	1.35	Cadm1	细胞粘附分子 1
1428419_at	2.16	2.28	1.02	0.78	5430411K18Ri	RIKEN cDNA 5430411K18 基因
					k	
1454710_at	2.39	2.03	1.29	1.07	Spink2	丝氨酸蛋白酶抑制剂, Kazal 型 2
1452521_a_at	2.33	2.09	1.28	1.15	Plaur	纤溶酶原激活剂, 尿激酶受体
1439797_at	2.09	2.32	1.23	1.02	Ppard	过氧化物酶体增殖活化受体 δ
1422324_a_at	2.11	2.28	1.03	0.94	Pthlh	类甲状旁腺激素肽
1434059_at	2.26	2.10	0.99	0.84	B230312A22Ri	RIKEN cDNA B230312A22 基因
					k	
1415936_at	2.21	2.16	1.18	1.30	Bear3	乳腺癌抗雌激素抗性 3
1417837_at	2.26	2.11	1.33	1.08	Phlda2	类 PH 结构的结构域, 家族 A, 成员 2
1442350_at	2.22	2.13	1.01	1.13	---	---
1435066_at	2.04	2.32	1.29	1.22	Pitpnc1	磷脂酰肌醇转移蛋白, 细胞质 1
1435695_a_at	2.16	2.19	1.24	1.18	Gget	γ -谷氨酰环转移酶
1426708_at	2.19	2.15	1.21	1.16	Antxr2	炭疽毒素受体 2
1426806_at	2.33	2.02	1.06	1.17	Obfc2a	包含寡核苷酸/寡糖结合的折叠的 2A
1451529_at	1.91	2.47	1.27	1.49	Sgtb	富含小谷氨酰胺的包含肽重复序列结构域(TPR)的, β
1421279_at	2.23	2.11	1.14	1.13	Lamc2	层粘连蛋白, $\gamma 2$
1417962_s_at	2.19	2.14	1.14	1.21	Ghr	生长激素受体
1426972_at	2.06	2.26	1.01	1.29	Sec24d	Sec24 相关的基因家族, 成员 D (S. 酵母)
1448810_at	2.16	2.16	1.33	0.87	Gne	葡萄糖胺
1428228_at	2.18	2.13	1.34	1.16	Pgm3	葡萄糖磷酸 3
1448364_at	2.30	2.01	1.41	1.38	Ccng2	周期素 G2

[0809]

1428851_at	2.30	2.01	1.21	1.11	1300014I06Rik	RIKEN cDNA 1300014I06 基因
1449125_at	2.14	2.10	1.24	1.00	Tnfaip8l1	肿瘤坏死因子, 类 α 诱导的蛋白 81
1448617_at	2.24	1.99	1.27	1.45	Cd53	CD53 抗原
1417328_at	2.20	2.01	1.19	0.99	Ercc1	切除修复交叉互补灭鼠修复缺乏症, 互补组 1
1450376_at	2.20	2.00	0.94	0.96	Mxi1	最大相互作用蛋白 1
1433909_at	2.02	2.17	0.99	1.06	Syt17	突触结合蛋白 XVII
1416811_s_at	2.28	1.92	1.03	1.02	Ctla2a /// Ctla2b	细胞毒性 T 淋巴细胞相关的蛋白 2 α /// 细胞毒性 T 淋巴细胞相关的蛋白 2 β
1424022_at	2.27	1.92	1.18	1.09	Osgin1	氧化应激引起的生长抑制剂 1
1417488_at	2.09	2.05	1.30	0.93	Fosl1	类 fos 抗原 1
1449408_at	2.04	2.08	1.22	1.11	Jam2	交界粘附分子 2
1441917_s_at	2.00	2.11	1.05	0.96	Tmem40	跨膜蛋白 40
1419149_at	2.13	1.99	1.11	1.01	Serpine1	丝氨酸(或半胱氨酸)肽抑制剂, 分支 E, 成员 1
1436917_s_at	2.22	1.89	0.86	0.78	Gpsm1	G 蛋白信号调节剂 1 (类 AGS3, C. 线虫)
1454649_at	2.02	2.08	1.29	1.36	Srd5a1	类固醇 5 α 还原酶 1
1418538_at	2.08	2.02	1.11	0.97	Kdelr3	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) 内质网蛋白滞留受体 3
1452058_a_at	2.07	2.02	1.28	1.13	Rnf11	无名指蛋白 11
1437100_x_at	2.03	2.05	1.35	1.21	Pim3	前病毒整合位点 3
1416246_a_at	1.90	2.19	1.42	1.19	Coro1a	coronin, 肌动蛋白结合蛋白 1A
1417902_at	2.00	2.07	1.14	1.10	Slc19a2	溶质载体家族 19 (硫胺素转运), 成员 2
1423933_a_at	2.06	2.01	1.12	0.99	1600029D21Rik	RIKEN cDNA 1600029D21 基因
1431422_a_at	2.14	1.93	1.08	0.94	Dusp14	双特异性磷酸 14
1417625_s_at	2.03	2.03	1.06	1.17	Cxcr7	趋化因子 (C-X-C 基序)受体 7

[0810]

1456284_at	2.10	1.95	1.32	1.06	Tmem171	跨膜蛋白 171
1424471_at	2.18	1.89	1.31	1.30	Rapgef3	Rap 鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF) 3
1426306_a_at	2.18	1.87	1.10	0.97	LOC100046560 /// Maged2	类似于黑色素瘤抗原 家族 D, 2 /// 黑色素瘤抗原, 家族 D, 2
1437271_at	2.09	1.96	1.22	0.93	Clefl	类心脏营养素细胞因子 1
1431416_a_at	2.12	1.93	1.14	1.03	Jam2	交界粘附分子 2
1442363_at	2.08	1.96	1.30	1.23	1110012J17Rik	RIKEN cDNA 1110012J17 基因
1422028_a_at	2.13	1.91	1.04	0.96	Ets1	E26 禽白血病癌基因 1, 5'结构域
1435460_at	2.07	1.96	1.37	1.28	Prkg2	蛋白激酶, cGMP 依赖性, 类型 II
1438038_at	2.10	1.93	1.19	1.06	4930402H24Rik	RIKEN cDNA 4930402H24 基因
1448855_at	1.97	2.05	1.33	1.22	Rassf1	Ras 相关(RalGDS/AF-6)结构域 家族成员 1
1427278_at	1.98	2.03	1.00	1.07	Clip4	包含 CAP-GLY 结构域的连接子 蛋白家族, 成员 4
1431691_a_at	1.98	2.04	1.41	1.13	Rab31	RAB31, 成员 RAS 癌基因家族
1421403_at	2.04	1.96	1.37	1.11	Pi15	肽酶抑制剂 15
1448894_at	2.01	1.99	1.18	1.05	Akr1b8	醛酮还原酶家族 1, 成员 B8
1425660_at	2.08	1.92	1.39	1.32	Btbd3	包含 BTB (POZ)结构域的 3
1430623_s_at	2.11	1.88	1.00	1.05	Obfc2a	包含寡核苷酸/寡糖结合的折叠 的 2A
1434601_at	2.11	1.89	1.14	1.00	Amigo2	具有类 Ig 结构域的粘附分子 2
1453278_a_at	2.00	1.99	1.02	1.03	Clip4	包含 CAP-GLY 结构域的连接子 蛋白家族, 成员 4
1456150_at	1.99	1.99	1.24	1.27	Jhdm1d	包含 jumonji C 结构域的组蛋白 去甲基化酶 1 同源物 D (S. 酵 母)
1439434_x_at	2.06	1.91	0.87	1.08	Sh2d5	包含 SH2 结构域的 5
1452203_at	2.07	1.90	1.20	1.23	Obfc2a	包含寡核苷酸/寡糖结合的折叠 2A

[0811]

1422101_at	2.04	1.93	0.95	0.88	Tnfrsf23	肿瘤坏死因子受体超家族, 成员 23
1419722_at	2.02	1.94	1.17	1.21	Klk8	激肽释放酶相关肽酶 8
1422924_at	2.01	1.94	1.65	1.27	Tnfsf9	肿瘤坏死因子(配体) 超家族, 成员 9
1434252_at	1.99	1.95	1.21	1.12	Tmcc3	跨膜和卷曲螺旋结构域 3
1420760_s_at	1.90	2.04	0.95	0.96	Ndrp1	N-myc 下游调节基因 1
1422240_s_at	1.95	1.98	1.04	1.11	Sprr2h	小的富含脯氨酸的蛋白质 2H
1434092_at	2.04	1.89	0.99	0.77	Atg9b	ATG9 自噬相关的 9 同源物 B (S. 酵母)
1415828_a_at	2.05	1.88	1.27	1.11	Serp1	应激相关的内质网蛋白 1
1456174_x_at	1.92	2.00	0.94	0.95	Ndrp1	N-myc 下游调节基因 1
1460472_at	1.91	1.99	1.29	1.35	Cdk3	周期素依赖性激酶 3
1423597_at	2.02	1.88	0.94	1.11	Atp8a1	ATP 酶, 氨基磷脂转运子 (APLT), 类别 I, 类型 8A, 成员 1
1448613_at	2.00	1.89	1.12	1.02	Ecm1	细胞外基质蛋白 1
1420913_at	1.92	1.96	1.05	1.07	Slco2a1	溶质载体有机阴离子转运子家族, 成员 2a1
1421943_at	1.93	1.92	1.20	1.06	Tgfa	转化生长因子 α
1418539_a_at	1.94	1.89	1.12	1.09	Ptpre	蛋白酪氨酸磷酸酶, 受体类型, E
1423543_at	1.88	1.95	1.09	0.90	Swap70	SWA-70 蛋白
1438699_at	1.89	1.87	1.19	1.18	Srd5a1	类固醇 5 α 还原酶 1
1446791_at	1.12	0.48	0.40	0.28	Pi15	肽酶抑制剂 15
1426848_at	0.69	0.75	0.51	0.49	LOC10004748 1 /// Sec24b	类似于 SEC24 相关的基因家族, 成员 B (S. 酵母) /// Sec24 相关的基因家族, 成员 B (S. 酵母)
1421888_x_at	0.65	0.63	0.42	0.36	Aplp2	类淀粉样蛋白 β (A4)前体的蛋白 2
1440169_x_at	0.53	0.53	0.69	0.69	Ifnar2	干扰素(α 和 β)受体 2
1429844_at	0.52	0.53	0.90	0.82	2310043J07Rik	RIKEN cDNA 2310043J07 基因
1456874_at	0.52	0.54	0.83	0.91	Flrt2	富含纤维连接蛋白亮氨酸的跨

[0812]

						膜蛋白 2
1422537_a_at	0.53	0.49	1.00	0.82	Id2	DNA 结合的抑制剂 2
1417533_a_at	0.50	0.51	0.97	0.88	Itgb5	整合素 β 5
1436944_x_at	0.53	0.48	0.69	0.80	Pisd /// Pisd-ps1 /// Pisd-ps3	磷脂酰丝氨酸脱羧酶 /// 磷脂酰丝氨酸脱羧酶, 假基因 1 /// 磷脂酰丝氨酸脱羧酶, 假基因 3
1457042_at	0.48	0.52	1.03	0.96	AI256396	EST AI256396
1417495_x_at	0.48	0.51	0.99	1.16	Cp	铜蓝蛋白
1430567_at	0.46	0.53	0.88	0.78	Spink5	丝氨酸 肽酶抑制剂, Kazal 类型 5
1445758_at	0.47	0.52	0.88	0.84	---	---
1460302_at	0.49	0.50	0.78	0.80	Thbs1	血小板 1
1460695_a_at	0.51	0.48	0.92	0.80	2010111H01Rik	RIKEN cDNA 2010111H01 基因
1456725_x_at	0.48	0.49	0.62	0.59	Ezr	埃兹蛋白
1437982_x_at	0.51	0.45	0.63	0.79	Cox15	COX15 同源物, 细胞色素 c 氧化酶装配蛋白(酵母)
1447661_at	0.53	0.43	0.54	0.81	---	---
1439109_at	0.45	0.50	0.76	0.66	Ccdc68	包含卷曲螺旋结构域的 68
1419671_a_at	0.49	0.45	1.01	0.89	Il17rc	白细胞介素 17 受体 C
1455299_at	0.50	0.44	0.73	0.72	Vgll3	类退化的 3 (果蝇)
1455241_at	0.44	0.50	0.78	0.91	BC037703	cDNA 序列 BC037703
1422771_at	0.46	0.47	0.90	0.81	Smad6	MAD 同源物 6 (果蝇)
1438664_at	0.44	0.49	0.96	0.94	Prkar2b	蛋白激酶, cAMP 依赖性调节剂, 类型 II β
1457568_at	0.44	0.50	0.83	0.79	Hnrnpd	不均一核糖核蛋白 D
1447845_s_at	0.46	0.46	0.75	0.84	Vnn1	vanin 1
1430010_at	0.43	0.49	0.89	0.72	Ncapd2	非 SMC 凝缩蛋白 I 复合物, 亚单元 D2
1435176_a_at	0.44	0.46	0.70	0.75	Id2	DNA 结合的抑制剂 2
1434957_at	0.44	0.46	1.05	0.74	Cdon	细胞粘附分子相关的/由癌基因下调的

[0813]

1416527_at	0.42	0.48	1.03	0.97	Rab32	RAB32, 成员 RAS 癌基因家族
1449297_at	0.41	0.47	0.89	0.94	Casp12	蛋白酶 12
1455981_at	0.41	0.46	0.47	0.99	Gm11263 ///	预测基因 11263 ///
					Gm12242 ///	12242 ///
					Gm13654 ///	13654 ///
					Gm14138 ///	40S 核糖体蛋白 S6 (磷蛋白 NP33)
					Gm16406 ///	/// 核糖体蛋白 S6 假基因/// 预测
					Gm4796 ///	基因 4796 ///
					Gm6476 ///	预测基因 6476 ///
					Gm9143 ///	预测基因 9143 ///
					LOC10004373	类似于核糖体蛋白 S6 ///
					4 ///	类似于 40S 核糖体蛋白 S6 ///
					LOC236932 ///	类似于 40S 核糖体蛋白 S6 ///
					LOC623245 ///	/// 核糖体蛋白 S6
					LOC639593 ///	
					Rps6	
1454048_a_at	0.40	0.46	0.74	0.79	4931408A02Ri	RIKEN cDNA 4931408A02 基因
					k ///	/// 类似于蛋白 C21orf63 同源物
					LOC630876	前体
1454699_at	0.50	0.37	0.70	0.70	LOC10004732	类似于 Sesn1 蛋白 ///
					4 ///	sestrin 1
1454780_at	0.42	0.44	0.95	0.74	Galnt14	UDP-N-乙酰基- α -D-半乳糖: 多肽 N-乙酰基类葡糖胺基转移酶-14
1449334_at	0.43	0.42	0.80	0.82	Timp3	金属蛋白酶的组织抑制剂 3
1451446_at	0.41	0.43	0.68	0.84	Antxr1	炭疽毒素受体 1
1420955_at	0.38	0.47	0.88	0.83	Vsnl1	类 visinin 1
1426260_a_at	0.39	0.45	1.21	1.15	Ugt1a1 ///	UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族,
					Ugt1a10 ///	多肽 A1 ///
					Ugt1a2 ///	UDP 糖基转移酶 1
					Ugt1a5 ///	家族, 多肽 A10 ///
					Ugt1a6a ///	UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族, 多肽 A2 ///
					Ugt1a6b ///	UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族,
					Ugt1a7c ///	多肽 A5 ///

[0814]

					Ugt1a9	移酶 1 家族, 多肽 A6A /// UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族, 多肽 A6B /// UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族, 多肽 A7C /// UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族, 多肽 A9
1439016_x_at	0.40	0.42	0.99	0.80	Sprr2a	小的富含脯氨酸的蛋白 2A
1454877_at	0.40	0.42	1.03	0.97	Sertad4	包含 SERTA 结构域的 4
1424783_a_at	0.39	0.43	1.03	0.95	Ugt1a1 /// Ugt1a10 /// Ugt1a2 /// Ugt1a5 /// Ugt1a6a /// Ugt1a6b /// Ugt1a7c /// Ugt1a9	UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族, 多肽 A1 /// UDP 糖基转移酶 1 家族, 多肽 A10 /// UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族, 多肽 A2 /// UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族, 多肽 A5 /// UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族, 多肽 A6A /// UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族, 多肽 A6B /// UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族, 多肽 A7C /// UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1 家族, 多肽 A9
1417494_a_at	0.39	0.43	0.63	0.72	Cp	铜蓝蛋白
1443536_at	0.39	0.40	0.49	0.76	Slc7a11	溶质载体家族 7 (阳离子氨基酸转运子, y+系统), 成员 11
1451006_at	0.40	0.39	0.77	0.75	Xdh	黄嘌呤脱氢酶
1460220_a_at	0.40	0.38	0.77	0.91	Csf1	集落刺激因子 1 (巨噬细胞)
1420380_at	0.37	0.41	1.06	0.94	Ccl2	趋化因子 (C-C 基序) 配体 2
1418497_at	0.39	0.38	0.82	0.83	Fgf13	成纤维细胞生长因子 13
1450618_a_at	0.36	0.41	0.88	0.73	Sprr2a	小的富含脯氨酸的蛋白 2A
1449815_a_at	0.38	0.38	0.95	0.89	Ssbp2	单链 DNA 结合蛋白 2
1440147_at	0.34	0.38	0.99	0.99	Lgi2	富含亮氨酸的重复 LGI 家族, 成员 2
1427747_a_at	0.36	0.35	0.84	0.82	Lcn2	脂质运载蛋白 2
1438931_s_at	0.35	0.33	0.53	0.80	LOC10004732	类似于 Sesn1 蛋白 /// sestrin 1

[0815]

4 /// Sesn1						
1427183_at	0.30	0.37	0.56	0.76	Efemp1	包含表皮生长因子的类纤蛋白的细胞外基质蛋白 1
1448734_at	0.31	0.30	0.88	0.89	Cp	铜蓝蛋白
1449335_at	0.24	0.36	0.73	0.70	Timp3	金属蛋白酶的组织抑制剂 3
1418240_at	0.30	0.28	0.75	0.81	Gbp2	鸟苷酸结合蛋白 2
1419089_at	0.26	0.31	0.74	0.76	Timp3	金属蛋白酶的组织抑制剂 3
1438988_x_at	0.26	0.27	0.26	0.63	Hn1	血液系统和神经系统表达的序列 1
1449227_at	0.25	0.29	0.84	0.84	Ch25h	胆固醇 25 羟化酶
1435906_x_at	0.21	0.30	0.85	0.79	Gbp2	鸟苷酸结合蛋白 2
1416454_s_at	0.23	0.20	0.74	0.57	Acta2	肌动蛋白, α -2, 平滑肌, 主动脉
1460250_at	0.23	0.20	0.99	0.83	Sostdc1	包含硬化蛋白结构域的 1
1449340_at	0.17	0.20	0.99	1.02	Sostdc1	包含硬化蛋白结构域的 1
1416612_at	0.19	0.16	0.50	0.49	Cyp1b1	细胞色素 P450, 家族 1, 子族 b, 多肽 1

[0816] 表 5。影响 RAF 基因的染色体易位制造致癌性的 BRAF 融合蛋白^a

[0817]

	融合配体 ^b	BRAF 外显子	CRAF 外显子	蛋白长度 ^c	频率
甲状腺癌	AKAP9	9-18		1473 (386)	11%辐射诱发的乳头状癌 ⁷
毛细细胞型星形细胞瘤	KIAA159	9-18		2135 (386)	66%毛细细胞型星形细胞瘤 ⁸
毛细细胞型星形细胞瘤	FAM131B	9-18		404 (386)	2-3% (125 个中的 3 个) ⁹
前列腺癌	SLC45A3	8-18		329 (329)	1-2% (349 中的 6 个) ¹⁰
前列腺癌	ESRP1		6-17	1060 (454)	1% (450 中的 4 个) ¹⁰
胃癌	AGTRAP	8-18		597 (439)	2% (105 中的 2 个) ¹⁰

[0818] ^a配体导致 N 末端 RAS 结合结构域 (RBD) 的损失和保留了全功能的激酶结构域的截短的 RAF 蛋白的表达。

[0819] ^b基因符号: SLC45A3, 溶质载体家族 45, 成员 3 (还被称为前列腺相关蛋白 6); ESRP1, 上皮拼接调节因子 -1; AGTRAP, 类型 -1 血管紧张素 II 受体相关蛋白;

[0820] ^c由融合基因编码的蛋白中的氨基酸的数目。来自 RAF 的氨基酸的数目被示出于括号内。

[0821] ⁷Ciampi, R. et al. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. J Clin Invest 115, 94-101 (2005).

[0822] ⁸Jones, D.T.et al.Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas.Cancer Res 68, 8673-8677(2008).

[0823] ⁹Cin,H.et al.Oncogenic FAM131B-BRAF fusion resulting from 7q34 deletion comprises an alternative mechanism of MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma.Acta Neuropathol 121,763-774(2011).

[0824] ¹⁰Palanisamy, N.et al.Rearrangements of the RAF kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer and melanoma.Nat Med 16,793-798(2010).

[0825] 表 6. 数据收集和精修统计

[0826]

	BRAF ^{V600E} -化合 物 A	BRAF ^{V600E} -达拉 非尼	BRAF ^{V600E} - P-0352
数据收集			
空间群	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
细胞尺寸 <i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	50.3, 104.8, 110.2	53.7, 105.7, 109.7	51.9, 105.4, 111.3
解析度(Å) ^a	76.0-2.47 (2.47-2.58)	109.7-2.50 (2.64-2.5)	111.3-2.80 (2.95-2.80)
<i>R</i> _{sym} 或 <i>R</i> _{merge}	0.077 (0.743)	0.071 (0.531)	0.108 (0.591)
<i>I</i> / σ <i>I</i>	7.8 (1.0)	8.1 (1.4)	5.1 (1.5)
完成度 (%)	100.0 (100.0)	99.9 (99.9)	99.9 (100.0)
冗余度	5.8 (5.9)	6.1 (6.2)	4.6 (4.8)
精修			
解析度(Å)	76.0-2.47	54.9-2.50	55.7-2.8
No. 反射	22,006	22,263	15,592
<i>R</i> _{work} / <i>R</i> _{free}	0.234/0.273	0.212/0.244	0.258/0.296
R.m.s 偏差			
键长(Å)	0.003	0.003	0.003
键长(°)	0.7	0.7	0.7
最青睐的区域(%) ^b	95.1	96.5	94.8
额外允许的区域(%) ^b	4.9	3.5	4.6
不被允许的区域(%) ^b	0.0	0.0	0.7

[0827] ^a最高分辨率外壳被示出于括号中。

[0828] ^b在 Ramachandran 图中

[0829] 说明书中引用的所有专利、专利申请和其他参考文献都是本发明所属领域普通技术人员的水平的表示,通过引用将它们以整体形式合并至本文中,包括其中的任何表格和附图,就如同每个参考文献都单独通过引用以其整体形式合并至本文中一样。

[0830] 本领域技术人员会容易意识到,本发明可容易改造而获得本文所述的那些目的和优点以及隐含在本文中的那些目的和优点。在本文中以当前优选实施方式的代表的形式描述的方法、变体和组合物是示例性的,并不意在限制本发明的范围。对于本领域技术人员来说,可对它们做出改变或将其用于其他用途,但这都包括在如所附权利要求定义的本发明的范围内。

[0831] 虽然本发明已参照具体的实施方式公开,但显然的是,本领域其他技术人员可设

计本公开的其他实施方式和变化,而不脱离本发明的真正精神和范围。

[0832] 此外,当以马库什群组或其他替代物组群形式描述本发明的一些特征或方面时,本领域技术人员会意识到,本发明也以该马库什群组或其他群组的任何单个成员或成员的子群组的形式被描述。

[0833] 而且,除非有相反表示,否则当实施方式中提供了各种数量值时,通过取任何两个不同的值作为一个范围值的端点,来描述其他实施方式。这些范围值也在本发明的范围之内。

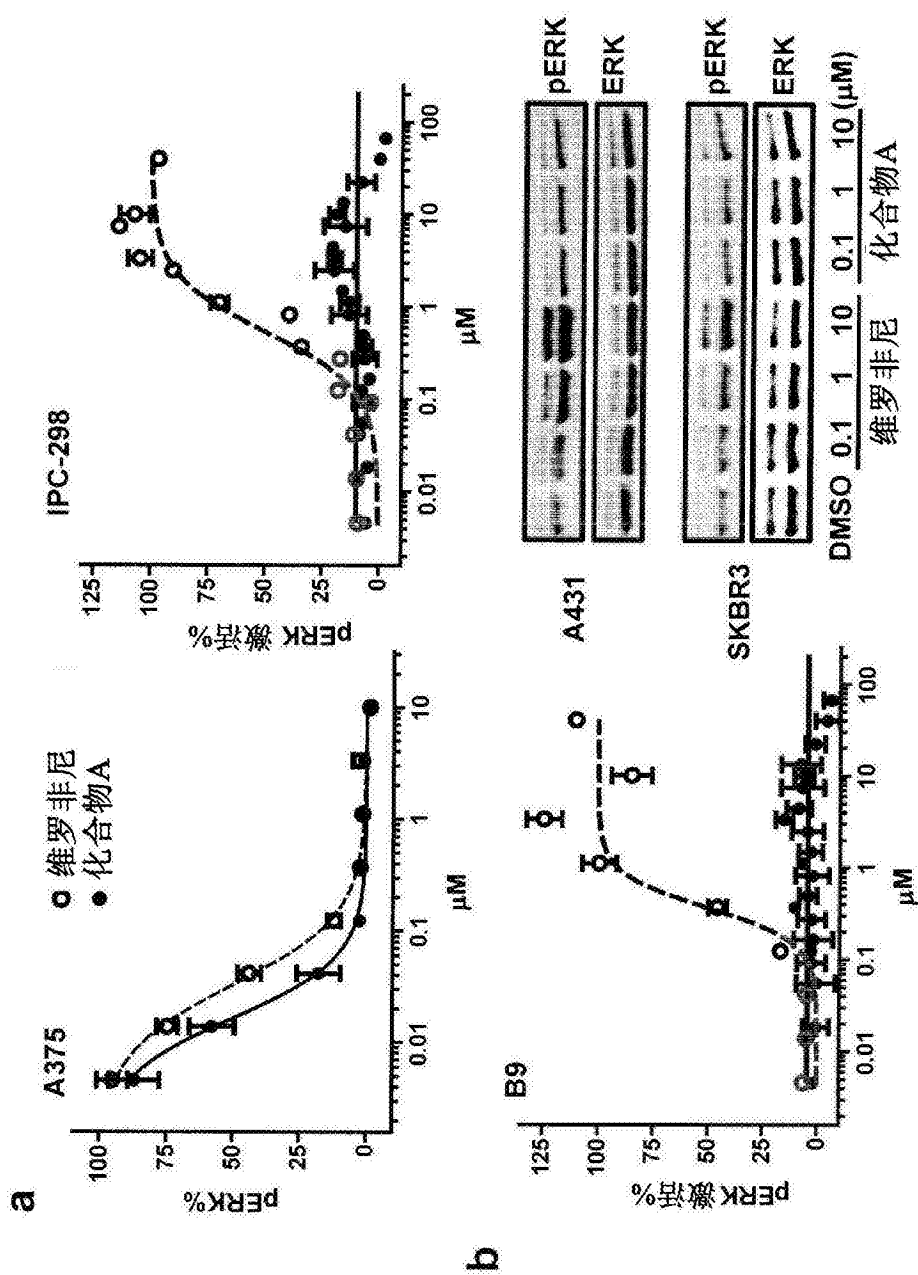


图 1

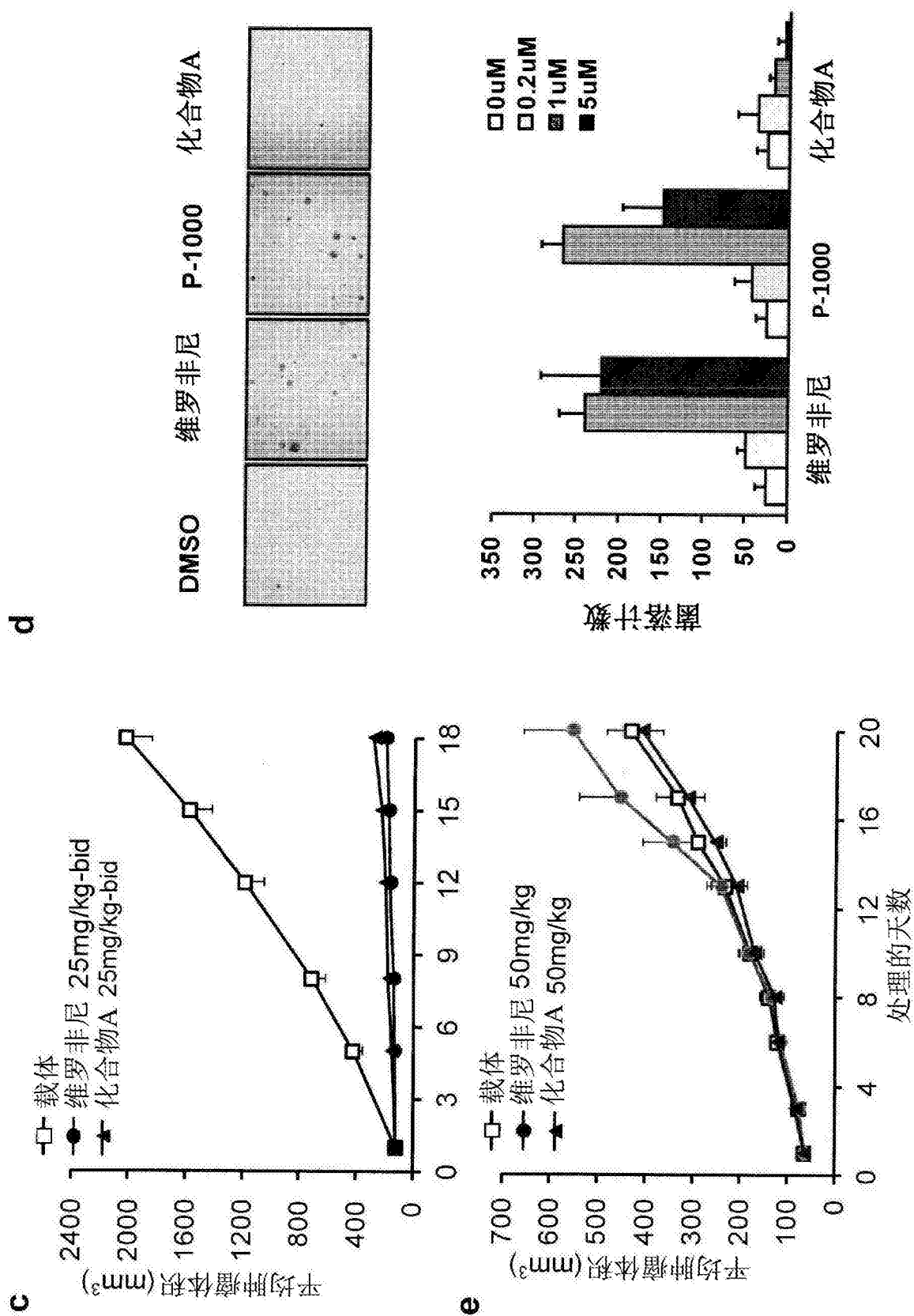


图1(续)

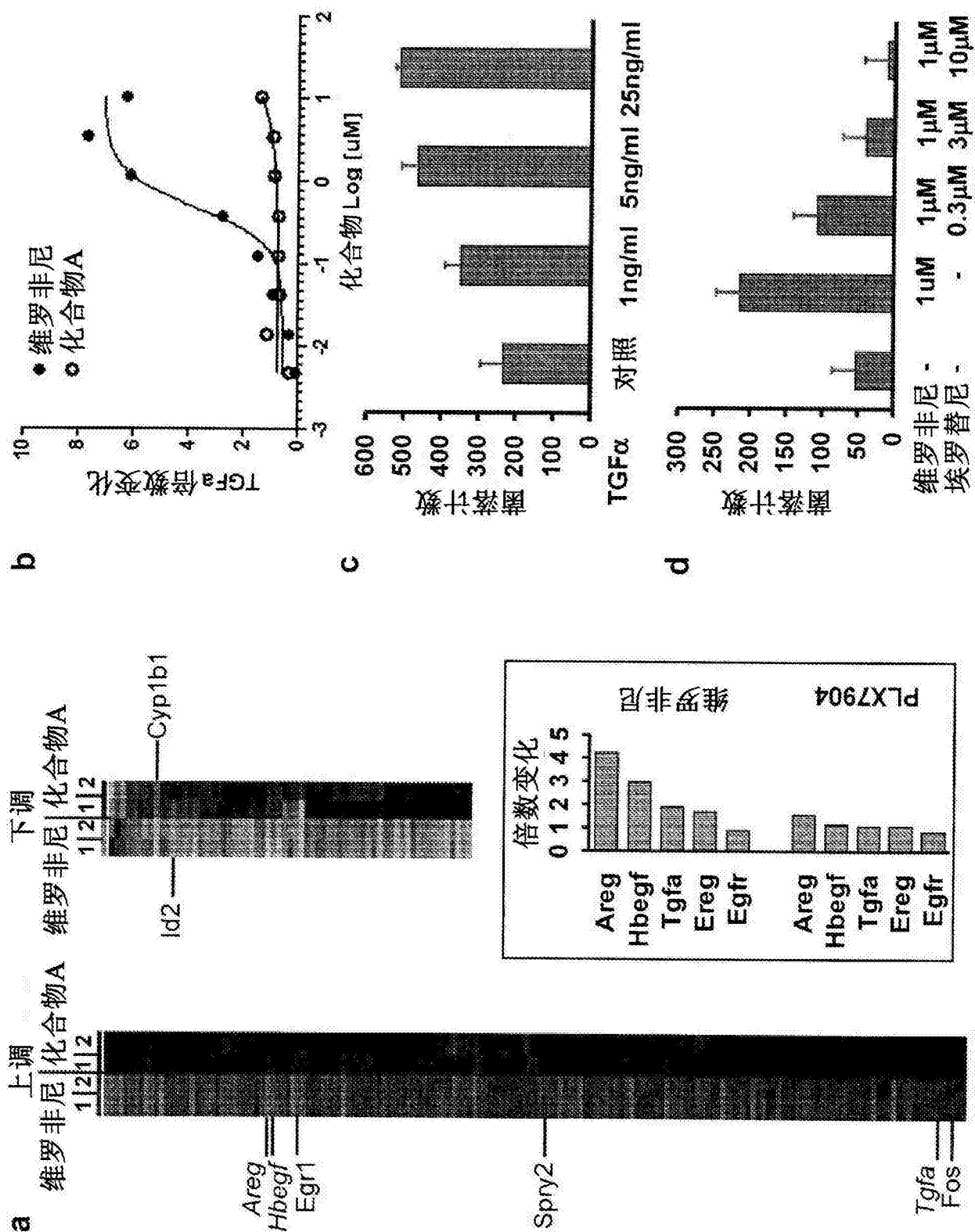


图 2

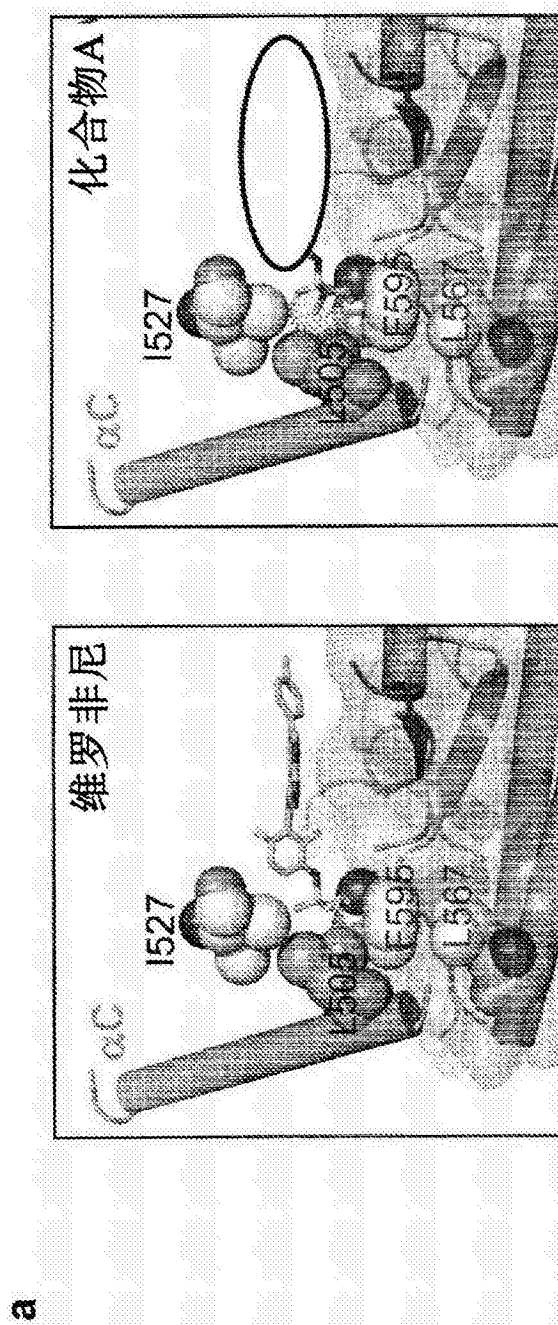


图 3

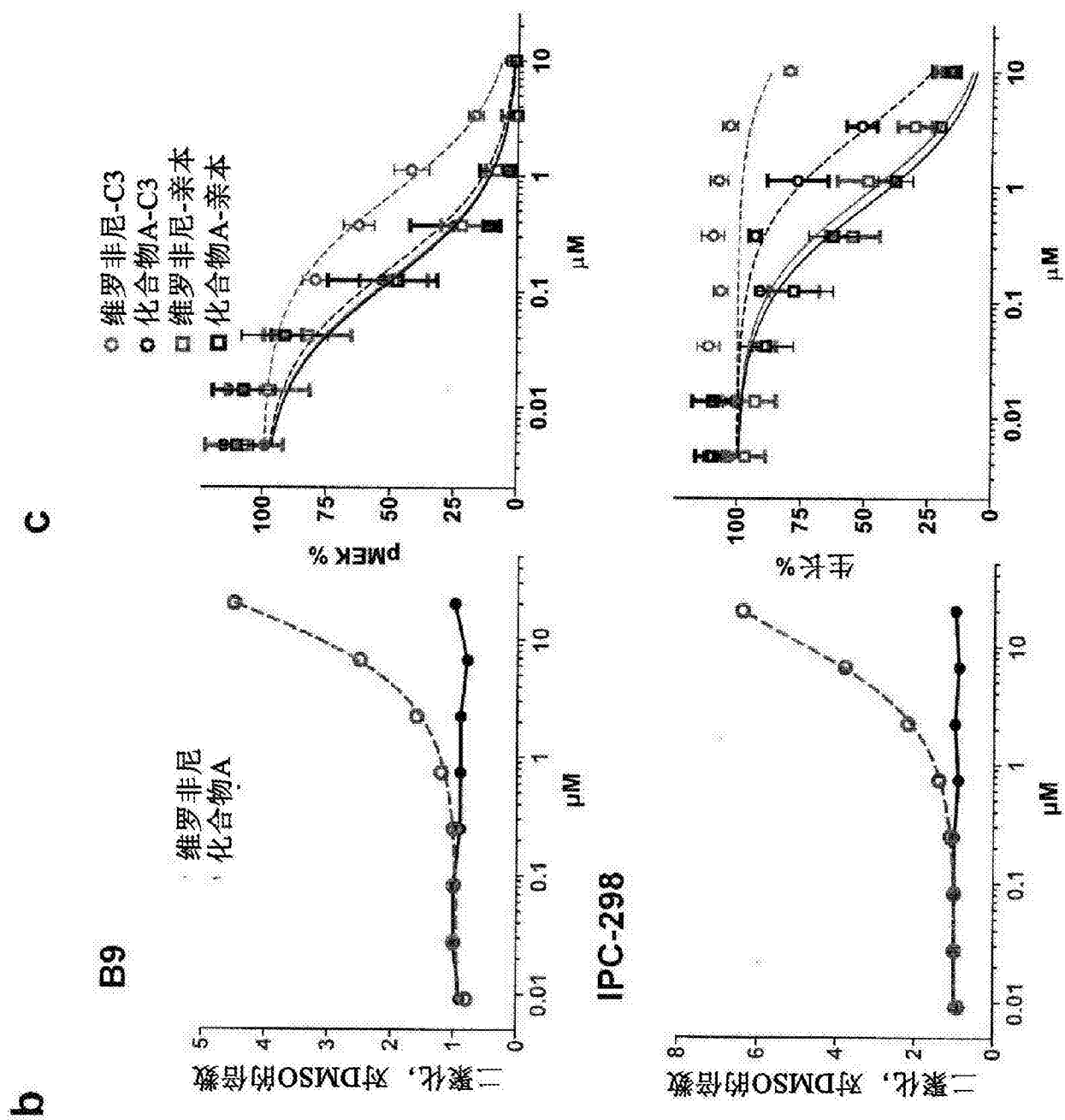


图3(续)

a

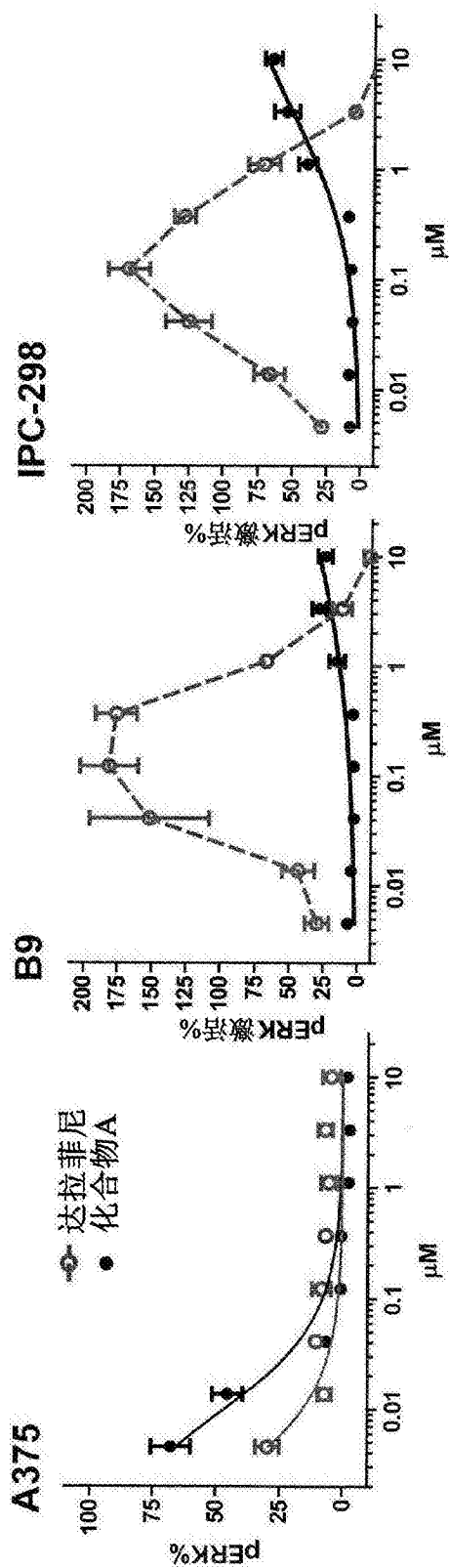


图 4

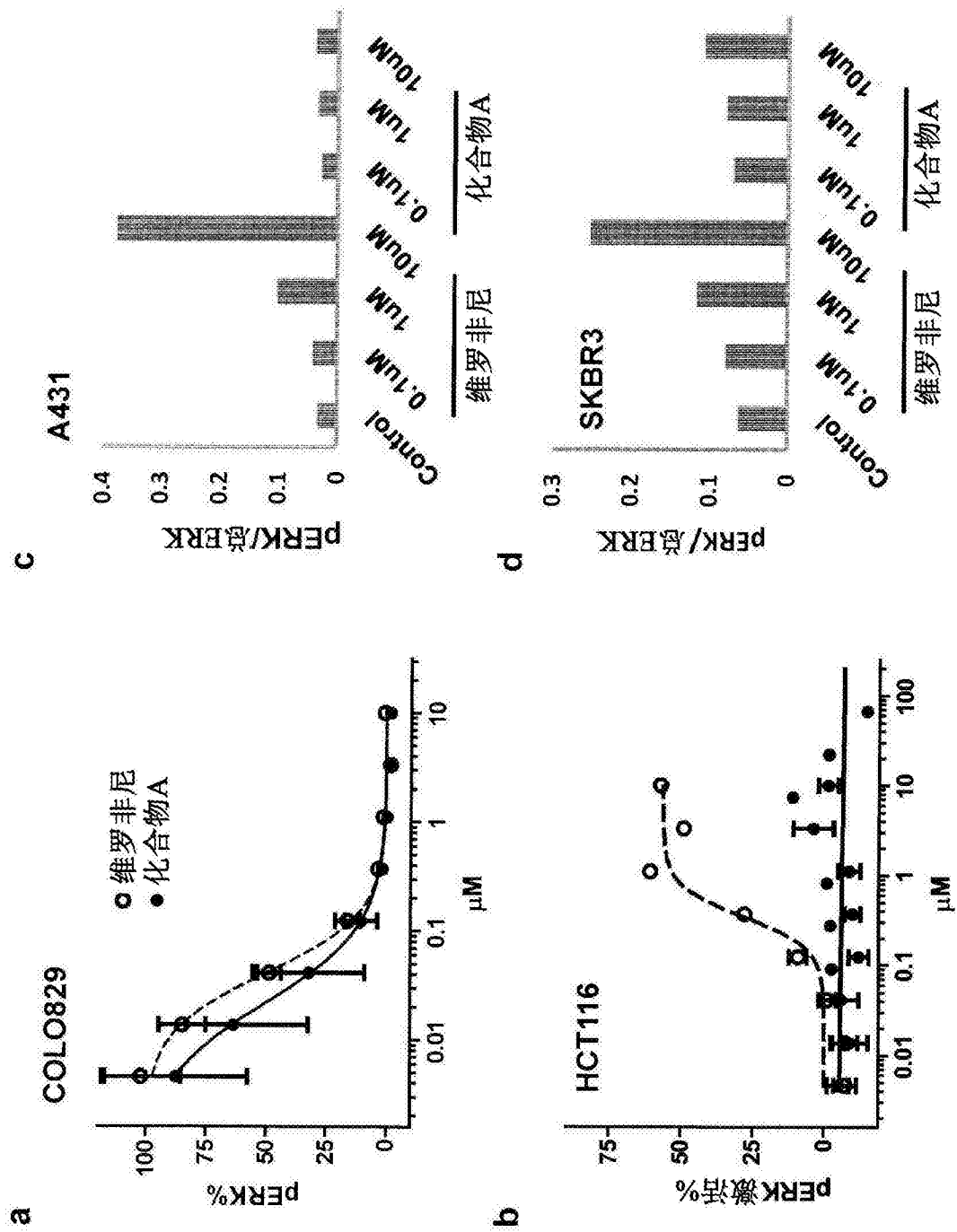


图 5

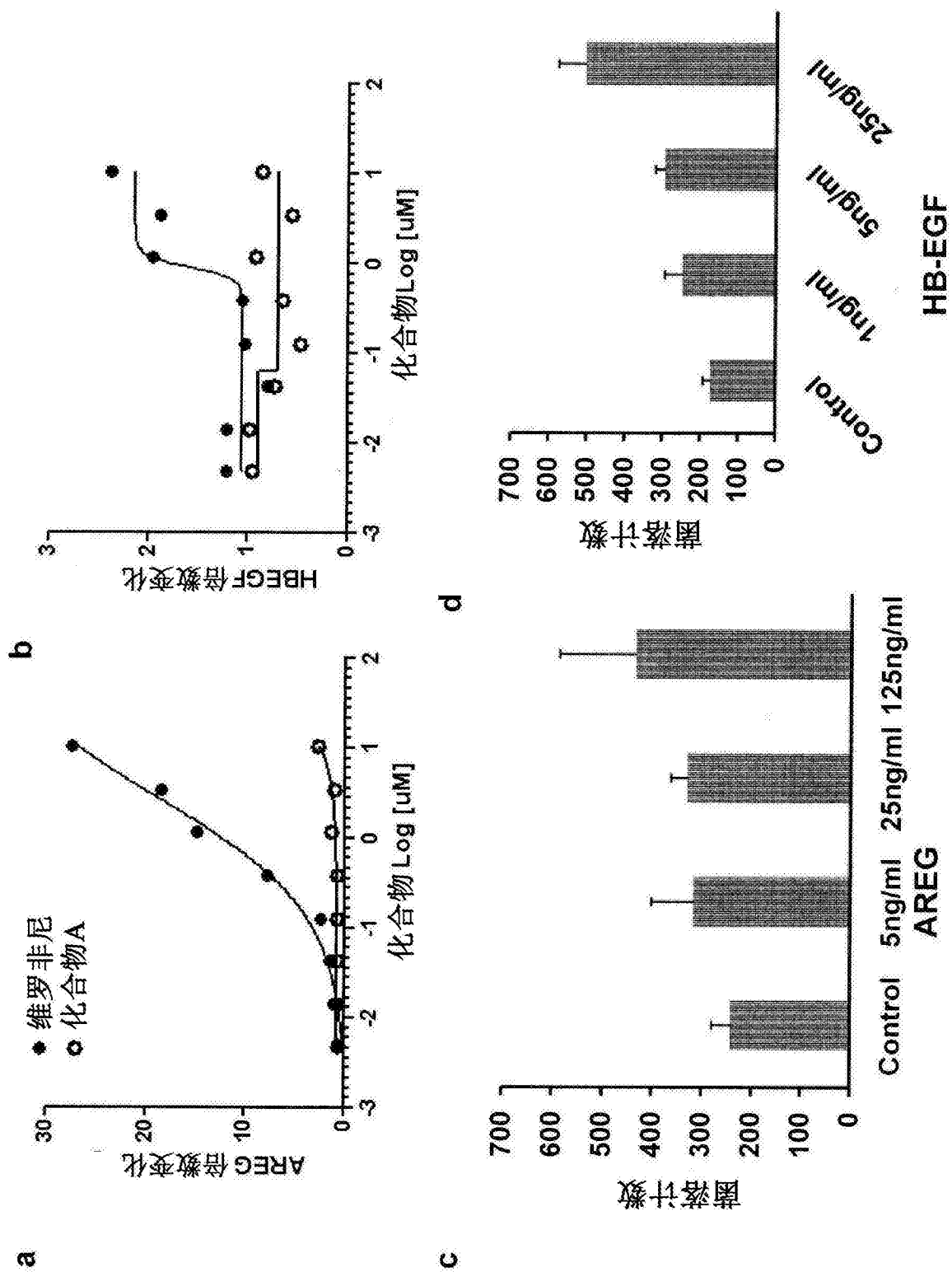


图 6

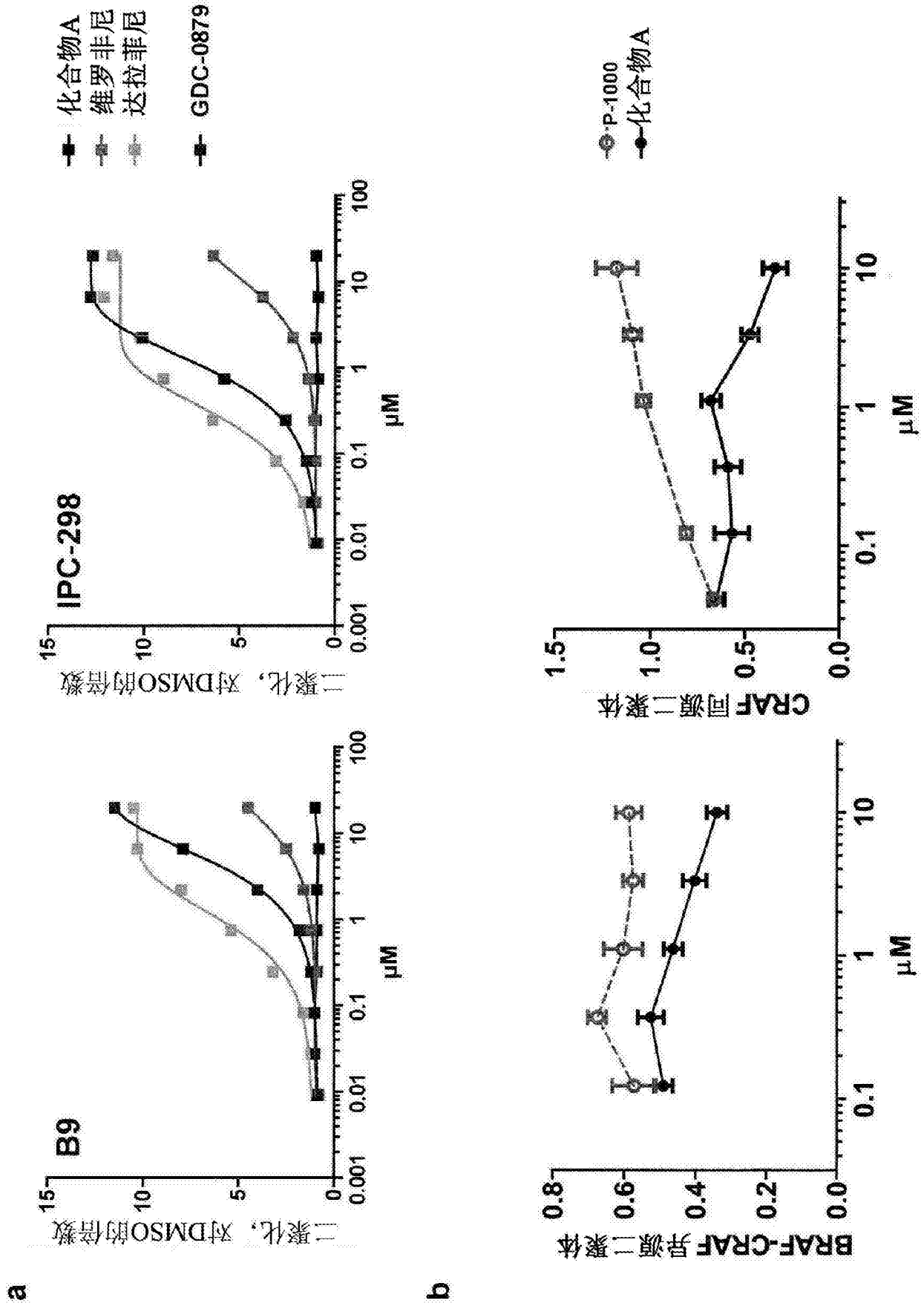


图 7