



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105008367 B

(45)授权公告日 2017.08.29

(21)申请号 201480013619.4

P.斯里尼瓦苏

(22)申请日 2014.03.10

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105008367 A

代理人 李连涛 万雪松

(43)申请公布日 2015.10.28

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

61/775731 2013.03.11 US

14/200055 2014.03.07 US

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/5365(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.09.10

(56)对比文件

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/022265 2014.03.10

CN 1351498 A, 2002.05.29,

WO 0240486 A2, 2002.05.23,

CN 1622946 A, 2005.06.01,

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/143610 EN 2014.09.18

US 20120232068 A1, 2012.09.13,

CN 102753535 A, 2012.10.24,

(73)专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

WO 2009026254 A1, 2009.02.26,

WO 0071129 A1, 2000.11.30,

CN 101842011 A, 2010.09.22,

(72)发明人 H.芬莱 A.K.阿迪斯钱 N.K.洪迪

G.卡维塔 P.古纳加 J.罗伊德

审查员 黄凯

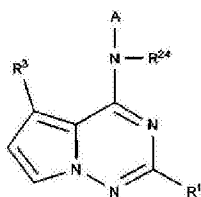
权利要求书31页 说明书194页

(54)发明名称

作为钾离子通道抑制剂的吡咯并三嗪类化合物

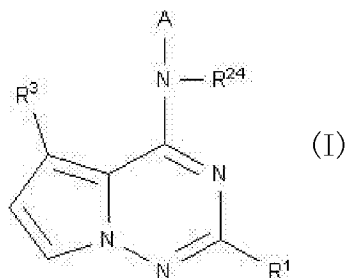
(57)摘要

本发明涉及式(I)化合物



其中A、R¹、R³和R²⁴如说明书中所述。所述化合物可用作钾通道功能抑制剂并可用于治疗心律不齐、维持正常窦性节律、治疗I_{Kur}-相关疾病和其它由离子通道功能介导的疾病。

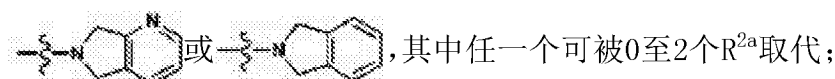
1. 一种式 (I) 化合物,



或其盐, 其中:

A 是 $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 或 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$;

A 和 R^{24} 与它们所连接的氮一起组合以形成



R^1 是 C_{3-10} 环烷基, 其中该环烷基可被 0 至 2 个 R^{13} 取代; 或



或 其中任一个可被 0 至 2 个 R^{13} 取代;

或 R^1 是 $-C(O)-R^{1a}$;

R^{1a} 是 $-NH$ -苯基、 $-NH$ - C_{1-6} 烷基-苯基、 $-NH$ - C_{3-6} 环烷基、哌啶基、哌嗪基或 $-NH$ -嘧啶基, 其中该苯基、烷基、环烷基、哌啶基、哌嗪基或嘧啶基可被 0 至 2 个 R^{13} 取代;

R^2 是苯基、环己基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、四氢吡喃基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基、吗啉基、苯并噻唑基或四氢萘基, 其中任一个被 0 至 2 个 R^{2a} 取代;

R^{2a} 在每次出现时独立地为 H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至 12-元杂芳基、4-元至 12-元杂环基、4-元至 12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $=O$ 、 $CONR^{14}R^{14}$ 、 $(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $(CH_2)_nNR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 或 $-NCOR^{14}$, 其中该烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被 0 至 2 个 R^{14a} 取代, 且该杂芳基和杂环基是由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成;

R^3 是苯基、吡啶基或二氢吡喃基或四氢吡喃基, 其中任一个可被 0 至 1 个 R^{3a} 取代;

R^{3a} 是卤素、CN、 NH_2 、 $-O-C_{1-3}$ 烷基或吗啉基;

R^{13} 在每次出现时独立地为 H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至 12-元杂芳基、4-元至 12-元杂环基、4-元

至12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、=O、CONR¹⁴R¹⁴、(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、NR¹⁴COR¹⁴、SO₂NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴、NR¹⁴R¹⁴、NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、NR¹⁴-CO-CO-NR¹⁴R¹⁴、C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴、-CONR¹⁴OR¹⁴或-NCOR¹⁴、OR¹⁴，其中该烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至2个R^{14a}取代，且该杂芳基和杂环基是由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

或R¹³是SO₂NHP(O)(OH)₂；

R¹⁴在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-元至12-元杂芳基或4-元至12-元杂环基，其中该烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至3个R^{14a}取代且该杂芳基和杂环基是由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；或

另一选择为，两个R¹⁴与它们所连接的原子一起形成环状环，其中该环状环可被0至1个R^{14a}取代且任选含有1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子；

R^{14a}在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、I、C₁₋₁₀烷基、卤代C₁₋₁₀烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CO₂R₂₆、-CO₂NR²⁴R²⁴、-OCF₃、-OR₂₅、=O、-CONR²⁴R²⁴、-COR²⁴、-SO₂R²⁴、-NR²⁴R²⁴、-NR²⁴CO₂R²⁴、SO₂NR²⁴R²⁴或C₆₋₁₀芳基C₁₋₁₀烷基，其中该杂芳基和杂环基是由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

R²⁴在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₆环烷基或苯基；

R²⁵在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₆环烷基或苯基；

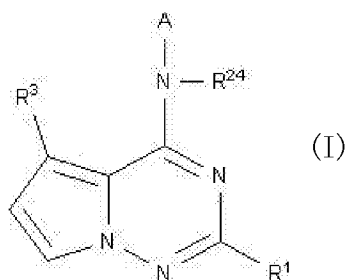
R₂₆在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基-OH、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基或苯基；

m为0至4；

n为0至4；或

n-1为2至4。

2. 一种式(I)化合物，

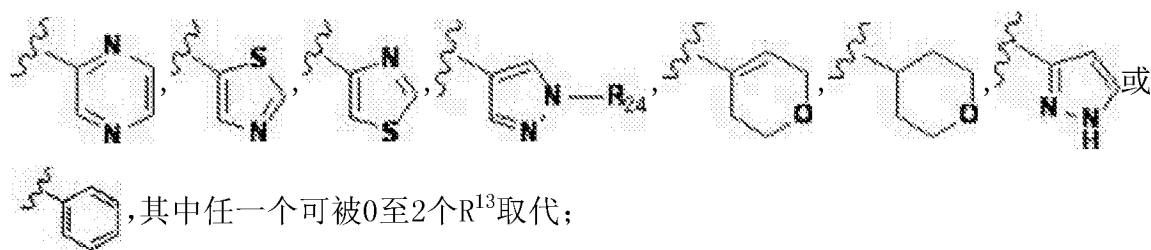


或其盐，其中：

A是-(CH₂)_m-R²、-CH(R²⁶)-R²或-(CH₂)_{n-1}-O-R²；

R¹是C₃₋₁₀环烷基，其中该环烷基可被0至2个R¹³取代；或





R^2 是苯基、环己基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、四氢吡喃基或噻唑基，其中任一个被0至2个 R^{2a} 取代；

R^{2a} 在每次出现时独立地为H、-OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、4-元至12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、=O、-CONR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴、-NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴、-CONR¹⁴OR¹⁴或-NCOR¹⁴，其中该烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至2个 R^{14a} 取代，且该杂芳基和杂环基是由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

R^3 是苯基、吡啶基、二氢吡喃基或四氢吡喃基，其中任一个可被0至1个 R^{3a} 取代；

R^{3a} 是卤素、CN、NH₂、-O- C_{1-3} 烷基或吗啉基；

R^{13} 在每次出现时独立地为H、-OH、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、4-元至12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、=O、-CONR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴、-NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴、-CONR¹⁴OR¹⁴、-NCOR¹⁴或-OR¹⁴，其中该烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至2个 R^{14a} 取代，且该杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-元至12-元杂芳基或4-元至12-元杂环基，其中该烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至3个 R^{14a} 取代且该杂芳基和杂环基是由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；或

另一选择为，两个 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成环状环，其中该环状环可被0至1个 R^{14a} 取代且任选含有1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子；

R^{14a} 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CO₂R²⁶、-CO₂NR²⁴R²⁴、-OCF₃、-OR²⁵、=O、-CONR²⁴R²⁴、-COR²⁴、-SO₂R²⁴、-NR²⁴R²⁴、-NR²⁴CO₂R²⁴、-SO₂NR²⁴R²⁴或 C_{6-10} 芳基 C_{1-10} 烷基，其中该杂芳基和杂环基是由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

R^{26} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

m为0至4；

n为0至4;且

n-1为2至4。

3. 权利要求1-2的化合物或其盐,其中

一个 R^1 是 C_{3-10} 环烷基,其中该环烷基可被0至2个 R^{13} 取代;或



或,其中任一个可被0至2个 R^{13} 取代。

4. 权利要求1或2的化合物或其盐,其中:

R^{13} 在每次出现时独立地为H、-OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、或4-元至12-元杂芳基,其中该杂芳基是选自四唑基、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-CONR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}、-NR¹⁴COR¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴或-NR¹⁴R¹⁴,其中该烷基、环烷基、苯基和杂芳基可被0至2个 R^{14a} 取代,且该杂芳基和杂环基是由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成;

R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基,其中该烷基、环烷基和苯基可被0至3个 R^{14a} 取代;或

另一选择为,两个 R^{14b} 与它们所连接的原子一起形成环状环,其中该环状环是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,且可被0至1个 C_{1-6} 烷基取代;且

R^{14a} 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_{3-6} 环烷基。

5. 权利要求1或2的化合物或其盐,其中:

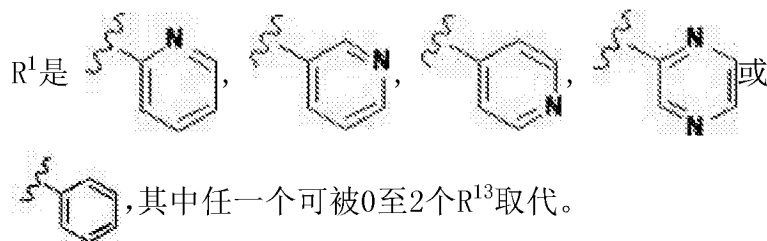
A是-(CH₂)_m-R²、-CH(R²⁶)-R²或-(CH₂)_{n-1}-O-R²;

R²是苯基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基,其中任一个被0至2个 R^{2a} 取代;且

R^{2a}在每次出现时独立地为H、-OH、F、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或-SO₂NR¹⁴R¹⁴。

6. 权利要求1或2的化合物或其盐,其中:

R^1 是 C_{3-10} 环烷基,其中该环烷基可被0至1个 R^{13} 取代;或



7. 权利要求1或2的化合物或其盐,其中:

R^{13} 在每次出现时独立地为H、 C_{1-6} 烷基或4-元至12-元杂芳基,其中该杂芳基选自四唑基、-CN、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-CONR¹⁴R¹⁴、-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}、-NR¹⁴COR¹⁴、-CO₂R¹⁴或-NR¹⁴R¹⁴,其中该烷基和杂芳基可被0至2个 R^{14a} 取代;

R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基,其中该烷基、环烷基和苯基可被0至3个 R^{14a} 取代;

两个 R^{14b} 与它们所连接的原子一起形成环状环,其中该环状环是吗啉基,且可被0至1个 C_{1-6} 烷基取代;且

R^{14a} 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_{3-6} 环烷基。

8. 权利要求1或2的化合物或其盐,其中:

A是 $-(CH_2)-R^2$;

R^2 是苯基、或,其中任一个被0至1个 R^{2a} 取代;

且

R^{2a} 在每次出现时独立地为H、-OH、F、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 $SO_2NR^{14}R^{14}$ 。

9. 权利要求1或2的化合物,其中:

R^3 是苯基。

10. 权利要求1或2的化合物或其盐,其中:

R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基;

R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基;且

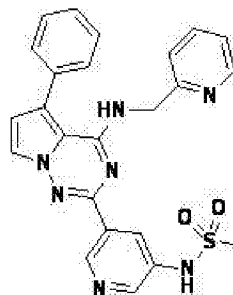
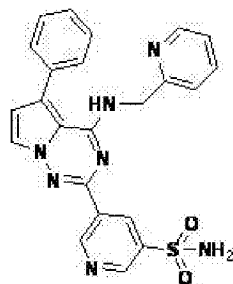
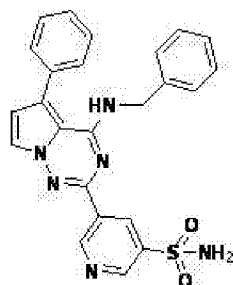
R^{26} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基。

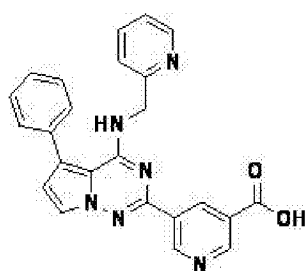
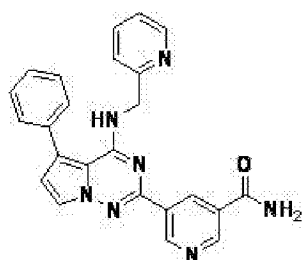
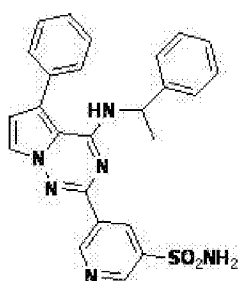
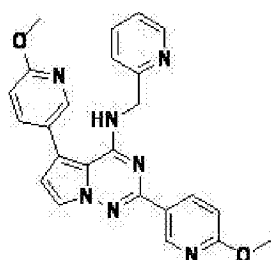
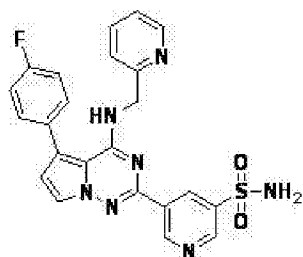
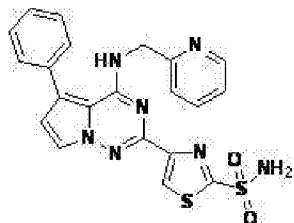
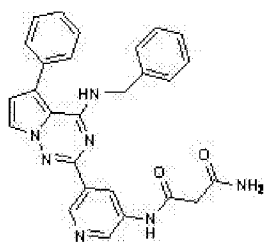
11. 权利要求1或2的化合物或其盐,其中:

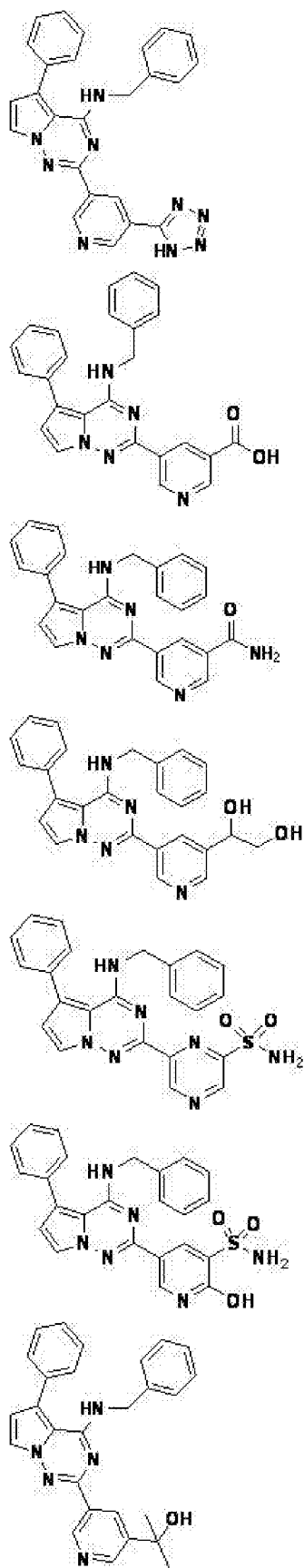
R^{13} 在每次出现时独立地为H、-CN、 $-NHSO_2R^{14}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NHCO_2NR^{14b}R^{14b}$ 、 $-NHCOR^{14}$ 或 $-NH_2$;且

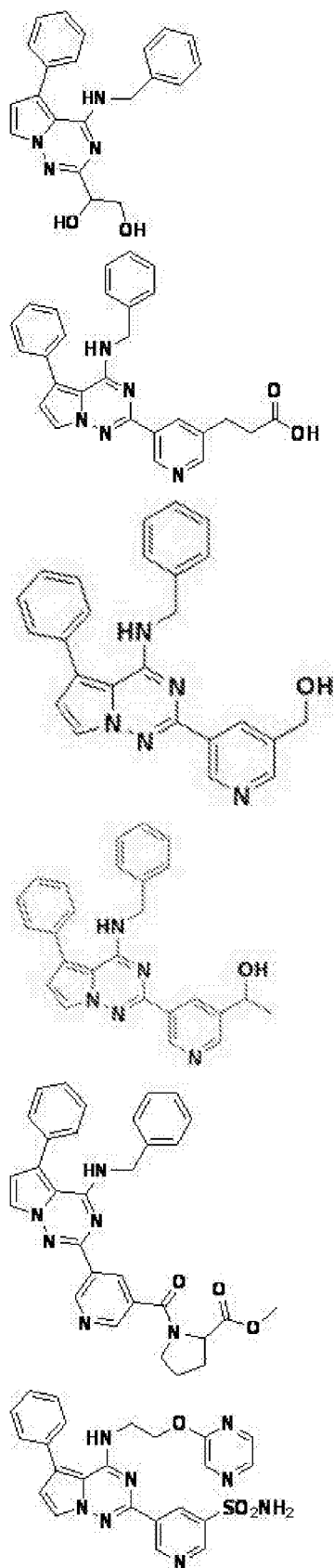
R^{14} 在每次出现时独立地选自氢或甲基。

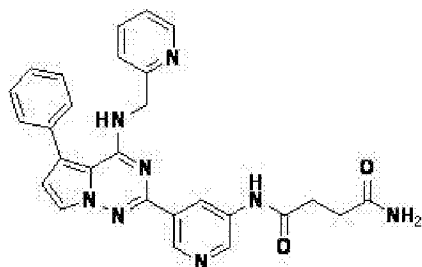
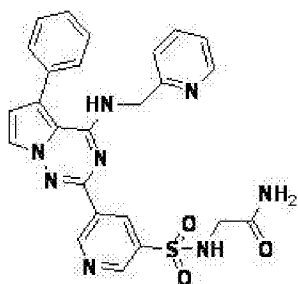
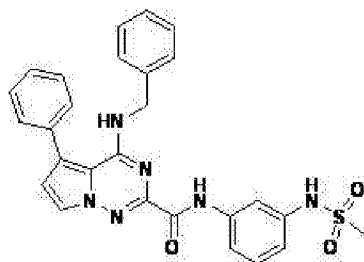
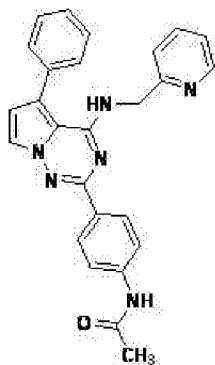
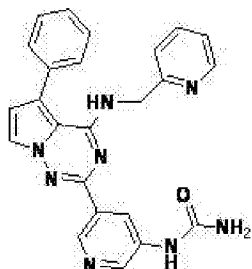
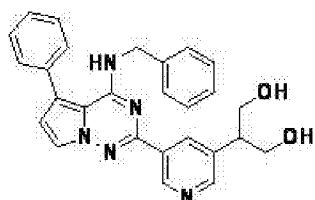
12. 一种化合物或其盐,其选自:

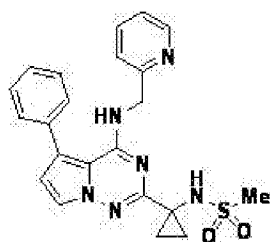
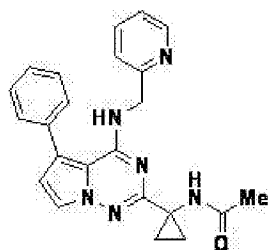
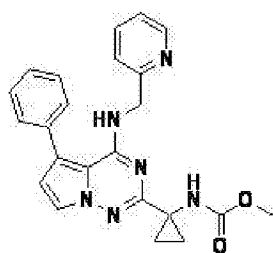
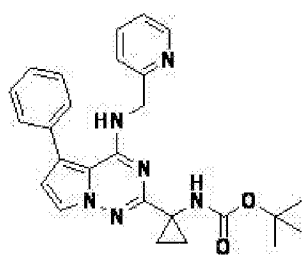
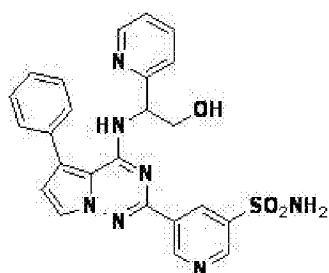
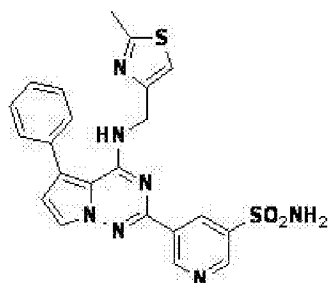
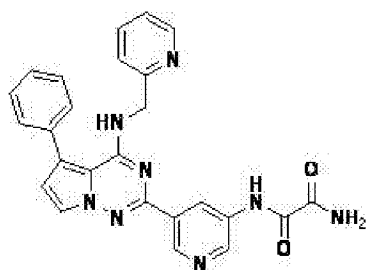


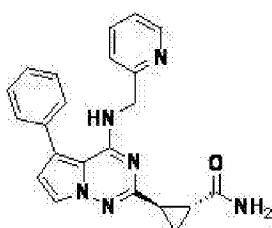
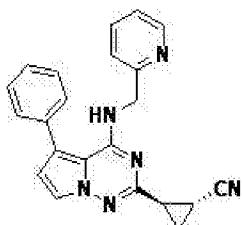
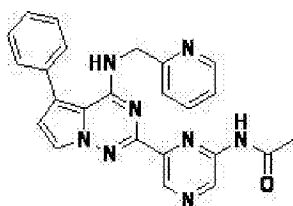
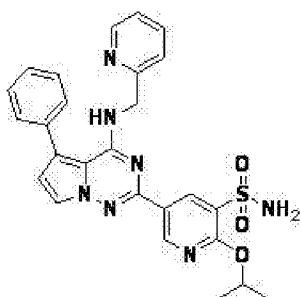
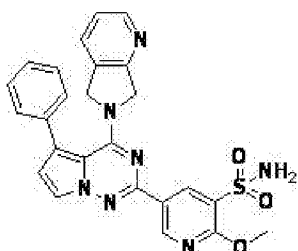
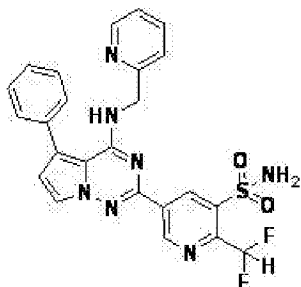
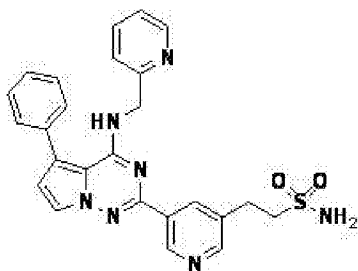


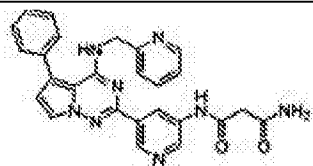
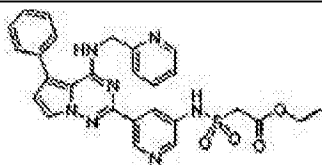
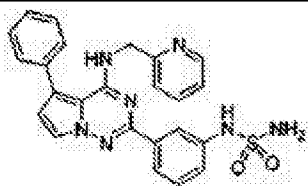
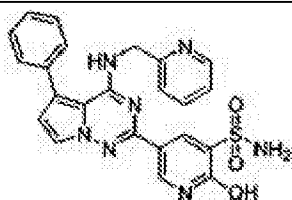
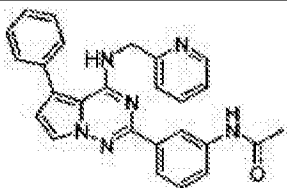
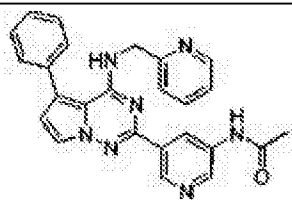
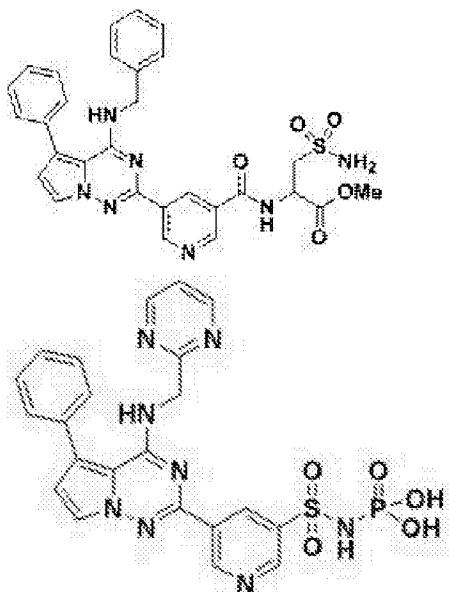


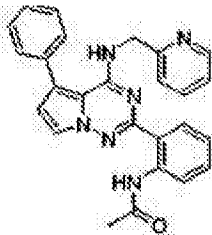
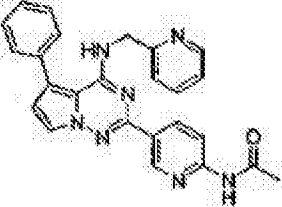
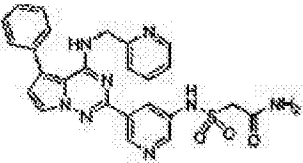
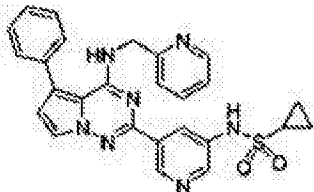
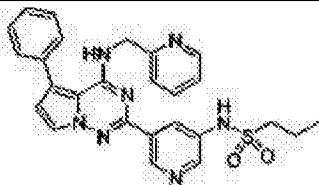
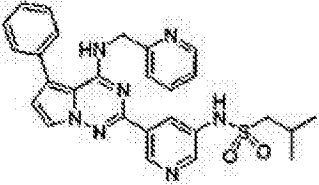
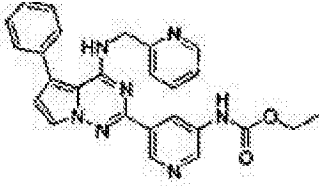
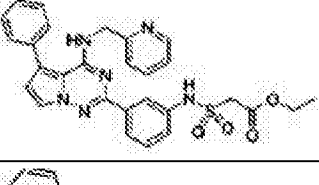
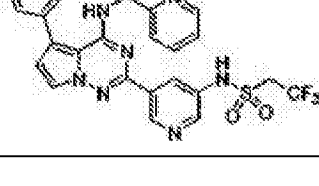


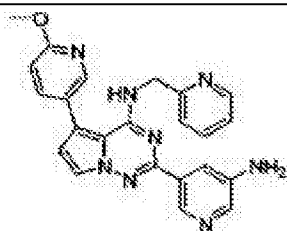
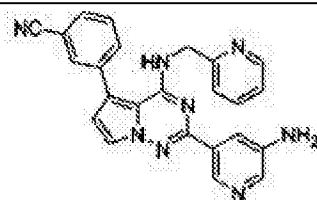
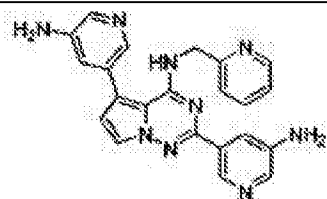
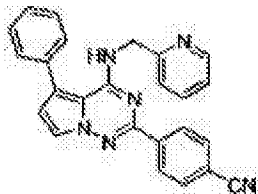
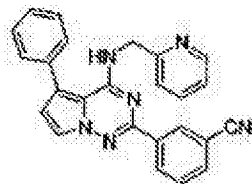
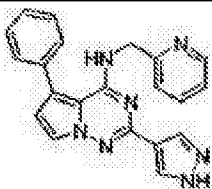
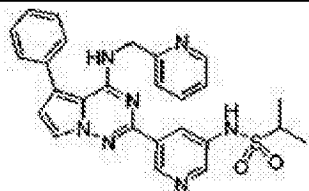
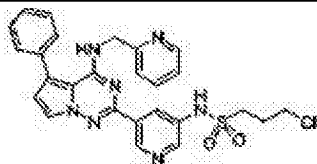
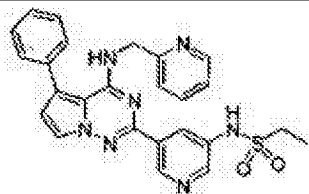


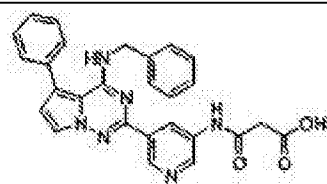
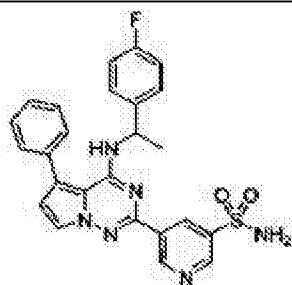
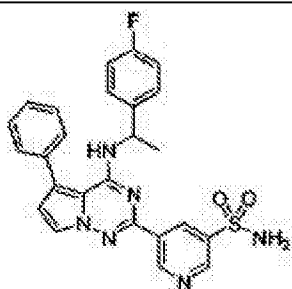
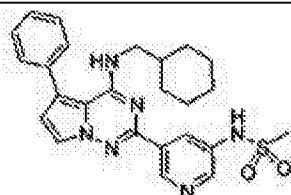
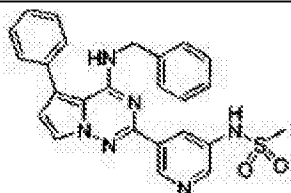
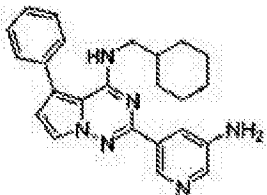
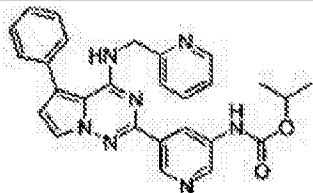
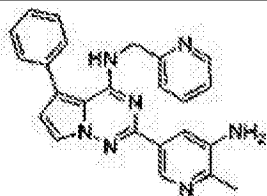


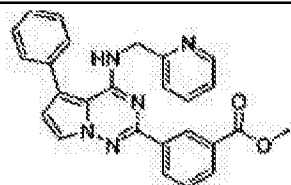
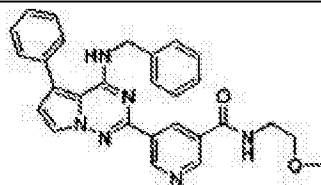
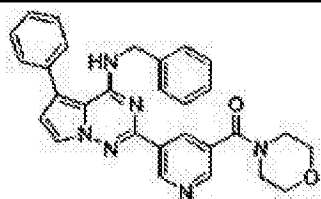
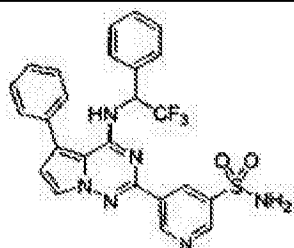
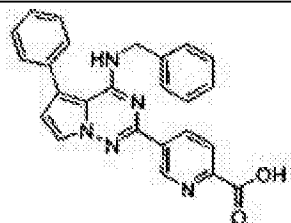
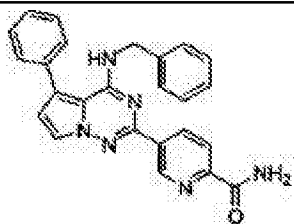
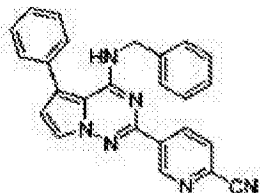
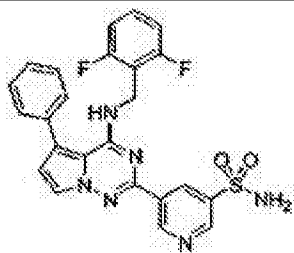


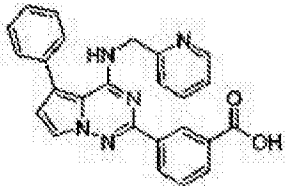
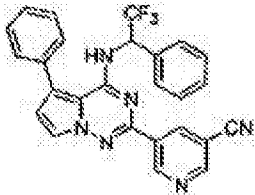
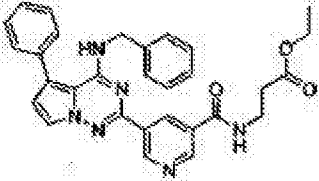


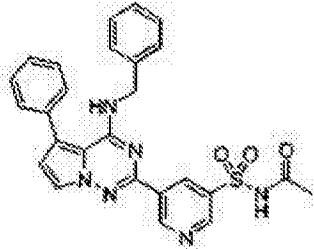
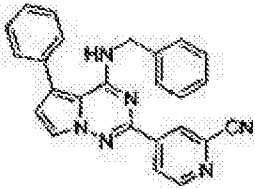
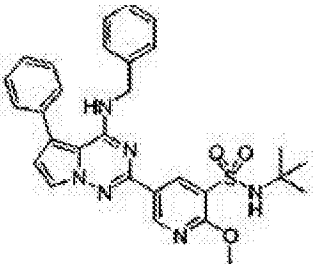
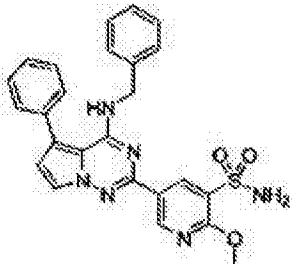










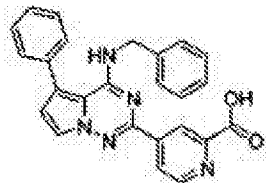
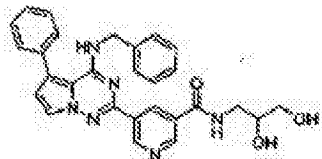
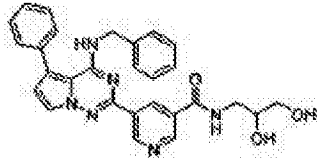
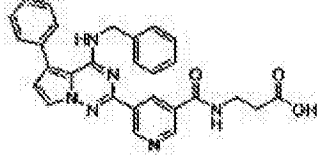
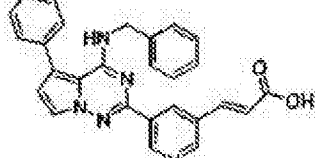
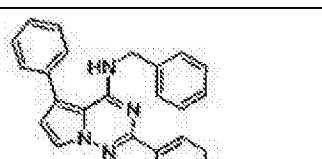
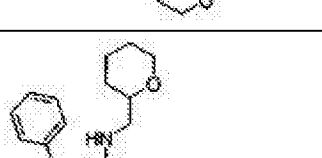
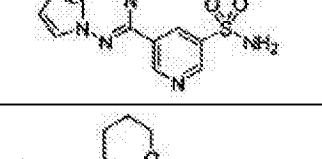
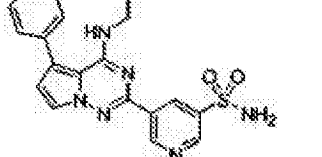
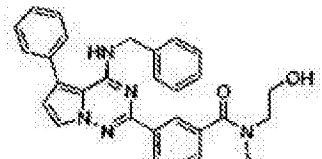


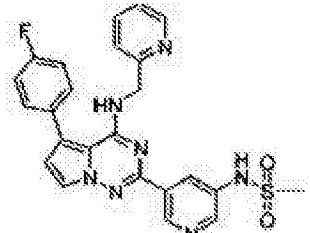
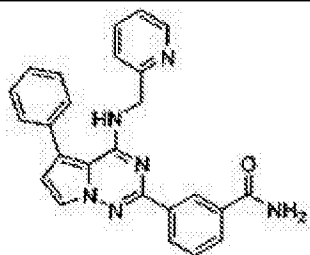
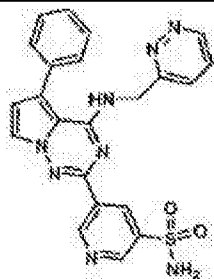
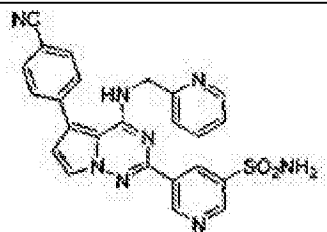
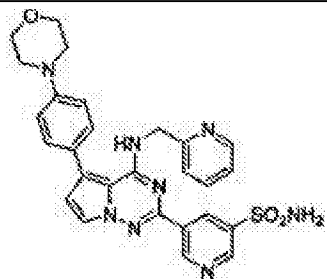
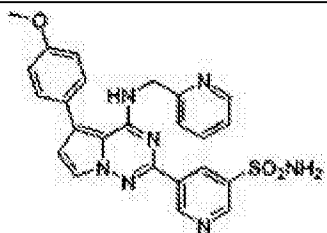
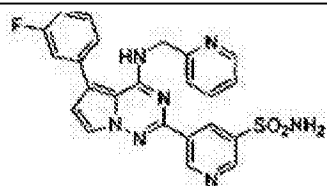


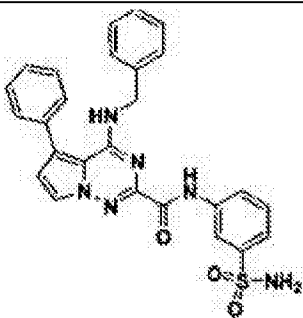
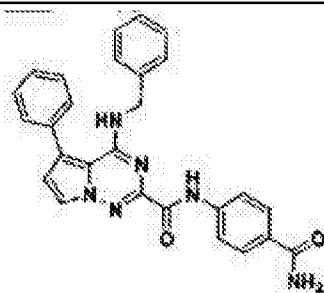
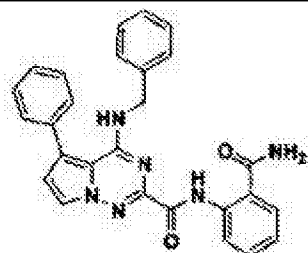
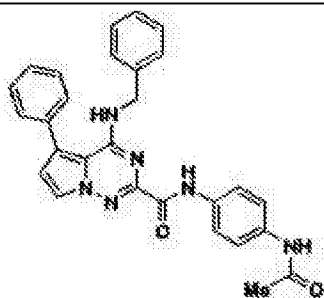
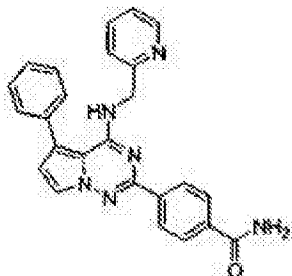
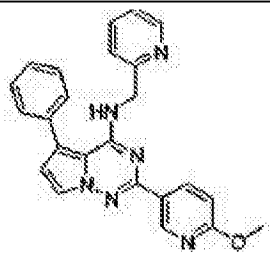


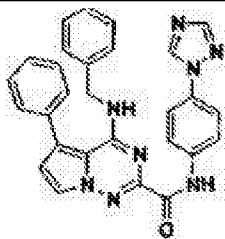
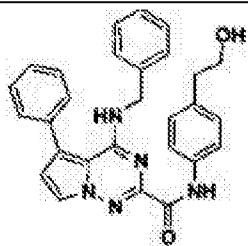
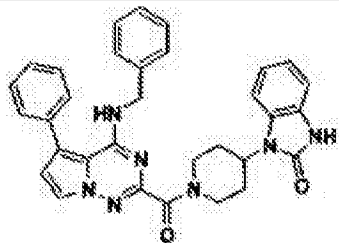
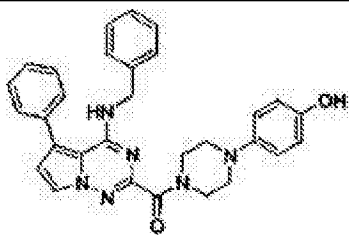
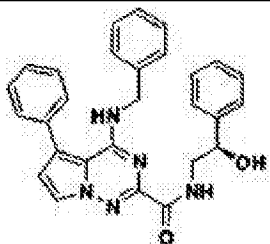
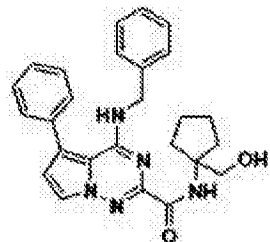
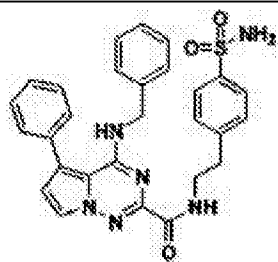




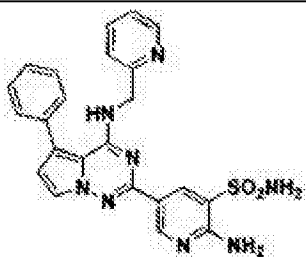
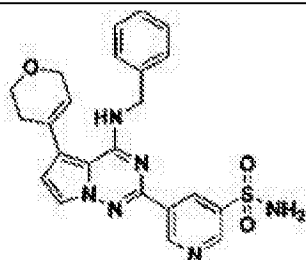
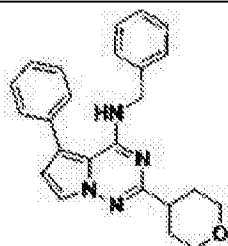
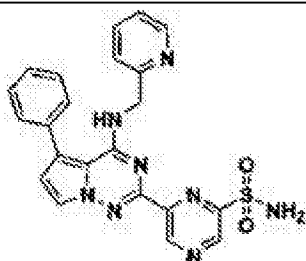
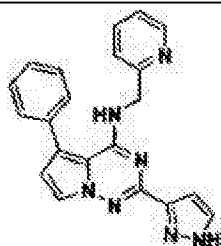
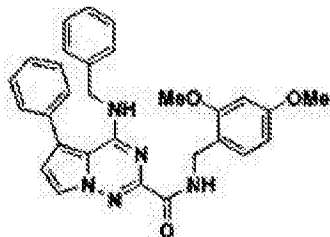
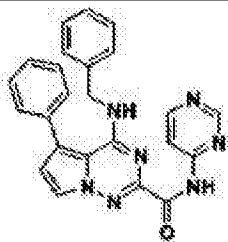





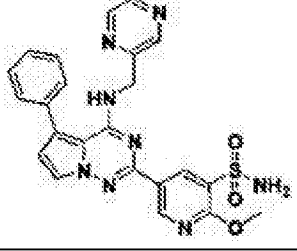
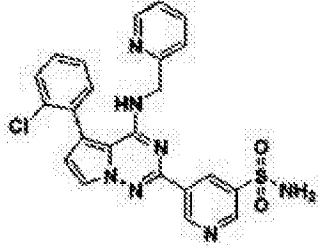
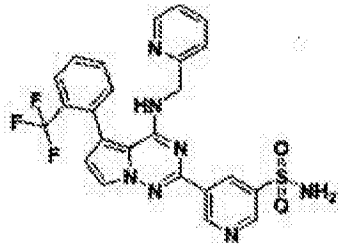
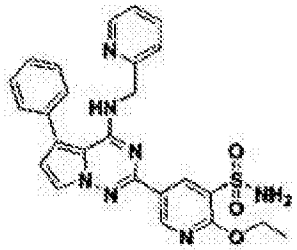
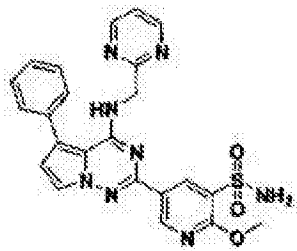
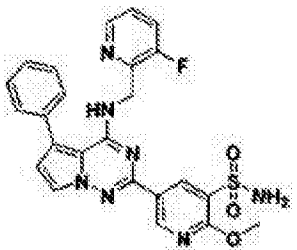
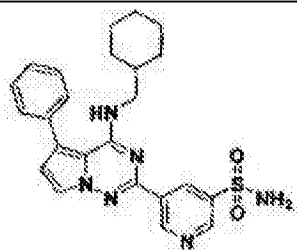











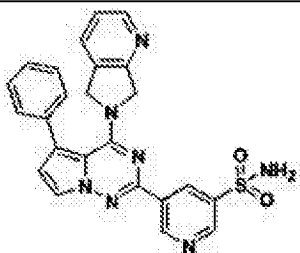
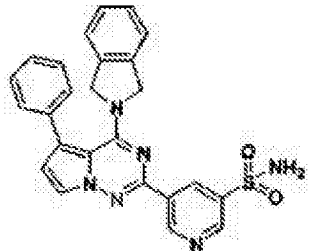
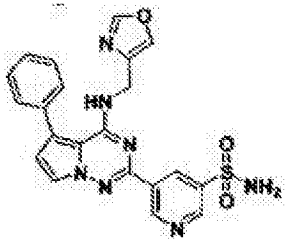
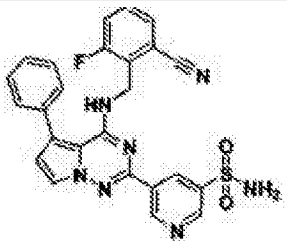
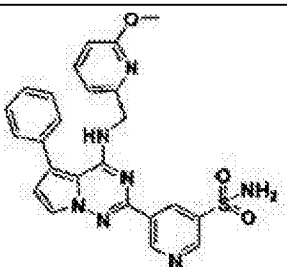
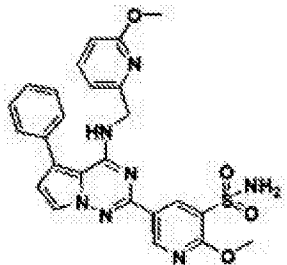
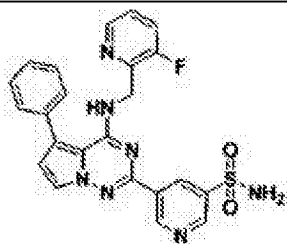


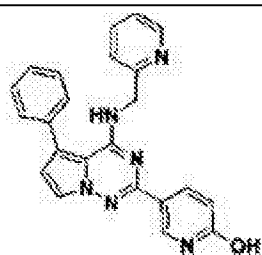
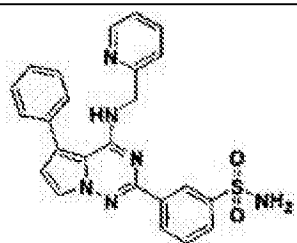
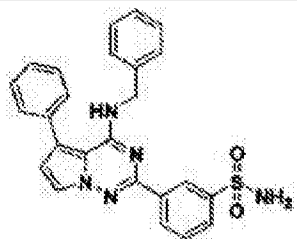
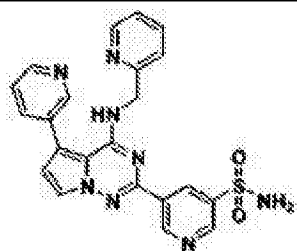
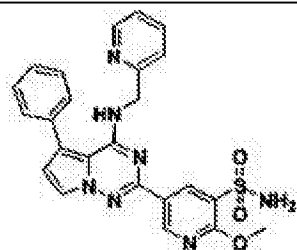
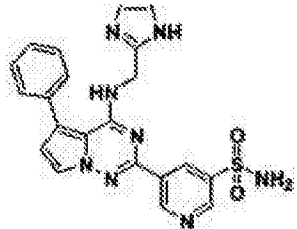
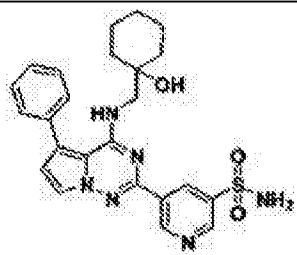


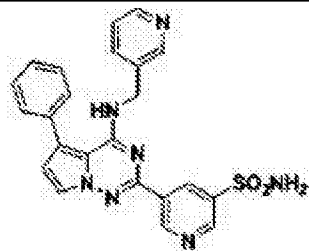
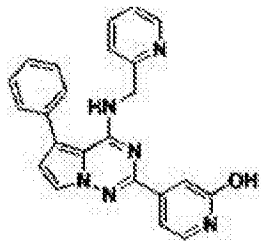
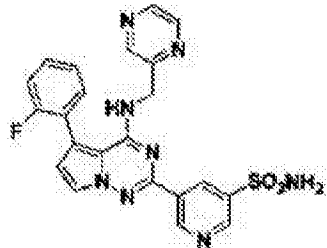
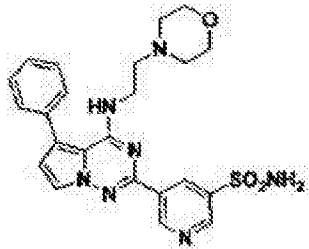
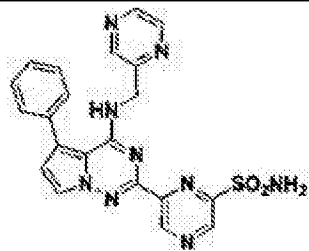
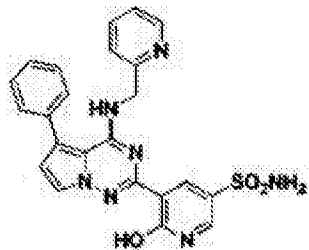
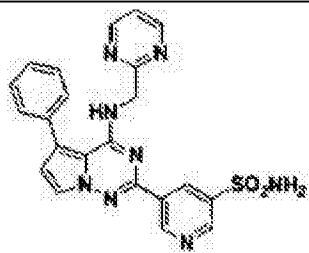


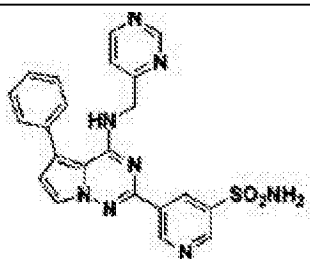
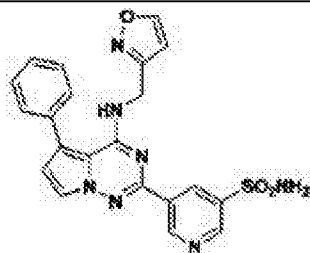
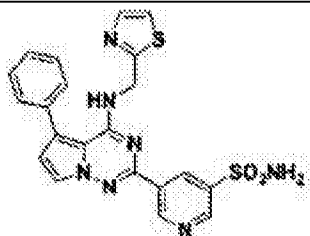
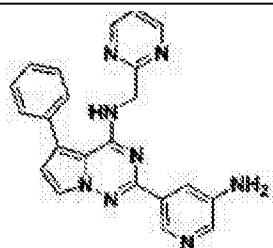
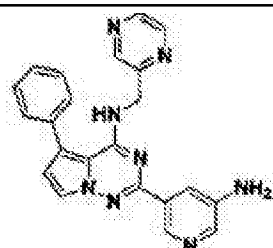
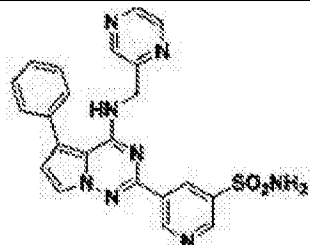
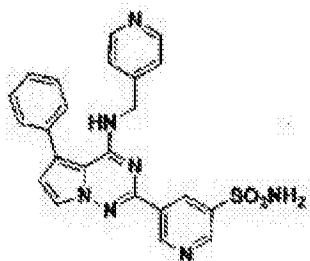


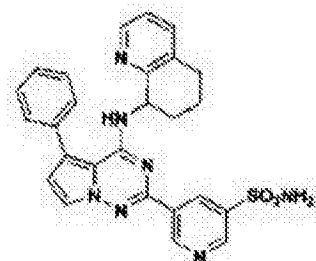
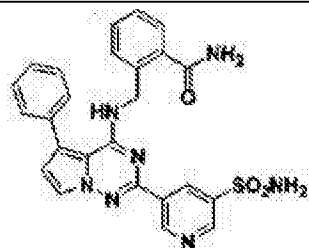
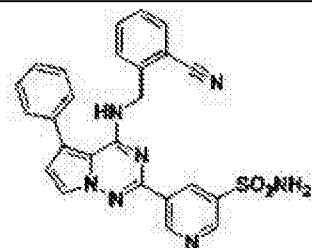
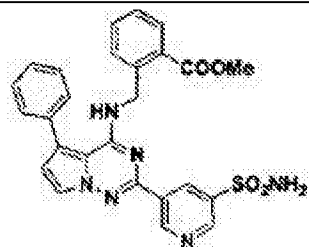
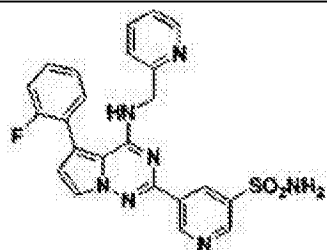




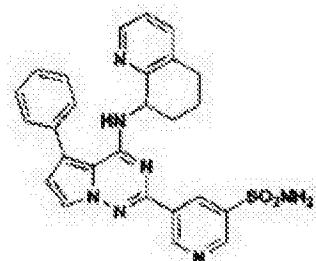




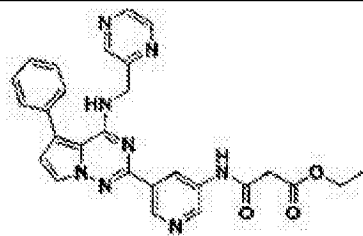
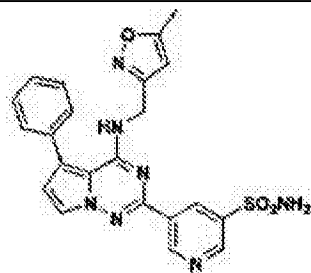
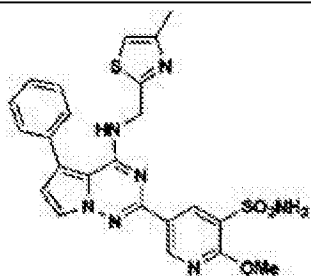
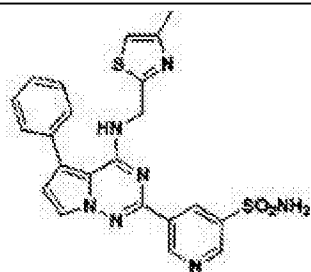
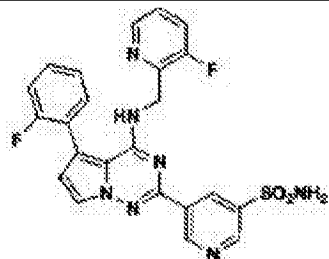
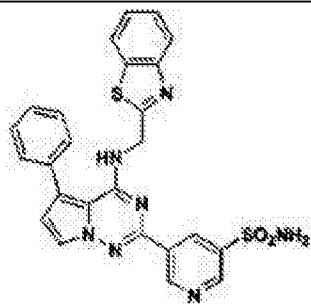


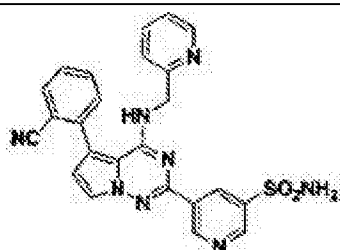
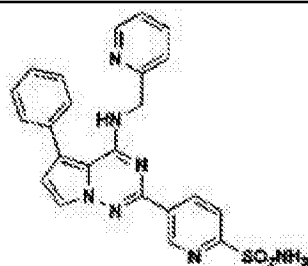
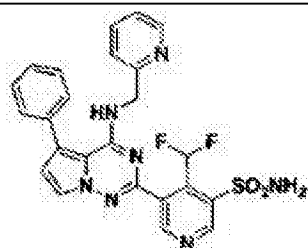
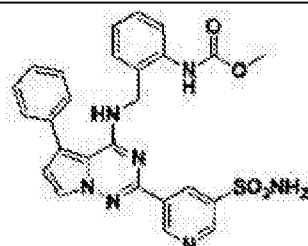
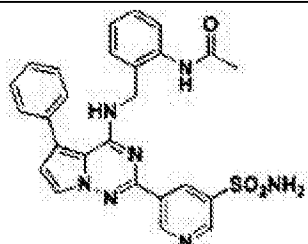
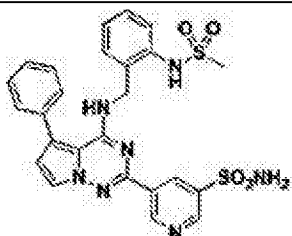
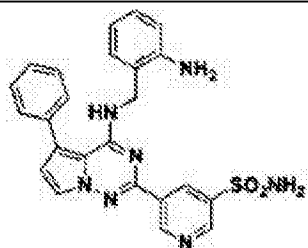


对映异构体-1



对映异构体-2







13. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种权利要求1至12中任一项的化合物。
14. 权利要求13的药物组合物,其进一步包含至少一种其它治疗剂。
15. 权利要求1至12中任一项的化合物用于制备治疗心律不齐的药物的用途。
16. 权利要求1至12中任一项的化合物用于制备控制心率的药物的用途。

作为钾离子通道抑制剂的吡咯并三嗪类化合物

[0001] 【相关申请的交叉引用】

[0002] 本申请要求2014年3月7日提出申请的第14/200,055号美国申请和2013年3月11日提出申请的第61/775,731号美国临时申请的优先权,这些申请的内容以引用方式并入本文中。

【技术领域】

[0003] 本发明提供可用作钾通道功能抑制剂(尤其是电压门控K⁺通道的K_v1亚族抑制剂,更尤其是K_v1.5通道(已将其与超快速激活延迟整流K⁺电流I_{Kur}关联)和/或K_v1.3通道和/或K_v1.1通道的抑制剂)的吡咯并三嗪类化合物以及含有这些化合物的药物组合物。本发明进一步提供使用这些化合物治疗和预防心律不齐、I_{Kur}-相关疾病和由离子通道功能介导的其它疾病的方法。

【背景技术】

[0004] 据信超快速激活延迟整流K⁺电流(I_{Kur})代表指定为K_v1.5的克隆(cloned)钾通道的天然对应物,且尽管存在于人类心房中,但其似乎不存在于人类心室中。此外,由于其激活的快速性和受限的缓慢失活,据信I_{Kur}显著地促成人类心房中的再极化。因此,I_{Kur}的特异性阻断剂(其是阻断K_v1.5的化合物)可通过减缓人类心房中的再极化以延长不应性来克服其它化合物的缺点,且不会引起心室再极化的延迟(其是在去极化后导致心律不齐的原因)及在用现行III类抗心律不齐剂治疗期间观察到的获得性长QT综合征。(III类抗心律不齐剂是引起作用电位持续时间选择性延长而无显著心脏抑制的药物。)

[0005] 已表明免疫调节异常存在于很多种自体免疫和慢性炎症性疾病中,包括全身性红斑狼疮、慢性类风湿性关节炎、I型和II型糖尿病、炎性肠病、胆汁性肝硬化、葡萄膜炎、多发性硬化和其它疾病,例如克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、类肉瘤病、牛皮癣、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病(Graves ophthalmopathy)和哮喘。尽管所述疾病中每一种的潜在发病机制可能不同,但其皆出现多种自体抗体和自反应性淋巴球。这种自反应性可部分地归因于丧失自我平衡性控制,正常免疫系统在该控制下运作。类似地,在骨髓或器官移植后,淋巴球识别外来组织抗原并开始产生导致移植物排斥或移植物对宿主排斥的免疫介质。

[0006] 自体免疫或排斥过程的一个最终结果是由炎性细胞及其所释放的介质引起的组织破坏。例如NSAID类抗炎药主要通过阻断所述介质的作用或分泌而起作用,但不会改变该疾病的免疫学基础。另一方面,例如环磷酰胺类细胞毒性剂以停止正常免疫反应和自体免疫反应二者的非特异性方式起作用。实际上,用这些非特异性免疫抑制剂治疗的患者死于感染的可能性与其死于其自体免疫疾病的可能性一样高。

[0007] 1983年经US FDA批准的环境霉素A目前用于预防移植器官排斥的主要药物。在1993年,FK-506(PROGRAF®)经US FDA批准用于预防肝移植的排斥。环境霉素A和FK-506通过抑制机体的免疫系统动员其巨大的天然保护剂库以排斥移植物的外来蛋白质来起

作用。在1994年,环孢菌素A经US FDA批准用于治疗严重牛皮癣并被欧洲管理机构批准用于治疗异位性皮炎。尽管这些药物在对抗移植物排斥方面有效,但已知环孢菌素A及FK-506引起多种不良的副作用,包括肾毒性、神经毒性及胃肠不适。因此,仍有待研发没有这些副作用的选择性免疫抑制剂。如本申请所述的钾通道抑制剂有希望成为这一问题的解决方案,这是由于Kv1.3的抑制剂(例如)有免疫抑制性。参见Wulff等人,“Potassium channels as therapeutic targets for autoimmune disorders,”*Curr.Opin.Drug Discov.Devel.*,6(5):640-647(2003年9月);Shah等人,“Immunosuppressive effects of a Kv1.3 inhibitor,”*Cell Immunol*,221(2):100-106(2003年2月);Hanson等人,“UK-78,282,a novel piperidine compound that potently blocks the Kv1.3 voltage-gated potassium channel and inhibits human T cell activation,”*Br.J.Pharmacol*,126(8):1707-1716(1999年4月)。

[0008] Kv1.5和其它Kv1.x通道的抑制剂刺激胃肠运动。因此,相信本发明化合物可用于治疗胃肠动力障碍,例如反流性食道炎。参见Frey等人,“Blocking of cloned and native delayed rectifier K channels from visceral smooth muscles by phencyclidine,”*Neurogastroenterol.Motil*,12(6):509-516(2000年12月);Hatton等人,“Functional and molecular expression of a voltage-dependent K(+) channel (Kv1.1) in interstitial cells of Cajal,”*J.Physiol*,533(Pt 2):315-327(2001年6月1日);Vianna-Jorge等人,“Shaker-type Kv1 channel blockers increase the peristaltic activity of guinea-pig ileum by stimulating acetylcholine and tachykinins release by the enteric nervous system,”*Br.J.Pharmacol.*,138(1):57-62(2003年1月);Koh等人,“Contribution of delayed rectifier potassium currents to the electrical activity of murine colonic smooth muscle,”*J.Physiol*,515(Pt.2):475-487(1999年3月1日)。

[0009] Kv1.5的抑制剂松弛肺动脉平滑肌。因此,相信本发明化合物可用于治疗高血压并改进血管健康。参见Davies等人,“Kv channel subunit expression in rat pulmonary arteries,”*Lung*,179(3):147-161(2001),于2002年2月4日电子出版;Pozeg等人,“In vivo gene transfer of the O₂-sensitive potassium channel Kv1.5 reduces pulmonary hypertension and restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronically hypoxic rats,”*Circulation*,107(15):2037-2044(2003年4月22日),于2003年4月14日电子出版。

[0010] Kv1.3的抑制剂增加胰岛素敏感性。因此,相信本发明化合物可用于治疗糖尿病。参见Xu等人,“The voltage-gated potassium channel Kv1.3 regulates peripheral insulin sensitivity,”*Proc.Natl.Acad Sci.U.S.A.*,101(9):3112-3117(2004年3月2日),于2004年2月23日电子出版;MacDonald等人,“Members of the Kv1 and Kv2 voltage-dependent K(+) channel families regulate insulin secretion,”*Mol.Endocrinol.*,15(8):1423-1435(2001年8月);MacDonald等人,“Voltage-dependent K(+) channels in pancreatic beta cells:role,regulation and potential as therapeutic targets,”*Diabetologia*,46(8):1046-1062(2003年8月),于2003年6月27日电子出版。

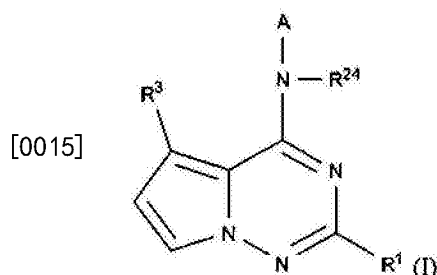
[0011] 相信Kv1.1的刺激通过使神经元超极化而降低癫痫发作活动。因此,相信本发明化

合物可用于治疗癫痫发作,包括与癫痫和其它神经疾病相关的癫痫发作。参见Rho等人,“Developmental seizure susceptibility of Kv1.1 potassium channel knockout mice,”*Dev. Neurosci.*, 21 (3-5):320-327 (1999年11月);Coleman等人,“Subunit composition of Kv1 channels in human CNS,”*J. Neurochem.*, 73 (2):849-858 (1999年8月);Lopantsev等人,“Hyperexcitability of CA3 pyramidal cells in mice lacking the potassium channel subunit Kv1.1,”*Epilepsia*, 44 (12):1506-1512 (2003年12月);Wickenden“Potassium channels as anti-epileptic drug targets,”*Neuropharmacology*, 43 (7):1055-1060 (2002年12月)。

[0012] Kv1.x通道的抑制改良动物模型中的认知。因此,相信本发明化合物可用于改良认知和/或治疗认知障碍。参见Cochran等人,“Regionally selective alterations in local cerebral glucose utilization evoked by charybdotoxin, a blocker of central voltage-activated K⁺-channels,”*Eur. J. Neurosci*, 14 (9):1455-1463 (2001年11月);Kourrich等人,“Kaliotoxin, a Kv1.1 and Kv1.3 channel blocker, improves associative learning in rats,”*Behav. Brain Res.*, 120 (1):35-46 (2001年4月8日)。

[0013] 【发明概述】

[0014] 本发明提供具有通式(I)结构的化合物:



[0016] 其中A、R¹、R³及R²⁴如下文所定义。

[0017] 通过使用各有效量的至少一种本文所述化合物,提供治疗(包括改善)心律不齐、心房纤维性颤动、心房扑动、室上性心律不齐、胃肠疾病(例如反流性食道炎或胃肠动力障碍)、炎性或免疫性疾病(例如慢性阻塞性肺病)、糖尿病、认知障碍、偏头痛、癫痫、高血压,或治疗I_{Kur}-相关病症或控制心率的方法,降低所述疾病的风险或预防所述疾病。

[0018] 也提供包含治疗有效量的至少一种本文所述化合物和可药用的赋形剂或载体的药物组合物。所述组合物可进一步包含一种或多种其它药物。例如,至少一种其它抗心律不齐药(例如索他洛尔(sotalol)、多非利特(dofetilide)、地尔硫卓(diltiazem)或维拉帕米(Verapamil)),或至少一种钙通道阻断剂,或至少一种抗血小板剂(例如氯吡格雷(clopidogrel)、坎格雷洛(cangrelor)、噻氯匹定(ticlopidine)、CS-747、伊非曲班(ifetroban)和阿司匹林(aspirin)),或至少一种抗高血压药(例如β肾上腺素能阻断剂、ACE抑制剂(例如,卡托普利(captopril)、佐芬普利(zofenopril)、福辛普利(fosinopril)、依那普利(enalapril)、色拉诺普利(ceranopril)、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、喷托普利(pentopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)或赖诺普利(lisinopril))、A II拮抗剂、ET拮抗剂、双重性ET/A II拮抗剂或血管肽酶抑制剂(vasopepsidase inhibitor)(例如,奥马曲拉(omapatrilat)或格莫曲拉(gemopatrilat))),或至少一种抗血栓剂/抗溶血栓剂(例如tPA、重组tPA、TNK、nPA、VIIa因

子抑制剂、Xa因子抑制剂(例如阿哌沙班(apixaban))、XIa因子抑制剂或凝血酶抑制剂),或至少一种抗凝血剂(例如杀鼠灵(warfarin)或肝素),或至少一种HMG-CoA还原酶抑制剂(普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、NK-104或ZD-4522),或至少一种抗糖尿病剂(例如双胍或双胍/格列本脲(glyburide)组合),或至少一种甲状腺模拟物,或至少一种矿物皮质素受体拮抗剂(例如螺内酯或依普利酮(eplerinone)),或至少一种强心苷(例如洋地黄或乌巴苷(ouabain))。

[0019] 本发明的另一方面是涉及治疗、抑制或改善疾病或病症的症状的方法,该疾病或病症受到钾通道功能抑制剂(尤其电压门控K⁺通道的Kv1亚族抑制剂,更尤其Kv1.5通道(已将其与超快速激活延迟整流K⁺电流I_{Kur}-关联)和/或Kv1.3通道和/或Kv1.1通道的抑制剂)调节或影响,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本发明化合物或其个别异构体或异构体混合物或可药用盐。

[0020] 本发明的另一方面是涉及治疗、抑制或改善心律不齐或维持正常窦性节律的方法,其包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本发明化合物或其个别异构体或异构体混合物或可药用盐。

[0021] 本发明的另一方面是涉及控制心率的方法,其包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本发明化合物或其个别异构体或异构体混合物或可药用盐。

[0022] 定义

[0023] 术语“烷基(alk或alkyl)”是指具有1至12个碳原子或1至8个碳原子、1至6个碳原子、1至4个碳原子或1至3个碳原子的直链或支链烃基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基或上述基团的任一子集。术语“被取代的烷基”是指被一或多个基团(例如被上文于R¹⁰的定义中所述的基团)取代的烷基,该一或多个基团例如选自芳基、被取代的芳基、杂环、被取代的杂环、碳环、被取代的碳环、卤素、羟基、烷氧基(任选被取代)、芳氧基(任选被取代)、烷基酯基(任选被取代)、芳基酯基(任选被取代)、烷酰基(任选被取代)、芳酰基(aryol)(任选被取代)、氰基、硝基、氨基、被取代的氨基、酰氨基、内酰胺、脲基、氨基甲酸酯基及磺酰基或上述基团的任一子集。

[0024] 术语“烯基”是指具有2至12个碳原子或2至4个碳原子和至少一个碳-碳双键(顺式或反式)的直链或支链烃基,例如乙烯基。术语“被取代的烯基”是指被一或多个基团(例如被上文于R¹⁰的定义中所述的基团)取代的烯基,该一或多个基团例如选自芳基、被取代的芳基、杂环、被取代的杂环、碳环、被取代的碳环、卤素、羟基、烷氧基(任选被取代)、芳氧基(任选被取代)、烷基酯基(任选被取代)、芳基酯基(任选被取代)、烷酰基(任选被取代)、芳酰基(任选被取代)、氰基、硝基、氨基、被取代的氨基、酰氨基、内酰胺、脲基、氨基甲酸酯基和磺酰基或上述基团的任一子集。

[0025] 术语“炔基”是指具有2至12个碳原子或2至4个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基,例如乙炔基。术语“被取代的炔基”是指被一或多个基团(例如被上文于R¹⁰的定义中所述的基团)取代的炔基,该一或多个基团例如选自芳基、被取代的芳基、杂环、被取代的杂环、碳环、被取代的碳环、卤素、羟基、烷氧基(任选被取代)、芳氧基(任选被取代)、烷基酯基(任选被取代)、芳基酯基(任选被取代)、烷酰基(任选被取代)、芳酰基(任选被取代)、氰基、硝基、氨基、被取代的氨基、酰氨基、内酰胺、脲基、氨基甲酸酯基和磺酰基或上述基团的任一子集。

[0026] 术语“芳基”是指(例如)具有6至12个成员的含有芳香族同素环状(即, 烃)的单环、二环或三环的基团, 例如苯基、萘基和联苯基。苯基是芳基的实例。术语“被取代的芳基”是指被一或多个基团(例如被上文于 R^{10} 的定义中所述的基团)取代的芳基, 该一或多个基团例如选自烷基、被取代的烷基、烯基(任选被取代)、芳基(任选被取代)、杂环(任选被取代)、卤素、羟基、烷氧基(任选被取代)、芳氧基(任选被取代)、烷酰基(任选被取代)、芳酰基(任选被取代)、烷基酯基(任选被取代)、芳基酯基(任选被取代)、氰基、硝基、氨基、被取代的氨基、酰氨基、内酰氨基、脲基、氨基甲酸酯基和磺酰基或上述基团的任一子集, 其中任选一或多对取代基与其所链接的原子一起形成3至7元环。

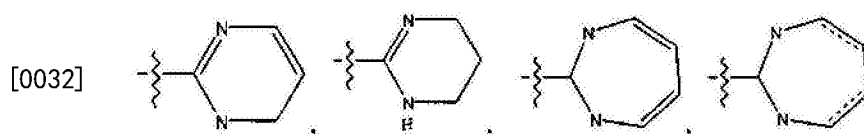
[0027] 术语“环烷基”是指分别为完全饱和和部分不饱和的3至15个碳原子的单同素环状、二同素环状或三同素环状环基团。多环环烷基的环可以是稠合的、桥联的和/或通过一或多个螺环接连接。术语“被取代的环烷基”是指被一或多个基团(例如被上文于 R^{10} 的定义中所述的基团)取代的环烷基, 该一或多个基团例如选自芳基、被取代的芳基、杂环、被取代的杂环、碳环、被取代的碳环、卤素、羟基、烷氧基(任选被取代)、芳氧基(任选被取代)、烷基酯基(任选被取代)、芳基酯基(任选被取代)、烷酰基(任选被取代)、芳酰基(任选被取代)、氰基、硝基、氨基、被取代的氨基、酰氨基、内酰胺、脲基、氨基甲酸酯基和磺酰基或上述基团的任一子集。

[0028] 术语“卤素(halogen)”和“卤素(halo)”是指氟、氯、溴和碘。

[0029] 术语“卤代烷基”是指包括被1或多个卤素取代的具有指定碳原子数的支链饱和脂肪族烃基和直链饱和脂肪族烃基二者, 最多且包括全卤代烷基(其中所有氢原子都被卤素替代), 例如 CF_3 。

[0030] 术语“杂环”、“杂环状”、“杂环状基团”或“杂环基”是指在至少一个含碳原子环中具有至少一个杂原子的完全饱和或部分或完全不饱和(包括芳香族(“杂芳基”)或非芳香族)环状基团(例如, 3至13个环成员的单环、7至17个环成员的二环或10至20个环成员的三环环体系, 例如, 在某些实施方案中, 含有总共3至10个环原子的单环或二环)。含有杂原子的杂环状基团的每一环可具有1个、2个、3个或4个选自氮原子、氧原子和/或硫原子的杂原子, 其中氮和硫杂原子可任选被氧化且氮杂原子可任选被季铵化。杂环状基团可在环或环体系的任一杂原子或碳原子处连接。多环杂环的环可以是稠合的、桥联的和/或通过一或多个螺环接连接。

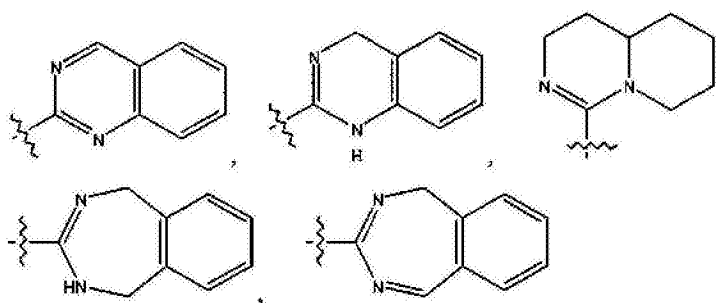
[0031] 实例性单环杂环状基团包括氮杂丁环基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂茺基、氮杂茺基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、四氢吡喃基、四唑基、三唑基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧杂环戊烷基和四氢-1,1-二氧代噻吩基、



[0033] 等等。

[0034] 实例性二环杂环状基团包括吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吡嗪基、苯并呋喃基 (benzofuryl、benzofuranyl)、二氢苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并间二氧杂环戊烯基、二氢苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基 (benzodioxinyl)、噌啉基 (cinnolinyl)、喹噁啉基 (quinoxaliny1)、吡唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基 (例如呋喃并 [2,3-c] 吡啶基、呋喃并 [3,2-b] 吡啶基或呋喃并 [2,3-b] 吡啶基)、二氢异吡啶基、二氢喹啉基 (例如3,4-二氢-4-氧代-喹啉基)、四氢喹啉基、氮杂二环烷基 (例如6-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷基)、氮杂螺烷基 (例如1,4二氧杂-8-氮杂螺 [4.5] 癸烷基)、咪唑并吡啶基 (例如咪唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基)、三唑并吡啶基 (例如1,2,4-三唑并 [4,3-a] 吡啶-3-基) 和六氢咪唑并吡啶基 (例如1,5,6,7,8,8a-六氢咪唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基)、

[0035]



[0036] 等等。

[0037] 实例性三环杂环状基团包括呋唑基、苯并吡啶基 (benzimidolyl)、菲啉基、吡啶基、啡啶基、咕吨基等等。

[0038] 术语“被取代的杂环”、“被取代的杂环状”、“被取代的杂环状基团”和“被取代的杂环的”是指杂环、杂环状和杂环基团被一或多个基团 (例如被上文于 R^{10} 的定义中所述的基团) 取代, 所述一或多个基团例如选自烷基、被取代的烷基、烯基、氧代、芳基、被取代的芳基、杂环、被取代的杂环、碳环 (任选被取代)、卤素、羟基、烷氧基 (任选被取代)、芳氧基 (任选被取代)、烷酰基 (任选被取代)、芳酰基 (任选被取代)、烷基酯基 (任选被取代)、芳基酯基 (任选被取代)、氰基、硝基、酰氨基、氨基、被取代的氨基、内酰氨基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基或上述基团的任一子集, 其中任选一或多对取代基与其所键接的原子一起形成3至7元环。

[0039] 术语“烷酰基”是指连接至羰基的烷基 (即, $-C(O)-$ 烷基) (其可任选如上文所述被取代)。类似地, 术语“芳酰基”是指连接至羰基的芳基 (即, $-C(O)-$ 芳基) (其可任选如上文所述被取代)。

[0040] 在整个说明书中, 基团及其取代基可经选择以得到稳定部分及化合物。

[0041] 本文所述化合物可形成盐或溶剂化物, 这些盐或溶剂化物也在本发明范围内。应理解, 除非另有说明, 否则对本文所述化合物的提及包括对其盐的提及。本文所用术语“盐”表示利用无机和/或有机酸和碱形成的酸性和/或碱性盐。另外, 当本文所述化合物含有碱性部分和酸性部分二者时, 可形成两性离子 (“内盐”) 且其包括于如本文所用的术语“盐”中。在一个实施方案中, 所述盐是可药用 (即, 无毒、生理学上可接受) 的, 但其它盐亦可用于, 例如, 可在制备期间采用的分离或纯化步骤中。本文所述化合物的盐, 例如, 可通过使化合物与一定量的酸或碱 (例如, 等量), 在例如其中可沉淀盐的介质等介质中反应或在水性

介质中反应、然后冻干来形成。

[0042] 本发明意欲覆盖呈中性状态的化合物、这些化合物的盐或呈中性状态的化合物与一种或多种盐形式的混合物或各种盐形式的混合物。

[0043] 含有碱性部分的本文所述化合物可与多种有机酸和无机酸形成盐。实例性酸加成盐包括乙酸盐(例如,与乙酸或三卤乙酸,例如三氟乙酸形成的那些)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、glucoheptanoates、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(与盐酸形成)、氢溴酸盐(与溴化氢形成)、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐(与马来酸形成)、甲烷磺酸盐(与甲烷磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(例如与硫酸形成的那些)、磺酸盐(例如本文所提到的那些)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐,例如对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等等。

[0044] 含有酸性部分的本文所述化合物可与多种有机碱和无机碱形成盐。实例性碱式盐包括铵盐、碱金属盐(例如钠盐、锂盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)、与有机碱的盐,有机碱例如有机胺,例如N,N'-二苄基乙二胺(benzathines)、二环己胺、哈胺(hydrabamine)(与N,N-双(去氢松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁基胺,和与氨基酸(例如,精氨酸、赖氨酸等)的盐。

[0045] 可使用例如以下试剂使碱性含氮基团季胺化:低级烷基卤化物(例如,甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如,硫酸二甲基酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如,苄基和苯乙基的溴化物)等。

[0046] 可在体内转化而得到生物活性剂(即,式(I)化合物)的任一化合物是在本发明的范围及精神内的前药。

[0047] 本文所用术语“前药”包括通过以下方式形成的酯和碳酸酯:采用本领域技术人员已知的步骤使式(I)化合物的一或多个羟基与烷基、烷氧基或芳基取代的酰化剂反应以生成乙酸酯、新戊酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯等。

[0048] 各种形式的前药为本领域所熟知且描述于以下文献中:

[0049] a) Wermuth, C.G. 等人, The Practice of Medicinal Chemistry, 第31章, Academic Press (1996);

[0050] b) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 编辑, Elsevier (1985);

[0051] c) Bundgaard, H., “Design and Application of Prodrugs,” A Textbook of Drug Design and Development, P. Krosgaard-Larsen 等人编辑, Harwood Academic Publishers (1991), 第5章, 第113至191页; 和

[0052] d) Testa, B. 等人, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley-VCH (2003)。

[0053] “可药用”是指在合理的医学判断范围内适于与人类及动物组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症、与合理效益/风险比相称或者已经美国食品与药品管理局(United States Food and Drug Administration)批准为可接受用于人类或

家养动物的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0054] 本文所述各种化合物或其可药用盐可含有一或多个不对称中心且因此可产生异构体,例如对映异构体、非对映异构体或其它立体异构体形式。这些形式可根据绝对立体化学结构定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸而言定义为(D)-或(L)-。本发明意欲包括所有这些可能的个别立体异构体及其混合物,包括其外消旋和光学纯对映异构体或非对映异构体形式。所述化合物可制备为外消旋体且可方便地按原样使用,或光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体或相应非对映异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或其可使用常规技术(例如手性色谱或反相HPLC)将外消旋混合物拆分。当本文所述化合物含有烯烃双键或其它几何不对称性中心时,除非另有说明,否则是指所述化合物包括E和Z几何异构体。

[0055] 本发明还包括本发明的同位素标记化合物,其中一或多个原子被具有相同原子数但原子量或质量数不同于在自然界中通常发现的原子量或质量数的原子替代。适于纳入本发明化合物中的同位素的实例包括氢同位素(例如 ^2H 或D和 ^3H 或T)、碳同位素(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C)、氯同位素(例如 ^{36}Cl)、氟同位素(例如 ^{18}F)、碘同位素(例如 ^{123}I 和 ^{125}I)、氮同位素(例如 ^{13}N 和 ^{15}N)、氧同位素(例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O)、磷同位素(例如 ^{32}P)和硫同位素(例如 ^{35}S)。本发明的某些同位素标记化合物(例如引入放射性同位素的那些)可用于药物和/或基质组织分布研究中。放射性同位素氚(^3H)和碳-14(^{14}C)因其易于引入且检测手段容易而尤其可用于此目的。被例如氘(^2H 或D)等较重同位素取代可因较强代谢稳定性而提供某些治疗优点,例如体内半衰期延长或剂量要求降低,因此在某些情况下可能是优选的。被正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)取代可在正电子发射断层扫描(PET)研究中用于检查基质受体占据情况。

[0056] 就本文所述化合物及其盐可以其互变异构体形式存在而言,所有这些互变异构体形式都涵盖在本文中作为本发明的一部分。

[0057] 本发明范围内涵盖本发明化合物的所有立体异构体,例如可因各种取代基上的不对称碳而存在那些,包括对映异构体形式(其甚至可在不存在不对称碳的情况下存在)和非对映异构体形式。本发明化合物的个别立体异构体可(例如)实质上不含其它异构体,或者可(例如)作为外消旋体混合物,或与所有其它或其它经选择的立体异构体混合。

[0058] “稳定化合物”和“稳定结构”是指化合物足够稳定从而可从反应混合物中分离出达到可用纯度且可配制有效治疗剂的化合物。本发明意欲覆盖稳定化合物。

[0059] 当任何变量(例如 R^{13})在化合物的任何组成或结构式中出现一次以上时,其每次出现时的定义皆独立于其在其它每一情况下出现时的定义。因此,例如,若显示基团被0至2个 R^{13} 取代,则该基团可任选被最多两个 R^{13} 基团取代,并在每次出现时独立地从 R^{13} 的定义来选择 R^{13} 。同样,取代基和/或变量的组合仅在这些组合可产生稳定化合物时才容许存在。

[0060] “治疗有效量”是指化合物在向个体施用时足以实现对本文所述疾病或病症的治疗的量。构成“治疗有效量”的化合物的量将根据该化合物、所述疾病和其严重程度以及欲治疗个体的年龄而变化,但可由本领域普通技术人员常规地确定。

[0061] 本文所用“治疗(Treating或treatment)”覆盖治疗、预防例如人类等个体的本文所述疾病或病症和/或降低其风险,或治疗、预防疾病或病症的症状或降低其风险,且包括:

[0062] i. 抑制疾病或病症,即,阻止其发展;或

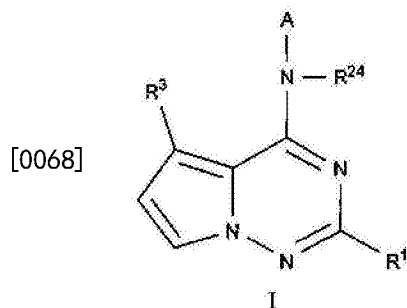
[0063] ii缓解疾病或病症,即,使疾病消退。

[0064] “个体”是指罹患本文所述一种或多种疾病和疾病或具有罹患本文所述一种或多种疾病和疾病的可能性的温血动物,例如哺乳动物,例如人类或人类孩童。

[0065] 术语“包括”、“例如”、“诸如”等是指实例性实施方案且并不限制本发明的范围。

[0066] 【发明详述】

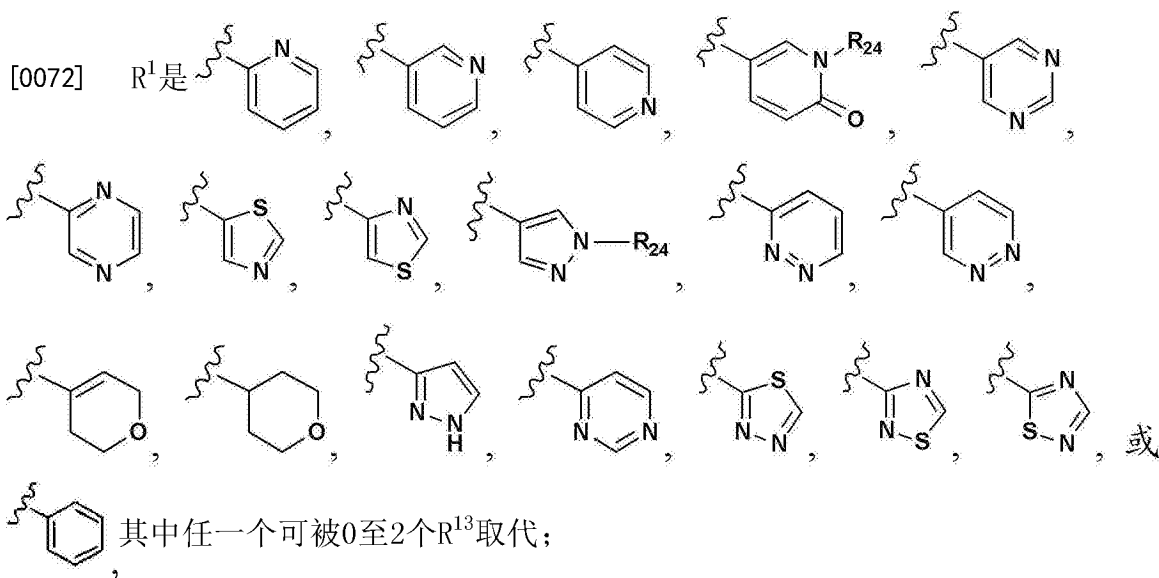
[0067] 本发明提供式(I)化合物



[0069] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0070] A是 $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$ 或 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$;

[0071] R^1 是被1至2个 $-OH$ 取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{3-10} 环烷基,其中该环烷基可被0至2个 R^{13} 取代;或



[0073] R^2 是苯基、环戊基、环己基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌啶基、吡啶酮基、吡咯烷基、四氢吡喃基或噻唑基,其中任或个被0至2个 R^{2a} 取代;

[0074] R^{2a} 在每次出现时独立地为H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、4-元至12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 或 $-NCOR^{14}$,其中烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至2个 R^{14a} 取代,且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4

个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

[0075] R^3 是苯基、吡啶基、嘧啶基、二氢吡喃基或四氢吡喃基，其中任一个可被0至1个 R^{3a} 取代；

[0076] R^{3a} 是卤素、CN、 NH_2 、 $-O-C_{1-3}$ 烷基或吗啉基；

[0077] R^{13} 在每次出现时独立地为H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、4-元至12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}-NCOR^{14}$ 或 $-OR^{14}$ ，其中烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至2个 R^{14a} 取代，且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

[0078] R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基或4-元至12-元杂芳基或4-元至12-元杂环基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至3个 R^{14a} 取代且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；或

[0079] 另一选择为，两个 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成环状环，其中该环状环可被0至1个 R^{14a} 取代且任选含有1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子；

[0080] R^{14a} 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{26}$ 、 $-CO_2NR^{24}R^{24}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{25}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{24}R^{24}$ 、 $-COR^{24}$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-NR^{24}CO_2R^{24}$ 、 $-SO_2NR^{24}R^{24}$ 或 C_{6-10} 芳基 C_{1-10} 烷基，其中杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

[0081] R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

[0082] R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

[0083] R^{26} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

[0084] m为0至4；

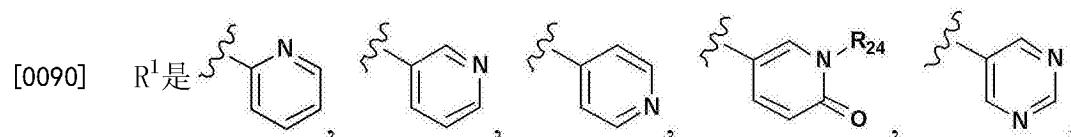
[0085] n为0至4；且

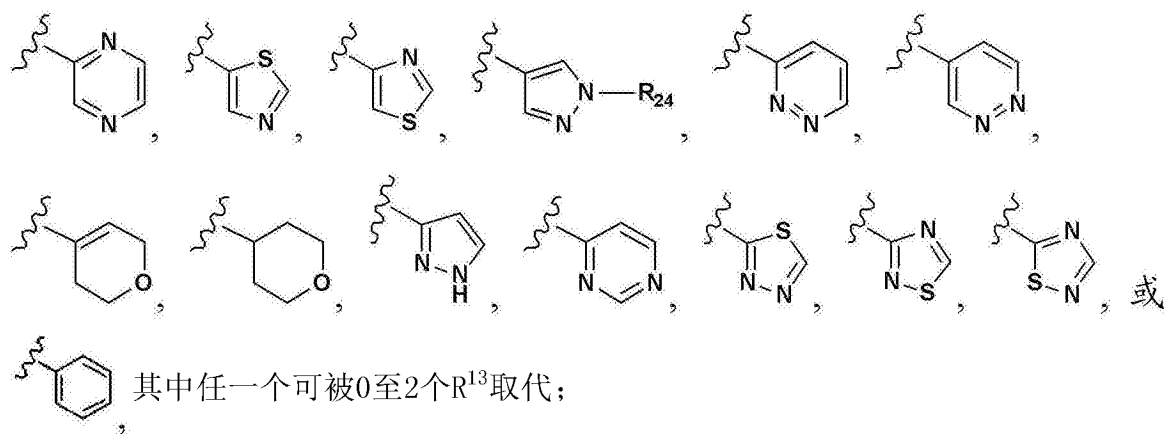
[0086] n-1为2至4。

[0087] 另一方面，本发明提供式(I)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中：

[0088] A是 $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$ 或 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$ ；

[0089] R^1 是被1至2个 $-OH$ 取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{3-10} 环烷基，其中该环烷基可被0至2个 R^{13} 取代；或





[0091] R^2 是苯基、环戊基、环己基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌啶基、吡啶酮基、吡咯烷基、四氢吡喃基或噻唑基，其中任一个被0至2个 R^{2a} 取代；

[0092] R^{2a} 在每次出现时独立地为H、-OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、4-元至12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂ R^{14} 、-NR¹⁴SO₂ R^{14} 、=O、-CONR¹⁴ R^{14} 、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴ R^{14} 、-(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂ R^{14} 、-(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴ R^{14} 、-NR¹⁴SO₂NR¹⁴ R^{14} 、-CO₂NR¹⁴ R^{14} 、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴ R^{14} 、-NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴CONR¹⁴ R^{14} 、-NR¹⁴CO₂ R^{14} 、-CO₂ R^{14} 、-NR¹⁴ R^{14} 、-NR¹⁴CONR¹⁴ R^{14} 、-C(=NOR¹⁴)NR¹⁴ R^{14} 、-CONR¹⁴OR¹⁴或-NR¹⁴COR¹⁴，其中烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至2个 R^{14a} 取代，且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

[0093] R^3 是苯基、吡啶基、嘧啶基、二氢吡喃基或四氢吡喃基，其中任一个可被0至1个 R^{3a} 取代；

[0094] R^{3a} 是卤素、CN、NH₂、-O- C_{1-3} 烷基或吗啉基；

[0095] R^{13} 在每次出现时独立地为H、-OH、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、4-元至12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂ R^{14} 、-NR¹⁴SO₂ R^{14} 、=O、-CONR¹⁴ R^{14} 、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴ R^{14} 、-(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂ R^{14} 、-(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴ R^{14} 、-NR¹⁴SO₂NR¹⁴ R^{14} 、-CO₂NR¹⁴ R^{14} 、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴ R^{14} 、-NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴CONR¹⁴ R^{14} 、-NR¹⁴CO₂ R^{14} 、-CO₂ R^{14} 、-NR¹⁴ R^{14} 、-NR¹⁴CONR¹⁴ R^{14} 、-C(=NOR¹⁴)NR¹⁴ R^{14} 、-CONR¹⁴OR¹⁴或-OR¹⁴，其中烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至2个 R^{14a} 取代，且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

[0096] R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基或4-元至12-元杂芳基或4-元至12-元杂环基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至3个 R^{14a} 取代且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；或

[0097] 另一选择为，两个 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成环状环，其中该环状环可被0至1个 R^{14a} 取代且任选含有1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子；

[0098] R^{14a} 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CO₂ R^{26} 、-CO₂NR²⁴ R^{24} 、-OCF₃、-OR²⁵、=O、-CONR²⁴ R^{24} 、-COR²⁴、-SO₂ R^{24} 、-NR²⁴ R^{24} 、-NR²⁴CO₂ R^{24} 、-SO₂NR²⁴ R^{24} 或 C_{6-10} 芳基 C_{1-10} 烷基，其中杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O

的杂原子组成；

[0099] R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

[0100] R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

[0101] R^{26} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

[0102] m 为0至4；

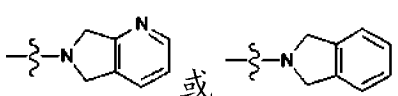
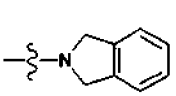
[0103] n 为0至4；且

[0104] $n-1$ 为2至4。

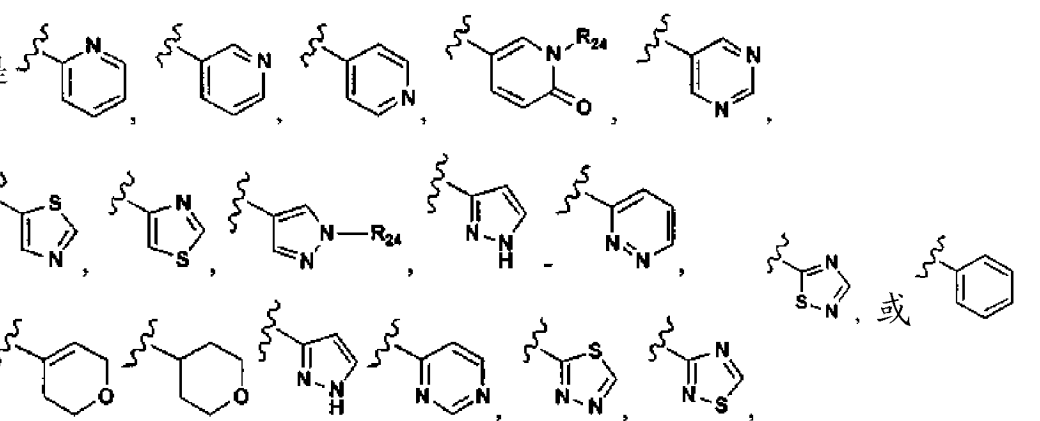
[0105] 另一方面，本发明提供式(I)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中：

[0106] A 是 $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$ 、 $CH(R^{26})CO_2-R^2$ 或 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$ ；

[0107] A 和 R^{24} 与它们所连接的氮一起组合以形成

[0108]  或  其中任一个可被0至2个 R^{2a} 取代；

[0109] R^1 是被1至2个 $-OH$ 取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{3-10} 环烷基，其中该环烷基可被0至2个 R^{13} 取代；或

[0110] R^1 是  ,

其中任一个可被0至2个 R^{13} 取代；或

[0111] R^1 是 $-C(O)-R^{1a}$ ；

[0112] R^{1a} 是 $-NH$ -苯基、 $-NH$ - C_{1-6} 烷基-苯基、 $-NH$ - C_{3-6} 环烷基、-哌啶基、哌嗪基或-NH-嘧啶基，其中苯基、烷基、环烷基、哌啶基、哌嗪基或嘧啶基可被0至2个 R^{13} 取代；

[0113] R^2 是苯基、环戊基、环己基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌啶基、吡啶酮基、吡咯烷基、四氢吡喃基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基、吗啉基、苯并噻唑基或四氢萘基，其中任一个被0至2个 R^{2a} 取代；

[0114] R^{2a} 在每次出现时独立地为H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、4-元至12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $=O$ 、 $CONR^{14}R^{14}$ 、 $(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $(CH_2)_nNR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 或 $-NR^{14}COR^{14}$ ，其中烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至2个 R^{14a} 取代，且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4

个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

[0115] R^3 是苯基、吡啶基、嘧啶基或二氢吡喃基、四氢吡喃基，其中任一个可被0至1个 R^{3a} 取代；

[0116] R^{3a} 是卤素、CN、 NH_2 、 $-O-C_{1-3}$ 烷基或吗啉基；

[0117] R^{13} 在每次出现时独立地为H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、4-元至12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $=O$ 、 $CONR^{14}R^{14}$ 、 $(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $NR^{14}COR^{14}$ 、 $SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $NR^{14}R^{14}$ 、 $NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $NR^{14}-CO-CO-NR^{14}R^{14}$ 、 $C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 或 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 OR^{14} ，其中烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至2个 R^{14a} 取代，且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；或

[0118] R^{13} 是 $SO_2NHP(O)(OH)_2$ ；

[0119] R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-元至12-元杂芳基或4-元至12-元杂环基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至3个 R^{14a} 取代，且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；或

[0120] 另一选择为，两个 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成环状环，其中该环状环可被0至1个 R^{14a} 取代且任选含有1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子；

[0121] R^{14a} 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、4-元至12-元杂芳基、4-元至12-元杂环基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{26}$ 、 $-CO_2NR^{24}R^{24}$ 、 OCF_3 、 $-OR^{25}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{24}R^{24}$ 、 $-COR^{24}$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-NR^{24}CO_2R^{24}$ 、 $-SO_2NR^{24}R^{24}$ 或 C_{6-10} 芳基 C_{1-10} 烷基，其中杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

[0122] R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

[0123] R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

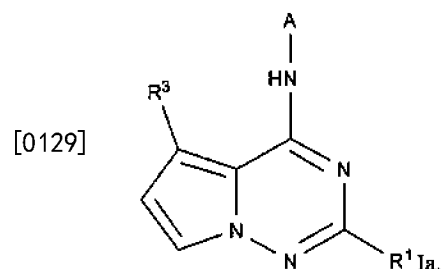
[0124] R_{26} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基- $-OH$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

[0125] m为0至4；

[0126] n为0至4；且

[0127] n-1为2至4。

[0128] 另一方面，本发明提供式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中：

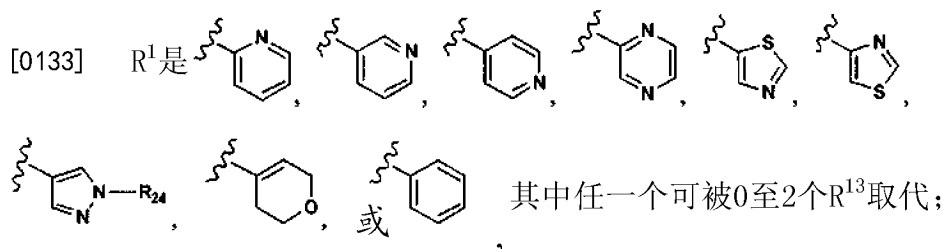


[0130] 另一方面，本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互

变异构体、前药或盐,其中:

[0131] A是 $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 或 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$;

[0132] R^1 是被1至2个 $-OH$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{3-6} 环烷基,其中环烷基可被0至2个 R^{13} 取代;或



[0134] R^2 是苯基、环己基、吡啶基、哒嗪基或四氢吡喃,其中任一个被0至2个 R^{2a} 取代;

[0135] R^{2a} 在每次出现时独立地为H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I或 SO_2NH_2 ;

[0136] R^3 是苯基或吡啶基,其中任一个可被0至1个 R^{3a} 取代;

[0137] R^{3a} 是卤素、CN、 NH_2 、 $-O-C_{1-3}$ 烷基或吗啉基;

[0138] R^{13} 在每次出现时独立地为H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-12} 烯基、4-元至6-元杂芳基、4-元至6-元杂环基、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 或 $-OR^{14}$,其中烷基、环烷基、烯基、烷氧基、杂芳基和杂环基可被0至2个 R^{14a} 取代,且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成;

[0139] R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或4-元至6-元杂环基,其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基可被0至3个 R^{14a} 取代且杂环基是吡咯烷基或二噁烷基;或

[0140] 另一选择为,两个 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成环状环,其中该环状环可被0至1个 R^{14a} 取代,该环状环选自吗啉基、哌啶基或哌嗪基;

[0141] R^{14a} 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CO_2R^{26}$ 、 $-CO_2NR^{24}R^{24}$ 、 $-OR^{25}-COR^{24}$ 、 $-NR^{24}R^{24}$ 或 $-NR^{24}CO_2R^{24}$;

[0142] R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基;

[0143] R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基;

[0144] R^{26} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基;

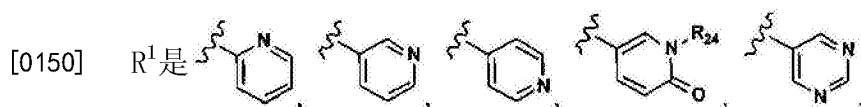
[0145] m为0至4;

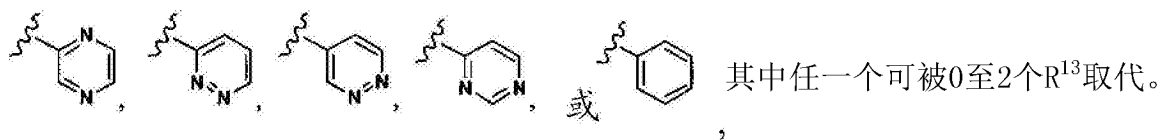
[0146] n为0至4;且

[0147] n-1为2至4。

[0148] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

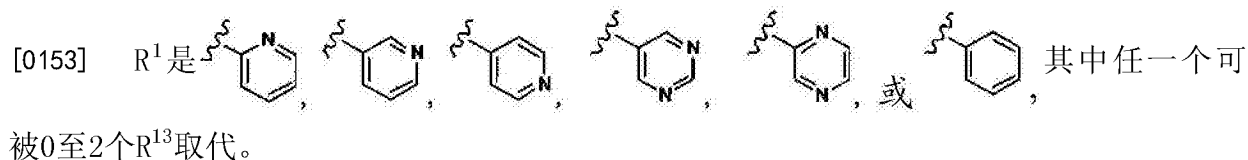
[0149] R^1 是被1至2个 $-OH$ 取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 环烷基,其中环烷基可被0至2个 R^{13} 取代;或





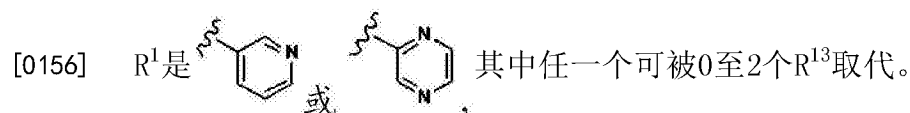
[0151] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0152] R^1 是被1至2个-OH取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 环烷基,其中环烷基可被0至1个 R^{13} 取代;或

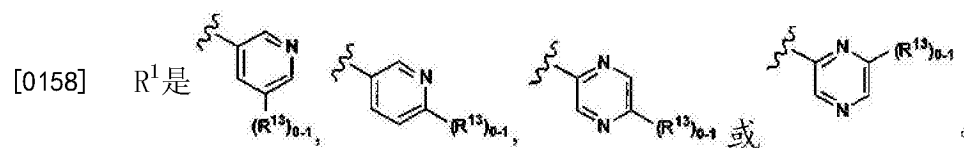


[0154] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0155] R^1 是被1至2个-OH取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 环烷基,其中环烷基可被0至1个 R^{13} 取代;或



[0157] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:



[0159] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0160] R^{13} 在每次出现时独立地为H、-OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、4-元至12-元杂芳基,其中杂芳基选自四唑基、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-CONR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}、-NR¹⁴COR¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴或-NR¹⁴R¹⁴,其中烷基、环烷基、苯基和杂芳基可被0至2个 R^{14a} 取代,且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成;

[0161] R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基,其中烷基、环烷基和苯基可被0至3个 R^{14a} 取代;或

[0162] 另一选择为,两个 R^{14b} 与它们所连接的原子一起形成环状环,其中该环状环是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,且可被0至1个 C_{1-6} 烷基取代;且

[0163] R^{14a} 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_{3-6} 环烷基。

[0164] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0165] R^{13} 在每次出现时独立地为H、 C_{1-6} 烷基、4-元至12-元杂芳基,其中杂芳基选自四唑

基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14b}\text{R}^{14b}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 或 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ ，其中烷基和杂芳基可被0至2个 R^{14a} 取代；

[0166] R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基，其中烷基、环烷基和苯基可被0至3个 R^{14a} 取代；或

[0167] 两个 R^{14b} 与它们所连接的原子一起形成环状环，其中该环状环是吗啉基，且可被0至1个 C_{1-6} 烷基取代；且

[0168] R^{14a} 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_{3-6} 环烷基。

[0169] 另一方面，本发明提供式(I)或(Ia)化合物，其中

[0170] R^{13} 在每次出现时独立地为H、 $-\text{OH}$ 、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、4-元至12-元杂芳基，其中杂芳基选自四唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14b}\text{R}^{14b}$ [$-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14b}\text{R}^{14b}$]、 $-\text{NR}^{14}\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 或 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ ，其中烷基、环烷基、苯基和杂芳基可被0至2个 R^{14a} 取代，且杂芳基和杂环基由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、S或O的杂原子组成；

[0171] R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基，其中烷基、环烷基和苯基可被0至3个 R^{14a} 取代；或

[0172] 另一选择为，两个 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成环状环，其中该环状环是吗啉基、哌啶基或哌嗪基，且可被0至1个 C_{1-6} 烷基取代；且

[0173] R^{14a} 在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_{3-6} 环烷基。

[0174] 另一方面，本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中：

[0175] R^{13} 在每次出现时独立地为H、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{NR}^{14b}\text{R}^{14b}$ 、 $-\text{NHCOR}^{14}$ 或 $-\text{NH}_2$ ；且

[0176] R^{14} 在每次出现时独立地选自氢或甲基。

[0177] 另一方面，本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中：

[0178] R^{13} 在每次出现时为 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。

[0179] 另一方面，本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中：

[0180] A是 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{26})-\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{NR}^{25}-\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{26})-\text{CO}_2-\text{R}^2$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{NR}^{25}-\text{CO}_2-\text{R}^2$ ；

[0181] R^2 是苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哌啶基或吡啶酮基，其中任一个被0至2个 R^{2a} 取代；且

[0182] R^{2a} 在每次出现时独立地为H、 $-\text{OH}$ 、F、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 。

[0183] 另一方面，本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中：

[0184] A是 $-(\text{CH}_2)-\text{R}^2$ ；

[0185] R^2 是苯基、或, 其中任一个被0至1个 R^{2a} 取代;且

[0186] R^{2a} 在每次出现时独立地为H、-OH、F、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 $SO_2NR^{14}R^{14}$ 。

[0187] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0188] A是 $-(CH_2)-R^2$;且

[0189] R^2 是苯基或.

[0190] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0191] A是 $-(CH_2)-R^2$ 或 $-CH(R^{26})-R^2$;

[0192] R^2 是苯基、或 C_{1-16} 烷基,其中任一个被0至1个 R^{2a} 取代;且

[0193] R^{2a} 在每次出现时独立地为H或F。

[0194] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0195] R^3 是苯基。

[0196] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0197] R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基;

[0198] R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基;且

[0199] R^{26} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基。

[0200] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0201] R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、甲基或乙基;

[0202] R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、甲基或乙基;且

[0203] R^{26} 在每次出现时独立地选自氢、甲基或乙基。

[0204] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0205] m为0至2;且n-1为1至2。

[0206] 另一方面,本发明提供式(I)或式(Ia)化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

[0207] m为1或2;n-1为2;且n为1。

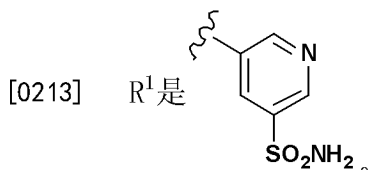
[0208] 另一方面,本发明提供式(I)或(Ia)化合物或其盐,其中:

[0209] R^{13} 是 $SO_2NHP(O)(OH)_2$ 。

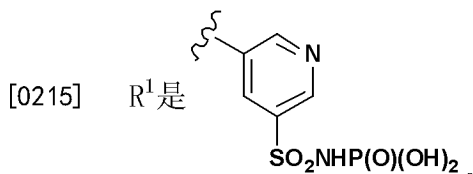
[0210] 另一方面,本发明提供式(I)或(Ia)化合物或其盐,其中:

[0211] R^1 是被1个 R^{13} 取代的吡啶基;且 R^{13} 是 $SO_2NHP(O)(OH)_2$ 。

[0212] 另一方面,本发明提供式(I)或(Ia)化合物或其盐,其中:



[0214] 另一方面,本发明提供式(I)或(Ia)化合物或其盐,其中:



[0216] 在另一实施方案中,本发明的化合物、其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或盐是选自实施例中所例示的化合物。

[0217] 在一个实施方案中,提供包含治疗有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物和/或实施例中所例示的化合物药物组合物。

[0218] 在另一实施方案中,提供包含以下的药物组合物:治疗有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物和/或实施例中所例示的化合物和至少一种其它治疗剂,例如,抗心律不齐剂、钙通道阻断剂、抗血小板剂、抗高血压剂、抗血栓剂/抗溶血栓剂、抗凝血剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、抗糖尿病剂、甲状腺模拟物、矿物皮质素受体拮抗剂和强心苷。

[0219] 在又一实施方案中,提供包含以下的药物组合物:治疗有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物和至少一种其它治疗剂(药),例如,索他洛尔、多非利特、地尔硫卓、维拉帕米、氯吡格雷、坎格雷洛、噻氯匹定、CS-747、伊非曲班、阿司匹林、 β 肾上腺素能阻断剂、ACE抑制剂、A II拮抗剂、ET拮抗剂、双重性ET/A II拮抗剂、血管肽酶抑制剂、tPA、重组tPA、TNK、nPA、VIIa因子抑制剂、Xa因子抑制剂、XIa因子抑制剂、凝血酶抑制剂、杀鼠灵、肝素、普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104、ZD-4522、双胍、双胍/格列本脲组合、螺内酯、依普利酮、洋地黄和乌巴昔。

[0220] 在再一实施方案中,提供包含以下的药物组合物:治疗有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物和至少一种其它治疗剂,例如,卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、色拉诺普利、西拉普利、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利、赖诺普利、奥马曲拉、格莫曲拉和阿哌沙班。

[0221] 在一个实施方案中,提供治疗或预防心律不齐的方法,包括向有此需要的患者施用有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物。

[0222] 在另一实施方案中,提供治疗或预防室上性心律不齐(例如,心房纤维性颤动和心房扑动)的方法,包括向有此需要的患者施用有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物。

[0223] 在一个实施方案中,提供控制心率的方法,包括向有此需要的患者施用有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物。

[0224] 在另一实施方案中,提供治疗 I_{Kur} -相关疾病的方法,所述 I_{Kur} -相关疾病是例如胃肠疾病,例如反流性食管炎和胃肠动力障碍;炎性和/或免疫性疾病,例如慢性阻塞性肺病;糖尿病;认知障碍;偏头痛;癫痫;和高血压,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的至

少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物。

[0225] 本发明的另一方面是涉及包含本发明化合物与可药用的载体、稀释剂或赋形剂的组合物。当水是载体或稀释剂时,组合物任选进一步包含另一可药用的载体或稀释剂和/或可药用的赋形剂。这些用于医药用途的组合物也包含在内。

[0226] 本发明的另一方面是涉及包含本发明化合物与可药用的载体、稀释剂或赋形剂的组合物。当水是载体或稀释剂时,组合物任选进一步包含另一可药用的载体或稀释剂和/或可药用的赋形剂。这些用于医药用途的组合物也包含在内。

[0227] 本发明的另一方面是涉及与钾通道功能抑制相关的疾病或病症的治疗;其中该疾病或病症是心房纤维性颤动;控制心率和/或预防性地治疗心律不齐,其包括施用治疗有效量的本发明化合物或其个别异构体或异构体混合物或可药用盐。

[0228] 本发明化合物可用于治疗中。

[0229] 本发明化合物可用于制备用于治疗 and/或预防与钾通道功能、电压门控K⁺通道的Kv1亚族、Kv1.5通道(已将其与超快速激活延迟整流K⁺电流I_{Kur}-关联)和/或Kv1.3通道和/或Kv1.1通道的抑制相关的疾病或病症的药物。

[0230] 本发明化合物可单独使用,也可与本发明的其它化合物组合或与一种或多种,优选一至两种其它药物组合使用。

[0231] 本发明可以其它具体形式体现,此并不背离其精神或基本属性。本发明也涵盖本文所述本发明替代性方面的所有组合。应理解,本发明任一和所有实施方案可结合任一其它实施方案来描述本发明的额外实施方案。另外,实施方案的任一要素可与任一实施方案的任一和所有其它要素组合来描述额外实施方案。

[0232] 合成

[0233] 可以用有机合成领域技术人员已知的许多方式来制备本发明化合物。可以使用下述方法以及合成有机化学技术领域已知的合成方法或通过本领域技术人员所了解的其变化形式来合成本发明化合物。优选的方法包括但不限于下文所述的那些。在适用于所用试剂和材料且适用于所实现转变的溶剂或溶剂混合物中实施反应。有机合成领域的技术人员应理解,分子上存在的官能团应与建议转化保持一致。有时需要进行判断以修改合成步骤的顺序或选择一种特定合成方案而非另一种以获得本发明的期望化合物。

[0234] 可使用此部分中所述的反应和技术来制备本发明的新颖化合物。另外,在下文所述合成方法的说明中,应理解,所有提出的反应条件(包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理步骤的选择)都是选择用于该反应的标准条件,这些条件是本领域技术人员容易认识到的。本领域技术人员将易于明了与反应条件兼容的取代基限制和因此必须使用的替代方法。

[0235] 可通过在以下方案和工作实施例中所述的示例性方法以及本领域普通技术人员所使用的相关公开文献的方法来制备本发明化合物。用于这些反应的示例性试剂和方法呈现于下文和工作实施例中。下文方法中官能团的保护和脱除保护可通过本领域众所周知的方法实施(例如,参见Greene,T.W.等人,Protecting Groups in Organic Synthesis,第3版,Wiley(1999)。有机合成和官能团转变的通用方法,可参见:Trost,B.M.等人编辑,Comprehensive Organic Synthesis:Selectivity,Strategy&Efficiency in Modern Organic Chemistry,Pergamon Press,New York,NY(1991);March,J.,Advanced Organic

Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第4版,Wiley&Sons,New York,NY (1992);Katritzky,A.R.等人编辑,Comprehensive Organic Functional Groups Transformations,第1版,Elsevier Science公司,Tarrytown,NY(1995);Larock,R.C., Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers公司,New York,NY(1989) 和其中的参考文献。

[0236] 缩写

[0237] 本文所用的缩写定义如下:“1×”是一次,“2×”是两次,“3×”是三次,“℃”是摄氏度,“eq”是当量,“g”是克,“mg”是毫克,“L”是升,“mL”是毫升,“μL”是微升,“N”是当量浓度,“M”是摩尔浓度,“mM”是毫微摩尔浓度,“mol”是摩尔,“mmol”是毫摩尔,“min”是分钟,“h”是小时,“rt”是室温,“Rt”是保留时间,“atm”是大气压,“psi”是磅/立方英吋,“conc.”是浓缩物,“sat”或“sat'd”是饱和的,“MW”是分子量,“mp”是熔点,“MS”或“Mass Spec”是质谱,“ESI”是电喷射离子化质谱,“HR”是高分辨率,“HRMS”是高分辨率质谱,“LCMS”是液相色谱质谱,“HPLC”是高压液相色谱,“RP HPLC”是反相HPLC,“TLC”或“tlc”是薄层色谱,“NMR”是核磁共振光谱,“nOe”是核欧佛豪瑟效应光谱(nuclear Overhauser effect spectroscopy),“¹H”是质子,“δ”是delta,“s”是单峰,“d”是双重峰,“t”是三重峰,“q”是四重峰,“m”是多重峰,“br”是宽峰,“Hz”是赫兹,且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域普通技术人员所熟知的立体化学名称。

[0238] 溶剂、温度、压力和其它反应条件可由本领域普通技术人员容易地选择。原料可商购获得或可由本领域普通技术人员使用已知方法容易地制备。对于所有下文所述的方案和化合物而言,x¹、x²、A和R¹是如针对式(I)化合物所述。以下是实施例中所用符号的定义:

[0239]	Ar	芳基
[0240]	Me	甲基
[0241]	AcOH或HOAc	乙酸
[0242]	BF ₃ ·OEt ₂	乙醚三氟化硼配合物
[0243]	Et	乙基
[0244]	Pr	丙基
[0245]	i-Pr	异丙基
[0246]	Bu	丁基
[0247]	i-Bu	异丁基
[0248]	t-Bu	叔丁基
[0249]	Ph	苯基
[0250]	Bn	苄基
[0251]	Boc	叔丁氧基羰基
[0252]	BOP	六氟磷酸(苯并三唑基氧基)三(二甲基氨基)磷
[0253]	CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0254]	CH ₃ CN或ACN	乙腈
[0255]	CDCl ₃	氘代氯仿
[0256]	CHCl ₃	氯仿
[0257]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯

[0258]	DCM	二氯甲烷
[0259]	DEA	二乙胺
[0260]	DIPEA或Hunig碱	二异丙基乙胺
[0261]	DMSO	二甲亚砷
[0262]	Dppp	(R) - (+) -1,2-双(二苯基膦基)丙烷
[0263]	EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺
[0264]	Et ₃ N或TEA	三乙胺
[0265]	EtOAc	乙酸乙酯
[0266]	Et ₂ O	乙醚
[0267]	EtOH	乙醇
[0268]	HATU	六氟磷酸(二甲基氨基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲亚胺鎓盐
[0269]	HCl	盐酸
[0270]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0271]	H ₂ SO ₄	硫酸
[0272]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0273]	KOAc	乙酸钾
[0274]	K ₃ PO ₄	磷酸钾
[0275]	LiOH	氢氧化锂
[0276]	MeOH	甲醇
[0277]	MgSO ₄	硫酸镁
[0278]	MsOH或MSA	甲基磺酸
[0279]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0280]	NaCl	氯化钠
[0281]	NaH	氢化钠
[0282]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0283]	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
[0284]	NaOH	氢氧化钠
[0285]	Na ₂ SO ₃	亚硫酸钠
[0286]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0287]	NH ₃	氨
[0288]	NH ₄ Cl	氯化铵
[0289]	NH ₄ OH	氢氧化铵
[0290]	Pd(OAc) ₂	乙酸钯(II)
[0291]	Pd/C	炭载钯
[0292]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二苄叉基丙酮)合二钯(0)
[0293]	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)
[0294]	Pd(TPP) ₂ Cl ₂	二氯化双(三苯基膦)钯(II)
[0295]	Ph ₃ PCl ₂	三苯基膦二氯化物

- [0296] POCl_3 磷酰氯
 [0297] i-PrOH或IPA 异丙醇
 [0298] PyBOP 六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷子基磷
 [0299] PyBrop 六氟磷酸溴-三-吡咯烷子基磷
 [0300] TFA 三氟乙酸
 [0301] THF 四氢呋喃
 [0302] XPHOS 氯化(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]合钯(II)

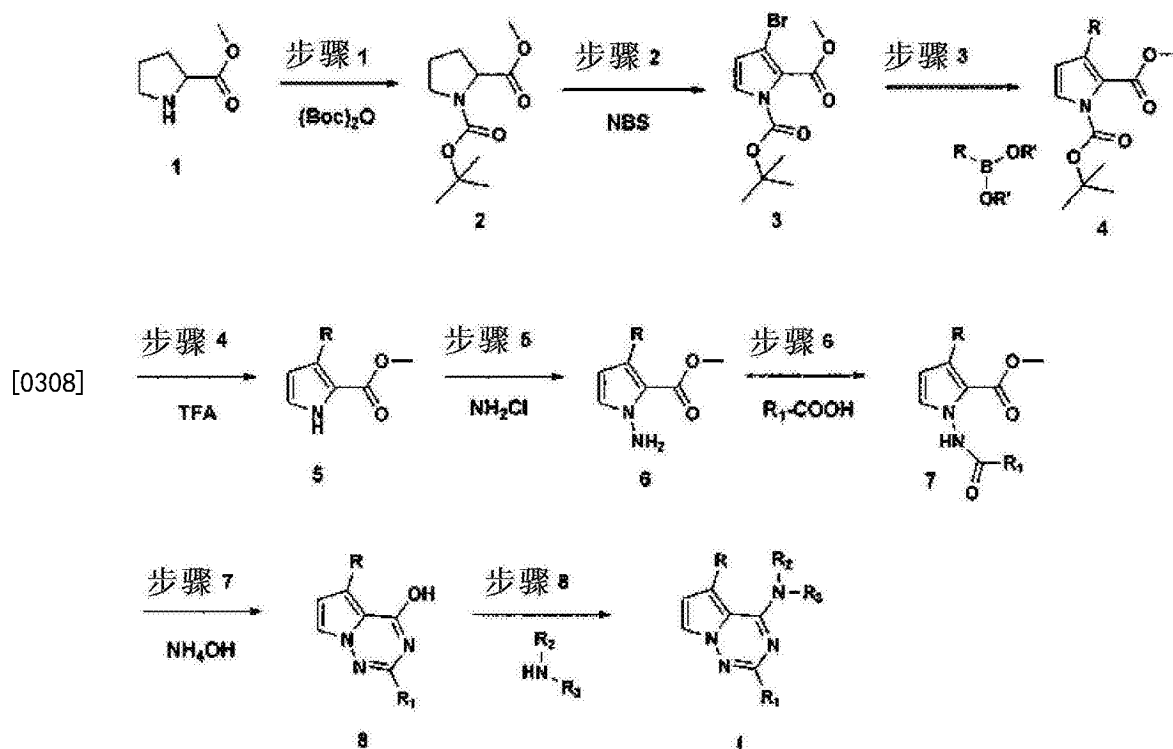
[0303] 合成

[0304] 可应用于制备本发明化合物的尤其有用的合成方法概要可参见Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989)。优选的方法包括(但不限于)下文所述的那些。本文所引用所有参考文献的全部内容皆以引用方式并入本文中。

[0305] 可使用这一部分中所述的反应和技术来制备本发明的新颖化合物。另外,在下文所描述合成方法的说明中,应理解,所有提出的反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序,都是选择用于该反应的标准条件,这是本领域普通技术人员容易认识到的。本领域普通技术人员将易于明了与反应条件兼容的取代基限制并且因此必须使用替代方法。

[0306] 还应认识到,在设计此领域中的任一合成途径时的另一主要考虑因素是慎重选择用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能基的保护基团。向受过训练的技术人员描述许多替代方式的权威文献是Greene等人(*Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1991))。

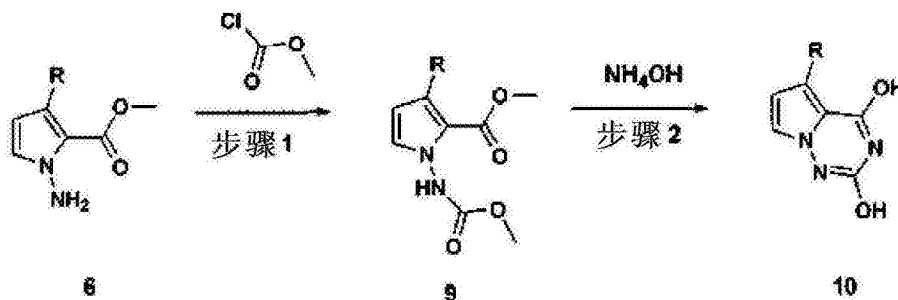
[0307] 方案1



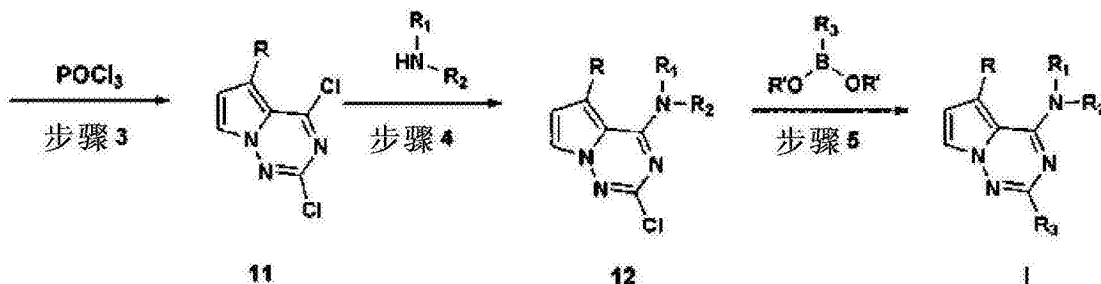
[0309] 式(I)化合物可根据方案1合成。使用保护基(例如,Boc)保护市售吡咯烷-2-甲酸

甲基酯1并使用作为溴化剂以及氧化剂的NBS将2转化成3-溴-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-甲基酯3 (Aust. J. Chem., 2009, 62 (7), 683-691)。钯介导的与硼酸或硼酸酯 (R是任选被取代的芳基、杂芳基、烷基或环烷基) 的Suzuki交叉偶合, 之后脱除保护, 得到芳基吡咯衍生物5。5的N-胺化得到通式化合物6, 其在酰化后得到相应化合物7。当在压力下用氨处理时, 7经历环化以形成吡咯并三嗪核心8。随后使用活化剂 (例如, BOP试剂) 用胺于C4处进行置换, 获得通式 (I) 化合物。

[0310] 方案2

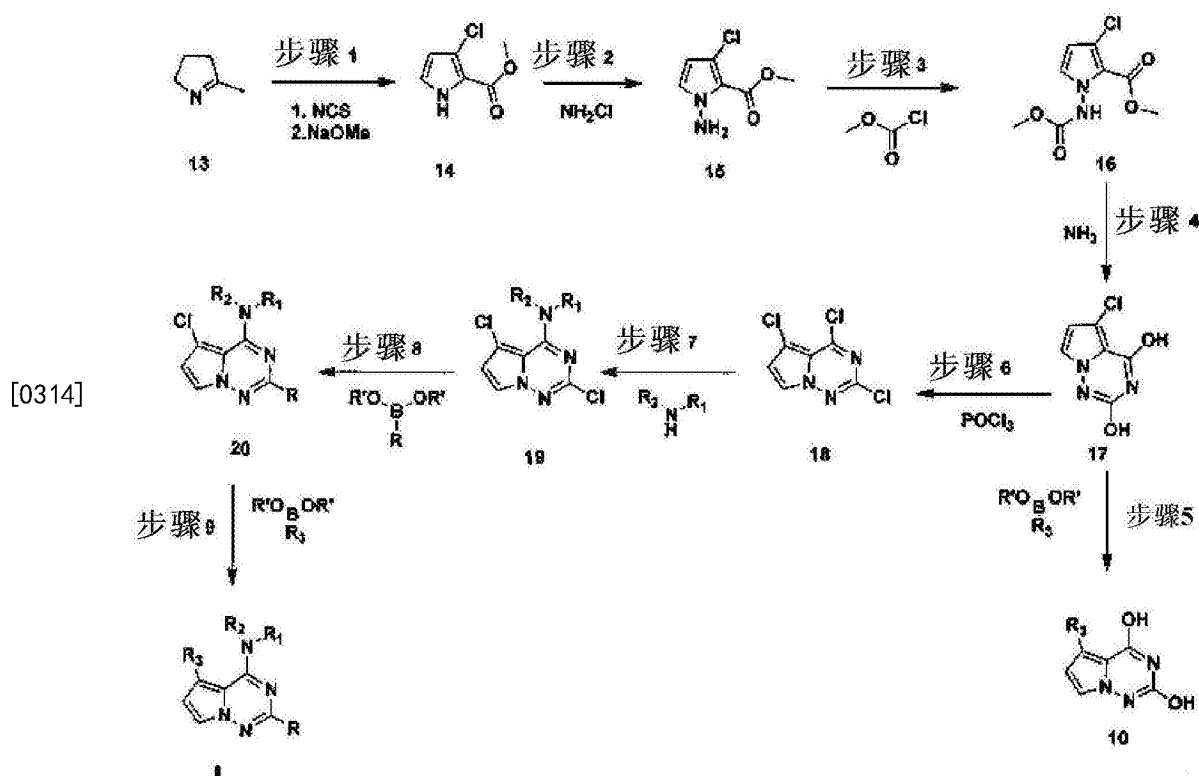


[0311]



[0312] 另一选择为, 式 (I) 化合物可通过方案2中所示的一般顺序合成。用氯甲酸甲基酯处理N-氨基衍生物6且利用氨在压力下使所得酰基衍生物9环合, 获得吡咯并三嗪核心10。使用氯化剂 (例如, 磷酰氯) 将中间体10转化成相应的二氯衍生物11。11的4位的氯的依序置换, 之后过渡金属介导的12的C2氯化物的交叉偶合或置换生成通式 (I) 化合物。

[0313] 方案3



[0315] 另一选择为, 式(I)化合物可通过方案3中所示的一般顺序合成。用N-氯琥珀酰亚胺, 然后用甲醇钠处理市售5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯13, 生成3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯14。将化合物14N-胺化并将产物15酰化, 获得3-氯-1-(甲氧基羰基氨基)-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯16。用氨处理化合物16, 获得5-氯吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2,4-二醇17。化合物10可通过过渡金属介导的与硼酸或硼酸酯的Suzuki交叉偶合反应由17获得。化合物17在用氯化剂(例如, POCl₃)处理后, 得到2,4,5-三氯吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪18, 且然后用胺置换C4氯, 位置选择性地得到19。使用不同钯试剂/配体组合可于C2和C5实现位置选择性Suzuki交叉偶合, 生成通式(I)化合物。

实施例

[0316] 提供以下实施例以更好地举例说明(而非限制)本申请的一些优选的实施方案且并不意欲限制本发明的范围。除非另外指明, 否则缩写和化学符号具有其通常和常规含义。除非另外指明, 否则使用本文所公开的方案和其它方法来制备、分离和表征了本文所描述的化合物或可使用所述方案和其它方法进行制备。

[0317] 通用方法

[0318] 除非另有指明, 否则, 在工作实施例中使用以下方法。

[0319] 实施例的表征中使用分析型HPLC和HPLC/MS方法。制备型HPLC是在AGILENT® 1200系列、Shimadzu prominence或Waters系统上实施。制备型SFC是在Thar仪器上实施。反相分析型HPLC/MS是在与质谱仪偶联的AGILENT® 1200系统上实施。LCMS是在与质谱仪偶联的AGILENT® 1200或Waters Aquity® 系统上实施。手性分析型LC是在Thar Analytical SFC仪器上实施。

[0320] 条件B-1:

- [0321] 柱=Xbridge Phenyl, 4.6×150mm, 3.5μm
- [0322] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [0323] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [0324] 缓冲液=0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)
- [0325] 开始B%=10; 最终B%=100
- [0326] 梯度时间=12min; 终止时间=23min
- [0327] 等度时间=3min
- [0328] 流速=1mL/min; 波长=220nm和254nm
- [0329] 条件B-2:
- [0330] 柱=SunFire C18, 4.6×150mm, 3.5μm
- [0331] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [0332] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [0333] 缓冲液=0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)
- [0334] 开始B%=10; 最终B%=100
- [0335] 梯度时间=12min; 终止时间=23min
- [0336] 等度时间=3min
- [0337] 流速=1mL/min; 波长=220nm和254nm
- [0338] 条件B-3:
- [0339] 柱=YMC Triart, 4.6×150mm, 5μm
- [0340] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [0341] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [0342] 缓冲液=0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)
- [0343] 开始B%=10; 最终B%=100
- [0344] 梯度时间=12min; 终止时间=15min
- [0345] 等度时间=3min
- [0346] 流速=1mL/min; 波长=220nm和254nm
- [0347] 条件B-4:
- [0348] 柱=SunFire C18, 4.6×150mm, 3.5μm
- [0349] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [0350] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [0351] 缓冲液=0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)
- [0352] 开始B%=0; 最终B%=50
- [0353] 梯度时间-1=15min
- [0354] 最终B%=100
- [0355] 梯度时间-2=3min
- [0356] 等度时间=5min
- [0357] 终止时间=28min
- [0358] 流速=1mL/min; 波长=220nm和254nm
- [0359] 条件B-5:

- [0360] 柱=SunFire C18, 4.6×150mm, 3.5μm
- [0361] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [0362] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [0363] 缓冲液=0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)
- [0364] 开始B%=10; 最终B%=100
- [0365] 梯度时间=25min; 终止时间=30min
- [0366] 等度时间=5min
- [0367] 流速=1mL/min; 波长=220nm和254nm
- [0368] 条件B-6:
- [0369] 柱=Xbridge Phenyl, 4.6×150mm, 3.5μm
- [0370] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [0371] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [0372] 缓冲液=0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)
- [0373] 开始B%=10; 最终B%=100
- [0374] 梯度时间=25min; 终止时间=30min
- [0375] 等度时间=5min
- [0376] 流速=1mL/min; 波长=220nm和254nm
- [0377] 条件B-7:
- [0378] 柱=Eclipse XDB C18, 4.6×150mm, 3.5μm
- [0379] 溶剂A=20mM NH₄OAc/H₂O
- [0380] 溶剂B=CH₃CN
- [0381] 开始B%=10; 最终B%=100
- [0382] 梯度时间=25min; 终止时间=36min
- [0383] 等度时间=5min
- [0384] 流速=1mL/min; 波长=220nm和254nm
- [0385] 条件B-8:
- [0386] 柱=Eclipse XDB C18, 4.6×150mm, 3.5μm
- [0387] 溶剂A=20mM NH₄OAc/H₂O
- [0388] 溶剂B=CH₃CN
- [0389] 开始B%=10; 最终B%=100
- [0390] 梯度时间=12min; 终止时间=26min
- [0391] 等度时间=8min
- [0392] 流速=1mL/min; 波长=220nm和254nm
- [0393] 条件B-9:
- [0394] 柱=ZORBAX® SB C18, 4.6×50mm, 5μm
- [0395] 溶剂A=MeOH (10%) +0.1% TFA/H₂O (90%)
- [0396] 溶剂B=MeOH (90%) +0.1% TFA/H₂O (10%)
- [0397] 开始B%=0; 最终B%=100
- [0398] 梯度时间=2min; 终止时间=3min

- [0399] 流速=5mL/min;波长=220nm
- [0400] 条件B-10:
- [0401] 柱=PUROSPHERE®STAR RP-18,4.0×55mm,3μm
- [0402] 溶剂A=CH₃CN(10%)+20mM NH₄OAc/H₂O(90%)
- [0403] 溶剂B=CH₃CN(90%)+20mM NH₄OAc/H₂O(10%)
- [0404] 开始B%=0;最终B%=100
- [0405] 梯度时间=2min;终止时间=3min
- [0406] 等度时间=0.5min
- [0407] 流速=2.5mL/min;波长=220nm
- [0408] 条件B-11:
- [0409] 柱=PUROSPHERE®STAR RP-18,4.0×55mm,3μm
- [0410] 溶剂A=CH₃CN(10%)+20mM NH₄OAc/H₂O(90%)
- [0411] 溶剂B=CH₃CN(90%)+20mM NH₄OAc/H₂O(10%)
- [0412] 开始B%=0;最终B%=100
- [0413] 梯度时间=1.8min;终止时间=4min
- [0414] 等度时间=1.5min
- [0415] 流速=2.5mL/min;波长=220nm
- [0416] 条件B-12:
- [0417] 柱=Ascentis Express C18,2.1×50mm,2.7μm
- [0418] 溶剂A=CH₃CN(2%)+10mM NH₄COOH/H₂O(98%)
- [0419] 溶剂B=CH₃CN(98%)+10mM NH₄COOH/H₂O(2%)
- [0420] 开始B%=0;最终B%=100
- [0421] 梯度时间=1.4min;终止时间=4min
- [0422] 等度时间=1.6min
- [0423] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0424] 条件B-13:
- [0425] 柱=Ascentis Express C8,2.1×50mm,2.7μm
- [0426] 溶剂A=CH₃CN(2%)+10mM NH₄COOH/H₂O(98%)
- [0427] 溶剂B=CH₃CN(98%)+10mM NH₄COOH/H₂O(2%)
- [0428] 开始B%=0;最终B%=100
- [0429] 梯度时间=1.5min;终止时间=4min
- [0430] 等度时间=1.7min
- [0431] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0432] 条件B-14:
- [0433] 柱=Ascentis Express C8,2.1×50mm,2.7μm
- [0434] 溶剂A=CH₃CN(10%)+10mM NH₄COOH/H₂O(90%)
- [0435] 溶剂B=CH₃CN(90%)+10mM NH₄COOH/H₂O(10%)
- [0436] 开始B%=0;最终B%=100
- [0437] 梯度时间=1.6min;终止时间=4min

- [0438] 等度时间=1.6min
- [0439] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0440] 条件B-15:
- [0441] 柱=Ascentis Express C18 2.1×50mm,2.7μm
- [0442] 溶剂A=CH₃CN (2%)+10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0443] 溶剂B=CH₃CN (98%)+10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0444] 开始B%=0;最终B%=100
- [0445] 梯度时间=1.5min;终止时间=4min
- [0446] 等度时间=1.7min
- [0447] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0448] 条件B-16:
- [0449] 柱=Acquity BEH C18,2.1×50mm,3μm
- [0450] 溶剂A=CH₃CN (5%)+5mM NH₄OAc/H₂O (95%)
- [0451] 溶剂B=CH₃CN (95%)+5mM NH₄OAc/H₂O (5%)
- [0452] 开始B%=5;最终B%=95
- [0453] 梯度时间=1.1min;终止时间=2.4min
- [0454] 等度时间=0.6min
- [0455] 流速=0.8mL/min;波长=220nm
- [0456] 条件B-17:
- [0457] 柱=ACE Excel 2 C18,3.0×50mm,2.0μm
- [0458] 溶剂A=CH₃CN (2%)+10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0459] 溶剂B=CH₃CN (98%)+10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0460] 开始B%=5;最终B%=100
- [0461] 梯度时间=1.8min;终止时间=4min
- [0462] 等度时间=0.8min
- [0463] 流速=1.2mL/min;波长=220nm
- [0464] 条件B-18:
- [0465] 柱=BEH C18,3.0×50mm,5.0μm
- [0466] 溶剂A=CH₃CN (5%)+10mM NH₄OAc/H₂O (95%)
- [0467] 溶剂B=CH₃CN (95%)+10mM NH₄OAc/H₂O (5%)
- [0468] 开始B%=5;最终B%=100
- [0469] 梯度时间=1.8min;终止时间=4min
- [0470] 等度时间=1.4min
- [0471] 流速=1.2mL/min;波长=220nm
- [0472] 条件B-19:
- [0473] 柱=Xbridge C18,2.1×50mm,2.5μm
- [0474] 溶剂A=CH₃CN (5%)+10mM NH₄HCO₃/H₂O (95%)
- [0475] 溶剂B=CH₃CN (95%)+10mM NH₄HCO₃/H₂O (5%)
- [0476] 开始B%=0;最终B%=100

- [0477] 梯度时间=1.7min;终止时间=4min
- [0478] 等度时间=1.5min
- [0479] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0480] 条件B-20:
- [0481] 柱= ZORBAX® SB-Aq, 4.6×50mm, 3.5μm
- [0482] 溶剂A=CH₃CN (5%) +10mM NH₄COOH/H₂O (95%)
- [0483] 溶剂B=CH₃CN (95%) +10mM NH₄COOH/H₂O (5%)
- [0484] 开始B%=5;最终B%=95
- [0485] 梯度时间=1.7min;终止时间=4min
- [0486] 等度时间=1.5min
- [0487] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0488] 条件B-21:
- [0489] 柱=Aseentis Express C18, 2.1×50mm, 2.7μm
- [0490] 溶剂A=CH₃CN (2%) +10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0491] 溶剂B=CH₃CN (98%) +10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0492] 开始B%=0;最终B%=100
- [0493] 梯度时间=1.6min;终止时间=4min
- [0494] 等度时间=1.6min
- [0495] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0496] 条件B-22:
- [0497] 柱=Aseentis Express C8, 2.1×50mm, 2.7μm
- [0498] 溶剂A=CH₃CN (2%) +10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0499] 溶剂B=CH₃CN (98%) +10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0500] 开始B%=0;最终B%=100
- [0501] 梯度时间=1.5min;终止时间=4min
- [0502] 等度时间=1.7min
- [0503] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0504] 条件B-23:
- [0505] 柱= ZORBAX® SB C18, 4.6×50mm, 3.5μm
- [0506] 溶剂A=CH₃CN (10%) +20mM NH₄OAc/H₂O (90%)
- [0507] 溶剂B=CH₃CN (90%) +20mM NH₄OAc/H₂O (10%)
- [0508] 开始B%=0;最终B%=100
- [0509] 梯度时间=2.5min;终止时间=3min
- [0510] 流速=2.5mL/min;波长=220nm
- [0511] 条件B-24:
- [0512] 柱= ZORBAX® SB C18, 2.1×30mm, 3.5μm
- [0513] 溶剂A=CH₃CN (2%) +10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0514] 溶剂B=CH₃CN (98%) +10mM NH₄COOH/H₂O (2%)

- [0515] 开始B%=6;最终B%=100
- [0516] 梯度时间=1.5min;终止时间=3min
- [0517] 等度时间=1.7min
- [0518] 流速=2.5mL/min;波长=220nm
- [0519] 条件B-25:
- [0520] 柱= ZORBAX® SB-Aq, 4.6×50mm, 3.5μm
- [0521] 溶剂A=CH₃CN (10%) +0.1% HCOOH/H₂O (90%)
- [0522] 溶剂B=CH₃CN (90%) +0.1% HCOOH/H₂O (10%)
- [0523] 开始B%=0;最终B%=20
- [0524] 梯度时间-1=1.5min;
- [0525] 最终B%=95
- [0526] 梯度时间-2=2.5min;终止时间=4min
- [0527] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0528] 条件B-26:
- [0529] 柱=Xbridge BEH C18, 2.1×50mm, 2.5μm
- [0530] 溶剂A=0.1% HCOOH/H₂O
- [0531] 溶剂B=0.07% HCOOH/CH₃CN
- [0532] 开始B%=10;最终B%=100
- [0533] 梯度时间=2.0min;终止时间=4.0min
- [0534] 等度时间=1.min
- [0535] 流速=1.2mL/min;波长=220nm
- [0536] 条件B-27:
- [0537] 柱= ZORBAX® SB C18, 2.1×30mm, 3.5μm
- [0538] 溶剂A=CH₃CN (2%) +10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0539] 溶剂B=CH₃CN (98%) +10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0540] 开始B%=6;最终B%=100
- [0541] 梯度时间=1.5min;终止时间=3min
- [0542] 等度时间=0.7min
- [0543] 流速=1.5mL/min;波长=220nm
- [0544] 条件B-28:
- [0545] 柱=Ascentis Express C18, 4.6×50mm, 2.7μm
- [0546] 溶剂A=CH₃CN (5%) +10mM NH₄COOH/H₂O (95%)
- [0547] 溶剂B=CH₃CN (95%) +10mM NH₄COOH/H₂O (5%)
- [0548] 开始B%=0;最终B%=100
- [0549] 梯度时间=4min;终止时间=5min
- [0550] 流速=4mL/min;波长=220nm
- [0551] 条件B-29:
- [0552] 柱=Xbridge C18, 2.1×50mm, 2.5μm
- [0553] 溶剂A=10mM NH₄HCO₃

- [0554] 溶剂B=CH₃CN
- [0555] 开始A%=100;最终B%=100
- [0556] 梯度时间=1.7min;终止时间=4min
- [0557] 等度时间=1.5min
- [0558] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0559] 条件B-30:
- [0560] 柱=SunFire C18,4.6×150mm,3.5μm
- [0561] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [0562] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [0563] 缓冲液=0.05% TFA/H₂O (pH 2.5,用稀氨水调节)
- [0564] 开始B%=10;最终B%=100
- [0565] 梯度时间=12min;终止时间=18min
- [0566] 等度时间=3min
- [0567] 流速=1mL/min;波长=220nm和254nm
- [0568] 条件B-31:
- [0569] 柱=XBridge,4.6×150mm,3.5μm
- [0570] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [0571] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [0572] 缓冲液=0.05% TFA/H₂O (pH 2.5,用稀氨水调节)
- [0573] 开始B%=10;最终B%=100
- [0574] 梯度时间=12min;终止时间=18min
- [0575] 等度时间=3min
- [0576] 流速=1mL/min;波长=220nm和254nm
- [0577] 条件B-32:
- [0578] 柱=SunFire C18,4.6×150mm,3.5μm
- [0579] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [0580] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [0581] 缓冲液=0.05% TFA/H₂O (pH 2.5,用稀氨水调节)
- [0582] 开始B%=10;最终B%=100
- [0583] 梯度时间=12min;终止时间=15min
- [0584] 等度时间=3min
- [0585] 流速=1mL/min;波长=220nm和254nm
- [0586] 条件B-33:
- [0587] 柱=ZORBAX®-SB-CN,4.6×150mm,5.0μm
- [0588] 溶剂A=CH₃CN (10%)+10mM NH₄COOH/H₂O (90%)
- [0589] 溶剂B=CH₃CN (90%)+10mM NH₄COOH/H₂O (10%)
- [0590] 开始B%=10;最终B%=100
- [0591] 梯度时间=20min;终止时间=27min
- [0592] 等度时间=5min

- [0593] 流速=1mL/min;波长=220nm和254nm
- [0594] 条件B-34:
- [0595] 柱=Kinetex C-18,2.1×50mm,2.6μm
- [0596] 溶剂A=CH₃CN (2%)+0.1%NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0597] 溶剂B=CH₃CN (98%)+0.1%NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0598] 开始B%=0;最终B%=100
- [0599] 梯度时间=1.7min;终止时间=4min
- [0600] 等度时间=1.5min
- [0601] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0602] 条件B-35:
- [0603] 柱=Xbridge Phenyl,4.6×150mm,3.5μm
- [0604] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [0605] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [0606] 缓冲液=0.05%TFA/H₂O (pH 2.5,用稀氨水调节)
- [0607] 开始B%=10;最终B%=100
- [0608] 梯度时间=12min;终止时间=18min
- [0609] 等度时间=3min
- [0610] 流速=1mL/min;波长=220nm和254nm
- [0611] 条件B-36:
- [0612] 柱=Eclipse XDB C18,4.6×150mm,3.5μm
- [0613] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O
- [0614] 溶剂B=CH₃CN
- [0615] 开始B%=10;最终B%=100
- [0616] 梯度时间=12min;终止时间=17min
- [0617] 等度时间=3min
- [0618] 流速=1mL/min;波长=220nm和254nm
- [0619] 条件B-37:
- [0620] 柱=ZORBAX®SB C18,4.6×50mm,3.5μm
- [0621] 溶剂A=CH₃CN (10%)+20mM NH₄OAc/H₂O (90%)
- [0622] 溶剂B=CH₃CN (90%)+20mM NH₄OAc/H₂O (10%)
- [0623] 开始B%=10;最终B%=100
- [0624] 梯度时间=2.0min;终止时间=3min
- [0625] 流速=2.5mL/min;波长=220nm
- [0626] 条件B-38:
- [0627] 柱=Ascentis Express C18,5×2.1mm,2.7μm
- [0628] 溶剂A=CH₃CN (2%)+10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0629] 溶剂B=CH₃CN (98%)+10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0630] 开始B%=0;最终B%=100
- [0631] 梯度时间=1.5min;终止时间=4min

- [0632] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0633] 条件B-39:
- [0634] 柱=Ascentis Express C18,5×2.1mm,2.7μm
- [0635] 溶剂A=CH₃CN (2%)+10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0636] 溶剂B=CH₃CN (98%)+10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0637] 开始B%=0;最终B%=100
- [0638] 梯度时间=1.5min;终止时间=4min
- [0639] 等度时间=1.7min
- [0640] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0641] 条件B-40:
- [0642] 柱=Acquity BEH C18,2.1×50mm,1.7μm
- [0643] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [0644] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [0645] 缓冲液=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 5,用HCOOH调节)
- [0646] 开始B%=5;最终B%=95
- [0647] 梯度时间=1.1min;终止时间=2.4min
- [0648] 等度时间=0.6min
- [0649] 流速=0.8mL/min;波长=220nm
- [0650] 条件B-41:
- [0651] 柱:Acquity BEH C18,2.1×50mm,1.7μm
- [0652] 溶剂A=0.1%TFA/H₂O
- [0653] 溶剂B=0.1%TFA/CH₃CN
- [0654] 开始B%=2;最终B%=98
- [0655] 梯度时间=1min;终止时间=2.2min
- [0656] 等度时间=0.6min
- [0657] 流速=0.8mL/min;波长=220nm
- [0658] 条件B-42:
- [0659] 柱=ZORBAX®SB C18,4.6×50mm,3.5μm
- [0660] 溶剂A=MeOH (10%)+0.1%TFA/H₂O (90%)
- [0661] 溶剂B=MeOH (90%)+0.1%TFA/H₂O (10%)
- [0662] 开始B%=10;最终B%=100
- [0663] 梯度时间=1.8min;终止时间=3min
- [0664] 等度时间=0.5min
- [0665] 流速=4mL/min;波长=220nm
- [0666] 条件B-43:
- [0667] 柱=Xbridge BEH C18,2.1×50mm,2.5μm
- [0668] 溶剂A=CH₃CN (2%)+0.1%TFA/H₂O (98%)
- [0669] 溶剂B=CH₃CN (98%)+0.1%TFA/H₂O (2%)
- [0670] 开始B%=3;最终B%=100

- [0671] 梯度时间=1.3min;终止时间=3min
- [0672] 等度时间=0.5min
- [0673] 流速=1.1mL/min;波长=220nm
- [0674] 条件B-44:
- [0675] 柱=POROSHELL®120, 50×3.0mm, 2.7μm
- [0676] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (90:10)
- [0677] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (10:90)
- [0678] 缓冲液=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 5, 用HCOOH调节)
- [0679] 开始B%=5;最终B%=100
- [0680] 梯度时间=1.5min;终止时间=3min
- [0681] 等度时间=0.7min
- [0682] 流速=1.5mL/min;波长=220nm
- [0683] 条件B-45:
- [0684] 柱=Ascentis Express C18, 5×2.1mm, 2.7μm
- [0685] 溶剂A=10mM NH₄HCO₃
- [0686] 溶剂B=CH₃CN
- [0687] 开始B%=0;最终B%=100
- [0688] 梯度时间=1.7min;终止时间=4min
- [0689] 等度时间=1.5min
- [0690] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0691] 条件B-46:
- [0692] 柱=Ascentis Express C18, 5×2.1mm, 2.7μm
- [0693] 溶剂A=0.1% HCOOH/H₂O
- [0694] 溶剂B=0.07% HCOOH/CH₃CN
- [0695] 开始B%=10;最终B%=100
- [0696] 梯度时间=2min;终止时间=4min
- [0697] 等度时间=1min
- [0698] 流速=1.2mL/min;波长=220nm
- [0699] 条件B-47:
- [0700] 柱=Xbridge BEH C18, 2.1×50mm, 2.5μm
- [0701] 溶剂A=CH₃CN (2%) +0.1% TFA/H₂O (98%)
- [0702] 溶剂B=CH₃CN (98%) +0.05% TFA/H₂O (2%)
- [0703] 开始B%=2;最终B%=100
- [0704] 梯度时间=2.6min;终止时间=4.1min
- [0705] 等度时间=0.6min
- [0706] 流速=1.2mL/min;波长=220nm
- [0707] 条件B-48:
- [0708] 柱=Inertsil 3V ODS C18, 20×250mm, 5μm
- [0709] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O

- [0710] 溶剂B=CH₃CN
[0711] 开始B%=70;最终B%=90
[0712] 梯度时间=16min;终止时间=30min
[0713] 等度时间=9min
[0714] 流速=16mL/min;波长=220nm
[0715] 条件B-49:
[0716] 柱=X-Bridge Phenyl, 4.6×150mm, 3.5μm
[0717] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 5.0)
[0718] 溶剂B=甲醇
[0719] 缓冲液:10mM NH₄OAc/H₂O
[0720] 开始B%=20;最终B%=70
[0721] 梯度时间-1=8min;
[0722] 开始B%=70;最终B%=100
[0723] 梯度时间-2=4min;终止时间=20min
[0724] 等度时间=3min
[0725] 流速=1mL/min;波长=220nm
[0726] 条件B-50:
[0727] 柱=CHIRALCEL® OJH, 250×4.6mm, 5μm
[0728] 溶剂A=正己烷
[0729] 溶剂B=乙醇
[0730] 等度=A:B (50:50)
[0731] 流速=1mL/min;波长=220nm
[0732] 条件B-51:
[0733] 柱=SunFire C18, 20×250mm, 5.0μm
[0734] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.6, 用AcOH调节)
[0735] 溶剂B=CH₃CN
[0736] 开始B%=20;最终B%=90
[0737] 梯度时间=15min;终止时间=35min
[0738] 流速=15mL/min;波长=220nm
[0739] 条件B-52:
[0740] 柱=CHIRALCEL® OJH, 250×4.6mm, 5μm
[0741] 溶剂A=CO₂
[0742] 溶剂B=0.3% DEA/MeOH
[0743] 等度=A:B (40:60)
[0744] 流速=3mL/min;波长=220nm
[0745] 条件B-53:
[0746] 柱=Inertsil ods, 20×250mm, 5.0μm
[0747] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O
[0748] 溶剂B=CH₃CN

- [0749] 开始B%=15;最终B%=95
[0750] 梯度时间=14min;终止时间=25min
[0751] 流速=15mL/min;波长=220nm
[0752] 条件B-54:
[0753] 柱=Atlantis C18,19×250mm,5.0μm
[0754] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.6,用AcOH调节)
[0755] 溶剂B=CH₃CN
[0756] 开始B%=10;最终B%=80
[0757] 梯度时间=20min;终止时间=35min
[0758] 流速=17mL/min;波长=220nm
[0759] 条件B-55:
[0760] 柱=X-select C18,19×250mm,5.0μm
[0761] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.6,用AcOH调节)
[0762] 溶剂B=CH₃CN
[0763] 开始B%=20;最终B%=90
[0764] 梯度时间=15min;终止时间=25min
[0765] 流速=17mL/min;波长=220nm
[0766] 条件B-56:
[0767] 柱=XBridge BEH C18,2.1×50mm,2.5μm
[0768] 溶剂A=1% HCOOH/H₂O
[0769] 溶剂B=CH₃CN
[0770] 开始B%=5;最终B%=100
[0771] 梯度时间=2.5min;终止时间=4min
[0772] 流速=1mL/min;波长=220nm
[0773] 条件B-57:
[0774] 柱= PHENOMENEX® C18,19×250mm,5μm
[0775] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5,用AcOH调节)
[0776] 溶剂B=CH₃CN
[0777] 开始B%=6;最终B%=60
[0778] 梯度时间=20min;终止时间=35min
[0779] 流速=16mL/min;波长=220nm
[0780] 条件B-58:
[0781] 柱=SunFire C18,20×250mm,5μm
[0782] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5,用AcOH调节)
[0783] 溶剂B=CH₃CN
[0784] 开始B%=50;最终B%=90
[0785] 梯度时间=10min;终止时间=20min
[0786] 等度时间=5min
[0787] 流速=16mL/min;波长=220nm

- [0788] 条件B-59:
- [0789] 柱= YMC C18, 150×20mm, 5μm
- [0790] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.6, 用AcOH调节)
- [0791] 溶剂B=CH₃CN
- [0792] 开始B%=30; 最终B%=70
- [0793] 梯度时间-1=10min;
- [0794] 开始B%=70; 最终B%=100
- [0795] 梯度时间-2=7.1min; 终止时间=20min
- [0796] 等度时间=5min
- [0797] 流速=15mL/min; 波长=220nm
- [0798] 条件B-60:
- [0799] 柱= SYMMETRY® C18, 21.2×250mm, 7μm
- [0800] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用AcOH调节)
- [0801] 溶剂B=CH₃CN
- [0802] 开始B%=30; 最终B%=65
- [0803] 梯度时间=5min; 终止时间=25min
- [0804] 流速=16mL/min; 波长=220nm
- [0805] 条件B-61:
- [0806] 柱= Luna C18, 19×250mm, 7μm
- [0807] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O
- [0808] 溶剂B=CH₃CN
- [0809] 开始B%=30; 最终B%=100
- [0810] 梯度时间=8min; 终止时间=20min
- [0811] 等度时间=7min
- [0812] 流速=16mL/min; 波长=220nm
- [0813] 条件B-62:
- [0814] 柱= SYMMETRY® C18, 300×19mm, 7μm
- [0815] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O
- [0816] 溶剂B=CH₃CN
- [0817] 开始B%=20; 最终B%=60
- [0818] 梯度时间=10min; 终止时间=24min
- [0819] 流速=16mL/min; 波长=220nm
- [0820] 条件B-63:
- [0821] 柱= X-Bridge Phenyl, 4.6×150mm, 3.5μm
- [0822] 溶剂A=10mM NH₄HCO₃ (pH 9.5, 用稀NH₃调节)
- [0823] 溶剂B=甲醇
- [0824] 开始B%=10; 最终B%=100
- [0825] 梯度时间=25min; 终止时间=30min
- [0826] 等度时间=5min

- [0827] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0828] 条件B-64:
- [0829] 柱= XTERRA®C18, 250×19mm, 10μm
- [0830] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用AcOH调节)
- [0831] 溶剂B=CH₃CN
- [0832] 开始B%=30;最终B%=50
- [0833] 梯度时间-1=10min;
- [0834] 等度时间=7min
- [0835] 开始B%=50;最终B%=100
- [0836] 梯度时间-2=1min;终止时间=22min
- [0837] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [0838] 条件B-65:
- [0839] 柱= CHIRALPAK® OJH, 19×250mm, 5μm
- [0840] 溶剂A=正己烷
- [0841] 溶剂B=EtOH
- [0842] 等度=A:B (80:20)
- [0843] 流速=15mL/min;波长=220nm
- [0844] 条件B-66:
- [0845] 柱=YMC triat C18, 150×19mm, 5μm
- [0846] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O
- [0847] 溶剂B=CH₃CN
- [0848] 开始B%=60;最终B%=90
- [0849] 梯度时间=10min;终止时间=19min
- [0850] 流速=15mL/min;波长=220nm
- [0851] 条件B-67:
- [0852] 柱=Atlantis DC 18, 250×19mm, 10μm
- [0853] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O
- [0854] 溶剂B=CH₃CN
- [0855] 开始B%=20;最终B%=75
- [0856] 梯度时间-1=10min;
- [0857] 等度时间=4min
- [0858] 开始B%=75;最终B%=100
- [0859] 梯度时间=0.2min;终止时间=23min
- [0860] 等度时间=3.8min
- [0861] 流速=15mL/min;波长=220nm
- [0862] 条件B-68:
- [0863] 柱= SYMMETARY®C18, 250×19mm, 7μm
- [0864] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用AcOH调节)

- [0865] 溶剂B=CH₃CN
- [0866] 开始B%=50;最终B%=90
- [0867] 梯度时间=10min;终止时间=19min
- [0868] 等度时间=5min
- [0869] 流速=17mL/min;波长=220nm
- [0870] 条件B-69:
- [0871] 柱=SunFire C18,19×150mm,5μm
- [0872] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5,用AcOH调节)
- [0873] 溶剂B=CH₃CN
- [0874] 等度=A:B (20:80)
- [0875] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [0876] 条件B-70:
- [0877] 柱=Atlantis C18,19×250mm,5μm
- [0878] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5,用AcOH调节)
- [0879] 溶剂B=CH₃CN
- [0880] 等度=A:B (30:70)
- [0881] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [0882] 条件B-71:
- [0883] 柱=X-Select C18,19×150mm,5μm
- [0884] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O
- [0885] 溶剂B=CH₃CN
- [0886] 开始B%=30;最终B%=70
- [0887] 梯度时间-1=12min;
- [0888] 开始B%=70;最终B%=100
- [0889] 梯度时间=3min;终止时间=19min
- [0890] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [0891] 条件B-72:
- [0892] 柱=X-bridge C18,19×150mm,5μm
- [0893] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5,用AcOH调节)
- [0894] 溶剂B=CH₃CN
- [0895] 开始B%=30;最终B%=70
- [0896] 梯度时间-1=8min;
- [0897] 开始B%=70;最终B%=100
- [0898] 梯度时间=7min;终止时间=19min
- [0899] 流速=17mL/min;波长=220nm
- [0900] 条件B-73:
- [0901] 柱=ODS (19×150mm) ,5.0μ
- [0902] 溶剂A=10mM乙酸铵 (pH 4.6,利用乙酸调节)
- [0903] 溶剂B=CH₃CN

- [0904] 流速=16mL/min
- [0905] 开始B%=40;最终B%=90
- [0906] 梯度时间=10min;终止时间=20min
- [0907] 条件B-74:
- [0908] 柱=SunFire C18,4.6×250mm,5μm
- [0909] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (90:10)
- [0910] 溶剂B=CH₃CN
- [0911] 缓冲液=0.05% TFA/H₂O
- [0912] 开始B%=10;最终B%=100
- [0913] 梯度时间=21min;终止时间=27min
- [0914] 等度时间=6min
- [0915] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0916] 条件B-75:
- [0917] 柱=X-bridge制备型OBD C18,19×150mm,5μm
- [0918] 溶剂A=10mM乙酸铵/水,
- [0919] 溶剂B=甲醇
- [0920] 开始B%=10;16min B%=100;最终B%=10
- [0921] 梯度时间=16min;终止时间=20min
- [0922] 流速:15mL/min
- [0923] 条件B-76:
- [0924] 柱=Ascentis Express C18,2.1×50mm,2.7μm
- [0925] 溶剂A=5% CH₃CN-95% H₂O 10mM NH₄OAc,
- [0926] 溶剂B=95% CH₃CN-5% H₂O 10mM NH₄OAc
- [0927] 3min梯度0%B至100%B
- [0928] 在220nm下进行UV检测;且柱加热器设定于50℃。
- [0929] 流速=1.1mL/min
- [0930] 条件B-77:
- [0931] 柱= SYMMETARY® C18,300×19mm,7μm
- [0932] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5,用AcOH调节)
- [0933] 溶剂B=CH₃CN
- [0934] 开始B%=30;最终B%=70
- [0935] 梯度时间-1=10min;
- [0936] 开始B%=70;最终B%=100
- [0937] 梯度时间-2=10min;
- [0938] 等度时间=5min
- [0939] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [0940] 条件B-78:
- [0941] 柱=Ascentis Express C18,5×2.1mm,2.7μm
- [0942] 溶剂A=CH₃CN (2%)+10mM NH₄COOH/H₂O (98%)

- [0943] 溶剂B=CH₃CN (98%) +10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0944] 开始B%=0;最终B%=100
- [0945] 梯度时间=1.7min;终止时间=4min
- [0946] 等度时间=1.7min
- [0947] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0948] 条件B-79:
- [0949] 柱=Ascentis Express C18,2.1×50mm,2.7μ
- [0950] 溶剂A=CH₃CN (5%) +10mM NH₄OAc/H₂O (95%)
- [0951] 溶剂B=CH₃CN (95%) +10mM NH₄OAc/H₂O (5%)
- [0952] 开始B%=0;最终B%=100
- [0953] 梯度时间=3.0min;终止时间=4min
- [0954] 流速=1.1mL/min;波长=220nm
- [0955] 条件B-80:
- [0956] 柱=Ascentis Express C18,2.1×50mm,2.7μm
- [0957] 溶剂A=CH₃CN (2%) +10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0958] 溶剂B=CH₃CN (98%) +10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0959] 开始B%=0;最终B%=100
- [0960] 梯度时间=1.7min;终止时间=4min
- [0961] 等度时间=1.5min
- [0962] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0963] 条件B-81:
- [0964] 柱=Ascentis Express C18,2.1×50mm,2.7μm
- [0965] 溶剂A=CH₃CN (2%) +10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0966] 溶剂B=CH₃CN (98%) +10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0967] 开始B%=0;最终B%=100
- [0968] 梯度时间=1.7min;终止时间=4min
- [0969] 等度时间=1.3min
- [0970] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0971] 条件B-82:
- [0972] 柱=Ascentis Express C18,5×2.1mm,2.7μm
- [0973] 溶剂A=0.1% HCOOH/H₂O
- [0974] 溶剂B=CH₃CN
- [0975] 开始B%=0;最终B%=100
- [0976] 梯度时间=1.7min;终止时间=4min
- [0977] 等度时间=1.5min
- [0978] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0979] 条件B-83:
- [0980] 柱=Ascentis Express C18,2.1×50mm,2.7μ
- [0981] 溶剂A=CH₃CN (5%) +0.1% TFA/H₂O (95%)

- [0982] 溶剂B=CH₃CN (95%) +0.1%TFA/H₂O (5%)
- [0983] 开始B%=0;最终B%=100
- [0984] 梯度时间=3.0min;终止时间=4min
- [0985] 流速=1.1mL/min;波长=220nm
- [0986] 条件B-84:
- [0987] 柱=Ascentis Express C18,2.1×50mm,1.7μm
- [0988] 溶剂A=CH₃CN (2%) +10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [0989] 溶剂B=CH₃CN (98%) +10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [0990] 开始B%=0;最终B%=100
- [0991] 梯度时间=1.5min;终止时间=4min
- [0992] 等度时间=2.1min
- [0993] 流速=1mL/min;波长=254nm
- [0994] 条件B-85:
- [0995] 柱= ZORBAX®SB C18,3.0×50mm,5μm
- [0996] 溶剂A=10mM NH₄COOH/H₂O
- [0997] 溶剂B=CH₃CN
- [0998] 开始B%=0;最终B%=100
- [0999] 梯度时间=1.7min;终止时间=4min
- [1000] 等度时间=2.3min
- [1001] 流速=2mL/min;波长=254nm
- [1002] 条件B-86:
- [1003] 柱=Ascentis Express C18,2.1×50mm,1.7μm
- [1004] 溶剂A=CH₃CN (2%) +10mM NH₄COOH/H₂O (98%)
- [1005] 溶剂B=CH₃CN (98%) +10mM NH₄COOH/H₂O (2%)
- [1006] 开始B%=50;最终B%=100
- [1007] 梯度时间=1.7min;终止时间=4min
- [1008] 等度时间=2.3min
- [1009] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [1010] 条件B-87:
- [1011] 柱=Ascentis Express C18,2.1×50mm,1.7μm
- [1012] 溶剂A=10mM NH₄COOH/H₂O
- [1013] 溶剂B=CH₃CN
- [1014] 开始B%=20;最终B%=100
- [1015] 梯度时间=1.0min;终止时间=4min
- [1016] 等度时间=2.0min
- [1017] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [1018] 条件B-88:
- [1019] 柱=X-Select C18,19×150mm,5μm
- [1020] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O

- [1021] 溶剂B=CH₃CN
[1022] 开始B%=10;最终B%=70
[1023] 梯度时间=10min;
[1024] 流速=15mL/min;波长=220nm
[1025] 条件B-89:
[1026] 柱=Xbridge C18,150×19mm,5μm
[1027] 保护柱=Xbridge C18,10×19mm,5nm
[1028] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
[1029] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
[1030] 缓冲液=10mM NH₄OAc/H₂O
[1031] 开始B%=10;最终B%=50
[1032] 梯度时间-1=25min;
[1033] 等度时间=10min
[1034] 开始B%=50;最终B%=100
[1035] 梯度时间-2=1min;
[1036] 等度时间=5min
[1037] 流速=15mL/min;波长=220nm
[1038] 条件B-90:
[1039] 柱=Xbridge C18,150×19mm,5μm
[1040] 保护柱=Xbridge C18,10×19mm,5μm
[1041] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
[1042] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
[1043] 缓冲液=10mM NH₄OAc/H₂O
[1044] 开始B%=15;最终B%=40
[1045] 梯度时间-1=25min;
[1046] 等度时间=10min
[1047] 开始B%=40;最终B%=100
[1048] 梯度时间-2=1min;
[1049] 等度时间=5min
[1050] 流速=15mL/min;波长=220nm
[1051] 条件B-91:
[1052] 柱=Xbridge C18,150×19mm,5μm
[1053] 保护柱=Xbridge C18,10×19mm,5μm
[1054] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
[1055] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
[1056] 缓冲液=10mM NH₄OAc/H₂O
[1057] 开始B%=15;最终B%=70
[1058] 梯度时间-1=25min;
[1059] 等度时间=10min

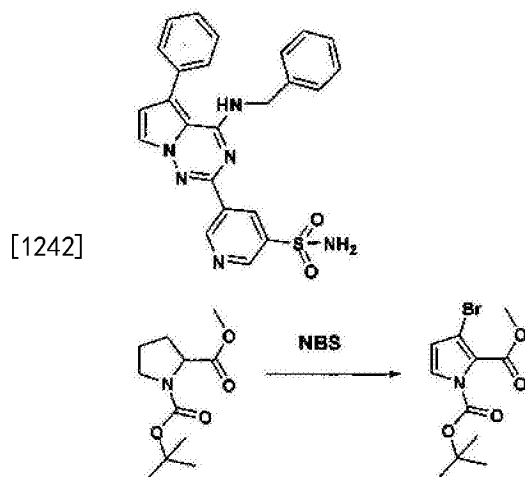
- [1060] 开始B%=70;最终B%=100
- [1061] 梯度时间-2=1min;
- [1062] 等度时间=5min
- [1063] 流速=15mL/min;波长=220nm
- [1064] 条件B-92:
- [1065] 柱= CHIRALPAK®ADH, 21.2×250mm, 5μm
- [1066] 溶剂A=CO₂
- [1067] 溶剂B=0.25% 二乙胺/MeOH
- [1068] 等度=A:B (70:30)
- [1069] 流速=60g/min;波长=210nm
- [1070] 条件B-93:
- [1071] 柱= SYMMETARY® C18, 250×19mm, 7μm
- [1072] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用AcOH调节)
- [1073] 溶剂B=CH₃CN
- [1074] 开始B%=20;最终B%=50
- [1075] 梯度时间=10min;
- [1076] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [1077] 条件B-94:
- [1078] 柱= SYMMETARY® C18, 300×19mm, 7μm
- [1079] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用AcOH调节)
- [1080] 溶剂B=CH₃CN
- [1081] 开始B%=30;最终B%=70
- [1082] 梯度时间-1=10min;
- [1083] 开始B%=70;最终B%=100
- [1084] 梯度时间-2=5min;
- [1085] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [1086] 条件B-95:
- [1087] 柱=Xbridge C18, 150×19mm, 5μm
- [1088] 保护柱=Xbridge C18, 10×19mm, 5μm
- [1089] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [1090] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [1091] 缓冲液=10mM NH₄OAc/H₂O
- [1092] 开始B%=15;最终B%=50
- [1093] 梯度时间-1=25min;
- [1094] 等度时间=10min
- [1095] 开始B%=70;最终B%=100
- [1096] 梯度时间-2=1min;
- [1097] 等度时间=5min

- [1098] 流速=15mL/min;波长=220nm
- [1099] 条件B-96:
- [1100] 柱=YMC, 50×19mm, 5μm
- [1101] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O
- [1102] 溶剂B=CH₃CN
- [1103] 开始B%=30;最终B%=70
- [1104] 梯度时间-1=8min;
- [1105] 开始B%=70;最终B%=100
- [1106] 梯度时间-1=7min;
- [1107] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [1108] 条件B-97:
- [1109] 柱=Xbridge C18, 150×19mm, 5μm
- [1110] 保护柱=Xbridge C18, 10×19mm, 5μm
- [1111] 溶剂A=缓冲液:CH₃CN (95:5)
- [1112] 溶剂B=缓冲液:CH₃CN (5:95)
- [1113] 缓冲液=10mM NH₄OAc/H₂O
- [1114] 开始B%=20;最终B%=80
- [1115] 梯度时间-1=25min;
- [1116] 等度时间=10min
- [1117] 开始B%=80;最终B%=100
- [1118] 梯度时间-2=1min;
- [1119] 等度时间=5min
- [1120] 流速=15mL/min;波长=220nm
- [1121] 条件B-98:
- [1122] 柱=SunFire C18, 150×19mm, 7μm
- [1123] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用AcOH调节)
- [1124] 溶剂B=CH₃CN
- [1125] 开始B%=30;最终B%=90
- [1126] 梯度时间=9min;
- [1127] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [1128] 条件B-99:
- [1129] 柱=Gemini C18, 300×19mm, 7μm
- [1130] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用AcOH调节)
- [1131] 溶剂B=CH₃CN
- [1132] 开始B%=50;最终B%=95
- [1133] 梯度时间=15min;
- [1134] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [1135] 条件B-100:
- [1136] 柱=KROMASIL® C18, 19×250mm, 5μm

- [1137] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5,用AcOH调节)
- [1138] 溶剂B=CH₃CN
- [1139] 开始B%=40;最终B%=80
- [1140] 梯度时间-1=12min;
- [1141] 开始B%=80;最终B%=100
- [1142] 梯度时间-2=3min;
- [1143] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [1144] 条件B-101:
- [1145] 柱=SunFire C18,150×20mm,5μm
- [1146] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5,用AcOH调节)
- [1147] 溶剂B=MeOH
- [1148] 开始B%=30;最终B%=70
- [1149] 梯度时间-1=10min;
- [1150] 开始B%=70;最终B%=100
- [1151] 梯度时间-2=10min;
- [1152] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [1153] 条件B-102:
- [1154] 柱=Xbridge C18,150×19mm,5μm
- [1155] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5,用AcOH调节)
- [1156] 溶剂B=CH₃CN
- [1157] 开始B%=30;最终B%=70
- [1158] 梯度时间-1=14min;
- [1159] 开始B%=70;最终B%=100
- [1160] 梯度时间-2=1min;
- [1161] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [1162] 条件B-103:
- [1163] 柱=Xbridge C18,150×19mm,5μm
- [1164] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5,用AcOH调节)
- [1165] 溶剂B=CH₃CN
- [1166] 开始B%=30;最终B%=70
- [1167] 梯度时间-1=10min;
- [1168] 开始B%=70;最终B%=100
- [1169] 梯度时间-2=5min;
- [1170] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [1171] 条件B-104:
- [1172] 柱=CHIRALPAK® ADH,4.6×250mm,5μm
- [1173] 溶剂A=CO₂
- [1174] 溶剂B=0.3%二乙胺/MeOH
- [1175] 等度=A:B (70:30)

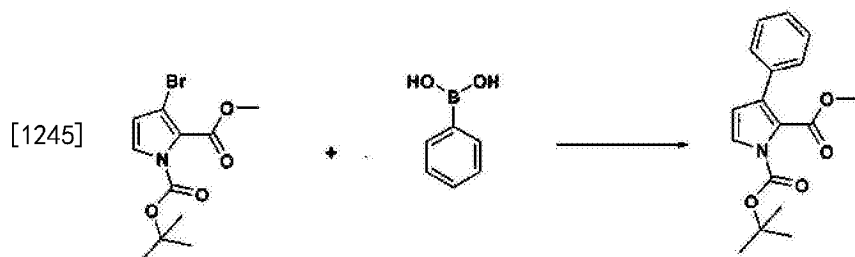
- [1176] 流速=3mL/min;波长=250nm
- [1177] 条件B-105:
- [1178] 柱= CHIRALCEL® ADH, 4.6 × 250mm, 5μm
- [1179] 溶剂A=CO₂
- [1180] 溶剂B=0.2% 二乙胺/EtOH
- [1181] 等度=A:B (60:40)
- [1182] 终止时间=30min
- [1183] 流速=1.0mL/min;波长=220nm
- [1184] 条件B-106:
- [1185] 柱= CHIRALPAK® ADH, 4.6 × 250mm, 5μm
- [1186] 溶剂A=CO₂
- [1187] 溶剂B=0.2% 二乙胺/EtOH
- [1188] 等度=A:B (60:40)
- [1189] 终止时间=30min
- [1190] 流速=1.0mL/min;波长=220nm
- [1191] 条件B-107:
- [1192] 柱=Kinetix C8, 4.6 × 150mm, 2.8μm
- [1193] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O
- [1194] 溶剂B=CH₃CN
- [1195] 开始B%=10;最终B%=100
- [1196] 梯度时间=12min;终止时间=16min
- [1197] 等度时间=3min
- [1198] 流速=1mL/min;波长=220nm和254nm
- [1199] 条件B-108:
- [1200] 柱= KROMASIL®经填充C18, 19 × 250mm, 5μm
- [1201] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用AcOH调节)
- [1202] 溶剂B=CH₃CN
- [1203] 开始B%=40;最终B%=70
- [1204] 梯度时间-1=12min;
- [1205] 开始B%=70;最终B%=100
- [1206] 梯度时间-2=3min;
- [1207] 流速=16mL/min;波长=220nm
- [1208] 条件B-109:
- [1209] 柱= CHIRALCEL® OJH, 21 × 250mm, 5μm
- [1210] 溶剂A=CO₂
- [1211] 溶剂B=0.3% 二乙胺/EtOH
- [1212] 等度=A:B (85:15)
- [1213] 终止时间=30min

- [1214] 流速=60.0g/min;波长=220nm
- [1215] 条件B-110:
- [1216] 柱=CHIRALCEL® 0JH, 4.6×250mm, 5μm
- [1217] 溶剂A=CO₂
- [1218] 溶剂B=0.2%二乙胺/EtOH
- [1219] 等度=A:B (80:20)
- [1220] 终止时间=14min
- [1221] 流速=3.0mL/min;波长=220nm
- [1222] 条件B-111:
- [1223] 柱=YMC Triart, 12×250mm, 5μm
- [1224] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用AcOH调节)
- [1225] 溶剂B=CH₃CN
- [1226] 开始B%=0;最终B%=50
- [1227] 梯度时间-1=15min;
- [1228] 开始B%=50;最终B%=100
- [1229] 梯度时间-2=5min;
- [1230] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [1231] 条件B-112:
- [1232] 柱=Atlantis C18, 19×250mm, 5μm
- [1233] 溶剂A=10mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用AcOH调节)
- [1234] 溶剂B=CH₃CN
- [1235] 开始B%=10;最终B%=50
- [1236] 梯度时间=10min;
- [1237] 流速=17mL/min;波长=220nm
- [1238] 用于实施例的表征中的NMR。
- [1239] 利用在如下频率下操作的Bruker或JEOL®傅立叶变换光谱仪(Fourier transform spectrometer)获得¹H NMR谱:¹H NMR:400MHz或300MHz (Bruker) ¹³C NMR:100MHz或75MHz (Bruker)。波谱数据以下列格式报告:化学位移(多重性、偶合常数、氢数)。化学位移指定为四甲基硅烷内标物的低磁场,用ppm表示(δ单位,四甲基硅烷=0ppm)和/或参考溶剂峰,所述溶剂峰在¹H NMR谱中出现于2.49ppm(对于CD₂HSOCD₃而言)、3.30ppm(对于CD₂HOD而言)和7.24ppm(对于CHCl₃而言)处,且其在¹³C NMR谱中出现于39.7ppm(CD₃SOCD₃)、49.0ppm(对于CD₃OD而言)和77.0ppm(对于CDCl₃而言)处。所有¹³C NMR谱都经质子去偶合。
- [1240] 实施例1
- [1241] 5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺



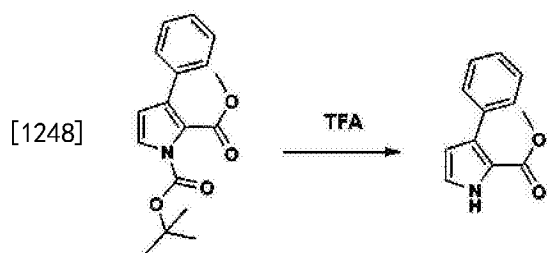
[1243] 根据Hasse等人Aust. J. Chem., 62 (7), 683-691 (2009) 所报导的步骤进行合成: 将N-溴琥珀酰亚胺在水中重结晶并将(100g, 564mmol)添加到吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-甲基酯(34.0g, 148mmol)的四氯化碳(17L)溶液中。在85℃下加热所得悬浮液2h。将反应混合物冷却至0℃并通过过滤去除沉淀的琥珀酰亚胺。在减压下浓缩滤液, 通过柱色谱(REDISEP®, 硅胶, 120g, 10% EtOAc/己烷)纯化所得油状物, 得到橙色液体状3-溴-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-甲基酯(18.0g, 39.1%)。

[1244] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.53 (s, 9H), 3.32 (s, 3H), 6.46 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H)。



[1246] 向3-溴-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-甲基酯(17.6g, 57.9mmol)的甲苯(200mL)和水(200mL)溶液中添加 K_2CO_3 (64.0g, 463mmol), 之后添加苯基硼酸(10.6g, 87.0mmol)和溴化四丁基铵(1.68g, 5.21mmol)。用氮气将反应混合物脱气10min且然后添加四(三苯基膦)钯(1.34g, 1.16mmol)。用氮气将所得浆液脱气30min且然后加热至回流并保持16h。在减压下浓缩反应混合物以去除水和甲苯。然后将水添加至残余物且通过乙酸乙酯萃取该混合物。通过硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 80g, 20% EtOAc/己烷)纯化残余物, 获得黄褐色固体状3-苯基-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-甲基酯(11.5g, 65.9%)。

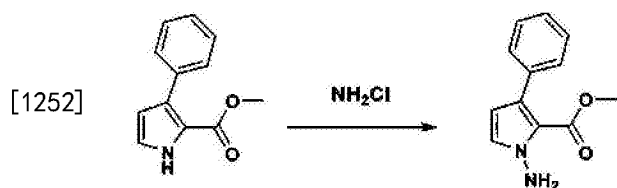
[1247] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 1.60 (s, 9H), 3.79 (s, 3H), 6.40 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 7.37 (m, 6H)。



[1249] 将3-苯基-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-甲基酯(18.0g, 59.7mmol) 溶解于CH₂Cl₂ (20mL) 中且冷却至0℃。将TFA (23.0mL, 0.299mmol) 添加至反应混合物并在室温下搅拌该溶液14h。在减压下浓缩反应混合物以去除过量TFA。向所得残余物中添加10%碳酸氢钠溶液(50mL) 并用CH₂Cl₂萃取水性部分。分离出有机层, 通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 30%EtOAc/己烷) 纯化残余物, 获得3-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(7.50g, 62.4%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.69 (s, 3H), 6.29 (t, J=2.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.03 (m, 5H), 12.0 (s, 1H)。

[1250] 单氯胺试剂的合成

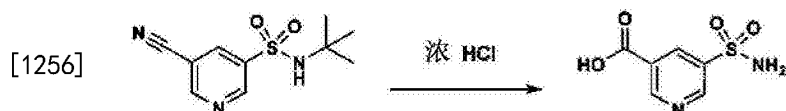
[1251] 将氯化铵(3.00g, 56.1mmol) 溶解于乙醚(110mL) 中并将该溶液冷却至-5℃。逐滴添加浓氢氧化铵(28.0M, 4.70mL, 120mmol)。通过加料漏斗经15min添加为次氯酸钠的商业漂白剂(2M, 72.0mL, 0.144mol)。搅拌反应混合物15min, 分离各层并用盐水洗涤有机层。用粉末状CaCl₂在冷冻器中干燥有机层1h并在-40℃储存。单氯胺的大约浓度是0.15M。



[1253] 向3-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(2.50g, 12.4mmol) 的DMF (25mL) 溶液中添加NaH (0.358g, 14.9mmol) 并在室温下搅拌反应混合物45min。通过注射器添加单氯胺(0.15M, 150mL, 0.225g, 4.40mmol)。搅拌反应2h并通过添加饱和硫代亚硫酸钠水溶液终止反应。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取水性部分。通过无水硫酸钠干燥有机层, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 中性氧化铝, 40g, 25%EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到5-氨基-2-苯基环戊-1,3-二烯甲酸甲基酯(2.20g, 82.0%)。

[1254] LCMS条件B-38: 保留时间1.79min, [M+1] = 217.0。

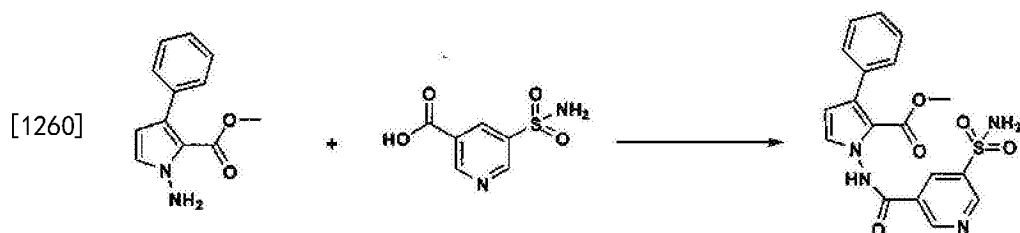
[1255] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.63 (s, 3H), 6.07 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 7.05 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 5H)。



[1257] 向N-(叔丁基)-5-氰基吡啶-3-磺酰胺(10.0g, 41.8mmol) (Johnson等人W02011/28741) 中添加浓HCl (100mL, 3.29mol)。加热反应混合物至110℃保持14h并在减压下浓缩以去除HCl。将水(10mL) 添加至残余物并过滤浆液。用乙醚洗涤所得固体并在真空下干燥。将(5-氨磺酰基) 烟酸(5.50g, 65.1%) 进一步干燥且不进一步纯化即用于下一步骤中。

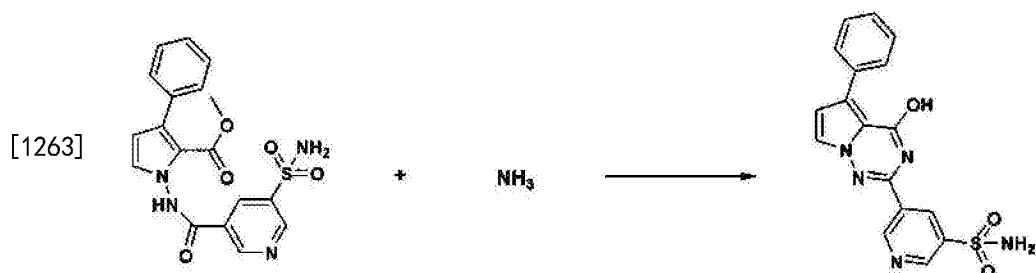
[1258] LCMS条件B-12: 保留时间0.75min, [M+1] = 202.7。

[1259] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.72 (s, 2H), 8.62 (dd, $J=2.2\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 9.16 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 9.25 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 13.9 (s, 1H)。

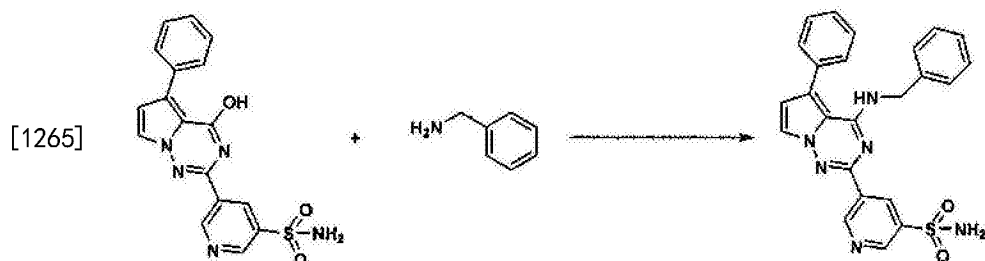


[1261] 在搅拌下,向1-氨基-3-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(2.00g, 9.25mmol)的DMF(20mL)溶液中添加DMAP(3.39g, 27.7mmol)和HATU(10.6g, 27.7mmol)。搅拌反应混合物15分钟且添加5-氨磺酰基烟酸(3.74g, 18.5mmol)溶解于DMF中的溶液。在室温下搅拌反应混合物14h。在减压下浓缩反应混合物以去除DMF并向残余物中添加饱和柠檬酸溶液直至pH值为3。用 CH_2Cl_2 萃取溶液且分离出有机层,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP[®], 中性氧化铝, 40g, 13% 甲醇/ CH_2Cl_2) 纯化残余物,得到3-苯基-1-(5-氨磺酰基烟酰氨基)-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(1.20g, 32.4%)。LCMS条件B-39: 保留时间1.79min, $[M-1]=399.0$ 。

[1262] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.54 (s, 3H), 6.34 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.44 (m, 7H), 7.80 (br s, 2H), 8.68 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 9.20 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 9.30 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。



[1264] 将3-苯基-1-(5-氨磺酰基烟酰氨基)-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(1.20g, 4.30mmol)置入压力管中并添加 NH_4OH (100mL, 3.00mol)溶液。然后加热反应混合物至 110°C 并保持48h。在减压下浓缩反应混合物以去除水,然后与甲苯一起共沸3次。将粗制固体与乙酸乙酯(5mL)和甲醇(2mL)一起连续研磨。在真空下干燥固体,得到3-(4-氧代-5-苯基-1,2,3,4-四氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯磺酰胺(0.300g, 27.0%)。粗制化合物原样用于下一步骤。LCMS条件B-39: 保留时间1.81min, $[M-1]=368.0$ 。



[1266] 将5-(4-羟基-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.100g, 0.272mmol)溶解于THF(10mL)中并添加BOP试剂(0.181g, 0.408mmol)和DIPEA(0.143mL, 0.817mmol)。在室温下搅拌反应混合物30min。添加存在于THF(3mL)中的苄基胺(0.0440g,

0.408mmol)并在室温下搅拌反应混合物14h。在减压下浓缩反应混合物并添加水(30mL)。用乙酸乙酯萃取所得水溶液。分离出有机层,通过无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-61,如在通用方法中所述)纯化残余物,获得5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.0250g,20.1%)。

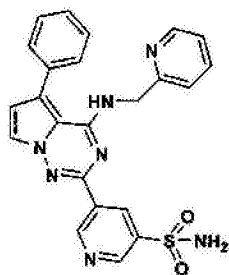
[1267] LCMS条件B-38:保留时间2.08min, $[M+1] = 457.2$ 。

[1268] HPLC条件B-5:保留时间20.11min,纯度97.00%

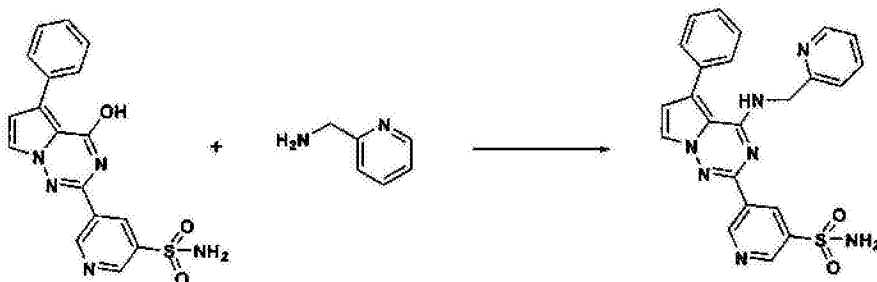
[1269] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 4.84(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.76(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.84(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.30(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.40-7.45(m, 3H), 7.48(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.55(dd, $J=1.6$, $J=3.4\text{Hz}$, 2H), 7.68(br s, 2H), 7.95(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.94(t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 9.05(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 9.53(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H)。

[1270] 实施例2

[1271] 5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺



[1272]



[1273] 将5-(4-羟基-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.150g, 0.408mmol)溶解于THF(10mL)中并添加BOP试剂(0.271g, 0.612mmol)和DIPEA(0.214mL, 1.23mmol)。在室温下搅拌反应混合物30min。将存在于THF(3mL)中的吡啶-2-基甲基胺(0.0660g, 0.612mmol)添加至反应混合物中并在室温下搅拌所得混合物14h。在减压下浓缩反应混合物并将水添加至残余物中。用乙酸乙酯(25×2mL)萃取水层。干燥(用无水硫酸钠)有机层,过滤并在减压下浓缩。通过CombiFlash(**REDISEP®**, 硅胶, 40g, 3% 甲醇/ CH_2Cl_2)纯化残余物,得到5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.0400g, 21.4%)。

[1274] LCMS条件B-38:保留时间1.99min, $[M+1] = 458.2$ 。

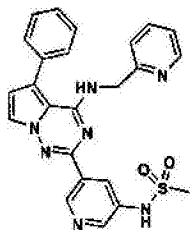
[1275] HPLC条件B-32:保留时间7.75min,纯度98.90%

[1276] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 4.94(d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 6.85(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.29(dd, $J=5.2\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.42(t, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.50(m, 2H), 7.52-7.56(m, 2H), 7.60(dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.75(s, 2H), 7.79(dt, $J=1.6\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$,

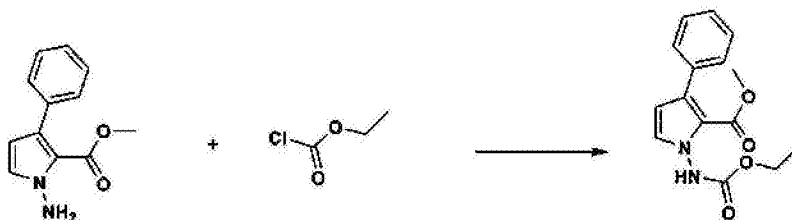
1H), 7.96 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.39 (dd, J=0.8Hz, J=1.6Hz, 1H), 8.94 (t, J=2.0Hz, 1H), 9.07 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.58 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[1277] 实施例3

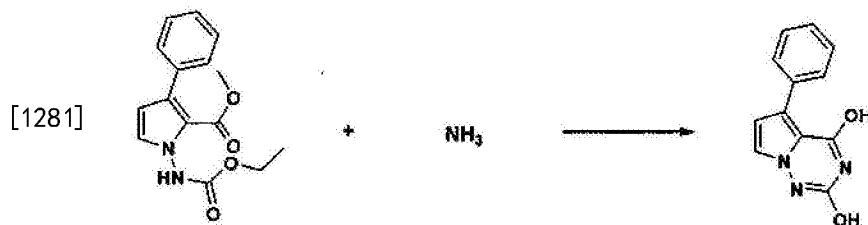
[1278] N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)甲烷磺酰胺



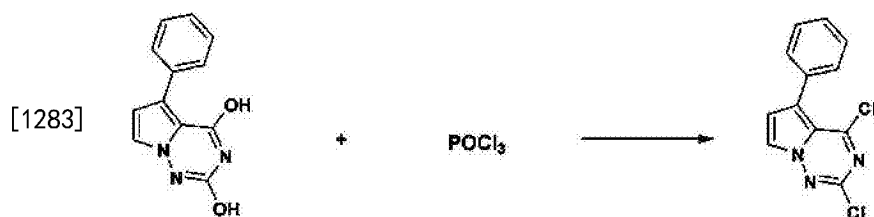
[1279]



[1280] 将1-氨基-3-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(0.200g, 0.925mmol)溶解于CH₂Cl₂(20mL)中,然后添加TEA(0.387mL, 2.77mmol),之后添加氯甲酸乙酯(0.0890mL, 0.925mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。将水(50mL)添加至反应混合物中并用CH₂Cl₂(25×2mL)萃取水性混合物。分离出有机层并通过无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 15% EtOAc/己烷)纯化残余物,得到1-((乙氧基羰基)氨基)-3-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(0.100g, 37.5%)。LCMS条件B-39:保留时间2.14min, [M+1]=289.0。

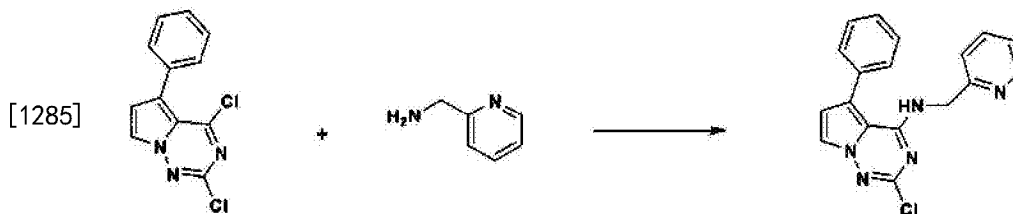


[1282] 将1-((乙氧基羰基)氨基)-3-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(1.00g, 3.47mmol)置入压力管中并添加氢氧化铵(30%, 67.5mL, 1.73mol)并将其密封。在110℃下搅拌反应混合物30h并转移至圆底烧瓶中并在减压下浓缩。将甲苯添加至其中并共沸以去除痕量水(3次)。然后将所得残余物与乙酸乙酯(50×2mL)一起研磨,得到5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4(1H,3H)-二酮(0.300g, 38.1%)。LCMS条件B-39:保留时间1.49min, [M+1]=228.0。

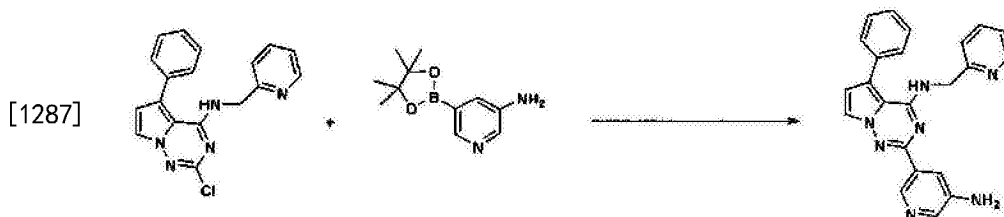


[1284] 将溶解于甲苯(5mL)中的5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4(1H,3H)-二酮

(0.250g, 1.10mmol) 置入压力管中。向此混合物中添加DIPEA (0.384mL, 2.20mmol), 之后添加POCl₃ (0.308mL, 3.30mmol)。将压力管密封并加热至125℃并在该温度下维持24h。将反应物质冷却至室温并将内含物缓慢添加至碳酸氢钠的冰冷溶液中并用CH₂Cl₂ (25×2mL) 萃取。通过无水硫酸钠干燥有机层, 并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 0.5% 甲醇/CH₂Cl₂) 纯化残余物, 得到2,4-二氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪 (0.0850g, 29.3%)。LCMS条件B-9: 保留时间2.11min, [M+1] = 264.0



[1286] 将2,4-二氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪 (0.560g, 2.12mmol) 溶解于THF (15mL) 中, 然后添加DIPEA (1.85mL, 10.6mmol), 之后添加吡啶-2-基甲胺 (0.688g, 6.36mmol)。然后在室温下搅拌反应混合物14h。在减压下浓缩反应混合物以去除THF并向此残余物中添加水 (10mL)。用CH₂Cl₂ (25×3mL) 萃取水溶液且分离出有机层, 通过无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 20% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到2-氯-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (0.250g, 35.1%)。LCMS条件B-39: 保留时间2.10min, [M+1] = 336.0。



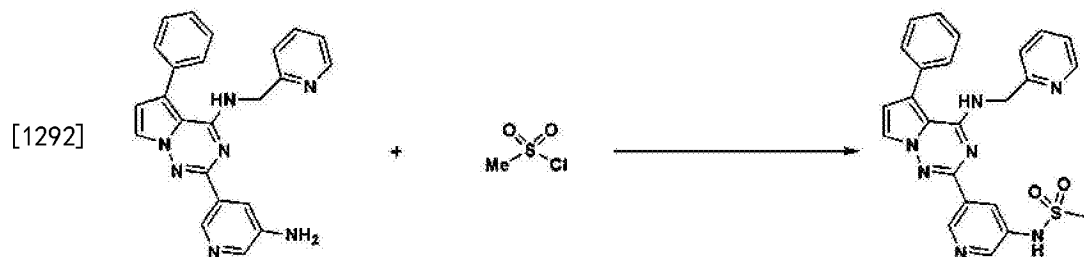
[1288] 将2-氯-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (4.00g, 11.9mmol) 和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-胺 (5.24g, 23.8mmol, 商购) 溶解于二噁烷 (50mL) 和水 (3mL) 中。向反应混合物中添加K₂CO₃ (6.59g, 47.6mmol) 并用氮气将反应混合物脱气15分钟。添加二氯化双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯甲烷配合物 (0.973g, 1.19mmol) 并用氮气将所得反应混合物脱气20分钟, 然后在110℃下加热至回流并保持14h。将反应混合物冷却并在减压下浓缩。用CH₂Cl₂稀释残余物并通过硅藻土过滤。通过无水硫酸钠干燥滤液, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 0.5% 甲醇/CH₂Cl₂) 纯化残余物, 得到5.0g不纯的2-(5-氨基吡啶-3-基)-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺, 通过制备型HPLC (条件B-61, 如在通用方法中所述) 将其进一步纯化, 得到2-(5-氨基吡啶-3-基)-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (3.00g, 64.0%)。

[1289] LCMS条件B-12: 保留时间1.92min, [M+1] = 394.4。

[1290] HPLC条件B-32: 保留时间5.87min, 纯度97.80%

[1291] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.91 (d, J=4.8Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.24 (t, J=2.8Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.44-7.60 (m, 6H), 7.75 (dd, J=2.0Hz, J=2.8Hz, 1H), 7.79 (dt, J=2.0Hz, J=7.6Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.01 (d, J=

=2.4Hz, 1H), 8.39 (ddd, J=1.2Hz, J=2.8Hz, J=5.2Hz, 1H), 8.60 (d, J=1.6Hz, 1H)。



[1293] 将2-(5-氨基吡啶-3-基)-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(80.0mg, 0.201mmol)溶解于CH₂Cl₂(10mL)中并添加吡啶(0.0500mL, 0.610mmol), 之后添加甲烷磺酰氯(26.0mg, 0.221mmol)。在室温下搅拌反应混合物3h, 然后用水(10mL)稀释并用CH₂Cl₂(25×2mL)萃取水溶液。通过硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-64, 如在通用方法中所述)纯化残余物, 获得N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)甲烷磺酰胺(20.0mg, 20.0%)。

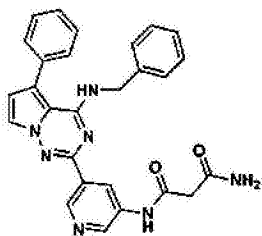
[1294] LCMS条件B-39: 保留时间2.02min, [M+1]=471.80。

[1295] HPLC条件B-32: 保留时间6.96min, 纯度99.40%

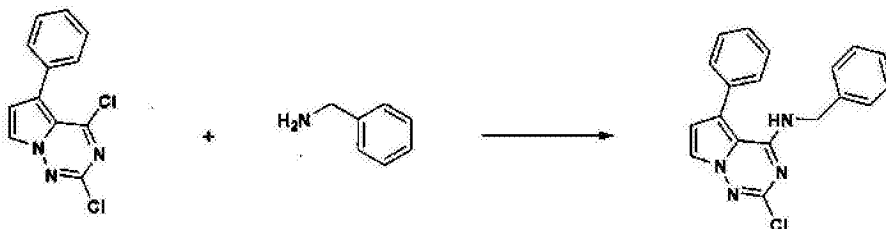
[1296] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.11 (s, 3H), 4.92 (d, J=4.8Hz, 2H), 6.82 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.31 (dd, J=4.4Hz, J=8.8Hz, 2H), 7.46-7.61 (m, 8H), 7.79 (dt, J=2.0Hz, J=7.6Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.40 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.44 (t, J=2.4Hz, 1H), 9.15 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[1297] 实施例4

[1298] N1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙二酰胺



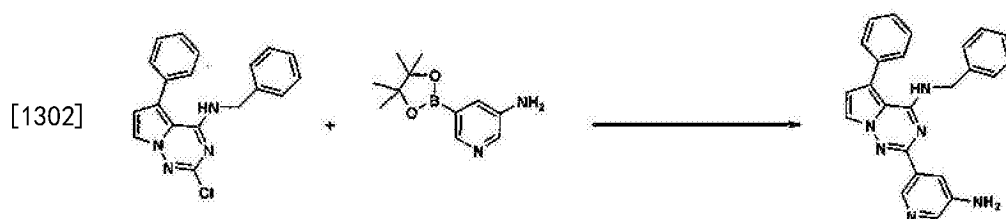
[1299]



[1300] 将2,4-二氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(0.500g, 1.89mmol)溶解于THF(10mL)中, 然后添加DIPEA(1.65mL, 9.47mmol), 之后添加苄基胺(0.406g, 3.79mmol)。然后在室温下搅拌反应混合物2h。在减压下浓缩反应混合物以去除THF。向此残余物中添加水(10mL)并用CH₂Cl₂(25×3mL)萃取水溶液。分离出有机层、通过无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 11%EtOAc/己烷)纯化残余

物,得到N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.400g,63.1%)。

[1301] LCMS条件B-47:保留时间2.70min, $[M+1] = 335.0$ 。

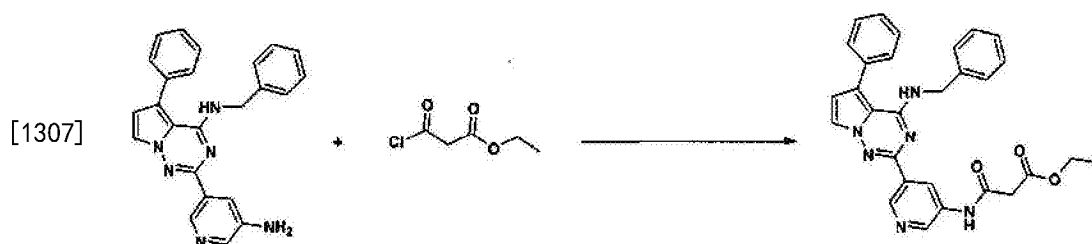


[1303] 将N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.200g,0.597mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-胺(0.263g,1.20mmol,商购)溶解于二噁烷(10mL)和水(2mL)中。向上述溶液中添加 K_2CO_3 (0.248g,1.79mmol)并用氮气将反应混合物脱气15分钟,然后添加 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0.0490g,0.0600mmol)。将所得反应混合物脱气20分钟并在110℃下加热至回流并保持14h。将反应混合物冷却,在减压下浓缩并用 CH_2Cl_2 (10mL)稀释。通过硅藻土床过滤所得固体且通过无水硫酸钠干燥滤液,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-62,如在通用方法中所述)纯化残余物,得到2-(5-氨基吡啶-3-基)-N-苄基-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(20.0mg,8.53%)。

[1304] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 4.81(d,J=6.0Hz,2H),5.46(s,2H),6.54(t,J=6.0Hz,1H),6.78(d,J=2.8Hz,1H),7.26-7.54(m,10H),7.75(dd,J=2.0Hz,J=2.8Hz,1H),7.85(d,,J=2.4Hz,1H),8.01(d,J=2.8Hz,1H),8.58(d,J=1.6Hz,1H)。

[1305] LCMS条件B-47:保留时间2.20min, $[M+1] = 393.2$ 。

[1306] HPLC条件B-63:保留时间24.18min,纯度97.00%

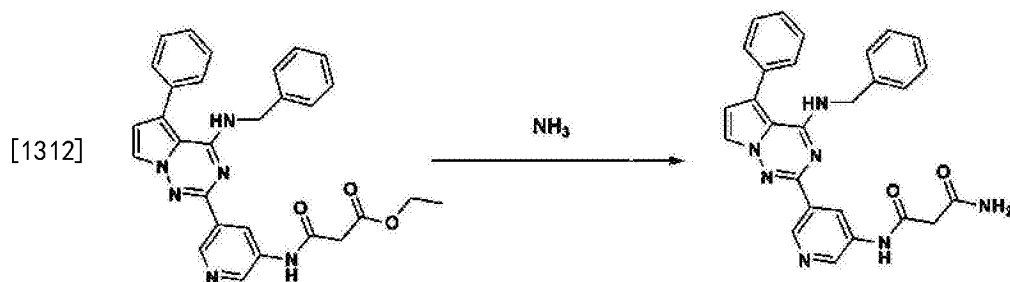


[1308] 将2-(5-氨基吡啶-3-基)-N-苄基-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.500g,1.27mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (10mL)中并添加吡啶(0.103mL,1.27mmol),之后添加3-氯-3-氧代丙酸乙酯(0.192g,1.27mmol)。在室温下搅拌反应混合物14h。将水(10mL)添加至反应混合物中,之后添加 CH_2Cl_2 (10×4mL)。通过硫酸钠干燥合并的有机萃取物,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash(**REDISEP®**,硅胶,24g,3%甲醇/ CH_2Cl_2)纯化残余物,得到3-((5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙酸乙酯(0.400g,62.0%)。

[1309] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.23(t,J=7.2Hz,3H),3.54(s,2H),4.15(q,J=7.2Hz,2H),4.82(d,J=5.6Hz,2H),6.66(t,J=5.6Hz,1H),6.81(d,J=2.8Hz,1H),7.27-7.55(m,10H),7.91(d,J=2.8Hz,1H),8.81(d,J=2.4Hz,1H),8.87(dd,J=2.4Hz,J=1.6Hz,1H),9.09(d,J=1.6Hz,1H),10.52(s,1H)。

[1310] LCMS条件B-49:保留时间1.91min, $[M+1] = 507.2$ 。

[1311] HPLC条件B-32:保留时间10.36min,纯度98.80%



[1313] 将3-((5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)氨基)-3-氧代丙酸乙酯(0.200g,0.395mmol)溶解于乙醇(10mL)中并转移至压力管中,然后冷却至-80℃。用氨气吹扫反应混合物15分钟,然后将压力管密封并加热至85℃且保持24h。将反应混合物冷却并转移至圆底烧瓶中并在减压下浓缩以完全去除乙醇。通过制备型HPLC(条件B-64,如在通用方法中所述)纯化残余物,获得N1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙二酰胺(0.100g,53.1%)。

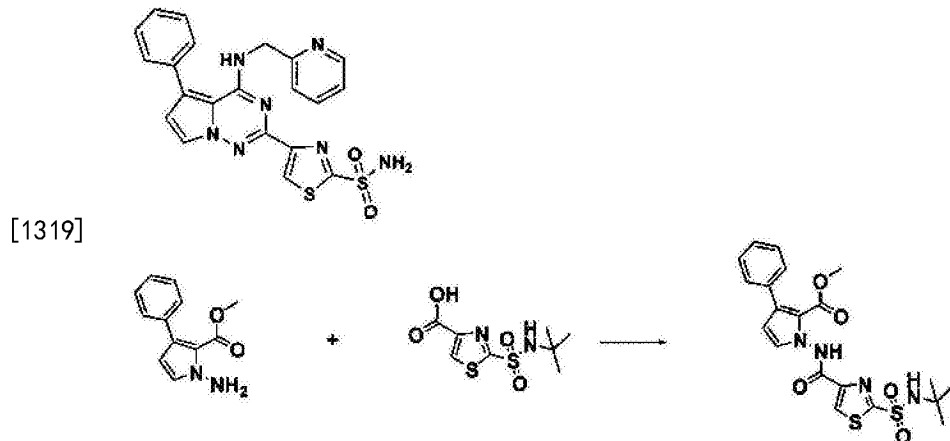
[1314] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 3.29(s,2H),4.82(d, J =5.6Hz,2H),6.65(t, J =5.6Hz,1H),6.80(d, J =2.8Hz,1H),7.15-7.56(m,12H),7.90(d, J =2.8Hz,1H),8.83(d, J =2.4Hz,1H),8.87(dd, J =1.6Hz, J =2.4Hz,1H),9.07(d, J =1.6Hz,1H),10.47(s,1H)。

[1315] LCMS条件B-39:保留时间1.97min, $[M+1]=477.8$ 。

[1316] HPLC条件B-31:保留时间8.85min,纯度99.80%

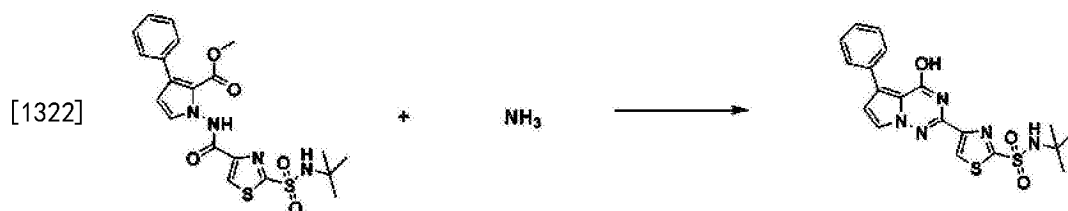
[1317] 实施例5

[1318] 4-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)噻唑-2-磺酰胺

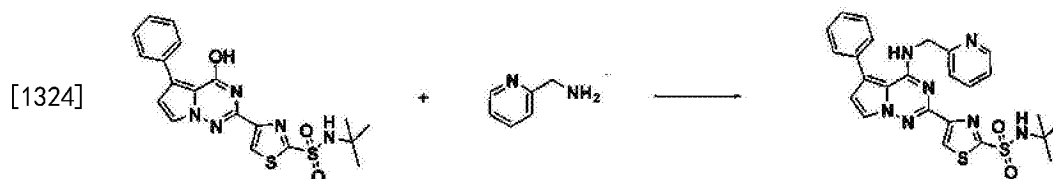


[1320] 将1-氨基-3-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(0.400g,1.85mmol)和2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)噻唑-4-甲酸(0.733g,2.77mmol)(Johnson等人W02011/28741)溶解于DMF(10mL)中并冷却至0℃。缓慢添加HATU(1.41g,3.70mmol),之后添加DIPEA(1.29mL,7.40mmol)。经14h使反应混合物达到环境温度,并用水(25mL)稀释,用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。分离出有机层并通过无水硫酸钠干燥合并的有机部分,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash(REDISEP®,硅胶,40g,38%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到1-(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)噻唑-5-甲酰氨基)-3-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(0.250g,29.2%)。

[1321] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.26(s,9H),3.50(s,3H),6.31(d, J =3.2Hz,1H),7.25-7.43(m,6H),8.39(s,1H),8.77(s,1H),11.83(s,1H)。



[1323] 将1-(2-(N-(叔丁基)氨磺酰基)噻唑-5-甲酰氨基)-3-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(0.250g, 0.540mmol)溶解于氢氧化铵水溶液(30M, 5.00mL, 0.150mol)中并在密封管中加热至100℃并保持16h。将反应混合物冷却并在减压下蒸发。通过制备型HPLC(条件B-53, 如在通用方法中所述)纯化粗制残余物, 得到N-(叔丁基)-4-(4-羟基-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)噻唑-2-磺酰胺(0.0650g, 28.0%)。LCMS条件B-13: 保留时间2.06min, $[M-1] = 428.2$ 。



[1325] 将N-(叔丁基)-4-(4-羟基-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)噻唑-2-磺酰胺(0.0600g, 0.140mmol)溶解于乙腈(5mL)中并冷却至0℃。缓慢添加BOP试剂(0.0620g, 0.140mmol), 之后添加DBU(0.0210mL, 0.140mmol)。使反应混合物达到环境温度并保持1h, 然后冷却至0℃。添加吡啶-2-基甲胺(0.0150g, 0.140mmol)。使反应混合物达到环境温度并搅拌14h并用水稀释, 用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水性混合物。用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 过滤并在减压下蒸发。通过柱色谱法使用combiflash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 1.2% 甲醇/CH₂Cl₂) 纯化残余物, 得到N-(叔丁基)-4-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)噻唑-2-磺酰胺(0.0400g, 55.0%)。该不纯的化合物原样用于下一步骤。

[1326] LCMS条件B-13: 保留时间2.13min, $[M+1] = 520.2$ 。



[1328] 在环境温度下将N-(叔丁基)-4-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)噻唑-2-磺酰胺(40.0mg, 0.0770mmol)和TFA(3mL)搅拌14h。在减压下蒸发过量TFA且通过制备型HPLC(条件B-33, 如在通用方法中所述)纯化残余物, 获得4-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)噻唑-2-磺酰胺(9.00mg, 26.0%)。

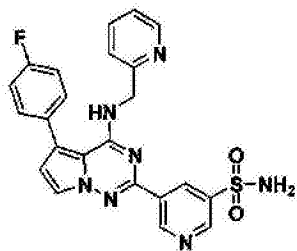
[1329] LCMS条件B-13: 保留时间1.94min, $[M+1] = 464.0$ 。

[1330] HPLC条件B-32: 保留时间7.06min, 纯度97.62%

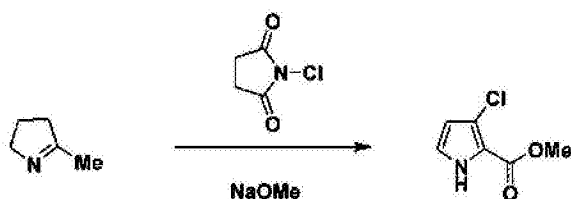
[1331] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 4.91 (d, J=4.4Hz, 2H), 6.82 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.43-7.61 (m, 6H), 7.79 (dt, J=2.0Hz, J=8.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.63 (s, 1H)。

[1332] 实施例6

[1333] 5-(5-(4-氟苯基)-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺



[1334]



[1335] 根据Fang等人J. Med. Chem., 53, 7967-7978 (2010) 使用2-甲基-1-吡咯啉 (0.831g, 10.0mmol, 商购)、NCS (10.7g, 80.0mmol) 和NaOMe/MeOH (3M, 20mL, 60.0mmol) 合成可商购的3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯 (1.50g, 94.0%, 黄色固体)。

[1336] LCMS条件B-41: 保留时间1.71min, $[M+1] = 160.10$ 。

[1337] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.90 (s, 3H), 6.25 (t, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.86 (t, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 9.17 (brs, 1H)。

[1338] 单氯胺试剂的合成

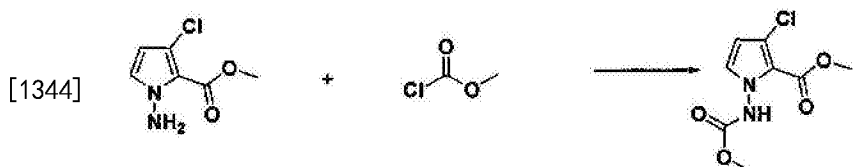
[1339] 将氯化铵 (3.00g, 60.0mmol) 溶解于乙醚 (110mL) 中并将该溶液冷却至 -5°C 。逐滴添加浓氢氧化铵 (28M, 4.70mL, 120mmol)。通过加料漏斗经15min添加为次氯酸钠的商业漂白剂 (2M, 72.0mL, 0.144mol)。搅拌反应混合物15min, 分离各层并用盐水洗涤有机层。通过粉末化 CaCl_2 在冷冻器中将有机层干燥1h且在 -40°C 储存。单氯胺的大约浓度是0.15M。



[1341] 在搅拌下, 向3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯 (1.00g, 6.30mmol) 的DMF (15mL) 溶液中添加NaH (0.45g, 18.80mmol, 99%, 无水) 并在环境温度下将内含物搅拌1h。在 -10°C 下将 NH_2Cl (42.0mL, 0.327g, 6.30mmol) 添加至反应混合物中并在 -10°C 下将内含物再搅拌30min。在减压下去除溶剂并用MTBE萃取残余物。使MTBE层经过无水 Na_2SO_4 并在减压下浓缩, 得到褐色固体。通过CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 20% EtOAc/己烷) 纯化粗制残余物, 得到黄色固体状1-氨基-3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯 (0.750g, 69.0%)。

[1342] LCMS条件B-23: 保留时间0.68min, $[M+1] = 175.1$ 。

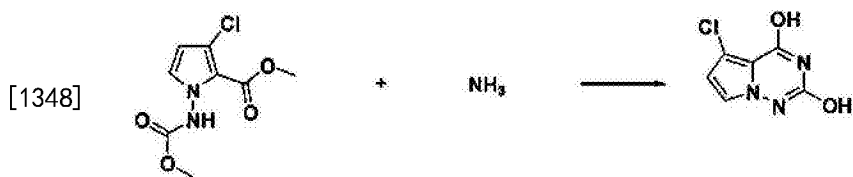
[1343] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.80 (s, 3H), 6.11 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.28 (s, 2H), 7.06 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H)。



[1345] 在搅拌下,向1-氨基-3-苯基-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(1.00g,4.62mmol)的DCM(25mL)溶液中添加吡啶(0.450mL,5.55mmol)。在环境温度下将内含物搅拌5min。将氯甲酸甲基酯(0.390mL,5.09mmol)逐滴添加至反应混合物中且持续搅拌1h。用1.5N HCl洗涤反应混合物且分离出有机层,通过无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到褐色油状物(1.10g,84.0%),然后将其不进一步纯化即用于下一步骤。

[1346] LCMS条件B-23:保留时间0.73min, [M+1] = 233.0。

[1347] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.28 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.23 (d, J=3.2Hz, 1H), 10.69 (br s, 1H)。



[1349] 将存在于MeOH(15mL)/水(35mL)中的3-氯-1-((甲氧基羰基)氨基)-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(5.00g,21.5mmol)置入压力管中并将反应混合物冷却至-80℃。用NH₃气吹扫反应混合物5-10min。将压力管封闭并在120℃下加热12h。在减压下去除溶剂,得到褐色固体,用MeOH进行重结晶,得到白色固体状5-氯吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2,4-二醇(2.65g,65.0%)。

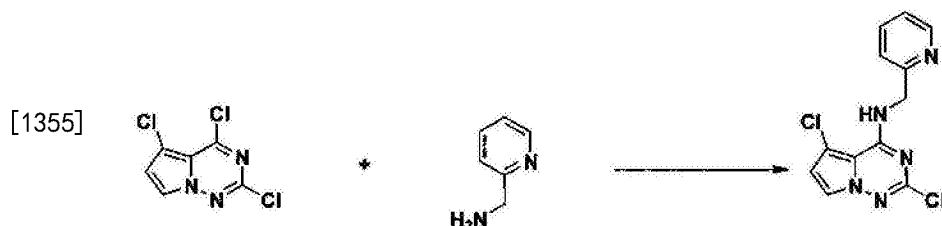
[1350] LCMS条件B-23:保留时间0.56min, [M+1] = 186.0。

[1351] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 6.87 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.32 (br s, 2H)。



[1353] 在搅拌下,向5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二酮(0.500g,2.69mmol)的甲苯(15mL)溶液中添加POCl₃(1.01mL,10.8mmol)和DIPEA(0.941mL,5.39mmol)。在120℃下将内含物搅拌24h。在减压下浓缩反应混合物,再溶解于CH₂Cl₂(50mL)中并用10%NaHCO₃(2×25mL)洗涤。分离出有机层并通过无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到黄色固体。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 20% EtOAc/己烷) 纯化残余物,得到黄色固体状2,4,5-三氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(0.320g,53.0%)。LCMS条件B-23:保留时间1.67, [M+1] = 220.0。

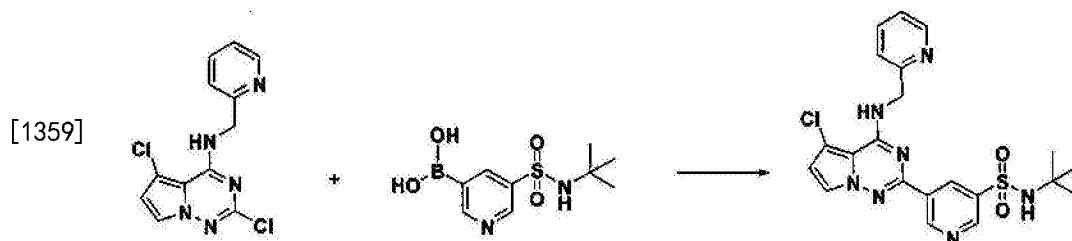
[1354] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.63 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.34 (d, J=3.2Hz, 1H)。



[1356] 在搅拌下,向2,4,5-三氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(0.530g,2.38mmol)的CH₂Cl₂(20mL)溶液中添加DIPEA(0.832mL,4.76mmol)和吡啶-2-基甲胺(0.283g,2.62mmol)并在室温下将内含物搅拌10min。用水洗涤反应混合物并分离出有机层,通过无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到褐色固体。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®,硅胶,24g,20%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到灰白色固体状2,5-二氯-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.400g,57.0%)。

[1357] LCMS条件B-12:保留时间2.20, [M+1] = 294.2。

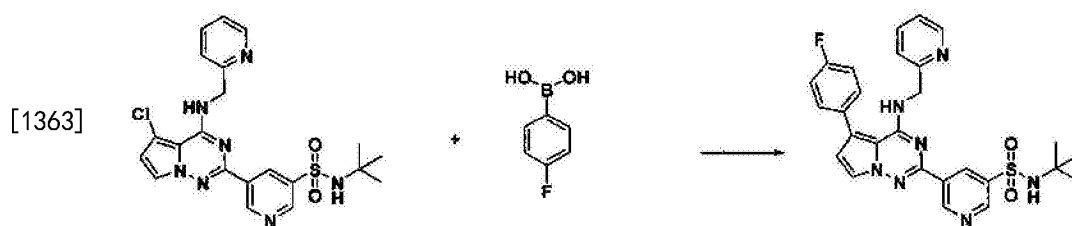
[1358] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.87 (d, J=5.7Hz, 2H), 6.81 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.32 (t, J=1.6Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.83 (t, J=1.6Hz, 1H), 8.48 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.57 (d, J=1.2Hz, 1H)。



[1360] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将2,5-二氯-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.120g,0.408mmol)转化成N-(叔丁基)-5-(5-氯-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺。以下试剂用于这一转化:(5-(N-(叔丁基)氨磺酰基)吡啶-3-基)硼酸(0.158g,0.612mmol)、K₂CO₃(0.169g,1.22mmol)和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯甲烷配合物(90.0mg,0.122mmol),在95℃下反应5h。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®,硅胶,12g,50%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到黄色固体状产物。通过使用30%CH₂Cl₂/己烷重结晶将产物进一步纯化,得到灰白色固体状N-(叔丁基)-5-(5-氯-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(65.0mg,33.8%)。

[1361] LCMS条件B-23:保留时间2.00min, [M+1] = 572.2。

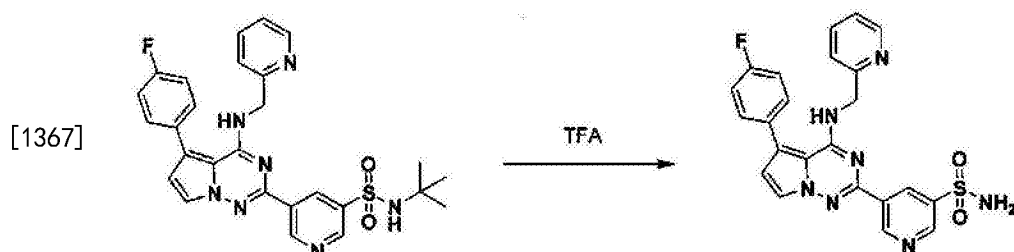
[1362] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.16 (s, 9H), 5.02 (d, J=5.2Hz, 2H), 6.87 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.78 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H), 8.36 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.31 (d, J=1.8Hz, 1H)。



[1364] 在搅拌下,向N-(叔丁基)-5-(5-氯-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(50.0mg,0.106mmol)的二噁烷(10mL)/水(4mL)溶液中添加(4-氟苯基)硼酸(14.8mg,0.106mmol,商购)、K₂CO₃(43.9mg,0.318mmol)和X-PHOS(15.2mg,0.0320mmol)。用氮气将内含物吹扫5min。将乙酸钼(II)(2.38mg,0.0106mmol)添加至反应混合物中并将内含物加热至95℃并保持5h。将反应物冷却,通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩滤液,得到褐色固体。通过硅胶柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 12g, 20% 甲醇/CH₂Cl₂) 纯化残余物,得到淡黄色固体状产物。通过使用CH₂Cl₂/己烷(3:7)重结晶将固体进一步纯化,得到淡黄色固体状N-叔丁基-5-(5-(4-氟苯基)-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(32.0mg,54.0%)。

[1365] LCMS条件B-23:保留时间2.32, [M+1] = 532.2。

[1366] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.55 (s, 9H), 4.93 (d, J=4.0Hz, 2H), 6.84 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.28-7.47 (m, 5H), 7.59-7.60 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.77 (t, J=1.80Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.39-8.41 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.05 (d, J=2.6Hz, 1H), 9.56 (d, J=2.0Hz, 1H)。



[1368] 在搅拌下,向N-(叔丁基)-5-(5-(4-氟苯基)-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(30.0mg,0.0560mmol)的二噁烷(5mL)溶液中添加2mL 5N HCl/二噁烷。在50℃下将内含物加热12h。在减压下去除溶剂,得到白色固体。通过制备型HPLC(条件B-61,如在通用方法中所述)纯化该固体,得到灰白色固体状5-(5-(4-氟苯基)-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(19.0mg,44.0%)。

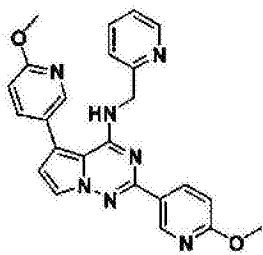
[1369] LCMS条件B-23:保留时间1.91min, [M+1] = 476.2。

[1370] HPLC条件B-1:保留时间8.03min,纯度=98.30%

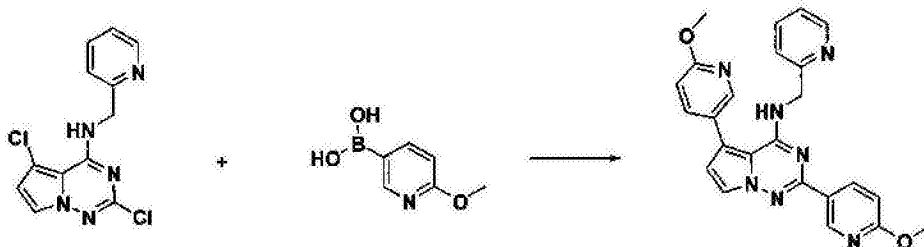
[1371] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.93 (d, J=4.8Hz, 2H), 6.84 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.25-7.52 (m, 5H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.79 (t, J=1.6Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。

[1372] 实施例7

[1373] 2,5-双(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺



[1374]



[1375] 使用实施例6中所述的步骤通过Suzuki交叉偶合将2,5-二氯-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.100g,0.340mmol)(如实施例6中所制备)转化成2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。以下试剂用于这一转化:(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(0.130g,0.850mmol)、 K_2CO_3 (0.206mg,0.149mmol)、X-PHOS(0.0486g,0.102mmol)和乙酸钯(II)(7.60mg,0.0340mmol),在95℃下反应12h。通过柱色谱法使用CombiFlash(**REDISEP®**,硅胶,40g,20%甲醇/氯仿)纯化残余物,获得黄色固体,通过使用DCM:MeOH(9:1)重结晶将其进一步纯化,得到白色固体状2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.0680mg,43.2%)。

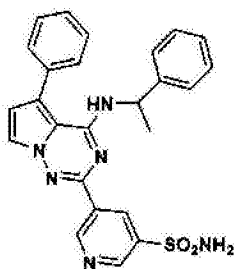
[1376] LCMS条件B-12:保留时间2.20min, $[M+1] = 440.2$ 。

[1377] HPLC条件B-2:保留时间9.80min,纯度99.20%

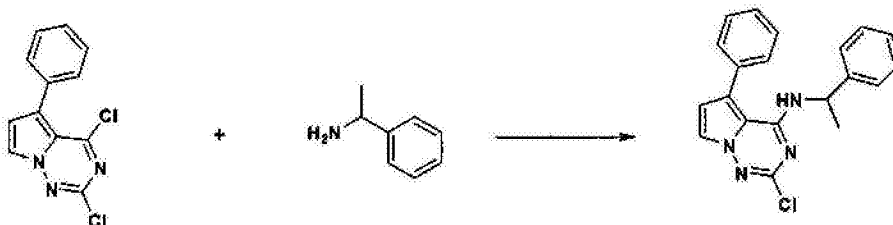
[1378] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 3.95(s,3H),3.98(s,3H),4.89(d, $J=4.8$ Hz,2H),6.78(d, $J=2.8$ Hz,1H),6.91-7.00(m,2H),7.25-7.40(m,2H),7.55-7.60(m,1H),7.80(t, $J=2.8$ Hz,1H),7.85-7.89(m,2H),8.32-8.52(m,3H),8.95(s,1H)。

[1379] 实施例8

[1380] 5-(5-苯基-4-(1-苯基乙基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺

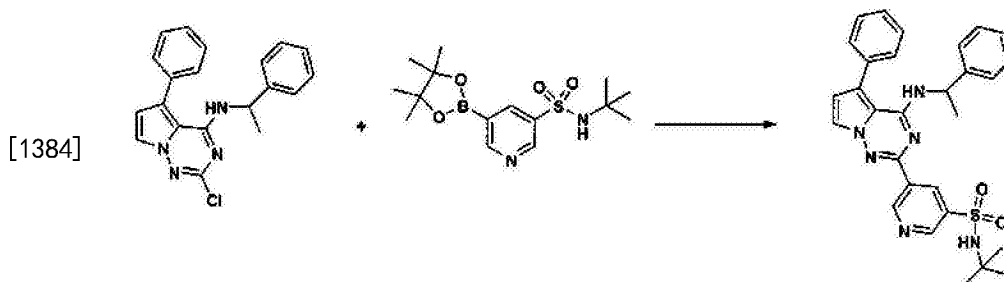


[1381]



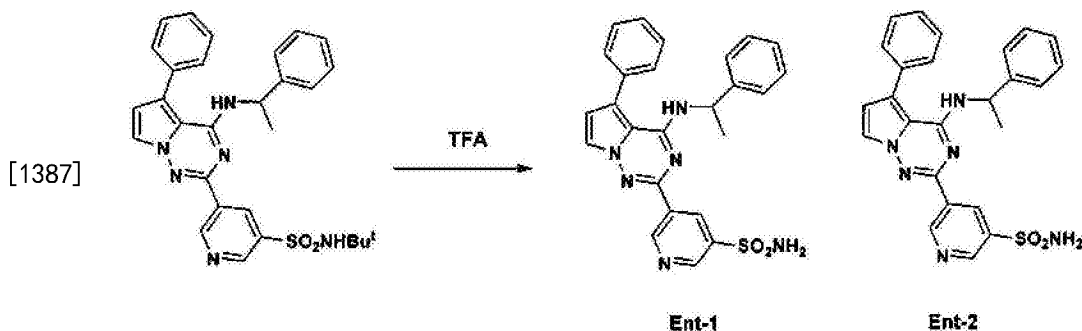
[1382] 在室温下,使DIPEA (3.31mL, 18.9mmol) 和1-苯基乙胺 (0.918g, 7.57mmol) 于THF中保持14h将2,4-二氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪 (1.00g, 3.79mmol) (如实施例3中所制备) 转化成2-氯-5-苯基-N-(1-苯基乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 18% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 获得2-氯-5-苯基-N-(1-苯基乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (0.750g, 56.8%)。

[1383] LCMS条件B-39: 保留时间2.34min, $[M+1] = 349.2$ 。



[1385] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将2-氯-5-苯基-N-(1-苯基乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (0.700g, 2.01mmol) 转化成N-(叔丁基)-5-(5-苯基-4-((1-苯基乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺。以下试剂用于这一转化: N-(叔丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (1.37g, 4.01mmol)、 K_2CO_3 (1.11g, 8.03mmol) 和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钼(II)二氯甲烷配合物 (0.164g, 0.201mmol), 在110℃下反应14h。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 3% 甲醇/氯仿) 纯化残余物, 得到N-(叔丁基)-5-(5-苯基-4-((1-苯基乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.500g, 47.3%)。

[1386] LCMS条件B-39: 保留时间2.45min, $[M+1] = 527.2$ 。



[1388] 通过按照实施例5中所报告的步骤,使用TFA (0.366mL, 4.75mmol) 在室温下反应24h将N-(叔丁基)-5-(5-苯基-4-((1-苯基乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.500g, 0.949mmol) 转化成5-(5-苯基-4-((1-苯基乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 6% 甲醇/氯仿) 纯化残余物, 得到固体, 通过手性制备型HPLC纯化 (条件B-65, 如在通用方法中所述) 将该固体进一步纯化。

[1389] Ent-1: 5-(5-苯基-4-((1-苯基乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.0450g, 10.1%)。手性HPLC条件B-50: 保留时间7.19min, 纯度100.00%

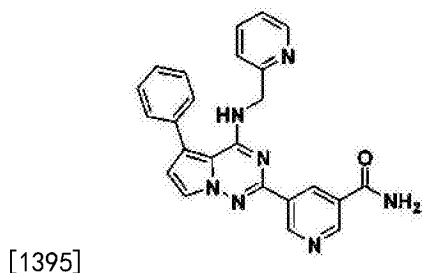
[1390] Ent-2: 5-(5-苯基-4-((1-苯基乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.0650g, 14.6%)。手性HPLC条件B-50: 保留时间9.79min, 纯度99.70%

[1391] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.47 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 5.50-5.60 (m, 1H), 6.29 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.61 (m, 10H), 7.95 (br s, 2H), 7.95 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.90 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 9.05 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 9.47 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H)。

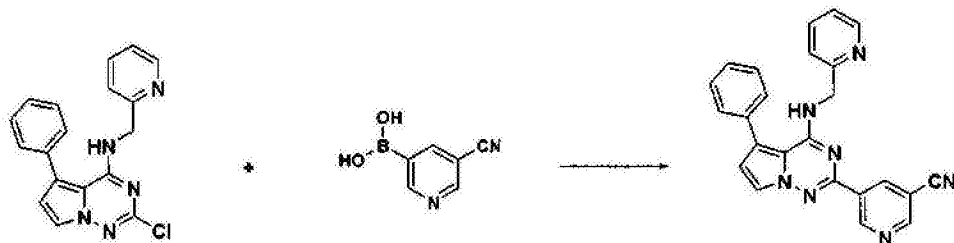
[1392] LCMS条件B-39: 保留时间2.98min, $[M+1] = 471.2$ 。

[1393] 实施例9

[1394] 5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酰胺



[1395]



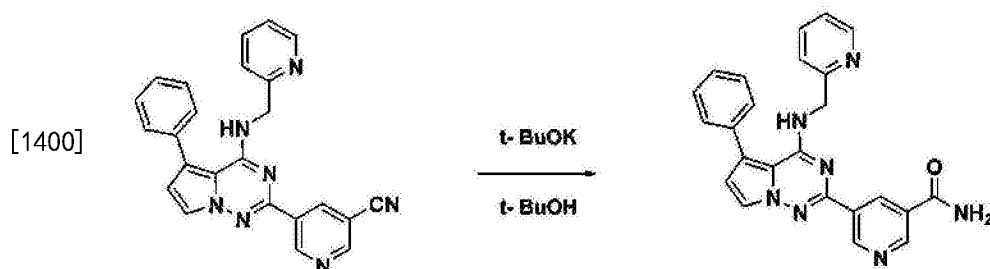
[1396] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将2-氯-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (0.100g, 0.298mmol) (如实施例3中所制备) 转化成5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲腈。以下试剂用于这一转化: (5-氰基吡啶-3-基)硼酸 (0.0529g, 0.357mmol)、 K_2CO_3 (0.123g,

0.893mmol) 和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯甲烷配合物(0.0218mg, 0.0300mmol), 在95℃下反应12h。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 20%EtOAc/己烷) 纯化残余物, 获得褐色固体状产物。通过使用DCM:己烷(2:8) 重结晶将褐色固体进一步纯化, 得到褐色固体状5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲腈(0.0680g, 53.8%)。

[1397] LCMS条件B-12:保留时间2.10min, $[M+1] = 404.2$ 。

[1398] HPLC条件B-1:保留时间=8.12min, 纯度=95.30%

[1399] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.96 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.50 (m, 7H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.93 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。



[1401] 向5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲腈(45.0mg, 0.112mmol)的叔丁醇(5.00mL, 502mmol)溶液中添加叔丁醇钾(125mg, 1.12mmol)并将内含物加热至90℃并保持12h。将反应混合物冷却并在减压下去除溶剂。将残余物溶解于 CH_2Cl_2 (25mL) 中并用1.5N HCl (20mL) 洗涤。分离出有机层且通过无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到褐色固体。通过制备型HPLC(条件B-64, 如在通用方法中所述) 纯化该固体, 得到褐色固体状5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酰胺(21.0mg, 44.7%)。

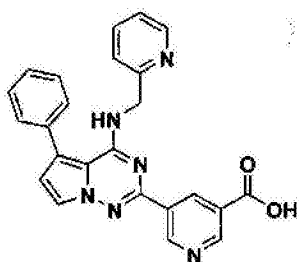
[1402] LCMS条件B-12:保留时间2.07min, $[M+1] = 422.2$ 。

[1403] HPLC条件B-1:保留时间=6.85min, 纯度=96.30%

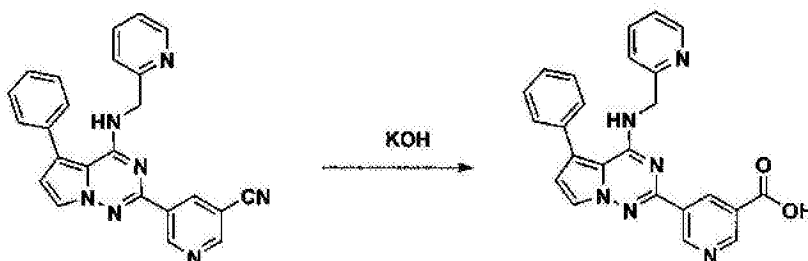
[1404] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.96 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.53 (m, 8H), 7.58-7.72 (m, 3H), 7.93 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

[1405] 实施例10

[1406] 5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酸



[1407]



[1408] 在搅拌下,在压力管中,向5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲腈(50.0mg,0.124mmol)的二噁烷(5mL)/MeOH(2mL)溶液中添加溶解于水(2mL)中的KOH(34.8mg,0.620mmol)。在95℃下将内含物加热12h。将反应混合物冷却并在减压下浓缩,得到白色固体。将固体溶解于CHCl₃中并用1.5N HCl(5mL)洗涤并分离出有机层且通过无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到灰白色固体状5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酸(24.0mg,49.0%)。

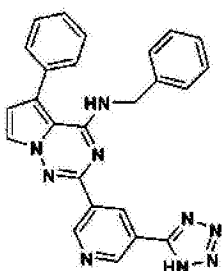
[1409] LCMS条件B-23:保留时间1.64, [M+1] = 423.2。

[1410] HPLC条件B-1:保留时间5.80min,纯度98.80%

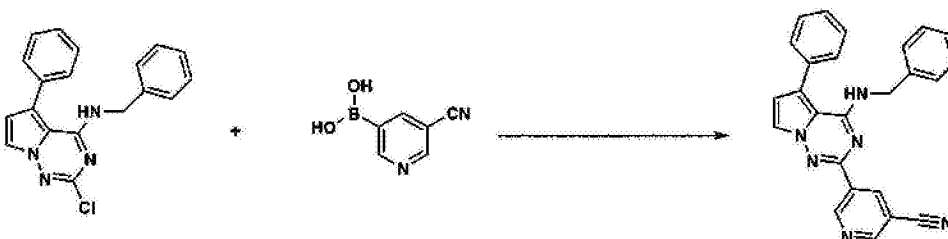
[1411] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 4.94(d,J=4.4Hz,2H),6.83(d,J=2.8Hz,1H),7.21-7.52(m,8H),7.89(t,J=1.7Hz,1H),7.96(d,J=2.8Hz,1H),8.38(br s,1H),8.98(s,1H),9.19(s,1H),9.52(s,1H)。

[1412] 实施例11

[1413] 2-(5-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-N-苄基-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺



[1414]



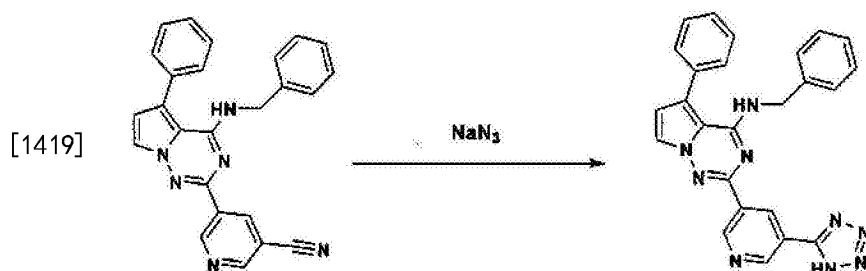
[1415] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并

[2,1-f] [1,2,4] 三嗪-4-胺 (1.00g, 32.9mmol) (如实施例4中所制备) 转化成5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 吡啶-3-甲腈。以下试剂用于这一转化: (5-氰基吡啶-3-基) 硼酸 (0.884g, 5.97mmol, 商购)、 K_2CO_3 (1.65g, 11.9mmol) 和二氯化1,1'-双(二苯基膦基) 二茂铁-钨(II) 二氯甲烷配合物 (0.244g, 0.299mmol), 在110℃下反应18h。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 40% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 获得残余物, 通过制备型HPLC (条件B-53, 如在通用方法中所述) 将其进一步纯化, 获得5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 吡啶-3-甲腈 (0.700g, 58.2%)。

[1416] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.84 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.25-7.55 (m, 10H), 7.92 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.87 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 9.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

[1417] LCMS条件B-39: 保留时间2.50min, $[M+1] = 402.8$ 。

[1418] HPLC条件B-5: 保留时间24.30min, 纯度98.30%



[1420] 将5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 吡啶-3-甲腈 (0.120g, 0.298mmol) 溶解于DMF (2mL) 中并添加叠氮化钠 (0.116g, 1.79mmol)。加热反应混合物至100℃并保持16h。在减压下浓缩反应混合物以去除DMF。通过制备型HPLC (条件B-66, 如在通用方法中所述) 纯化残余物, 获得5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 吡啶-3-甲腈 (70.0mg, 52.7%)。

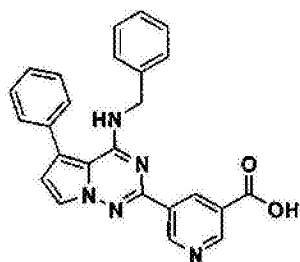
[1421] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.85 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 6.64 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.24-7.57 (m, 10H), 7.97 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 9.10 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 9.22 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

[1422] LCMS条件B-23: 保留时间1.64min, $[M+1] = 446.4$ 。

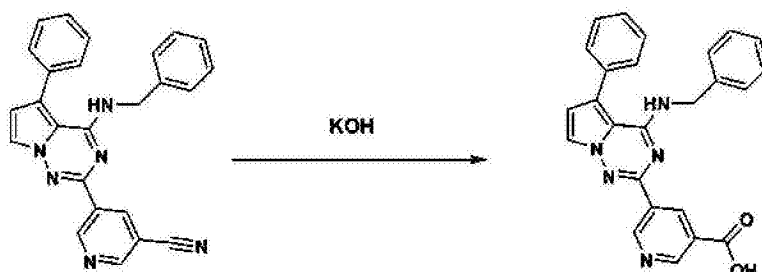
[1423] HPLC条件B-31: 保留时间10.6min, 纯度98.90%

[1424] 实施例12

[1425] 5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 烟酸



[1426]



[1427] 将5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲腈(如实施例11中所制备)(0.800g,1.99mmol)溶解于二噁烷(3mL)中,并添加KOH(0.892g,15.9mmol)。加热反应混合物至100℃并保持14h。将反应混合物冷却并在减压下浓缩以去除二噁烷。用水(10mL)稀释所得残余物并用稀HCl中和至pH 6。将固体过滤出并风干,通过制备型HPLC(条件B-67,如在通用方法中所述)纯化该固体,获得5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酸(0.500g,59.7%)。

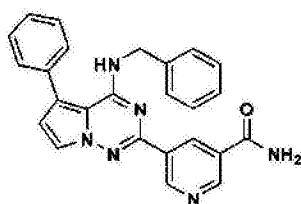
[1428] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 4.83(d,J=5.6Hz,2H),6.66(t,J=5.6Hz,1H),6.83(d,J=2.8Hz,1H),7.26-7.56(m,10H),7.96(d,J=2.8Hz,1H),8.99(dd,J=1.6Hz,J=2.0Hz,1H),9.14(d,J=2.0Hz,1H),9.53(d,J=1.6Hz,1H),13.61(br s,1H)。

[1429] LCMS条件B-44:保留时间1.54min, $[\text{M}+1]=422.2$ 。

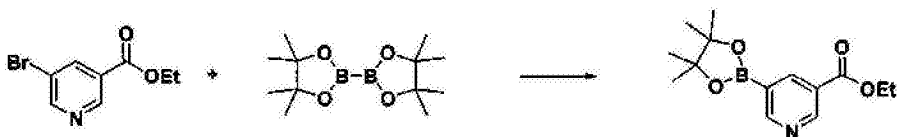
[1430] HPLC条件B-31:保留时间10.72min,纯度97.70%

[1431] 实施例13

[1432] 5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酰胺



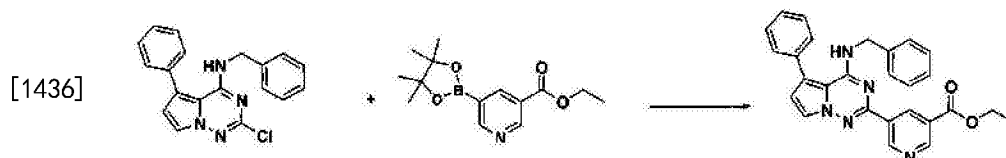
[1433]



[1434] 在环境温度下向4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基))-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.54g,6.09mmol)和四氟硼酸三环己基磷(0.112g,0.304)的1,4-二噁烷(20mL)溶液中添加乙酸钾(1.71g,17.4mmol)并用氮气吹扫反应混合物10min。加热反应混合物至80℃。将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.199g,0.217mmol)添加至反应混合物中并在80℃下再次通氮气10min。加热反应混合物至90℃并添加5-溴烟酸乙酯(1.00g,

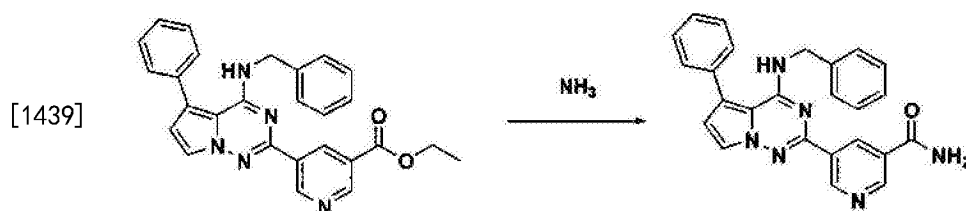
4.35mmol) 的1,4-二噁烷(5mL) 溶液。在100℃下搅拌所得混合物16h。将反应混合物冷却,通过硅藻土过滤并在减压下浓缩滤液,获得5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 烟酸乙酯(1.5g,115%)。该残余物未经进一步纯化即用于下一步骤。(Leblanc等人, Synth Comm,38:2775-2781 (2008) 和Bard等人,US 2012/184577,第5页)。LCMS条件B-40:保留时间0.52min, $[M+1] = 196.1$ 。

[1435] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (s, 12H), 1.35 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 4.36 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 8.43 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.95 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 9.16 (br s, 1H)。



[1437] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.100g, 0.299mmol) 转化成5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 烟酸乙酯。以下试剂用于这一转化:5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 烟酸乙酯(0.0990g, 0.358mmol)、 K_2CO_3 (0.124g, 0.896mmol) 和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物(0.0240g, 0.0300mmol), 在密封管中在80℃下反应14h。通过硅胶柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 25%EtOAc/己烷) 纯化残余物, 获得5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 烟酸乙酯(0.100g, 74.5%)。

[1438] LCMS条件B-39:保留时间2.55min, $[M+1] = 449.6$ 。



[1440] 在-40℃下,在密封管中,用氨气将5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 烟酸乙酯(0.100g, 0.222mmol) 的乙醇(10mL) 溶液吹扫15min。将管密封并在环境温度下搅拌反应混合物14h。在-40℃下打开密封管且使其上升至环境温度。在减压下蒸发溶剂,得到残余物,通过制备型HPLC(条件B-58,如在通用方法中所述) 将其纯化,得到白色固体状5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 烟酰胺(80.0mg, 86.0%)。

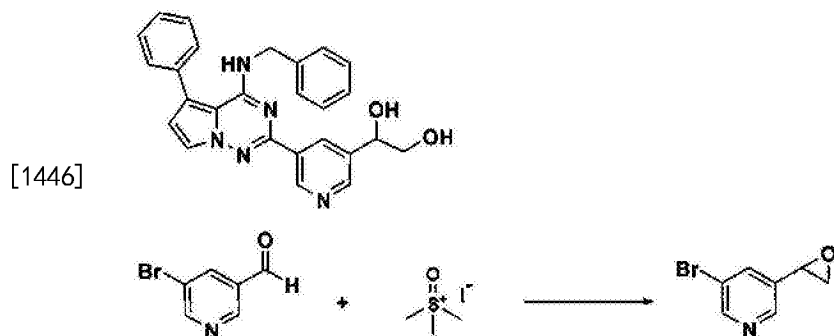
[1441] LCMS条件B-26:保留时间2.28min, $[M+1] = 421.2$ 。

[1442] HPLC条件B-6:保留时间7.62min,纯度99.33%。

[1443] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.84 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 6.68 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 5H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.93 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.95 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 9.11 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 9.46 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

[1444] 实施例14

[1445] 1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡啶-3-基) 乙烷-1,2-二醇



[1447] 在环境温度下向碘化三甲基亚砷鎓 (7.10g, 32.3mmol) 的DMSO (25mL) 溶液中添加氢化钠 (0.774g, 32.3mmol, 95%) (分多份), 之后添加存在于DMSO (15mL) 中的5-溴吡啶-3-甲醛 (3.00g, 16.1mmol)。通过添加冷冰水 (200mL) 使反应混合物终止反应并用乙酸乙酯 (2 × 150mL) 萃取所得混合物。通过无水硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并在减压下蒸发, 得到残余物, 通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 25% EtOAc/己烷) 纯化该残余物, 获得3-溴-5-(环氧乙烷-2-基) 吡啶 (1.00g, 31.0%)。LCMS条件B-26: 保留时间 1.83, $[M+2] = 202.2$ 。

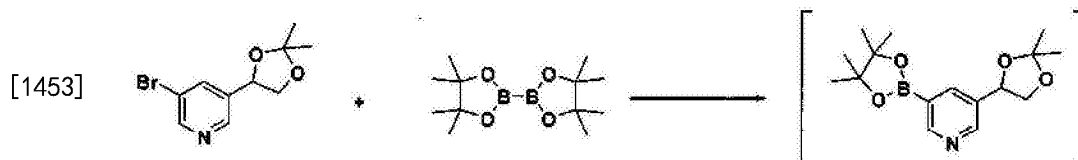
[1448] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.79 (dd, $J = 2.4\text{Hz}$, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.20 (dd, $J = 4.0\text{Hz}$, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.87 (dd, $J = 2.4\text{Hz}$, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.6\text{Hz}$, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H)。



[1450] 向3-溴-5-(环氧乙烷-2-基) 吡啶 (1.00g, 5.00mmol) 的丙酮 (25mL) 溶液中逐滴添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.950mL, 7.50mmol) 并在环境温度下搅拌反应混合物14h。用水 (15mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (2 × 50mL) 萃取所得混合物。通过无水硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并在减压下蒸发, 得到残余物, 通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 25% EtOAc/己烷) 纯化该残余物, 获得3-溴-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 吡啶 (0.700g, 54.2%)。

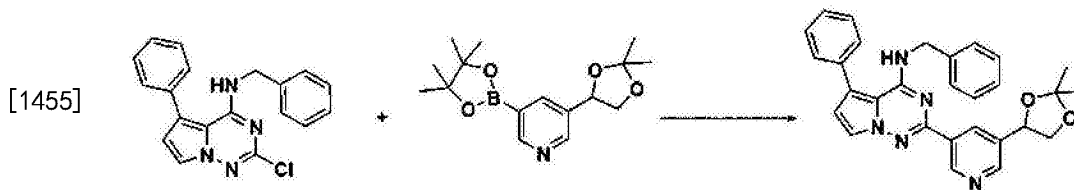
[1451] LCMS条件B-26: 保留时间 2.17, $[M+2] = 260.0$ 。

[1452] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.72 (dd, $J = 7.6\text{Hz}$, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.36 (dd, $J = 6.4\text{Hz}$, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.08 (dd, $J = 6.4\text{Hz}$, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 8.49 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H)。



[1454] 用氮气将3-溴-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 吡啶 (100mg, 0.387mmol)、双(频哪醇合)二硼 (148mg, 0.581mmol) 和 KOAc (114mg, 1.16mmol) 的1,4-二噁烷 (10mL) 溶液吹扫30min。添加二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯 (II) 二氯甲烷配合物 (32.0mg, 0.0390mmol) 并在密封管中在100℃下加热反应混合物14h。将反应混合物冷却并通过硅藻

土过滤,在减压下蒸发滤液以去除二噁烷,获得3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (90.0mg,76.0%),其未进一步纯化即使用。LCMS方法B40:保留时间0.95min, $[M+1] = 306.1$ 。

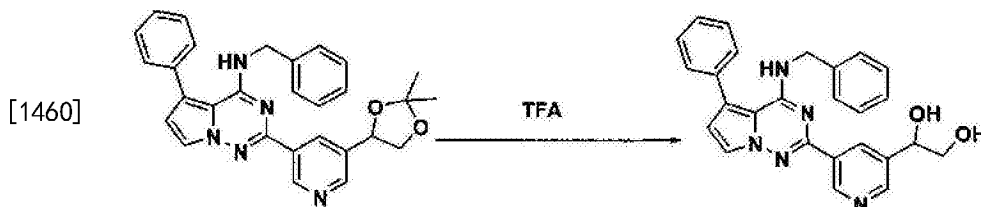


[1456] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (0.100g,0.299mmol) (如实施例4中所制备) 转化成N-苄基-2-(5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-3-基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。以下试剂用于这一转化:3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (0.137g,0.448mmol)、 K_2CO_3 (0.124g,0.896mmol) 和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯甲烷配合物 (24.0mg,0.0300mmol),在密封管中在100℃下反应14h。通过制备型HPLC(条件B-51,如在通用方法中所述) 纯化残余物,得到N-苄基-2-(5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-3-基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (50.0mg,35.0%)。

[1457] LCMS条件B-27:保留时间1.85, $[M+1] = 478.2$ 。

[1458] HPLC条件B-5:保留时间19.75,纯度99.34%

[1459] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.46 (s,6H), 3.69-3.73 (m,1H), 4.39-4.43 (m,1H), 4.82 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 5.24 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.70-6.76 (m,1H), 6.80-6.81 (m,1H), 7.25-7.27 (m,1H), 7.32-7.41 (m,5H), 7.45-7.49 (m,2H), 7.49-7.55 (m,2H), 7.91 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.52 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 9.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。



[1461] 将N-苄基-2-(5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)吡啶-3-基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (0.150g,0.314mmol) 溶解于TFA (10mL) 中并在60℃下搅拌1h。在减压下去除TFA,用饱和碳酸氢钠 (100mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。通过硫酸钠干燥合并的有机萃取物,过滤并在减压下蒸发至残余物,通过制备型HPLC(条件B-53,如在通用方法中所述) 纯化该残余物,得到1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙烷-1,2-二醇 (90.0mg,65.5%)。通过SFC(条件B-52,如在通用方法中所述) 分离1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙烷-1,2-二醇的对映异构体

[1462] Ent-1:1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙烷-1,2-二醇 (18.0mg,32.7%)

[1463] LCMS条件B-22:保留时间2.55, $[M+1] = 438.2$ 。

[1464] 手性HPLC条件B-52:保留时间5.39min,纯度98.32%

[1465] Ent-2:1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙烷-1,2-二醇(20.0mg,36.4%)。

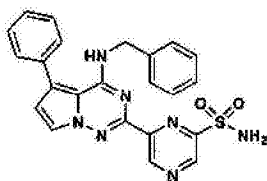
[1466] LCMS条件B-22:保留时间2.56, $[M+1] = 438.2$ 。

[1467] 手性HPLC条件B-52:保留时间6.22min,纯度97.88%

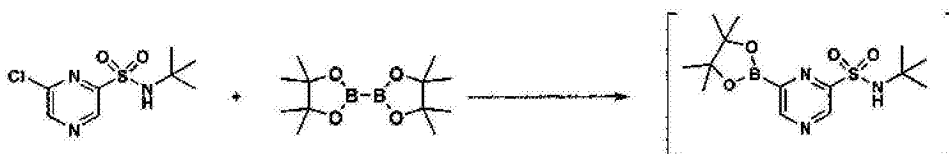
[1468] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.50-3.51 (m, 1H), 3.57-3.58 (m, 1H), 4.68-4.69 (m, 1H), 4.79-4.85 (m, 3H), 5.53 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.80 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.55 (m, 10H), 7.91 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.50 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 9.24 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

[1469] 实施例15

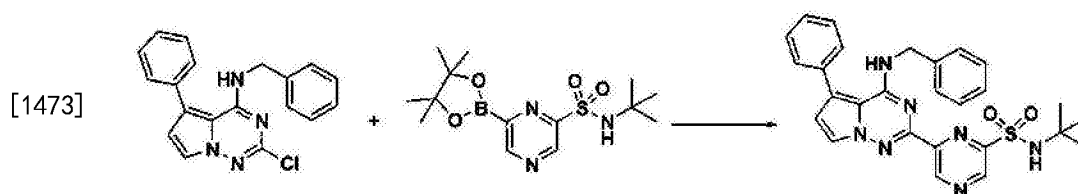
[1470] 6-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-2-磺酰胺



[1471]



[1472] 按照如实施例14中的步骤,通过使用双(频哪醇合)二硼(bis(pinacolato)diboron) (0.763g, 3.00mmol)、KOAc (0.786g, 8.01mmol) 和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物(0.164g, 0.200mmol)在密封管中在100℃下反应14h将N-(叔丁基)-6-氯吡啶-2-磺酰胺(0.500g, 2.00mmol) (Johnson等人W02011/28741)转化成N-(叔丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-磺酰胺。将反应混合物冷却,通过硅藻土过滤,用二噁烷洗涤。在减压下蒸发滤液,得到N-(叔丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-磺酰胺(0.500g, 73.2%),其未进一步纯化即使用。



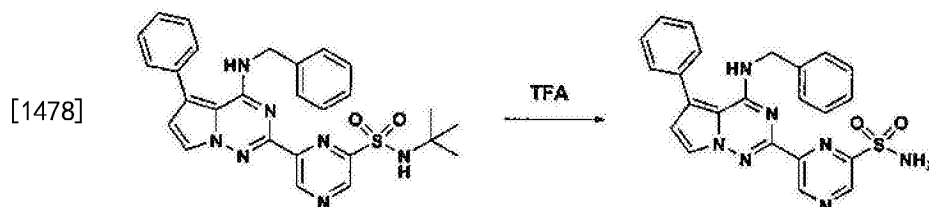
[1474] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.300g, 0.896mmol) (如实施例4中所制备)转化成6-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(叔丁基)吡啶-2-磺酰胺。以下试剂用于这-转化:N-(叔丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-磺酰胺(0.306g, 0.896mmol)、 K_2CO_3 (0.248g, 1.79mmol) 和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物(0.0730g, 0.0900mmol), 在95℃下反应14h。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 42% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 获得不纯的产物, 通过制备型HPLC (条件B-48, 如在通用方法中所述) 将试样进一步纯化, 获得6-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(叔丁基)吡啶-2-磺酰胺(35.0mg,

7.60%)。

[1475] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.18 (s, 9H), 4.85 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.74 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.55 (m, 11H), 7.97 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。

[1476] LCMS条件B-29:保留时间2.31, $[M-1]=511.9$ 。

[1477] HPLC条件B-5:保留时间24.91min, 纯度97.81%



[1479] 按照实施例5, 通过在环境温度下用TFA (2mL) 处理将6-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(叔丁基)吡嗪-2-磺酰胺 (0.0300g, 0.0580mmol) 转化成6-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡嗪-2-磺酰胺。通过制备型HPLC (条件B-51, 如在通用方法中所述) 纯化残余物, 获得6-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡嗪-2-磺酰胺 (8.00mg, 29.9%)。

[1480] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.82 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.76 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.52 (m, 10H), 7.82-7.87 (m, 2H), 7.97 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。

[1481] LCMS条件B-29:保留时间2.08, $[M-1]=455.8$ 。

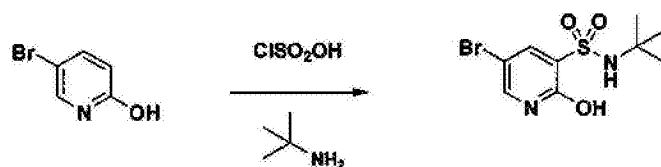
[1482] HPLC条件B-32:保留时间11.55min, 纯度99.7%

[1483] 实施例16

[1484] 5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-2-羟基吡啶-3-磺酰胺

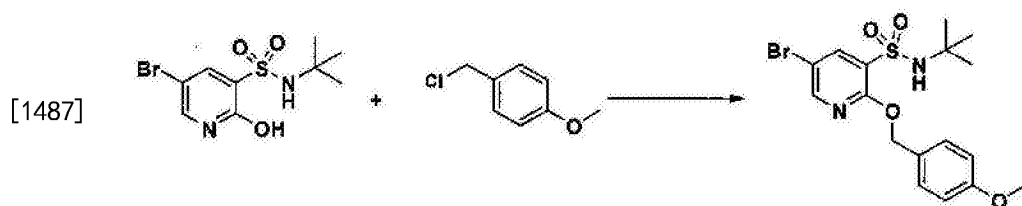


[1485]



[1486] 将5-溴吡啶-2-醇 (1.00g, 5.75mmol) 的氯磺酸 (15.0mL, 224mmol) 溶液加热至150℃并保持14h。在0℃下将该反应混合物逐滴添加至存在于THF (25mL) 中的叔丁基胺 (25mL) 中并在减压下蒸发, 得到褐色残余物。将残余物溶解于水 (100mL) 中, 用饱和柠檬酸溶液 (pH=6) 酸化并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。通过无水硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并在减压下蒸发至残余物, 通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 60% EtOAc/

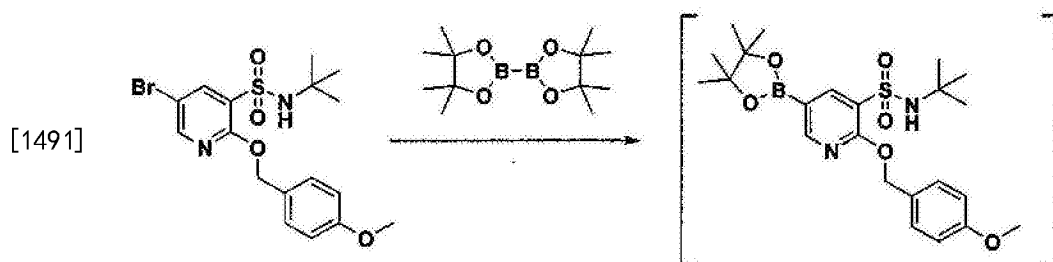
己烷)纯化该残余物,获得5-溴-N-(叔丁基)-2-羟基吡啶-3-磺酰胺(0.260g,14.6%)。LCMS条件B-24:保留时间1.10min, $[M+2]=309.0$ 。



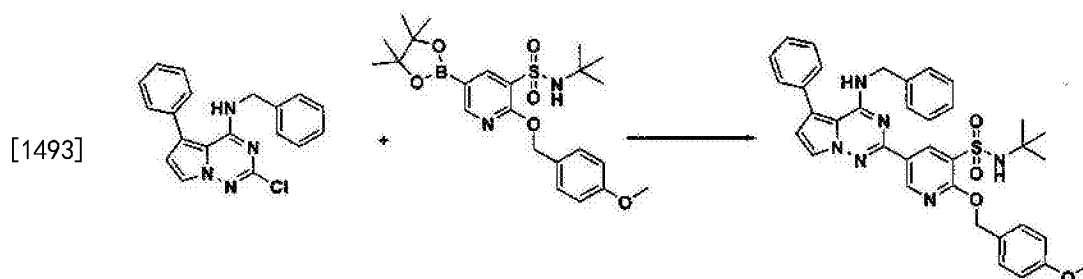
[1488] 在环境温度下,向5-溴-N-(叔丁基)-2-羟基吡啶-3-磺酰胺(2.00g,6.47mmol)的DMF(40mL)溶液中添加4-甲氧基苄基氯(1.76mL,12.9mmol),之后添加 K_2CO_3 (1.78g,12.9mmol)。加热反应混合物至100℃并保持14h,用冷水(100mL)稀释。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水性混合物。通过无水硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在减压下蒸发,得到残余物,通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®,硅胶,40g,50%EtOAc/己烷)纯化该残余物,获得5-溴-N-(叔丁基)-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-磺酰胺(1.50g,54.0%)。

[1489] LCMS条件B-39:保留时间2.53min, $[M+1]=429.0$ 。

[1490] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 1.25 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 6.88–6.91 (m, 2H), 7.24–7.30 (m, 4H), 7.55 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)。



[1492] 如实施例14所述,使用双(频哪醇合)二硼(0.444g,1.75mmol)、KOAc(0.343g,3.49mmol)和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物(0.0950g,0.116mmol),将5-溴-N-(叔丁基)-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-磺酰胺(0.500g,1.17mmol)转化成N-(叔丁基)-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺,得到N-(叔丁基)-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.450g,81.0%),其未进一步纯化即使用。



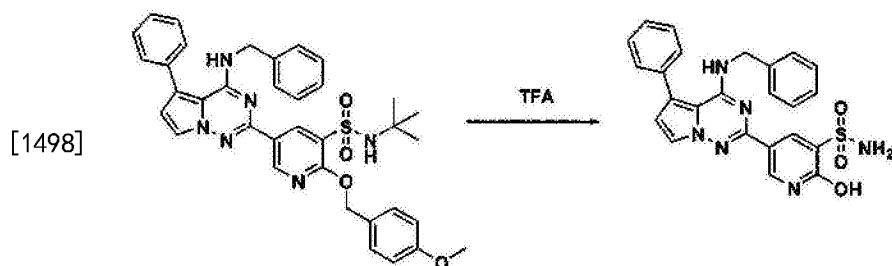
[1494] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.200g,0.597mmol)(如实施例4中所制备)转化成5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(叔丁基)-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-磺酰胺。以下试剂用于这一转化:N-(叔丁基)-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-5-(4,4,

5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.427g, 0.896mmol)、KOAc (0.248g, 1.79mmol) 和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯甲烷配合物 (0.0240g, 0.0300mmol), 在密封管中在80℃下过夜。通过制备型HPLC(条件B-69, 如在通用方法中所述)纯化所得残余物, 得到5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(叔丁基)-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-磺酰胺 (0.150g, 38.7%)。

[1495] LCMS条件B-38:保留时间3.10min, $[M+1] = 649.2$ 。

[1496] HPLC条件B-6:保留时间21.99min, 纯度98.43%

[1497] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 4.76 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.68 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.94-7.00 (m, 3H), 7.23-7.52 (m, 12H), 7.87 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.88 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H)。



[1499] 将5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(叔丁基)-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-磺酰胺 (0.100g, 0.154mmol) 溶解于TFA (25mL) 中并在60℃下搅拌6h。在减压下去除TFA, 用饱和碳酸氢钠 (100mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。通过硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 过滤并在减压下蒸发, 得到残余物, 通过制备型HPLC(条件B-70, 如在通用方法中所述)纯化该残余物, 得到5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-2-羟基吡啶-3-磺酰胺 (20.0mg, 27.5%)。

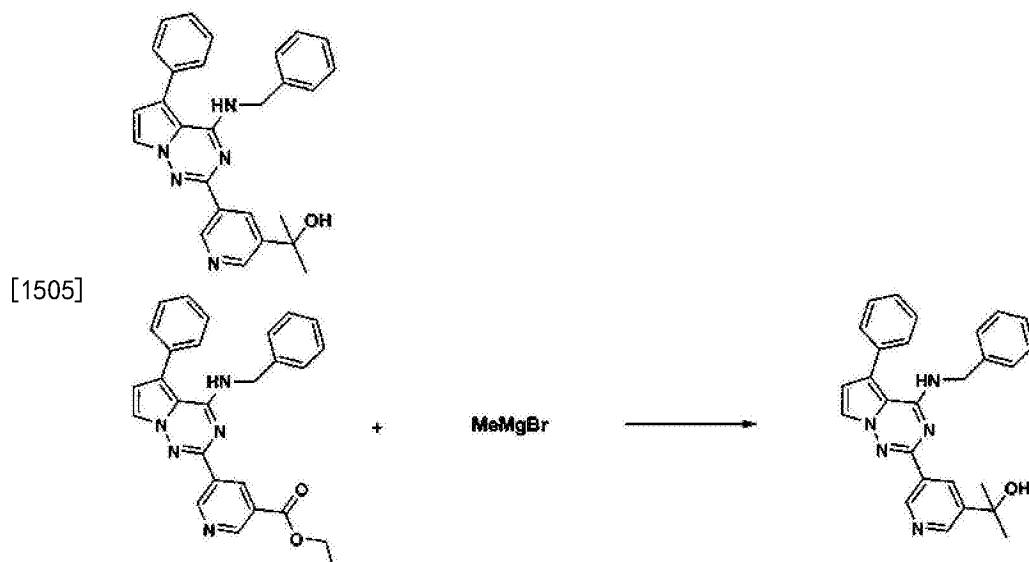
[1500] LCMS条件B-38:保留时间2.48min, $[M-1] = 471.0$ 。

[1501] HPLC条件B-6:保留时间15.64min, 纯度99.67%

[1502] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.75 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.61 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 5H), 7.44-7.52 (m, 4H), 7.87 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 12.70 (s, 1H)。

[1503] 实施例17

[1504] 2-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙-2-醇



[1506] 将5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酸乙酯(0.100g, 0.222mmol) (如实施例13中所制备) 溶解于THF (5mL) 中并冷却至0℃。添加甲基溴化镁的THF溶液(1.6M, 2.11mL, 3.37mmol) 并在室温下搅拌反应混合物14h。用水(20mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯(20×3mL) 萃取水性混合物。通过无水硫酸钠干燥有机层, 过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-48, 如在通用方法中所述) 纯化残余物, 获得2-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙-2-醇(30.0g, 31.0%)。

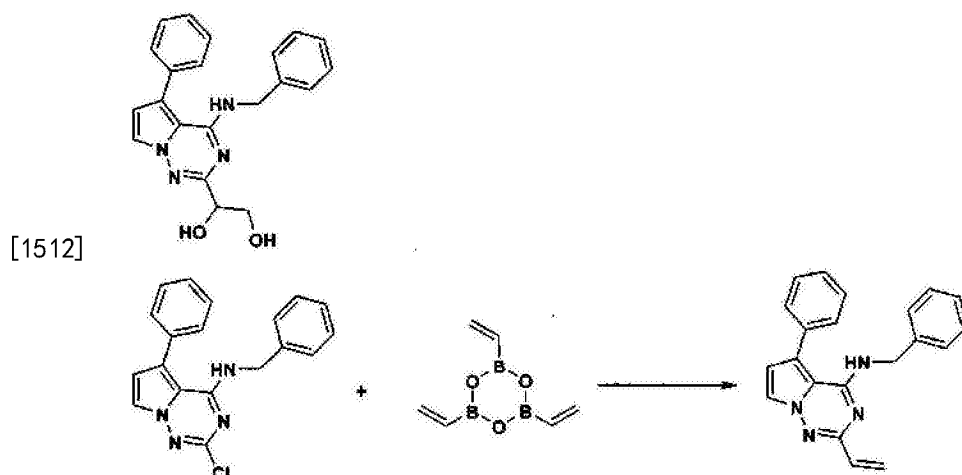
[1507] LCMS条件B-21: 保留时间2.28min, $[M+1] = 436.2$ 。

[1508] HPLC条件B-63: 保留时间14.04min, 纯度98.70%

[1509] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.51 (s, 6H), 4.81 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 5.34 (s, 1H), 6.69 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.55 (m, 10H), 7.91 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.60 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.76 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 9.21 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

[1510] 实施例18

[1511] 1-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙烷-1,2-二醇

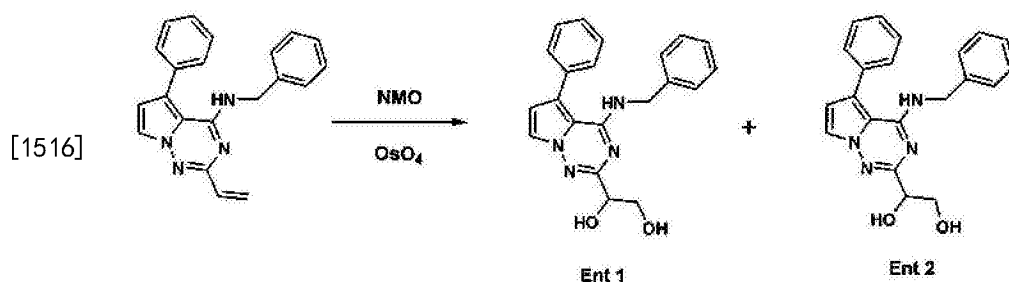


[1513] 将N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.300g, 0.896mmol) (如实施例4) 和2,4,6-三乙烯基环三硼氧烷吡啶复合物(0.323g, 1.34mmol) 溶解于二噁烷

(15mL)中,然后添加溶解于水(2mL)中的碳酸铯(0.584g,1.79mmol)。用氮气将反应混合物脱气15分钟,然后添加四(三苯基膦)钯(0.0520g,0.0450mmol)并将所得反应混合物脱气15分钟。然后加热反应混合物至110℃并保持14h,冷却,在减压下浓缩并添加CH₂Cl₂(25mL)。通过硅藻土床过滤残余物且通过硫酸钠干燥滤液,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 3% 甲醇/氯仿)纯化残余物,获得N-苄基-5-苯基-2-乙烯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.200g, 34.2%)。

[1514] LCMS条件B-25:保留时间3.12min, [M+1] = 327.2。

[1515] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.72 (d, J=5.6Hz, 2H), 5.60 (d, J=2.4Hz, J=10.4Hz, 1H), 6.36-6.56 (m, 3H), 6.72 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 7.42-7.52 (m, 5H), 7.74 (d, J=2.8Hz, 1H)。



[1517] 将N-苄基-5-苯基-2-乙烯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.150g, 0.460mmol)溶解于3:1比率的二噁烷(15mL)与水(5mL)中并添加N-甲基吗啉N-氧化物单水合物(0.0620g, 0.460mmol),之后添加四氧化锇(0.0430mL, 0.138mmol)。在室温下搅拌反应混合物14h,然后通过硅藻土床过滤且通过CH₂Cl₂(25×2mL)萃取滤液。通过无水硫酸钠干燥有机层,过滤并在减压下浓缩并通过手性HPLC(条件B-52,如在通用方法中所述)将残余物拆分成个别对映异构体

[1518] Ent-1:1-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙烷-1,2-二醇(0.0250g, 15.1%)。

[1519] 手性HPLC条件B-52:保留时间5.05min,纯度99.10%

[1520] Ent-2:1-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙烷-1,2-二醇(20.0mg, 12.1%)

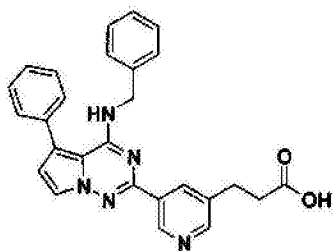
[1521] 手性HPLC条件B-52:保留时间6.10min,纯度98.10%

[1522] LCMS条件B-25:保留时间1.97min, [M+1] = 360.6。

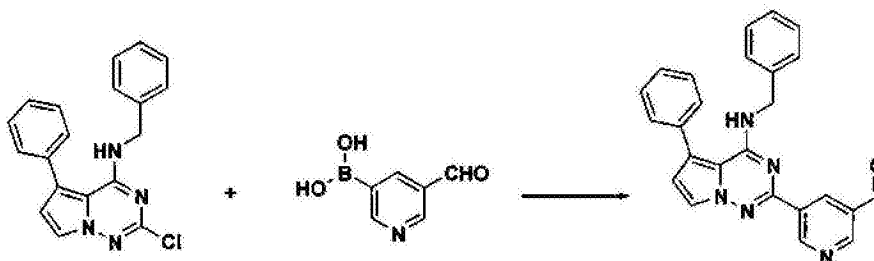
[1523] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.62 (dt, J=6.0Hz, J=10.8Hz, 1H), 3.73 (dt, J=6.0Hz, J=10.8Hz, 1H), 4.35 (dt, J=5.6Hz, J=6.0Hz, 1H), 4.56 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.70 (t, J=5.6Hz, 2H), 5.01 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.31 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.24-7.48 (m, 10H), 7.74 (d, J=2.8Hz, 1H)。

[1524] 实施例19

[1525] 3-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙酸



[1526]

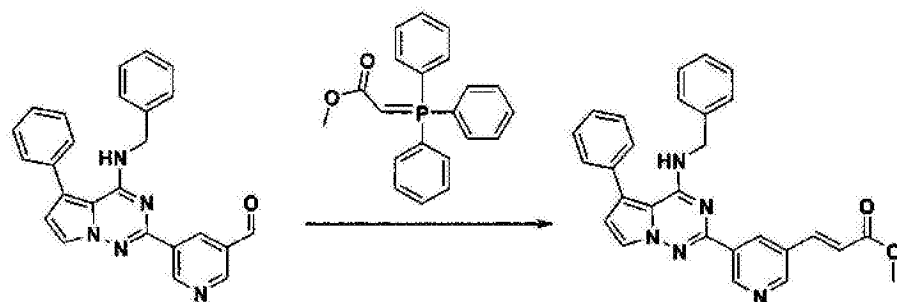


[1527] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.300g,0.900mmol)(如实施例4中所制备)转化成5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲醛。以下试剂用于这一转化:碳酸钾(0.320g,270mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-甲醛(0.250g,1.08mmol,商购)和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-铯(II)二氯甲烷配合物(27.0mg,0.0330mmol),在95℃下反应12h。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®,硅胶,12g,50%EtOAc/己烷)纯化所得残余物,获得淡黄色固体状5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲醛(0.210g,57.0%)。

[1528] LCMS条件B-12:保留时间2.30min, $[M+1] = 406.2$ 。

[1529] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.81 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 6.71 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.62 (m, 10H), 7.92 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 10.22 (s, 1H)。

[1530]



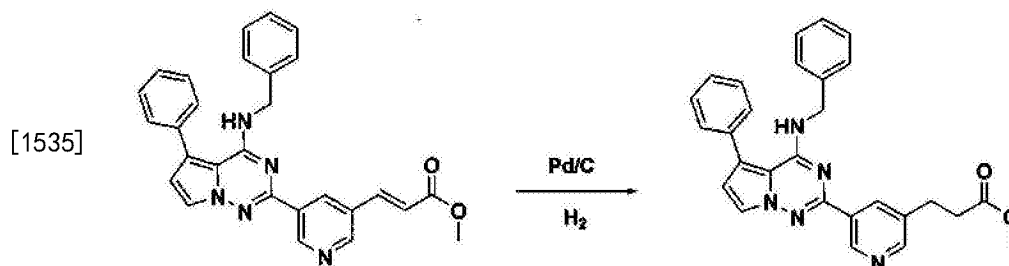
[1531] 在搅拌下,向5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲醛(0.200g,0.500mmol)的THF溶液中添加(三苯基亚正膦基)乙酸甲基酯(0.250g,0.750mmol,商购)并将内含物加热至回流并保持12h。将反应混合物冷却并在减压下浓缩,得到褐色固体残余物,通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®,硅胶,12g,50%EtOAc/己烷)将其纯化,获得灰白色固体状(E)-3-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙烯酸甲基酯(0.185g,84.0%)。

[1532] LCMS条件B-12:保留时间2.49min, $[M+1] = 462.2$ 。

[1533] HPLC条件B-1:保留时间19.4min,纯度99.60%

[1534] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.59 (s, 3H), 4.81 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 6.70 (t, $J=$

1.8Hz, 1H), 6.73 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.15–7.62 (m, 10H), 7.72–7.84 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H)。

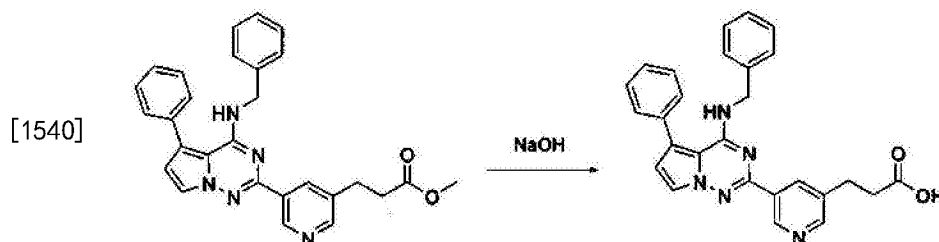


[1536] 在搅拌下,向(E)-3-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙烯酸甲基酯(50.0mg, 0.100mmol)的MeOH(20mL)溶液中添加催化量(5.00mg)的10%Pd/C。在室温下、氢气氛(2kg)下将内含物搅拌3h。通过硅藻土垫过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液,得到残余物,通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 20% 甲醇/氯仿)纯化该残余物,得到白色固体状3-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙酸甲基酯(34.2g, 53.0%)。

[1537] LCMS条件B-12:保留时间2.37min, $[M+1]=464.2$ 。

[1538] HPLC条件B-1:保留时间16.50min, 纯度96.80%

[1539] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.74 (t, $J=12$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.81 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 6.67 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.15–7.52 (m, 10H), 7.89 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H)。



[1541] 在搅拌下,向3-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙酸甲基酯(28.0mg, 0.0600mmol)的MeOH溶液中添加NaOH(30.0mg, 0.180mmol)。在环境温度下将内含物搅拌3h。用1.5N HCl将反应溶液酸化至pH 3并在减压下浓缩,得到褐色固体。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 12g, 20% 甲醇/氯仿)纯化残余物,得到白色固体状3-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙酸(18.0mg, 66.0%)。

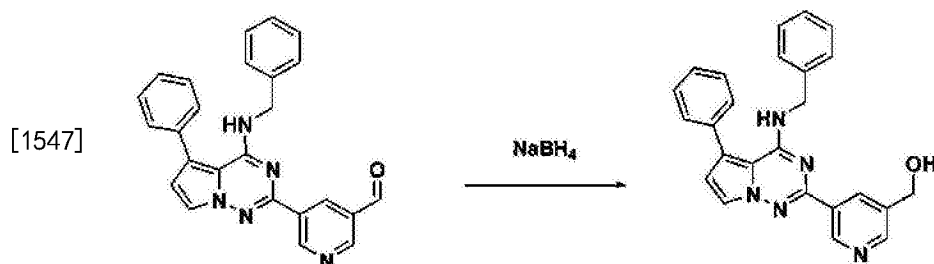
[1542] LCMS条件B-12:保留时间2.00, $[M+1]=450.2$ 。

[1543] HPLC条件B-1:保留时间14.60min, 纯度98.10%

[1544] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.64 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 6.68 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.15–7.52 (m, 10H), 7.89 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H)。

[1545] 实施例20

[1546] (5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)甲醇



[1548] 向5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲醛(30.0mg, 0.0740mmol)的甲醇(25mL)溶液中添加 NaBH_4 (8.40mg, 0.220mmol)。在室温下搅拌反应混合物3h并用冷水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水溶液。用饱和盐水溶液洗涤合并的有机层,通过无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发,得到残余物,通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 12g, 40% EtOAc/己烷)纯化该残余物,得到(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)甲醇(15.0mg, 50.0%)。

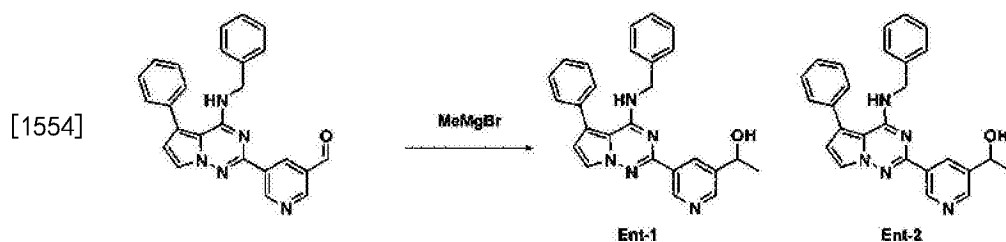
[1549] LCMS条件B-12:保留时间2.15min, $[M+1] = 406.2$ 。

[1550] HPLC条件B-2:保留时间9.20min, 纯度98.03%

[1551] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.64 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.82 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 5.45 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.64 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.22–7.55 (m, 10H), 7.90 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.49 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 9.24 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

[1552] 实施例21

[1553] 1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙醇



[1555] 在 -10°C 下,向5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲醛(0.100mg, 0.247mmol)的THF(50mL)溶液中添加溴化甲基镁(1.6M于THF中, 0.230mL, 0.370mmol)。在 -10°C 下搅拌反应混合物30min,在 0°C 下通过添加饱和氯化铵溶液(50mL)终止反应。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水性混合物。通过硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(条件B-66,如在通用方法中所述)纯化所得残余物且通过SFC(条件B-52,如在通用方法中所述)将外消旋体分离成对映异构体。

[1556] 对映异构体-I:1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙醇(30.0mg, 28.0%)。

[1557] LCMS条件B-12:保留时间2.19min, $[M+1] = 422.2$ 。

[1558] HPLC条件B-6:保留时间13.61min, 纯度96.13%

[1559] 对映异构体-II:1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙醇(20.0g, 25.0%)。

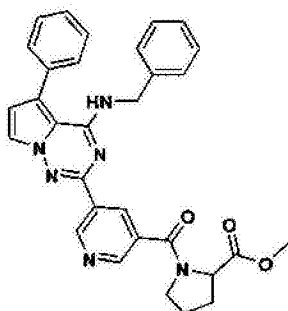
[1560] LCMS条件B-12:保留时间2.19min, $[M+1] = 422.2$ 。

[1561] HPLC条件B-6:保留时间13.61min, 纯度96.13%。

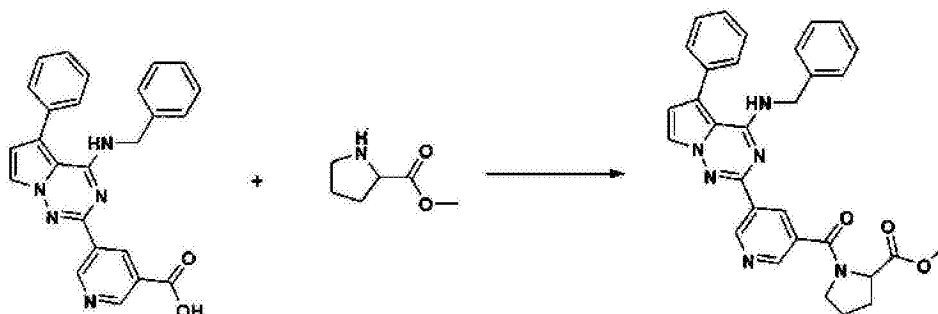
[1562] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.43 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 4.88-4.90 (m, 3H), 5.43 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 6.67 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.55 (m, 10H), 7.90 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.50 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 9.32 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

[1563] 实施例22

[1564] 1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸甲基酯



[1565]



[1566] 在搅拌下,向5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酸(80.0mg, 0.190mmol) (如实施例12中所制备)的DMF (2mL) 溶液中添加DMAP (35.0mg, 0.285mmol) 和HATU (108mg, 0.285mmol) 并搅拌反应混合物10分钟。添加吡咯烷-2-甲酸甲基酯 (12.0g, 0.0950mmol) 并在室温下搅拌反应混合物14h。在减压下浓缩反应混合物以去除DMF并向所得残余物中添加水 (10mL)。用 CH_2Cl_2 (15 $\times$ 2mL) 萃取水性混合物。通过无水硫酸钠干燥合并的有机层,并在减压下浓缩。通过制备型HPLC (条件B-68, 如在通用方法中所述) 纯化残余物,获得1-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酸甲基酯 (30.0mg, 59.3%)。

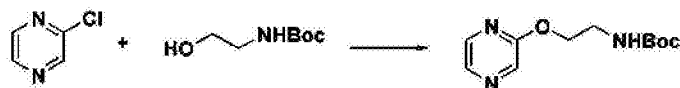
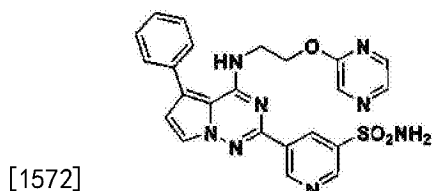
[1567] LCMS条件B-14:保留时间2.31min, $[M-1] = 531.2$ 。

[1568] HPLC条件B-63:保留时间16.30min, 纯度99.70%

[1569] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.87-1.98/2.30-2.35 (m, 4H), 3.44/3.70 (s, 3H), 3.55/3.67 (dd, $J=6.0\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.47-4.49/4.56-4.58 (m, 1H), 4.54/4.82 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.71/6.76 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.56 (m, 10H), 7.91/7.94 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.44/8.58 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.65/8.81 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 9.39/9.44 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。分子以70/30比率的两种旋转异构体存在。

[1570] 实施例23

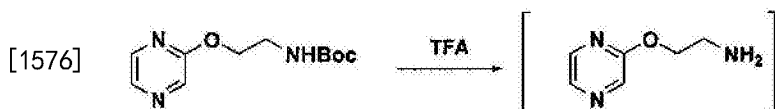
[1571] 5-(5-苯基-4-((2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺



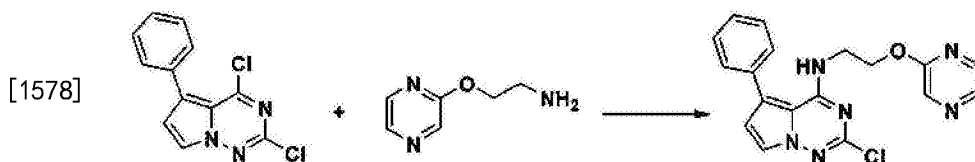
[1573] 在搅拌下,向NaH(0.126g,5.24mmol,95%)的THF(10mL)溶液中逐滴添加(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(0.281g,1.75mmol)并在室温下搅拌所得混合物60min。在环境温度下向上述溶液中逐滴添加2-氯吡嗪(0.200g,1.75mmol)的THF(9mL)溶液并在80℃下加热混合物4h。将反应混合物冷却并通过添加饱和氯化铵溶液(6mL)终止反应。用EtOAc(2×25mL)萃取水性混合物并用盐水洗涤合并的有机相,通过无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。生成的(2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(80.0mg,19.2%)未进一步纯化即用于下一步骤。

[1574] LCMS条件B-13:保留时间2.11, [M+1] = 240.2。

[1575] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.39(s,9H), 3.27-3.31(m,2H), 3.53-3.56(m,2H), 4.92(s,1H), 8.06(dd, $J=1.2\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.14(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H)。



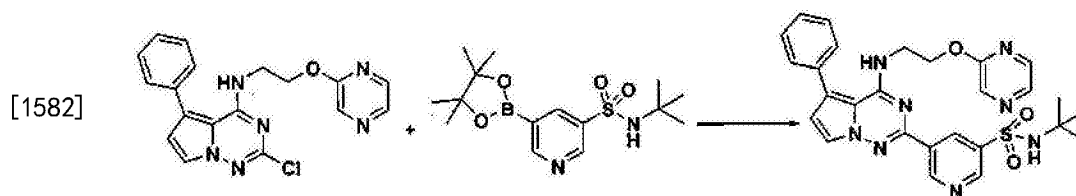
[1577] 向(2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(0.100g,0.418mmol)的 CH_2Cl_2 (5mL)溶液中添加TFA(0.0640mL,0.836mmol)并在环境温度下搅拌反应混合物16h。在减压下去除TFA,残余物(120mg)未进一步纯化即用于下一步骤。



[1579] 按照实施例3中的步骤,在THF(20mL)中使用DIPEA(0.661mL,3.79mmol)和2-(吡嗪-2-基氧基)乙胺(0.395g,2.84mmol)将2,4-二氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(0.500g,1.89mmol)(如实施例3中所制备)转化成2-氯-5-苯基-N-(2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。通过柱色谱法使用CombiFlash(RediseP[®]),硅胶,24g,18%EtOAc/己烷)纯化所得残余物,获得2-氯-5-苯基-N-(2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.300g,43.2%)。

[1580] LCMS条件B-21:保留时间2.08, [M+1] = 367.2。

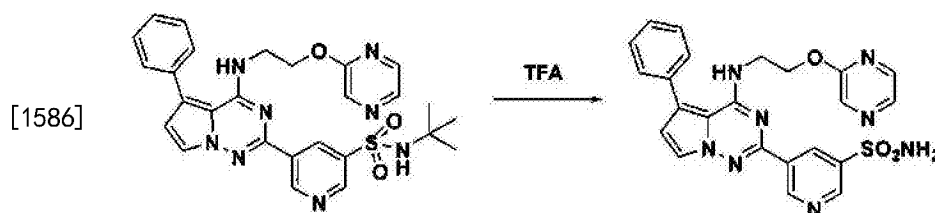
[1581] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.88(q, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.48(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.62(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.74(t, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.47(m, 5H), 7.80(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.16(dd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.22(dd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)。



[1583] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将2-氯-5-苯基-N-(2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.200g,0.545mmol)转化成N-(叔丁基)-5-(5-苯基-4-((2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺。以下试剂用于这一转化:N-(叔丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.241g,0.709mmol), K_2CO_3 (0.226g,1.64mmol)和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物(40.0mg,0.0550mmol),在密封管中在100℃下加热18h。通过柱色谱法使用CombiFlash(**REDISEP®**,硅胶,12g,1.8%甲醇/氯仿)纯化所得残余物,获得具有93%纯度的产物。通过制备型HPLC(条件B-72,如在通用方法中所述)将其进一步纯化,获得N-(叔丁基)-5-(5-苯基-4-((2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.130g,43.8%)。

[1584] LCMS条件B-39:保留时间2.73, $[M+1] = 546.2$ 。

[1585] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.60(s,9,H),4.06(q, $J=5.2$ Hz,2H),4.56(t, $J=5.2$ Hz,2H),6.49(t, $J=5.6$ Hz,1H),6.83(d, $J=2.8$ Hz,1H),7.34-7.52(m,5H),7.95(d, $J=2.4$ Hz,1H),7.97(s,1H),8.17-8.21(m,3H),8.91(t, $J=2.0$ Hz,1H),9.07(d, $J=2.4$ Hz,1H),9.56(d, $J=2.0$ Hz,1H)。



[1587] 按照实施例5中的步骤,使用TFA(0.0210mL,0.278mmol)将N-(叔丁基)-5-(5-苯基-4-((2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(80.0mg,0.147mmol)转化成5-(5-苯基-4-((2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺。通过柱色谱法使用CombiFlash(**REDISEP®**,硅胶,12g,2%甲醇/氯仿)纯化所得残余物。最后利用制备型HPLC(条件B-72,如在通用方法中所述)将产物进一步纯化,获得5-(5-苯基-4-((2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(30.0mg,41.8%)。

[1588] LCMS条件B-19:保留时间2.02, $[M+1] = 489.6$ 。

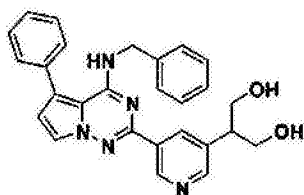
[1589] HPLC条件B-4:保留时间10.71,纯度99.02%

[1590] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 4.07-4.10(m,2H),4.57(t, $J=5.2$ Hz,2H),6.47(t, $J=5.2$ Hz,1H),6.83(d, $J=2.8$ Hz,1H),7.34-7.54(m,5H),7.68(s,2H),7.95(d, $J=2.8$ Hz,2H),8.17-8.21(m,2H),8.92(dd, $J=1.6$ Hz, $J=2.4$ Hz,1H),9.06(d, $J=2.4$ Hz,1H),9.56(d, $J=1.6$ Hz,1H)。

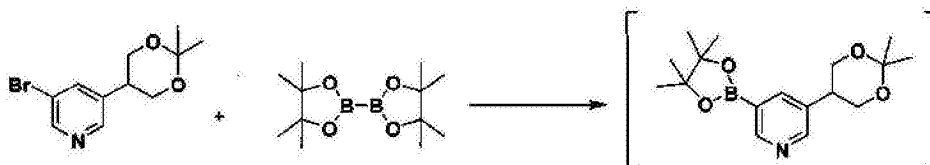
[1591] 实施例24

[1592] 2-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙

烷-1,3-二醇

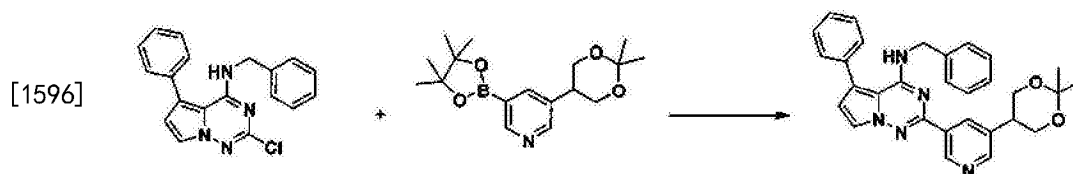


[1593]



[1594] 使用双(频哪醇合)二硼(0.196g, 0.772mmol)、乙酸钾(0.151g, 1.54mmol)和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物(42.0mg, 0.0510mmol)按照实施例13中的步骤在100℃下在微波中反应1.5h将3-溴-5-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)吡啶(0.140g, 0.514mmol)((Johnson等人W02011/28741)转化成3-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶。在去除二噁烷后,获得3-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(0.140g, 85.0%)。其未经进一步纯化直接用于下一步骤(Johnson等人W02011/28741)。

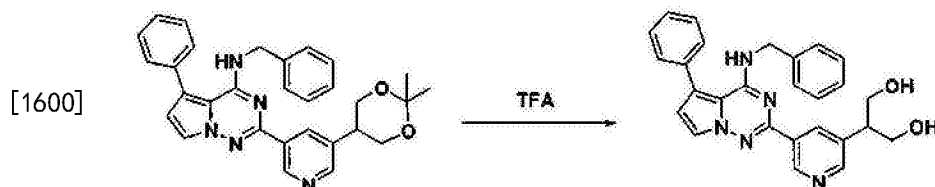
[1595] LCMS条件B-12:保留时间1.91 [M+1] = 320.2。



[1597] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(50.0mg, 0.149mmol)(如实施例4中所制备)转化成N-苄基-2-(5-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)吡啶-3-基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。以下试剂用于这一转化:3-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(57.0mg, 0.179mmol)、碳酸钾(62.0mg, 0.448mmol)和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物(6.10mg, 0.00747mmol)。通过制备型HPLC(条件B-73,如在通用方法中所述)纯化所得残余物,得到N-苄基-2-(5-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)吡啶-3-基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(25.0mg, 34.1%)。

[1598] LCMS条件B-40:保留时间1.32, [M+1] = 492.3。

[1599] ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.39(s, 3H), 1.46(s, 3H), 3.07-3.12(m, 1H), 3.93-4.07(m, 4H), 4.80(d, J=5.6Hz, 2H), 6.67(t, J=5.6Hz, 1H), 6.78(d, J=2.8Hz, 1H), 7.22-7.29(m, 1H), 7.31-7.38(m, 5H), 7.43-7.53(m, 4H), 7.87(d, J=2.8Hz, 1H), 8.51(t, J=2.0Hz, 1H), 8.66(d, J=2.4Hz, 1H), 9.21(d, J=2.4Hz, 1H)。



[1601] 向N-苄基-2-(5-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)吡啶-3-基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(60.0mg,0.122mmol)的甲醇(15mL)溶液中添加对甲苯磺酸单水合物(12.0mg,0.0610mmol)并在环境温度下搅拌2h。用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)稀释反应混合物并萃取至DCM(2×50mL)中。通过无水硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在减压下蒸发。通过制备型HPLC(条件B-73,如在通用方法中所述)纯化所得残余物,得到2-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙烷-1,3-二醇(35.0mg,63.5%)。

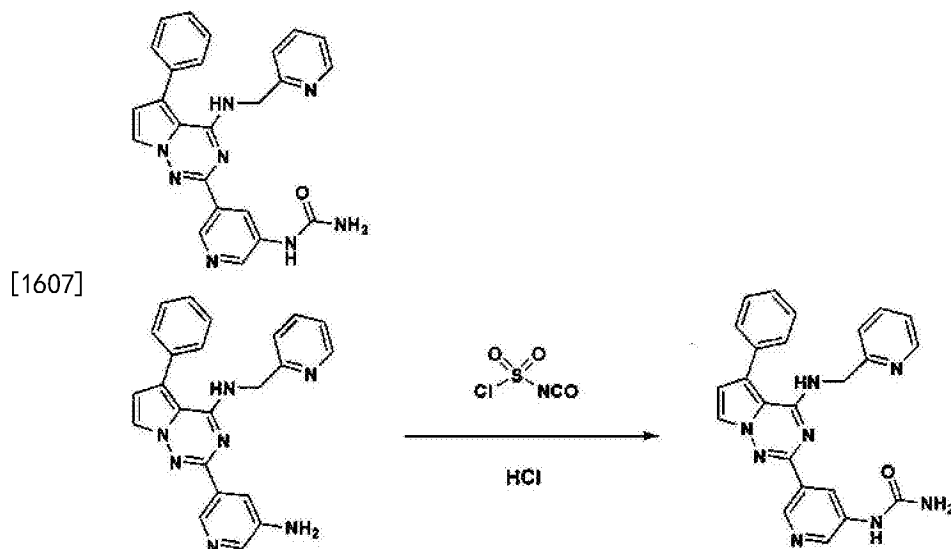
[1602] LCMS条件B-12:保留时间2.00, $[M+1] = 452.2$ 。

[1603] HPLC条件B-4:保留时间7.22,纯度97.89%

[1604] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.93-2.96 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 4H), 4.69 (br s, 2H), 4.80 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.69 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.46-7.55 (m, 4H), 7.90 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.36 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 9.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

[1605] 实施例25

[1606] 1-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)脲



[1608] 将2-(5-氨基吡啶-3-基)-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.100g,0.254mmol)(如实施例3中所制备)溶解于 CH_2Cl_2 (10mL)中并添加异氰酸氯磺酰基酯(0.0330mL,0.381mmol)。在室温下搅拌反应混合物3h。添加浓盐酸直至反应混合物形成澄清溶液。用 CH_2Cl_2 (30mL)萃取水性混合物并分离出有机层。使用饱和氢氧化钠溶液将水层调节至pH 11。用 CH_2Cl_2 (20×3mL)萃取水溶液。通过硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-62,如在通用方法中所述)纯化残余物,获得1-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)脲

(30.0mg, 27.0%)。

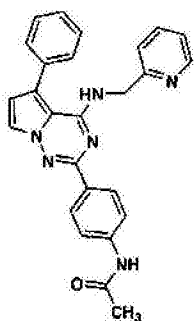
[1609] LCMS条件B-14:保留时间1.831min, $[M+1] = 437.2$ 。

[1610] HPLC条件B-30:保留时间5.48min, 纯度95.9%

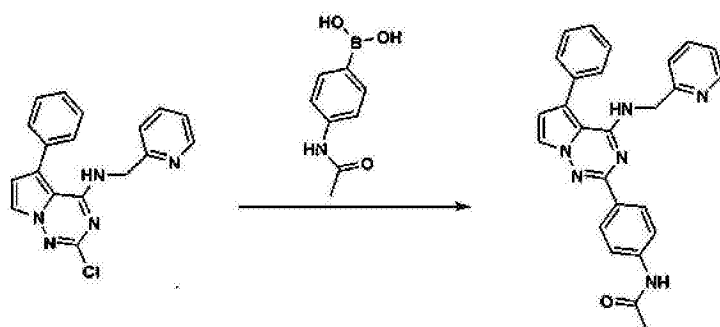
[1611] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.91 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.05 (br s, 2H), 6.81 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.61 (m, 7H), 7.76 (dt, $J=1.6\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.38-8.39 (m, 1H), 8.66-8.68 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.96 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H)。

[1612] 实施例26

[1613] N-(4-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯基)乙酰胺



[1614]



[1615] 使用实施例3中所提及的条件通过Suzuki交叉偶合将2-氯-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(75.0mg, 0.223mmol) (按照实施例3制备) 转化成N-(4-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯基)乙酰胺。以下试剂用于这一转化: (4-乙酰氨基苯基)硼酸(44.0mg, 0.246mmol)、 K_2CO_3 (93.0mg, 0.670mmol) 和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物(18.0mg, 0.0220mmol), 在110℃下反应16h。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 7% 甲醇/氯仿) 纯化残余物, 得到90%纯度的化合物, 通过制备型HPLC (条件B-54, 如在通用方法中所述) 其进一步纯化, 获得N-(4-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯基)乙酰胺(12.0mg, 12.4%)。

[1616] LCMS条件B-39:保留时间2.05min, $[M+1] = 435.2$ 。

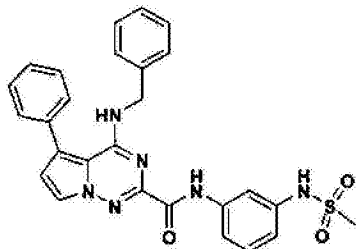
[1617] HPLC条件B-2:保留时间8.84min, 纯度98.20%

[1618] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.08 (s, 3H), 4.91 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 6.76 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=4.8\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.59 (m, 7H),

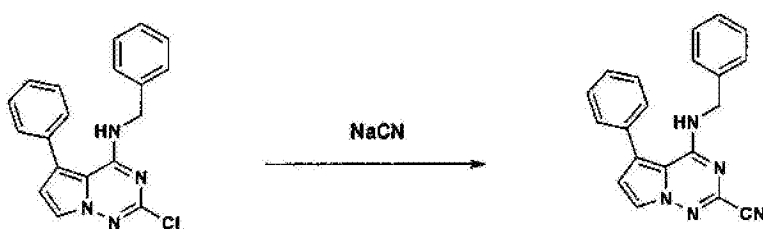
7.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.78 (dt, $J=1.6\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 8.38 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)。

[1619] 实施例27

[1620] 4-(苄基氨基)-N-(3-(甲基磺酰氨基)苯基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺



[1621]

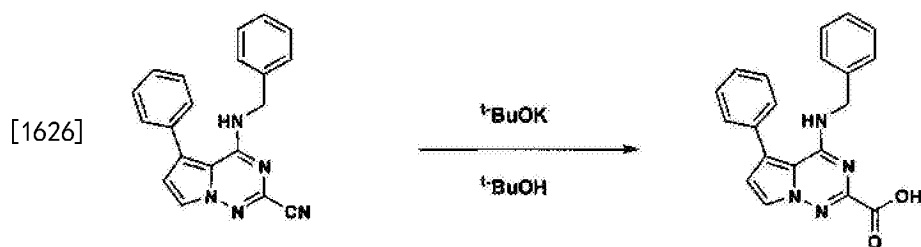


[1622] 在搅拌下,向N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.500g, 1.49mmol)溶解于DMF(5mL)的溶液中添加氰化钠(0.366g, 7.47mmol)。加热反应混合物至100℃并保持24h,然后冷却。通过添加冰冷水(100mL)使其终止反应并用EtOAc(50×3mL)萃取。分离出有机层且通过无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 10% EtOAc/己烷)纯化残余物,得到4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲腈(0.200g, 41.2%)。

[1623] LCMS条件B-45:保留时间2.95min, $[M-1]=324.2$ 。

[1624] HPLC条件B-2:保留时间25.49min,纯度98.76%

[1625] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.68 (s, 2H), 6.92–6.96 (m, 2H), 7.26 (m, 10H), 7.86 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)。

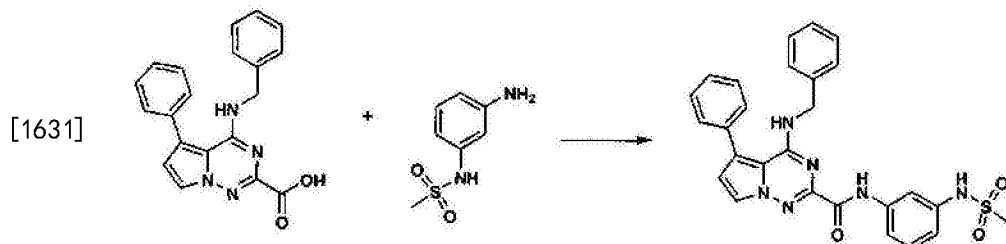


[1627] 在搅拌下,向4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲腈(0.100g, 0.307mmol)溶解于叔丁醇(15.0mL, 157mmol)和水(15mL)的溶液中添加叔丁醇钾(0.138g, 1.23mmol)。在压力管中加热反应混合物至95℃并保持16h,在减压下浓缩,向所得残余物中添加水(100mL)并用稀HCl将水溶液中和至pH 7。将所沉淀的固体过滤并通过制备型HPLC (条件B-74,如在通用方法中所述)进一步纯化,得到4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酸(30.0mg, 28.3%)。

[1628] LCMS条件B-15:保留时间1.66min, $[M+1]=345.2$ 。

[1629] HPLC条件B-1:保留时间14.64min,纯度99.30%

[1630] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.71 (s, 2H), 6.29 (br s, 1H), 6.77 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.48 (m, 10H), 7.77 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)。



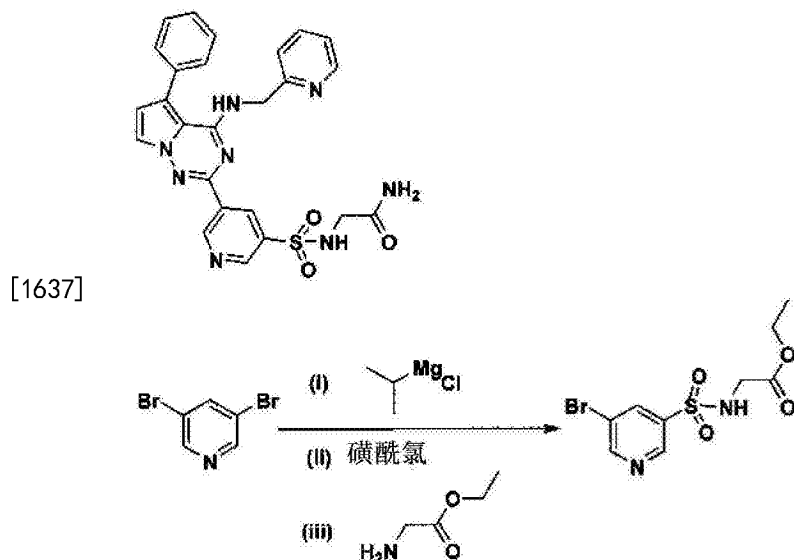
[1632] 在8mL玻璃反应小瓶中装入4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酸(10.0mg, 0.0290mmol)、HATU(16.6mg, 0.0440mmol)和N-(3-氨基苯基)甲烷磺酰胺(5.93mg, 0.0320mmol, 商购)。向其中添加DMF(0.5mL)和DIPEA(0.0150mL, 0.0870mmol)并在室温下搅拌反应混合物5h。用甲醇稀释反应混合物。通过反相制备型HPLC(条件B-75, 如在通用方法中所述)纯化粗制化合物。将试样的多个级分合并, 使用Genevac蒸发至干燥, 得到白色固体状4-(苄基氨基)-N-(3-(甲基磺酰氨基)苯基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺(6.40mg, 42.7%)。

[1633] LCMS条件B-76:保留时间2.00min, $[M+1]=513.0$;纯度=99.30%

[1634] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.03 (s, 3H), 4.85 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.79 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dt, $J=1.2\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.54 (m, 12H), 7.73 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 9.80 (br s, 1H), 10.25 (s, 1H)。

[1635] 实施例28

[1636] 2-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰氨基)乙酰胺

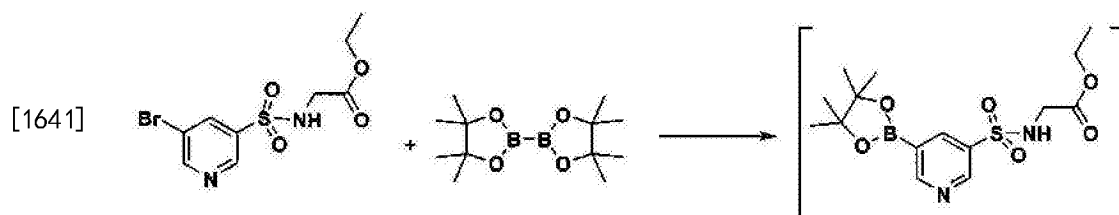


[1638] 将3,5-二溴吡啶(3.00g, 12.7mmol)溶解于THF(20mL)中并将溶液冷却至 -20°C 。在氮气氛围下将氯化异丙基镁-氯化锂配合物(2.76g, 19.0mmol)添加至该溶液中。搅拌反应混合物45分钟并添加(在 -20°C 下)磺酰氯(1.55mL, 19.0mmol)。继续搅拌30分钟并在 -20°C 下向此混合物中添加含有甘氨酸乙酯(7.07g, 50.7mmol)和DIPEA(11.1mL, 63.3mmol)的THF

(10mL) 溶液。使反应混合物达到室温并搅拌20分钟,然后通过添加氯化铵水溶液终止反应。用乙酸乙酯(2×25mL)萃取水溶液。通过无水硫酸钠干燥合并的有机部分,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 35% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化残余物, 获得2-(5-溴吡啶-3-磺酰氨基) 乙酸乙酯(1.50g, 21.3%)。

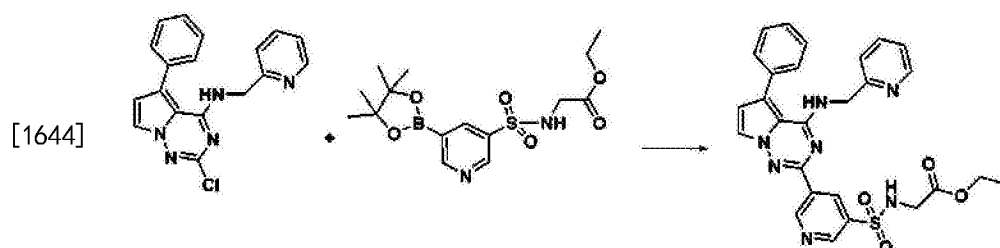
[1639] LCMS条件B-39: 保留时间1.95min, $[M+1] = 322.8$ 。

[1640] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.10 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 3.89 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.98 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 8.39 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.62 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.92 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.98 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。



[1642] 按照针对实施例14所述的通用步骤使用双(频哪醇合)二硼(0.350g, 1.39mmol)、KOAc(0.0910g, 0.928mmol)和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物(0.758g, 0.928mmol)在密封管中, 在二噁烷中、110℃下反应14h, 将2-(5-溴吡啶-3-磺酰氨基) 乙酸乙酯(0.300g, 0.928mmol)转化成2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰氨基) 乙酸乙酯。将反应混合物冷却, 通过硅藻土过滤, 用二噁烷洗涤。在减压下蒸发滤液且残余物(0.450g)未进一步纯化即使用。

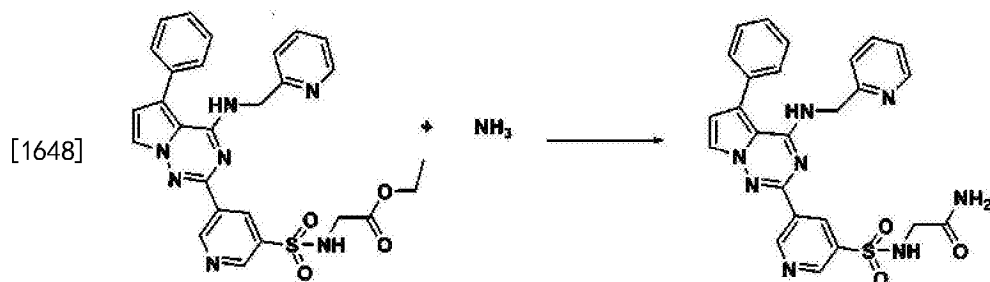
[1643] LCMS条件B-34: 保留时间1.69min, $[M+1] = 287.0$ 。



[1645] 使用实施例3中所述的通用步骤通过Suzuki交叉偶合将2-氯-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.200g, 0.596mmol)转化成2-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰氨基) 乙酸乙酯。以下试剂用于这一转化: 2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰氨基) 乙酸乙酯(0.441g, 1.19mmol)、 K_2CO_3 (0.247g, 1.79mmol)和二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物(0.0490g, 0.0600mmol), 在110℃下反应16h。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC(条件B-77, 如在通用方法中所述)纯化残余物, 获得2-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰氨基) 乙酸乙酯(0.0800g, 46.0%)。

[1646] LCMS条件B-34: 保留时间2.41min, $[M+1] = 544.0$

[1647] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.96-1.12 (m, 3H), 3.94 (q, $J=12\text{Hz}$, 4H), 4.94 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.40-7.66 (m, 8H), 7.79 (td, $J=7.7\text{Hz}$, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.85 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.58 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H)。



[1649] 将2-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰氨基)乙酸乙酯(0.0800g,0.147mmol)溶解于乙醇(5mL)中并将反应混合物冷却至-75℃并用氨气吹扫10分钟。在封闭压力管中将反应混合物加热至85℃并保持14h。将反应混合物冷却并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-88,如在通用方法中所述)纯化残余物,获得2-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰氨基)乙酰胺(15.0mg,19.6%)。

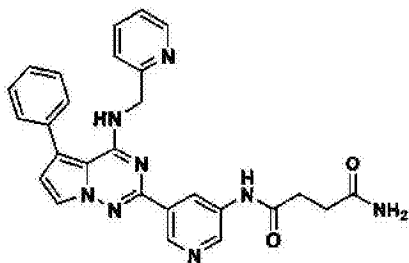
[1650] LCMS条件B-39:保留时间2.08min, $[M+1] = 514.8$

[1651] HPLC条件B-30:保留时间6.93min,纯度99.0%

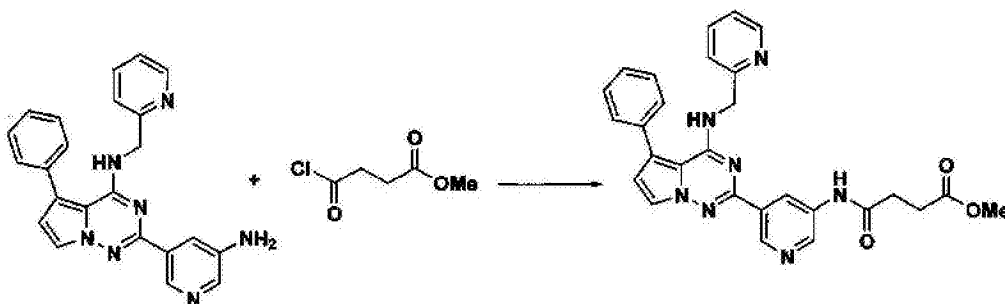
[1652] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.54 (s, 2H), 4.94 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.34-8.43 (m, 1H), 8.87 (t, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.56 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H)。

[1653] 实施例30

[1654] N1-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)琥珀酰胺



[1655]

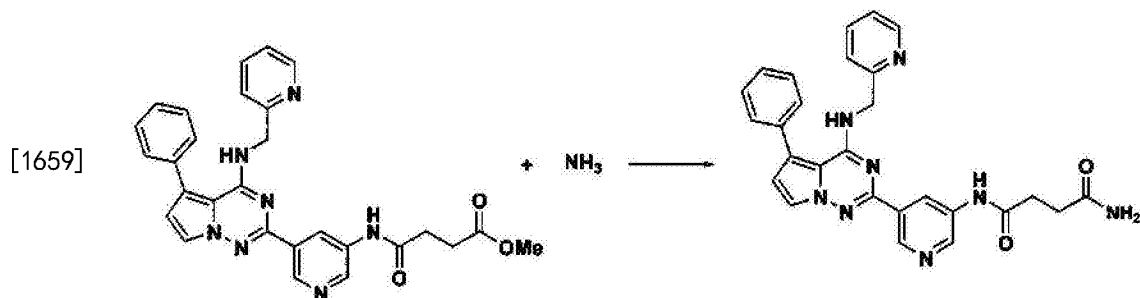


[1656] 将2-(5-氨基吡啶-3-基)-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.200g,0.508mmol,如实施例3中所述合成)溶解于DCM(10mL)中并添加吡啶(0.0820mL,1.02mmol),然后添加4-氯-4-氧代丁酸甲基酯(77.0mg,0.508mmol)。在室温下搅拌反应混合物30min。将水(10mL)添加至反应混合物中,然后添加 CH_2Cl_2 ($4 \times 10\text{mL}$)。分离合并的有机萃取物,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到4-氧代-4-((5-(5-苯基-

4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)氨基)丁酸甲基酯(0.170g,65.9%)。通过制备型HPLC(条件B-89,如在通用方法中所述)将60mg残余物进一步纯化,获得4-氧代-4-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基氨基)丁酸甲基酯。

[1657] LCMS条件B-79:保留时间1.88min, $[M+1] = 508.0$ 。

[1658] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.62-2.78 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.81 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.41-7.64 (m, 6H), 7.72-7.82 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.33-8.44 (m, 1H), 8.79-8.89 (m, 2H), 9.04-9.12 (m, 1H), 10.37 (s, 1H)。



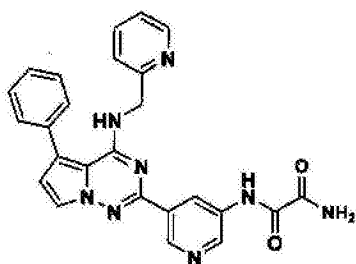
[1660] 使用实施例4中所述的通用步骤,将4-氧代-4-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)氨基)丁酸甲基酯(0.150g, 0.296mmol)转化成N1-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)琥珀酰胺。将4-氧代-4-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)氨基)丁酸甲基酯(0.150g, 0.296mmol)溶解于甲醇(20mL)中且冷却至 -78°C 。用氨气吹扫反应混合物15分钟并转移至迷你型压力反应釜(miniclave)中并加热至 65°C 保持14h。将反应混合物冷却至 0°C 并转移至圆底烧瓶中。在减压下浓缩溶液,获得褐色残余物。通过制备型HPLC(条件B-90,如在通用方法中所述)将残余物进一步纯化,获得N1-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)琥珀酰胺(0.0250g, 17.0%)。

[1661] HPLC/MS条件B-79:保留时间1.53min, $[M+1] = 493.0$, 纯度99.59%

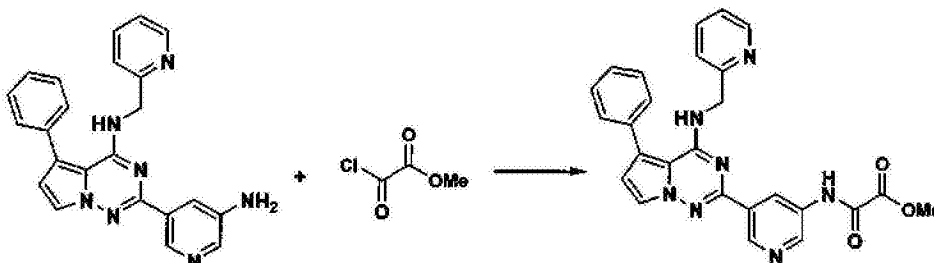
[1662] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.42-2.49 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 4.92 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.44-7.64 (m, 6H), 7.79 (td, $J=7.8\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.39 (dt, $J=5.6\text{Hz}$, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.81-8.91 (m, 2H), 9.09 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。

[1663] 实施例31

[1664] N1-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)草酰胺



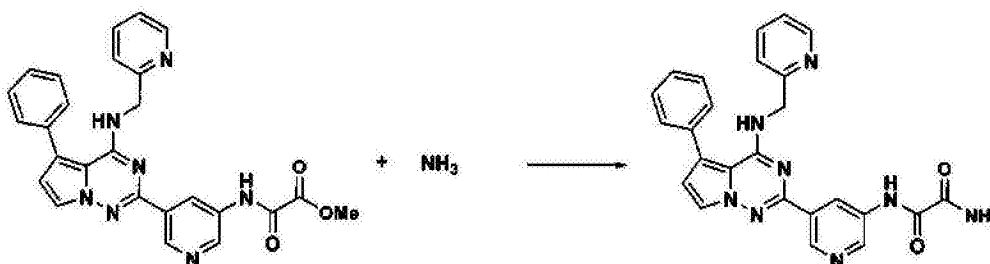
[1665]



[1666] 将2-(5-氨基吡啶-3-基)-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.200g,0.508mmol)溶解于DCM(5mL)中并添加吡啶(0.0820mL,1.02mmol),然后添加2-氯-2-氧代乙酸甲基酯(0.0620g,0.508mmol)。在室温下搅拌反应混合物30min。通过添加水(10mL)使反应混合物终止反应并用CH₂Cl₂(4×10mL)萃取混合物。分离合并的有机层,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到2-氧代-2-((5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)氨基)乙酸甲基酯(0.180g,70.2%)。残余物未经进一步纯化即用于下一步骤。

[1667] LCMS条件B-80:保留时间2.32min, [M+1] = 480.2

[1668] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 3.90 (s, 3H), 4.93 (d, J=4.7Hz, 2H), 6.83 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 2H), 7.44-7.63 (m, 6H), 7.79 (td, J=7.7Hz, J=1.8Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.36-8.41 (m, 1H), 8.95-9.05 (m, 2H), 9.19 (d, J=1.8Hz, 1H), 11.20 (s, 1H)。



[1669]

[1670] 通过实施例4中所述的通用步骤,将2-氧代-2-((5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)氨基)乙酸甲基酯(0.160g,0.334mmol)转化成N1-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)草酰胺。使用反相HPLC(条件B-91,如在通用方法中所述)纯化残余物,得到N1-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)草酰胺(8.00mg,5.11%)。

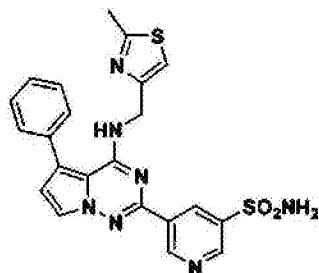
[1671] HPLC/MS条件B-79:保留时间1.72min, [M+1] = 465.0,纯度99.03%

[1672] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.94 (d, J=4.5Hz, 2H), 6.83 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.43-7.65 (m, 6H), 7.80 (td, J=7.7Hz, J=1.76Hz, 1H), 7.92 (d, J=

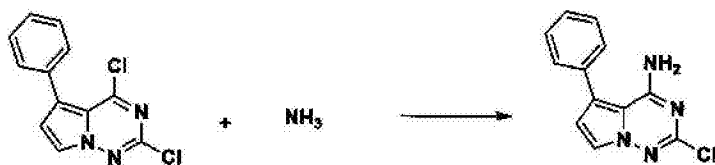
3.0Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.40 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 9.04–9.13 (m, 2H), 9.18 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 11.01 (br s, 1H)。

[1673] 实施例32

[1674] 5-(4-((2-甲基噻唑-4-基)甲基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺



[1675]

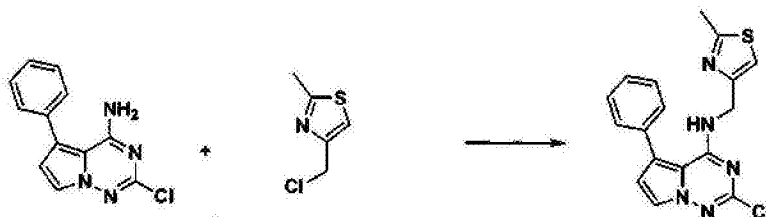


[1676] 在-20℃下,向2,4-二氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(0.500g,1.89mmol)的THF(5mL)溶液中鼓泡NH₃气15min。在室温下搅拌反应混合物1h。减压浓缩反应混合物以去除THF并将水(30mL)添加至所得残余物中。用EtOAc(3×100mL)萃取水溶液。通过无水硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩。通过CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 45% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.300g, 64.8%)。

[1677] LCMS条件B-81:保留时间2.14min, $[M+1] = 245.0$

[1678] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 5.98 (br s, 1H), 6.75 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.38–7.43 (m, 2H), 7.46–7.52 (m, 3H), 7.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H)。

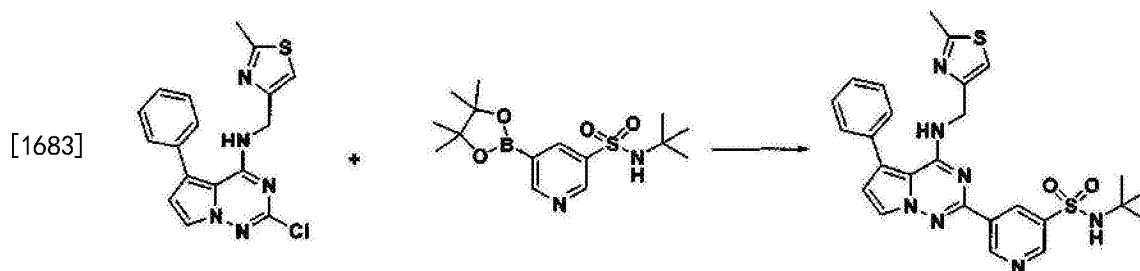
[1679]



[1680] 在搅拌下,将叔丁醇钾(92.0mg,0.817mmol)添加至2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(100mg,0.409mmol)的DMF(2mL)溶液中,然后添加4-(氯甲基)-2-甲基噻唑(66.0mg,0.450mmol)。在室温下搅拌反应混合物14h。在减压下浓缩反应混合物以去除DMF并向此残余物中添加冰水(10mL)。用CH₂Cl₂(3×10mL)萃取水溶液,通过无水硫酸钠干燥合并的有机层并在减压下浓缩,得到残余物(45.0mg, 30.6%),该残余物未进一步纯化即使用。

[1681] LCMS条件B-79:保留时间2.03min, $[M+1] = 356.0$

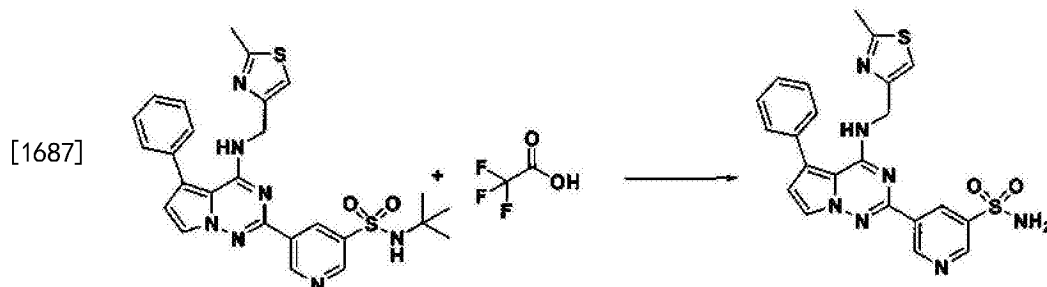
[1682] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.56–2.63 (m, 3H), 4.62–4.72 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.87 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.38–7.52 (m, 5H), 7.78–7.84 (m, 1H)。



[1684] 将2-氯-N-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.300g, 0.843mmol)和N-(叔丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.574g, 1.69mmol)溶解于二噁烷(25mL)和水(3mL)中。向反应混合物中添加 K_2CO_3 (0.350g, 2.53mmol)并用氮气将反应混合物脱气15分钟。添加 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (69.0mg, 0.0840mmol)并用氮气将所得反应混合物脱气20分钟,然后在110℃下加热至回流并保持14h。将反应混合物冷却并在减压下浓缩。用 CH_2Cl_2 (2×25mL)稀释残余物且通过硅藻土过滤。通过无水硫酸钠干燥滤液,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法使用CombiFlash(**REDISEP®**, 硅胶, 40g, 25% EtOAc/己烷)纯化残余物,得到N-(叔丁基)-5-(4-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.150g, 28.0%)。

[1685] LCMS条件B-82:保留时间2.35min, $[M+1] = 534.2$

[1686] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.15 (s, 9H), 2.62 (m, 3H), 4.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.42-7.57 (m, 5H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.91 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。



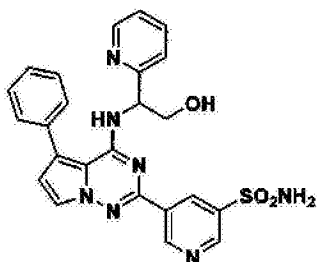
[1688] 向N-(叔丁基)-5-(4-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(90.0mg, 0.169mmol)中添加TFA(1.00mL, 11.0mmol)并在室温下搅拌反应混合物12h。在减压下去除挥发性组份并将水(5mL)添加至残余物中。使用10%碳酸氢钠溶液将水溶液中和至pH 7。将所得沉淀过滤并在高真空下干燥,获得残余物,通过制备型HPLC(条件B-89,如在通用方法中所述)纯化该残余物,获得5-(4-((2-甲基噻唑-4-基)甲基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(20.0mg, 24.3%)。

[1689] LCMS条件B-79:保留时间1.71min, $[M+1] = 477.0$, 纯度98.7%

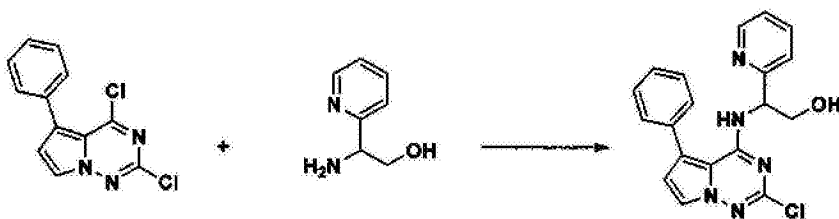
[1690] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.61-2.67 (m, 3H), 4.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42-7.60 (m, 5H), 7.76 (s, 2H), 7.92-8.03 (m, 1H), 8.95 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

[1691] 实施例33

[1692] 5-(4-((2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺



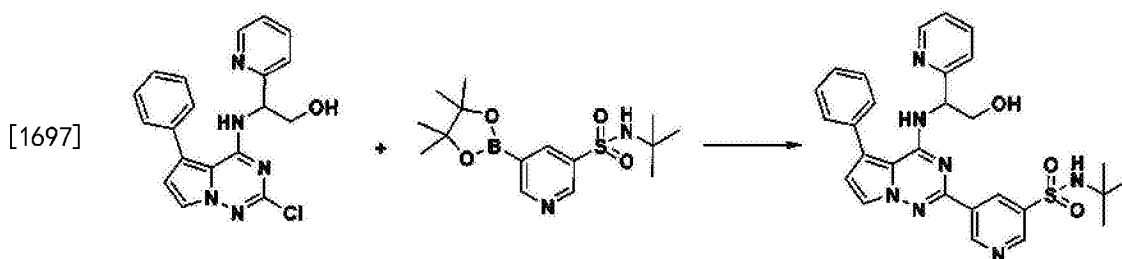
[1693]



[1694] 通过实施例4中所用的通用步骤,将2,4-二氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(50.0mg,0.189mmol)转化成2-((2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)氨基)-2-(吡啶-2-基)乙醇。以下试剂用于这一转化:DIPEA(0.132mL,0.757mmol)、2-氨基-2-(吡啶-2-基)乙醇(52.0mg,0.379mmol),在室温下反应14h。在减压下浓缩反应混合物,用水(5mL)稀释残余物并用CH₂Cl₂(3×5mL)萃取。在减压下浓缩合并的有机层。通过柱色谱法使用CombiFlash(**REDISEP®**,硅胶,12g,45%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到2-((2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)氨基)-2-(吡啶-2-基)乙醇(0.0350g,50.0%)。

[1695] LCMS条件B-79:保留时间1.80min, [M+1]⁺=366.0

[1696] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 3.65-3.85(m,2H) 4.92(t,J=5.5Hz,1H), 5.32(d,J=4.0Hz,1H), 6.74-6.83(m,1H), 7.30(ddd,J=7.5Hz,J=4.5Hz,J=1.0Hz,1H), 7.42(d,J=8.0Hz,1H), 7.46-7.60(m,6H), 7.74-7.80(m,1H), 7.82-7.85(m,1H), 8.33(dd,J=6.5Hz,J=1.0Hz,1H)。

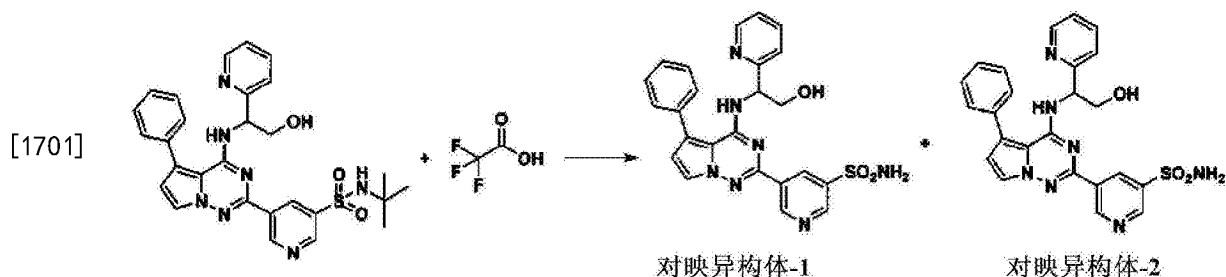


[1698] 使用针对实施例3所述的通用步骤,通过Suzuki交叉偶合将2-((2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)氨基)-2-(吡啶-2-基)乙醇(0.500g,1.37mmol)转化成N-(叔丁基)-5-(4-((2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺。以下试剂用于这一转化:N-(叔丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.930g,2.73mmol)、K₂CO₃(0.567g,4.10mmol)、二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物(0.112g,0.137mmol)于二噁烷(35mL)和水(5mL)中,在110℃下反应14h。通过柱色谱法使用CombiFlash(**REDISEP®**,硅胶,24g,2%甲醇/氯仿)纯化残余物,得到N-(叔丁基)-5-(4-((2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.0350g,50.0%)。

基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.480g,64.0%)。

[1699] LCMS条件B-79:保留时间2.03min, $[M+1] = 544.0$ 。

[1700] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (s, 9H), 3.76-3.92 (m, 2H), 4.98 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.55 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 4H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.77 (td, $J=7.7\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.37-8.46 (m, 1H), 8.89 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 9.07 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 9.53 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。



[1702] 使用TFA (4.34mL, 56.3mmol) 在室温下反应12h将N-(叔丁基)-5-(4-((2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.300g, 0.552mmol)转化成5-(4-((2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺。在减压下去除挥发性组份。用10%NaHCO₃溶液碱化残余物并用EtOAc (2×50mL) 萃取。通过Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。通过手性制备型HPLC (条件B-92, 如在通用方法中所述) 纯化所得残余物, 得到5-(4-((2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (对映异构体-1, 50.0mg, 18.6%) 和5-(4-((2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (对映异构体-2, 45.0mg, 16.7%)。

[1703] 对映异构体-1: LCMS条件B-13: 保留时间1.92min, $[M+1] = 488.0$ 。HPLC条件B-104: 保留时间7.24min, 纯度100.0%

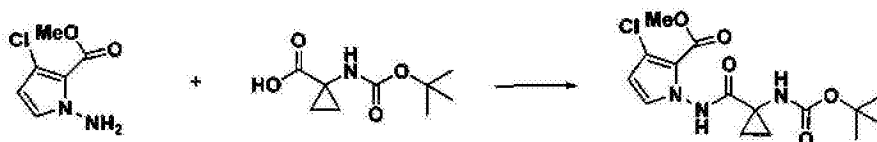
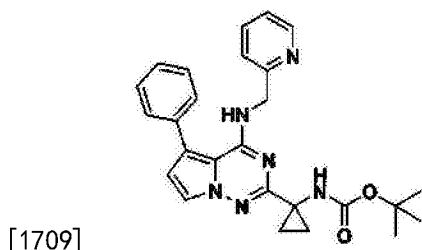
[1704] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.75-3.91 (m, 2H), 4.98 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.56 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.39 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 4H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.74-7.81 (m, 3H), 7.97 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.36-8.45 (m, 1H), 8.90 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 9.07 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 9.54 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

[1705] 对映异构体-2: LCMS条件B-13: 保留时间1.92min, $[M+1] 488.0$ 。HPLC条件B-104: 保留时间8.42min, 纯度97.85%

[1706] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.75-3.91 (m, 2H), 4.98 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.56 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.39 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 4H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.74-7.81 (m, 3H), 7.97 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.36-8.45 (m, 1H), 8.90 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 9.07 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 9.54 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

[1707] 实施例34

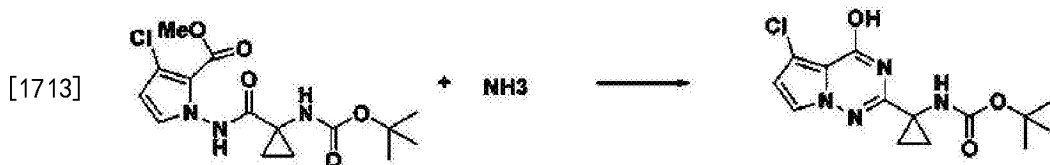
[1708] 1-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基氨基甲酸叔丁基酯



[1710] 在室温、搅拌下,向1-氨基-3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(1.50g,8.59mmol)的DCM(50mL)溶液中添加1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙烷甲酸(2.59g,12.9mmol)、HOBT(1.58g,10.3mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(2.47g,12.9mmol)和DIPEA(3.00mL,17.2mmol)。在室温下搅拌反应混合物12h,然后减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中并用水(2×30mL)洗涤。通过Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩。通过CombiFlash ISCO (REDISEP®, SiO₂, 12g, 50%EtOAc/石油醚)纯化所得残余物,得到白色固体状1-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙烷甲酰氨基)-3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(950mg,30.9%)。

[1711] LCMS条件B-16:保留时间0.87min, [M+1] = 358.1

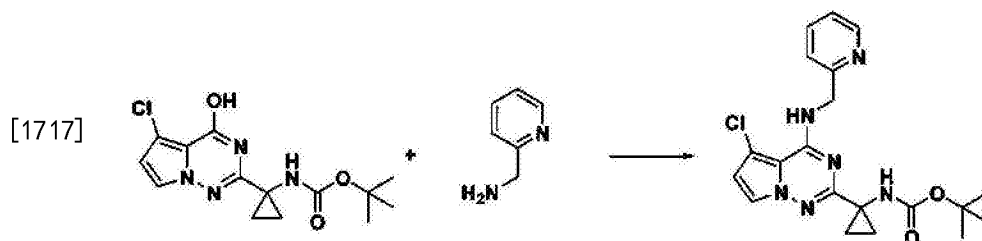
[1712] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 1.01-1.06 (m, 2H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 6.99 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 11.08 (s, 1H)。



[1714] 在搅拌下,用NH₃气吹扫1-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙烷甲酰氨基)-3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(500mg,1.40mmol)的水(12mL)溶液5分钟。在110℃下将密封压力管加热12h。将反应混合物溶解于EtOAc(100mL)中并用水(50mL)洗涤。分离出有机层,通过Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。使用CombiFlash ISCO (REDISEP®, SiO₂, 12g, 50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到灰白色固体状(1-(5-氯-4-羟基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁基酯(210mg,46.3%)。

[1715] LCMS条件B-16:保留时间0.91min, [M+1] = 325.1

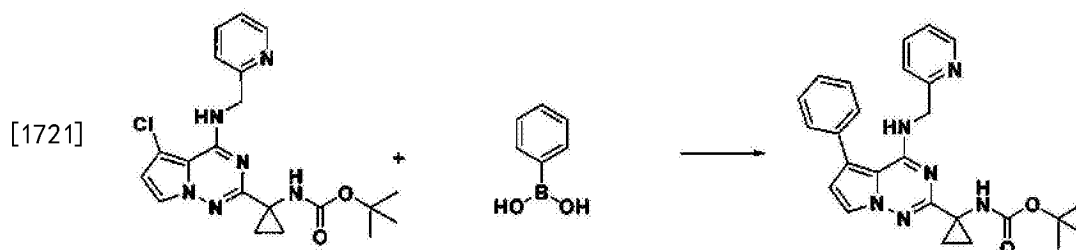
[1716] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 1.06-1.10 (m, 2H), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 6.57 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 11.32 (br s, 1H)。



[1718] 在搅拌下,向(1-(5-氯-4-羟基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.54mmol)的乙腈(50mL)溶液中添加BOP(1.02g,2.31mmol)、DBU(0.464mL,3.08mmol)并在室温下搅拌反应混合物1h。将吡啶-2-基甲胺(166mg,1.54mmol)添加至反应混合物中并搅拌12h。在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中并使用水(2×30mL)洗涤。分离出有机层,通过Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过CombiFlash ISC0 (REDISEP®,SiO₂,12g,10%MeOH/CHCl₃)纯化所得残余物,得到淡黄色固体状(1-(5-氯-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(320mg,50.1%)。

[1719] LCMS条件B-16:保留时间1.06min, [M+1] = 415.2

[1720] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 0.89-0.92 (m, 2H), 1.15-1.17 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 4.75 (d, J=5.7Hz, 2H), 6.69 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.53 (d, J=5.2Hz, 1H)。



[1722] 在搅拌下,向(1-(5-氯-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.482mmol)的二噁烷(6mL)和水(2mL)溶液中添加2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(68.9mg,0.145mmol)、苯基硼酸(70.5mg,0.578mmol)、K₂CO₃(200mg,1.45mmol)并用N₂气吹扫反应混合物5分钟。添加Pd(OAc)₂(10.8mg,0.0480mmol)并在95℃下搅拌所得混合物12h。将反应混合物冷却至环境温度,通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(2×25mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。使用CombiFlash ISC0 (REDISEP®,SiO₂,12g,50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到白色固体状1-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(165mg,75.0%)。

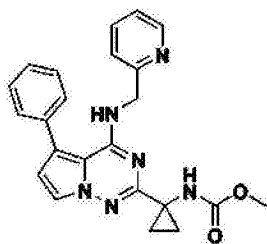
[1723] LCMS条件B-34:保留时间2.54min, [M+1] = 457.0

[1724] HPLC条件B-31:保留时间8.72min,纯度97.86%

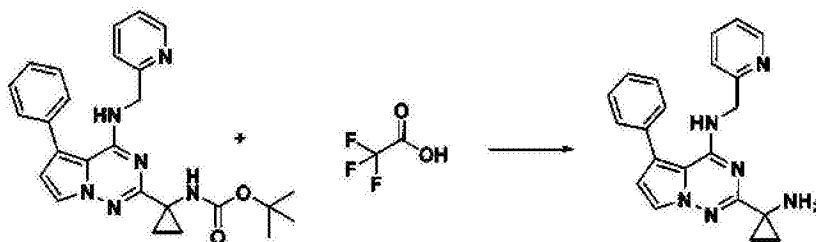
[1725] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.95-1.02 (m, 2H), 1.29-1.35 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 4.67 (d, J=4.8Hz, 2H), 6.67 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.97 (t, J=4.9Hz, 1H), 7.26 (dd, J=6.7Hz, J=5.0Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 4H), 7.61 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H), 8.35-8.41 (m, 1H)。

[1726] 实施例35

[1727] 1-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基氨基甲酸甲酯



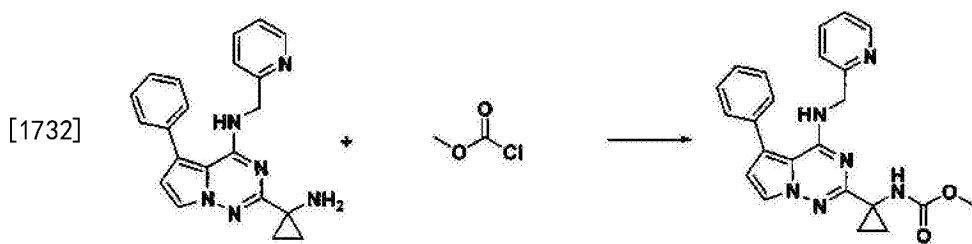
[1728]



[1729] 在搅拌下,向1-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基氨基甲酸叔丁基酯(200mg,0.438mmol)的DCM(15mL)溶液中添加TFA(0.169mL,2.19mmol)并在室温下搅拌反应混合物5h,然后在减压下浓缩。将残余物溶解于溶剂(100mL)中并用10%NaHCO₃溶液(2×30mL)洗涤。通过Na₂SO₄干燥合并的有机部分,并在减压下浓缩。使用CombiFlash ISCO (REDISEP®, SiO₂, 12g, 50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到棕色固体状2-(1-氨基环丙基)-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(120mg,77.0%)。

[1730] LCMS条件B-41:保留时间0.62min, [M+1] = 357.1

[1731] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 0.80-0.87 (m, 2H), 1.13-1.18 (m, 2H), 4.68 (d, J=4.8Hz, 2H), 6.68 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.68-7.80 (m, 2H), 8.34-8.40 (m, 1H)。



[1733] 在搅拌下,向2-(1-氨基环丙基)-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(60.0mg,0.168mmol)的DCM(10mL)溶液中添加吡啶(0.0270mL,0.337mmol),之后添加氯甲酸甲酯(0.0140mL,0.185mmol)并在室温下搅拌反应混合物2h,然后在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中并用水(2×30mL)洗涤。分离出有机层,通过Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-93,如在通用方法中所述)纯化残余物,得到白色固体状1-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基氨基甲酸甲酯(21.0mg,30.1%)。

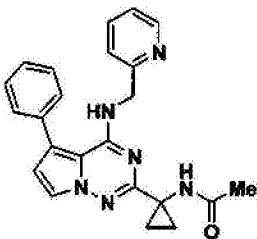
[1734] LCMS条件B-34:保留时间2.29min, [M+1] = 415.0

[1735] HPLC条件B-31:保留时间7.09min,纯度99.15%

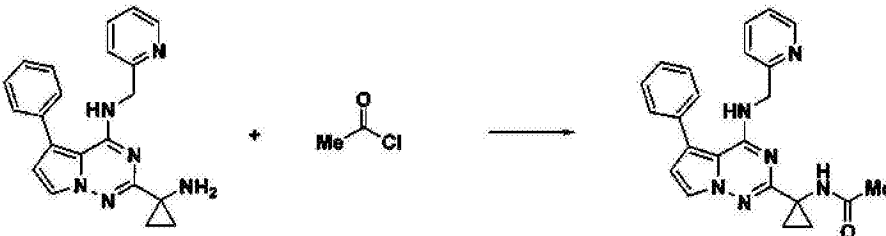
[1736] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.99-1.06 (m, 2H), 1.34-1.41 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 4.67 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.68 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.27 (ddd, $J=7.5\text{Hz}$, $J=4.9\text{Hz}$, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.70 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 8.36-8.41 (m, 1H)。

[1737] 实施例36

[1738] N-(1-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基)乙酰胺



[1739]



[1740] 在搅拌下,向2-(1-氨基环丙基)-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(60.0mg, 0.168mmol)的DCM(15mL)溶液中添加吡啶(0.0200mL, 0.253mmol),之后添加乙酰氯(0.0140mL, 0.202mmol)并在室温下搅拌反应混合物2h,然后在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中并用水(2×30mL)洗涤。通过 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-111,如在通用方法中所述)纯化残余物,得到白色固体状N-(1-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基)乙酰胺(25.0mg, 37.3%)。

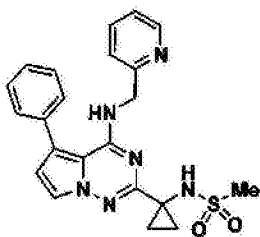
[1741] LCMS条件B-34:保留时间2.14min, $[\text{M}+1]=399.0$

[1742] HPLC条件B-31:保留时间6.09min,纯度99.83%

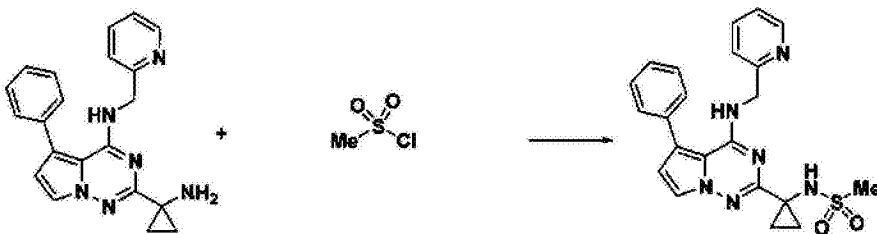
[1743] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.93-1.01 (m, 2H), 1.35-1.41 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 4.68 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.68 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.99 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=6.5\text{Hz}$, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.67 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.76 (td, $J=7.7\text{Hz}$, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H), 8.44 (s, 1H)。

[1744] 实施例37

[1745] N-(1-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基)甲烷磺酰胺



[1746]



[1747] 在搅拌下,向2-(1-氨基环丙基)-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(60.0mg,0.168mmol)的DCM(15mL)溶液中添加吡啶(0.0200mL,0.253mmol),之后添加甲烷磺酰氯(0.0200mL,0.253mmol)并在室温下搅拌反应2h,然后在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中并用水(2×30mL)洗涤。分离出有机层,通过Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-94,如在通用方法中所述)纯化残余物,得到白色固体状N-(1-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙基)甲烷磺酰胺(26.0mg,35.5%)。

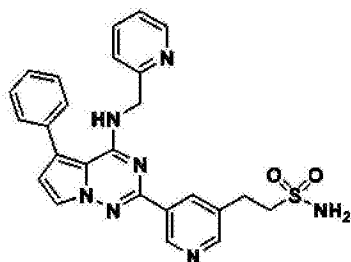
[1748] LCMS条件B-34:保留时间2.32min, [M+1] = 435.0

[1749] HPLC条件B-31:保留时间7.72min,纯度99.61%

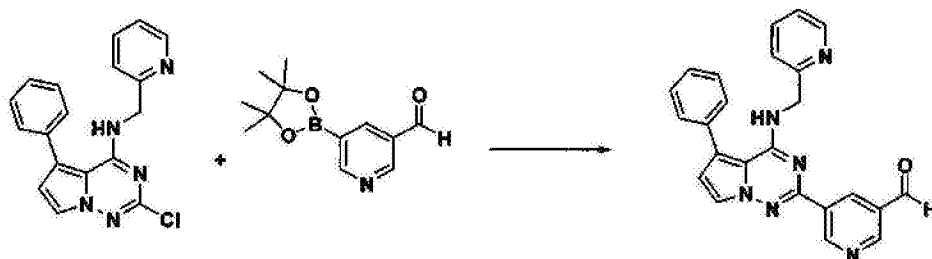
[1750] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.25-1.31 (m, 2H), 1.36-1.42 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 4.71 (d, J=4.8Hz, 2H), 6.71 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.07 (t, J=4.8Hz, 1H), 7.27 (ddd, J=6.8Hz, J=5.5Hz, J=1.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 4H), 7.72-7.77 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H)。

[1751] 实施例38

[1752] 2-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙烷磺酰胺



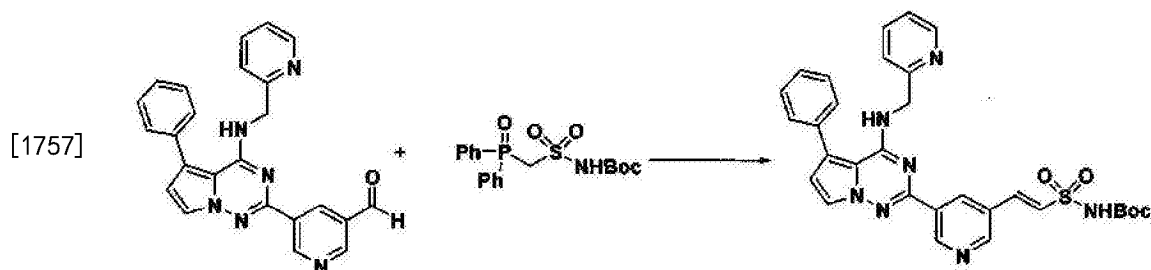
[1753]



[1754] 在搅拌下,向N-苄基-2-氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(100mg, 0.299mmol)的二噁烷/水(10/2mL)溶液中添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-甲醛(69.6mg, 0.299mmol)、K₂CO₃(124mg, 0.896mmol)并用N₂吹扫反应混合物5min。将PdCl₂(dppf)(219mg, 0.299mmol)添加至反应混合物中并在95℃下加热12h。将反应混合物冷却至环境温度,通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(2×25mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。使用CombiFlash ISCO (REDISEP®, SiO₂, 12g, 50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到棕色固体状5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲醛(71.0mg, 58.7%)。

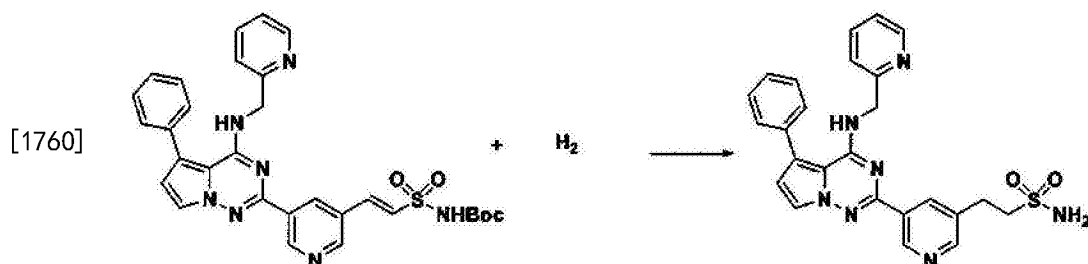
[1755] LCMS条件B-41:保留时间0.79min, [M+1] = 407.1

[1756] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm: 4.94 (d, J=4.6Hz, 2H), 6.84 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.42 (t, J=4.5Hz, 1H), 7.45-7.63 (m, 6H), 7.79 (td, J=7.7Hz, J=1.8Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.38 (td, J=2.4Hz, J=0.9Hz, 1H), 8.93 (t, J=2.1Hz, 1H), 9.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.64 (d, J=2.2Hz, 1H), 10.23 (s, 1H)。



[1758] 在搅拌下,向5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲醛(100mg, 0.247mmol)的DMF(3mL)溶液中添加NaH(11.8mg, 0.493mmol),之后添加((二苯基磷酰基)甲基)磺酰基氨基甲酸叔丁基酯(98.0mg, 0.247mmol)并在室温下搅拌反应混合物12h,然后在减压下浓缩。使用CombiFlash ISCO (REDISEP®, SiO₂, 12g, 50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到灰白色固体状(E)-N-(叔丁基)-2-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙烯磺酰胺(55.0mg, 38.3%)。

[1759] LCMS条件B-41:保留时间0.85min, [M+1] = 584.2



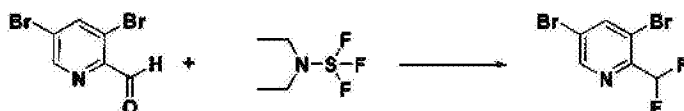
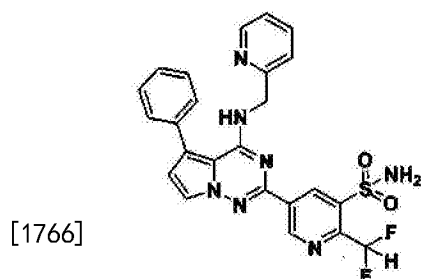
[1761] 在搅拌下,向(E)-(2-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙烯基)磺酰基氨基甲酸叔丁基酯(100mg,0.171mmol)的EtOAc(20mL)溶液中添加10%Pd/C(36.5mg,0.343mmol)并在室温下使用气囊在H₂气氛下搅拌反应混合物12h。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用TFA(1mL)处理滤液,然后在室温下搅拌4h。在减压下去除挥发性组份,将所得残余物溶解于DCM(100mL)中并用10%NaHCO₃(50mL)洗涤。分离出有机层,通过Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-95,如在通用方法中所述)纯化残余物,得到2-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙烷磺酰胺(15.0mg,18.0%)。

[1762] LCMS条件B-83:保留时间0.995min, [M+1] = 486.0,纯度:96.17%

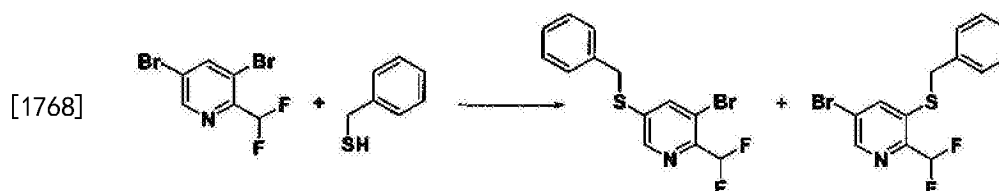
[1763] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 3.24-3.30(m,2H),3.42-3.52(m,2H),4.90-4.93(m,2H),6.77(d,J=2.7Hz,1H),7.30(dd,J=7.0Hz,J=5.3Hz,1H),7.43-7.48(m,2H),7.49-7.56(m,2H),7.58-7.63(m,2H),7.76(d,J=2.7Hz,1H),7.80(td,J=7.7Hz,J=1.8Hz,1H),8.46(d,J=4.2Hz,1H),8.50-8.56(m,2H),9.25(d,J=2.0Hz,1H)。

[1764] 实施例39

[1765] 2-(二氟甲基)-5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺



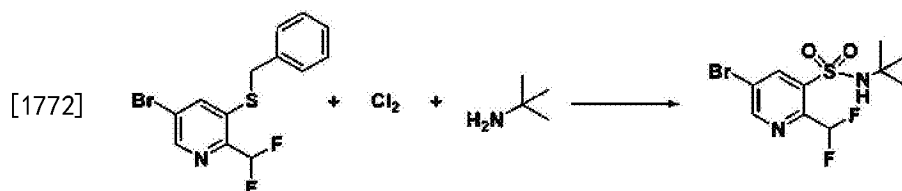
[1767] 在0℃下,向3,5-二溴吡啶-2-甲醛(3.00g,11.3mmol)的DCM(60mL)溶液中添加DAST(2.99mL,22.6mmol)。搅拌反应混合物1h,然后通过添加NaHCO₃(100mL)缓慢终止反应并用EtOAc(200mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤有机层,通过Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过CombiFlash Isco (REDISEP®,SiO₂,40g,0-15%EtOAc/石油醚)纯化残余物,获得淡黄色液体的3,5-二溴-2-(二氟甲基)吡啶(3.00g,92.0%)。LCMS条件B-78:保留时间2.11min, [M+2] = 288.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:7.15(t,J=52.8Hz,1H),8.68(dd,J=0.8Hz,2.0Hz,1H),8.85(d,J=2.0Hz,1H)。



[1769] 在0℃下,向3,5-二溴-2-(二氟甲基)吡啶(3.00g,10.5mmol)的DMF(100mL)溶液中添加K₂CO₃(1.45g,10.5mmol)。通过加料漏斗以0.5小时的时间添加存在于DMF(50mL)中的苯基甲硫醇(1.30g,10.5mmol),并在环境温度下搅拌反应混合物14h。将反应混合物溶解于EtOAc(300mL)中并用冰冷水(2×150mL)洗涤。分离有机相,通过Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过CombiFlash Isco (REDISEP®, SiO₂, 12g, 0-13% EtOAc/石油醚)纯化残余物,获得两种位置异构体的混合物。通过制备型HPLC(条件B-16,如通用方法中所述)分离两种位置异构体,获得无色液体的5-(苄硫基)-3-溴-2-(二氟甲基)吡啶(0.700g,20.3%)和淡黄色液体的3-(苄硫基)-5-溴-2-(二氟甲基)吡啶(0.900g,26.1%)。

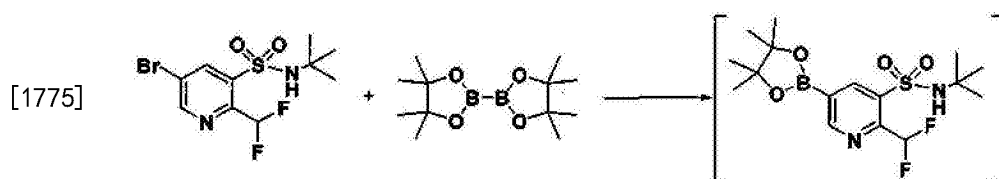
[1770] 5-(苄硫基)-3-溴-2-(二氟甲基)吡啶:LCMS条件B-78:保留时间2.34min, [M+2] = 330.0。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm:4.19(s, 2H), 6.83(t, J=54.0Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 5H), 7.76(dd, J=1.2Hz, J=2.0Hz, 1H), 8.45(d, J=2.0Hz, 1H);

[1771] 3-(苄硫基)-5-溴-2-(二氟甲基)吡啶:LCMS条件B-78:保留时间2.33min, [M+2] = 330.0。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm:4.10(s, 2H), 6.87(t, J=54.0Hz, 1H), 7.21-7.23(m, 2H), 7.28-7.33(m, 3H), 7.74(dd, J=1.2Hz, J=2.0Hz, 1H), 8.56(d, J=2.0Hz, 1H)。

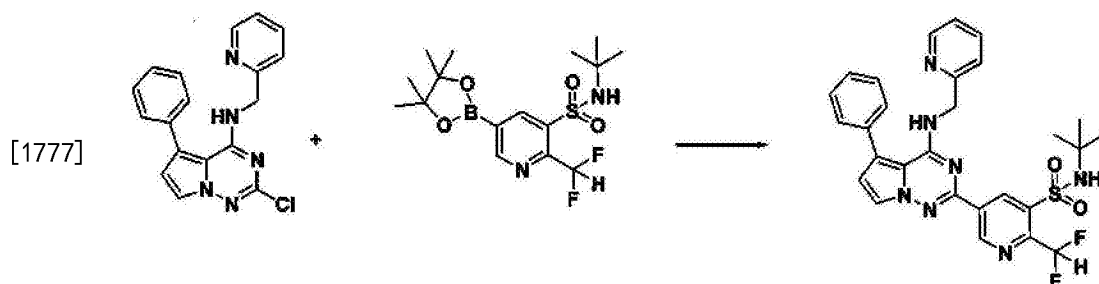


[1773] 将3-(苄硫基)-5-溴-2-(二氟甲基)吡啶(0.900g,2.73mmol)溶解于CCl₄(75mL)和水(15mL)中,并将所得二相溶液冷却至0-5℃。使Cl₂气体缓慢吹扫经过反应混合物5分钟并在室温下搅拌30分钟。用水(10mL)稀释反应混合物并用CCl₄(100mL)萃取。分离出有机层,通过Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。在0-5℃下将所得残余物溶解无水THF(5mL)中并缓慢添加至2-甲基丙-2-胺(5.00mL,2.73mmol)中。将反应混合物在60℃密封管中加热6h,冷却至环境温度并用EtOAc(300mL)稀释。将溶液转移至分液漏斗中并用水(50mL)洗涤,之后用盐水溶液(25mL)洗涤。通过Na₂SO₄干燥有机层,过滤并在减压下浓缩。通过CombiFlash Isco (REDISEP®, SiO₂, 40g, 0-15% EtOAc/石油醚)纯化所得残余物,获得棕色液体状5-溴-N-(叔丁基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-磺酰胺(0.80g,85%)。

[1774] LCMS条件B-81:保留时间2.19min, [M+2] = 345.0。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm:1.15(s, 9H), 7.59(t, J=52.8Hz, 1H), 8.25(br s, 1H), 8.54(dd, J=0.8Hz, J=2.0Hz, 1H), 9.12(d, J=2.0Hz, 1H)。



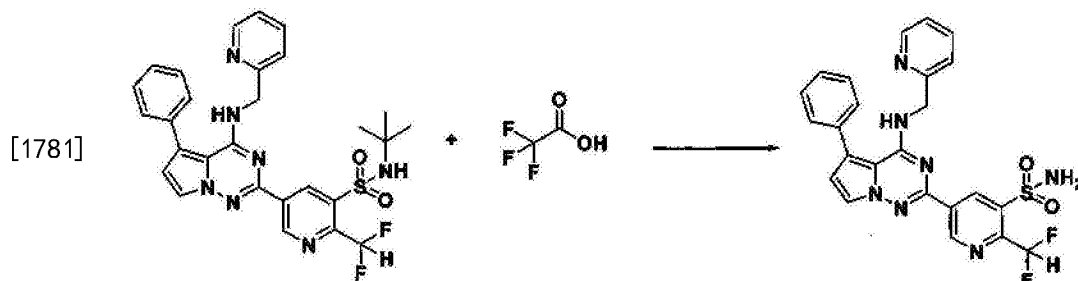
[1776] 在环境温度下,向5-溴-N-(叔丁基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-磺酰胺(0.750g, 2.19mmol)和双(频哪醇合)二硼(0.832g, 3.28mmol)的1,4-二噁烷(2mL)溶液中添加KOAc(0.643g, 6.56mmol)。用氮气吹扫反应混合物10min。添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.178g, 0.219mmol)并进一步持续氮气吹扫10min。在微波辐照下在100℃下搅拌所得混合物1h。将反应混合物冷却至环境温度,通过硅藻土过滤并用EtOAc(2×50mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,获得N-(叔丁基)-2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.810g)。残余物未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS条件B-81:保留时间1.68min, [M+1] = 309.0。



[1778] 向2-氯-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.500g, 1.49mmol)和N-(叔丁基)-2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.697g, 1.79mmol)的1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)溶液中添加K₂CO₃(0.412g, 2.98mmol)。用氮气吹扫反应混合物10min。然后添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.122g, 0.149mmol)并在微波中在100℃下加热1h。将反应混合物冷却至环境温度。通过硅藻土床过滤反应混合物并用EtOAc(2×50mL)洗涤该床。用水(50mL)稀释滤液并用EtOAc(100mL)萃取。通过无水Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物,过滤并在减压下浓缩。通过CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 40g, 40% EtOAc/己烷)纯化所得残余物,获得淡黄色固体状N-(叔丁基)-2-(二氟甲基)-5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.600g, 71.5%产率)。

[1779] LCMS条件B-83:保留时间1.84min, [M+1] = 564.0

[1780] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ_{ppm} 1.26 (s, 9H), 4.94 (s, 2H), 6.81 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.59-7.63 (m, 4H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.43 (d, J = 4.4Hz, 1H), 9.19 (dd, J = 2.0Hz, J = 1.2Hz, 1H), 9.64 (d, J = 2.0Hz, 1H)。



[1782] 将N-(叔丁基)-2-(二氟甲基)-5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.520g, 0.923mmol)溶解于CH₂Cl₂(4mL)中。然后添加TFA(1.00mL, 13.0mmol)并在室温下搅拌16h。在减压下去除挥发性组份并用10% NaHCO₃(25mL)稀释所得残余物。用EtOAc(2×25mL)萃取反应混合物。通过无水Na₂SO₄干燥合并的有

机萃取物,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-96,如在通用方法中所述)纯化所得残余物,得到淡黄色固体状2-(二氟甲基)-5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.140g,29.9%)。

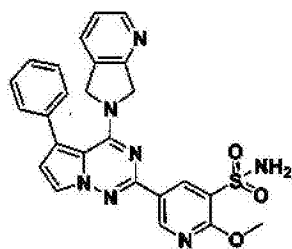
[1783] LCMS条件B-78:保留时间2.29min, $[M+1] = 508.2$

[1784] HPLC条件B-31:保留时间8.65min,纯度98.6%

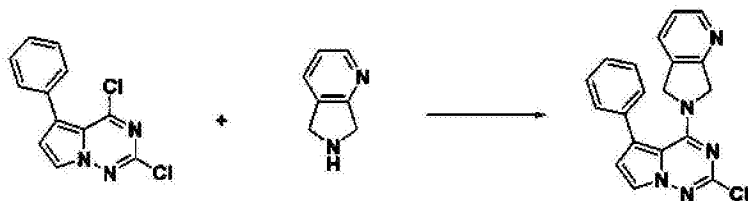
[1785] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 4.95 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.62 (m, 9H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.99 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.38-8.40 (m, 1H), 9.09 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 9.67 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

[1786] 实施例40

[1787] 2-甲氧基-5-(5-苯基-4-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺



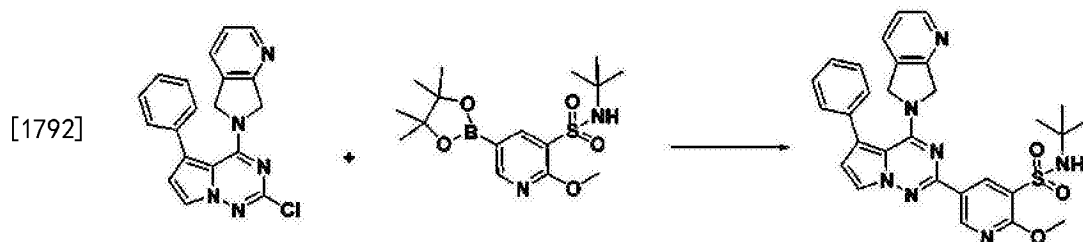
[1788]



[1789] 将2,4-二氯-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(50.0mg,0.189mmol)溶解于THF(3mL)中,然后添加DIPEA(0.0990mL,0.568mmol),之后添加6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶(0.0270g,0.227mmol)。在室温下搅拌反应混合物12h。在减压下浓缩反应混合物并将水(5mL)添加至所得残余物中。用EtOAc($2 \times 25\text{mL}$)萃取水溶液。分离出有机层,通过无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过CombiFlash (REDISEP[®],硅胶,12g,30%EA/石油醚)纯化残余物,得到褐色固体状2-氯-5-苯基-4-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(29.0mg,44.0%)。

[1790] LCMS条件B-79:保留时间1.70min, $[M+1] = 348.0$

[1791] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 4.38 (br s, 2H), 4.84 (br s, 2H), 6.80 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J=7.7\text{Hz}$, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.54 (m, 5H), 7.64 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H)。



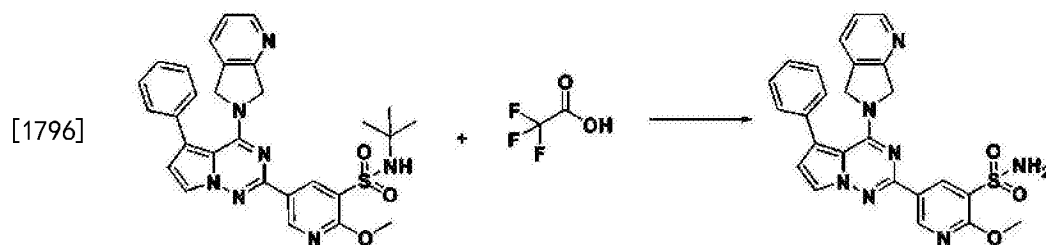
[1792]

[1793] 向2-氯-5-苯基-4-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三

嗪 (30.0mg, 0.0860mmol) 和 N-(叔丁基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (48.0mg, 0.129mmol) 的 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.5mL) 溶液中添加 K_2CO_3 (24.0mg, 0.173mmol)。用氮气吹扫反应混合物 10min。添加 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (7.04mg, 8.63 μ mol) 并在 100℃ 下加热反应混合物 12h。将反应混合物冷却至环境温度, 然后通过硅藻土床过滤并用 EtOAc (2 $\times$ 20mL) 洗涤该床。用水 (20mL) 稀释滤液并用 EtOAc (3 $\times$ 15mL) 萃取。通过无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机萃取物, 过滤并在减压下浓缩。通过制备型 HPLC (条件 B-97, 如在通用方法中所述) 纯化所得残余物, 获得淡黄色固体状 N-(叔丁基)-2-甲氧基-5-(5-苯基-4-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (17.0mg, 35.5%)。

[1794] LCMS 条件 B-83: 保留时间 1.91min, $[M+1] = 556.0$

[1795] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 3.74 (br s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 6.83 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.25 (dd, $J=7.7$ Hz, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 5H), 7.51 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)。



[1797] 将 N-(叔丁基)-2-甲氧基-5-(5-苯基-4-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.180g, 0.324mmol) 溶解于 TFA (2.00mL, 26.0mmol) 中并在 70℃ 下加热 2h。在减压下去除挥发性组份并用饱和 $NaHCO_3$ (30mL) 稀释所得残余物。用 EtOAc (3 $\times$ 50mL) 萃取反应混合物。通过无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机萃取物, 过滤并在减压下浓缩。通过制备型 HPLC (条件 B-98, 如在通用方法中所述) 纯化所得残余物, 得到灰白色固体状 2-甲氧基-5-(5-苯基-4-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (32.0mg, 19.8%)。

[1798] LCMS 条件 B-22: 保留时间 1.93min, $[M+1] = 500.2$

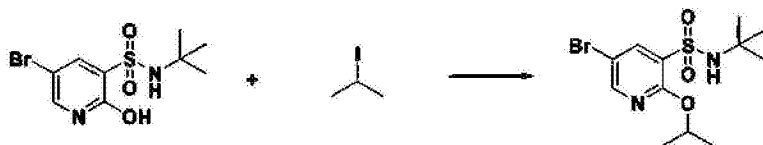
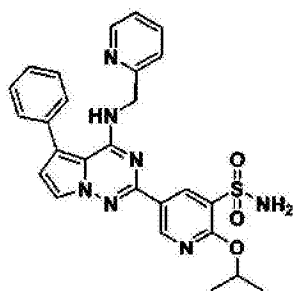
[1799] HPLC 条件 B-31: 保留时间 9.01min, 纯度 97.4%

[1800] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.74 (s, 3H), 4.57 (br s, 2H), 4.89 (br s, 2H), 6.83 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.09 (br s, 2H), 7.26 (dd, $J=7.8$ Hz, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 4H), 7.61 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)。

[1801] 实施例 41

[1802] 2-异丙氧基-5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺

[1803]

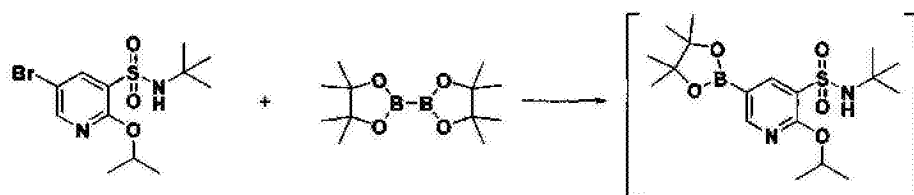


[1804] 在室温下,向5-溴-N-(叔丁基)-2-羟基吡啶-3-磺酰胺(1.50g,4.85mmol)的DMF(40mL)溶液中添加2-碘丙烷(0.825g,4.85mmol),之后添加 K_2CO_3 (1.34g,9.70mmol)。加热反应混合物至 $100^\circ C$ 并保持14h。将反应混合物冷却并在减压下去除挥发性组份。用冷水(150mL)稀释残余物并用乙酸乙酯($2 \times 100mL$)萃取。通过硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在减压下蒸发并通过CombiFlash (REDISEP[®], 硅胶, 24g, 50% EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到白色固体状5-溴-N-(叔丁基)-2-异丙氧基吡啶-3-磺酰胺(0.660g, 37.7%)。

[1805] LCMS条件B-22:保留时间1.92min, $[M+1] = 351.0$

[1806] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (s, 9H), 1.35 (d, $J=6.8Hz$, 6H), 5.06 (dt, $J=13.6Hz$, $J=6.8Hz$, 1H), 6.96 (s, 1H), 8.00 (d, $J=2.6Hz$, 1H), 8.36 (d, $J=2.6Hz$, 1H)。

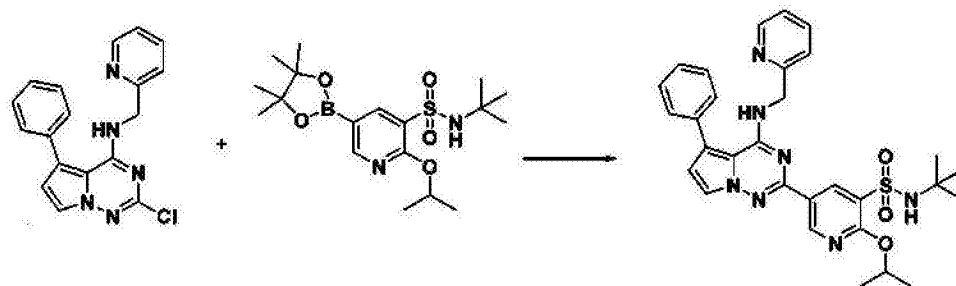
[1807]



[1808] 用氮气吹扫5-溴-N-(叔丁基)-2-异丙氧基吡啶-3-磺酰胺(0.400g, 1.14mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.434g, 1.71mmol)和KOAc(0.335g, 3.42mmol)的1,4-二噁烷(15mL)溶液30min。添加 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (46.0mg, 0.0570mmol)并在密封管中在 $100^\circ C$ 下加热反应混合物12h。通过硅藻土过滤冷却的反应混合物并用乙酸乙酯(20mL)洗涤。在减压下将滤液蒸发成呈黑色固体状残余物(0.350g),该残余物未纯化即用于下一步骤。

[1809] LCMS条件B-84:保留时间2.14min, $[M+1] = 399.6$

[1810]

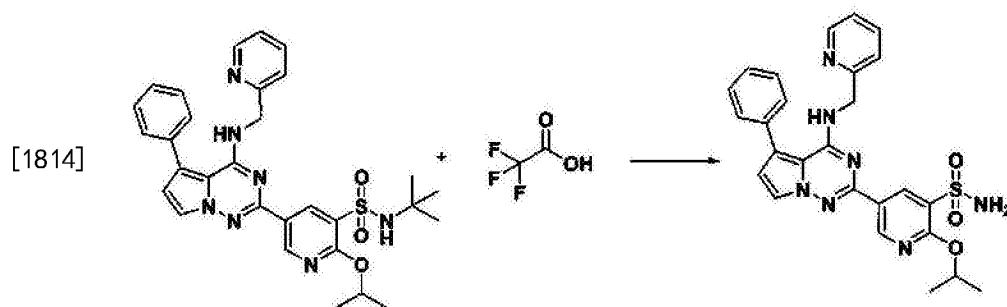


[1811] 用氮气吹扫2-氯-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪4.胺(50.0mg, 0.149mmol)、N-(叔丁基)-2-异丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环

戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (89.0mg, 0.223mmol)、K₂CO₃ (62.0mg, 0.447mmol) 的1,4-二噁烷 (20mL) 和水 (6mL) 溶液10min。添加PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (6.08mg, 7.45μmol) 并用氮气再吹扫反应混合物5min, 然后加热至100℃并保持12h。通过硅藻土过滤冷却的反应混合物并用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤。用盐水溶液 (10mL) 洗涤滤液。通过硫酸钠干燥有机层, 过滤并在减压下蒸发, 得到残余物, 通过制备型HPLC (条件B-91, 如在通用方法中所述) 纯化该残余物, 得到淡黄色固体状N-(叔丁基)-2-异丙氧基-5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (13.0mg, 15.1%)。

[1812] LCMS条件B-79: 保留时间2.39min, [M+1] = 572.2

[1813] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.15 (s, 9H), 1.41 (d, J=6.5Hz, 6H), 4.88 (d, J=5.0Hz, 2H), 5.13 (七重峰, J=6.7Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.28 (t, J=5.5Hz, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 4H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.92 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.66 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.5Hz, 1H)。



[1815] 在室温下搅拌存在于TFA (30mL) 中的N-(叔丁基)-2-异丙氧基-5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.175g, 0.306mmol) 12h。在减压下去除TFA并用10%NaHCO₃ (50mL) 稀释反应混合物。用EtOAc (3×30mL) 萃取反应混合物。通过无水Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物。过滤并在减压下浓缩, 得到残余物, 通过制备型HPLC (条件B-99, 如在通用方法中所述) 纯化该残余物, 得到白色固体状2-异丙氧基-5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (65.0mg, 40.8%)。

[1816] LCMS条件B-39: 保留时间2.32min, [M+1] = 516.2

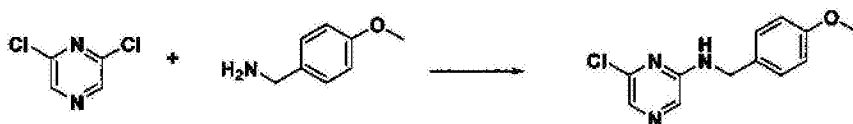
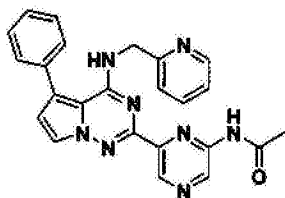
[1817] HPLC条件B-5: 保留时间8.21min, 纯度99.29%

[1818] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.42 (d, J=7.1Hz, 6H), 4.88 (d, J=4.5Hz, 2H), 5.14 (七重峰, J=6.8Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 4H), 7.77 (td, J=7.7Hz, J=1.8Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.42 (dt, J=5.1Hz, J=1.2Hz, 1H), 8.65 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[1819] 实施例42

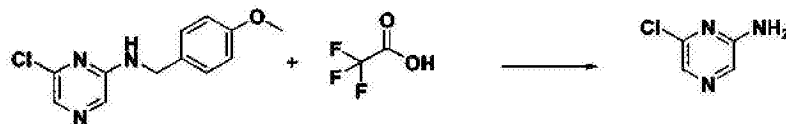
[1820] N-(6-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1821]



[1822] 在室温下向2,6-二氯吡嗪(4.00g, 26.8mmol)和4-甲氧基苄基胺(7.02mL, 53.7mmol)的DMF(30mL)溶液中添加 K_2CO_3 (7.42g, 53.7mmol)并搅拌反应混合物12h。用冷水(100mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。通过硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在减压下蒸发,得到残余物,通过CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 25%EtOAc/石油醚)纯化该残余物,得到6-氯-N-(4-甲氧基苄基)吡嗪-2-胺(5.00g, 74.6%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3.31 (s, 3H), 4.37 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.87–6.93 (m, 2H), 7.24–7.31 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.95 (t, $J=5.5$ Hz, 1H)。

[1823]

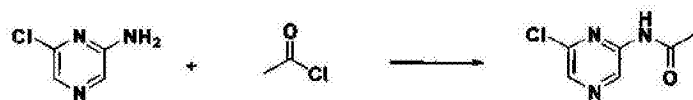


[1824] 将6-氯-N-(4-甲氧基苄基)吡嗪-2-胺(5.00g, 20.0mmol)溶解于TFA(25mL)中并在60℃下加热反应混合物2h。在减压下去除TFA并用10%碳酸氢钠溶液(100mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。通过硫酸钠干燥合并的有机萃取物,过滤并在减压下蒸发,得到残余物,通过CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 35%EtOAc/石油醚)纯化该残余物,得到6-氯吡嗪-2-胺(2.00g, 77.0%)。

[1825] LCMS条件B-39:保留时间0.230min, $[M+1] = 130.2$

[1826] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 6.91 (br s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.81 (s, 1H)。

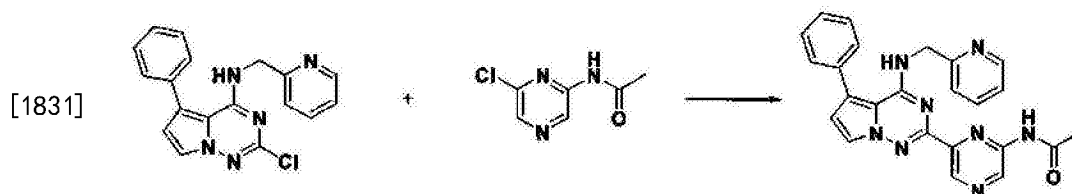
[1827]



[1828] 在室温下,向6-氯吡嗪-2-胺(1.00g, 7.72mmol)的DCM(20mL)溶液中添加乙酰氯(0.659mL, 9.26mmol)并搅拌反应混合物1h。用水(100mL)稀释反应混合物并用DCM(2×100 mL)萃取。通过硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在减压下蒸发,得到残余物,通过CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 12g, 25%EtOAc/石油醚)纯化该残余物,得到N-(6-氯吡嗪-2-基)乙酰胺(0.700g, 52.9%)。

[1829] LCMS条件B-39:保留时间1.67min, $[M+1] = 170.0$

[1830] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.14 (s, 3H), 8.47 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 11.09 (brs, 1H)。



[1832] 用氩气吹扫N-(6-氯吡啶-2-基)乙酰胺(77.0mg, 0.447mmol)和六甲基二锡(0.124mL, 0.596mmol)的1,4-二噁烷(15mL)溶液30min。添加Pd(Ph₃P)₄(34.0mg, 0.0300mmol)并在100℃下加热反应混合物1h。然后将反应混合物冷却至室温,然后添加2-氯-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.100g, 0.298mmol),之后添加LiCl(13.0mg, 0.298mmol)。在100℃下加热反应混合物12h。通过硅藻土过滤冷却的反应混合物并用乙酸乙酯(10mL)洗涤。在减压下蒸发滤液,得到残余物,通过制备型TLC板(40%乙酸乙酯/石油醚)纯化该残余物,然后通过制备型HPLC(条件B-100,如在通用方法中所述)进一步纯化,得到N-(6-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(20.0mg, 15.4%)。

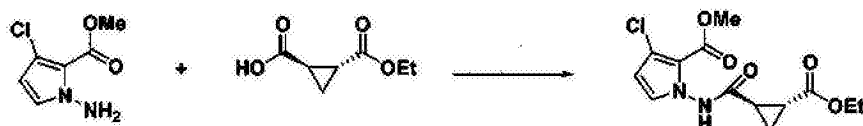
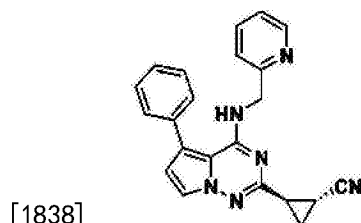
[1833] LCMS条件B-34:保留时间2.27min, [M+1] = 437.0

[1834] HPLC条件B-5:保留时间6.86min, 纯度97.45%

[1835] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 2.18 (s, 3H), 4.93 (d, J = 4.5Hz, 2H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.5Hz, J = 5.0Hz, J = 1.0Hz, 1H), 7.38 (t, J = 4.5Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.79 (td, J = 7.7Hz, J = 1.8Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.39 (td, J = 2.5Hz, J = 1.0Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 11.15 (s, 1H)。

[1836] 实施例43

[1837] (±)-2-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙烷甲腈

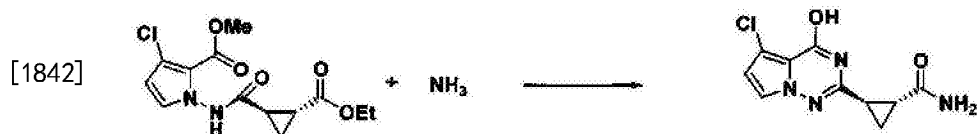


[1839] 向1-氨基-3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(2.00g, 11.5mmol)的DCM(40mL)溶液中添加存在于乙酸乙酯中的1-丙烷膦酸环酐(13.6mL, 22.9mmol)。将反应混合物冷却至0℃并添加DIPEA(6.00mL, 34.4mmol)并在0℃下搅拌5分钟。添加(±)-2-(乙氧基羰基)环丙烷甲酸(1.99g, 12.6mmol)并在室温下搅拌所得混合物12h。用DCM(100mL)稀释反应混合物并用水(50mL)洗涤。用DCM(2×50mL)萃取水层。通过硫酸钠干燥合并的有机萃取物,过滤并在减压下浓缩,得到残余物,该残余物未经进一步纯化即用于下一步骤。

[1840] LCMS条件B-40:保留时间0.83min, [M+1] = 315.1

[1841] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.22 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.32-1.39 (m, 2H), 1.95-

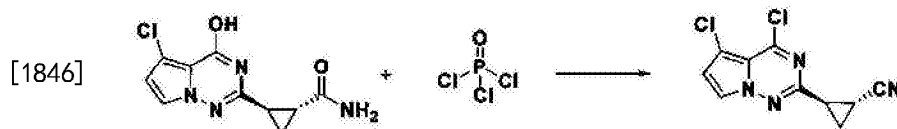
2.01 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.13 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.30 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 11.68 (s, 1H)。



[1843] 在 -40°C 下用氨气吹扫(±)-3-氯-1-(2-(乙氧基羰基)环丙烷甲酰氨基)-1H-吡咯-2-甲酸甲基酯(3.80g, 12.1mmol)的MeOH(100mL)溶液5min。在 120°C 下,在迷你型压力反应釜中将所得混合物加热12h。将反应混合物冷却至室温并在减压下去除挥发性组份。将冷的甲醇(25mL)添加至残余物中并将所得沉淀过滤并在高真空下干燥,得到灰白色固体状(±)-2-(5-氯-4-氧代-3,4-二氢吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙烷甲酰胺(1.13g, 25.8%)。

[1844] LCMS条件B-40:保留时间0.62min, $[M+1]=254.9$

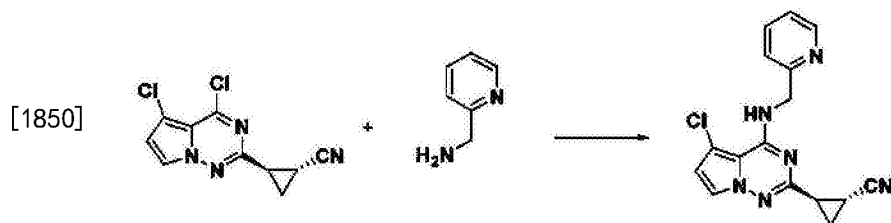
[1845] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26-1.37 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 6.56 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.75 (br s, 2H), 11.92 (br s, 1H)。



[1847] 向(±)-2-(5-氯-4-羟基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙烷甲酰胺(80.0mg, 0.317mmol)的甲苯(4mL)悬浮液中添加DIPEA(0.111mL, 0.633mmol),之后添加POCl₃(0.177mL, 1.90mmol)。在密封管中在 125°C 下加热反应混合物24小时。在减压下蒸发挥发性组份并将冷水(10mL)添加至所得残余物中。用10%碳酸氢钠碱化反应混合物并用EtOAc(2×50mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机萃取物,通过Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,获得残余物(60.0mg, 71.0%),该残余物未经纯化即用于下一步骤。

[1848] LCMS条件B-39:保留时间2.53min, $[M+1]=253.0$

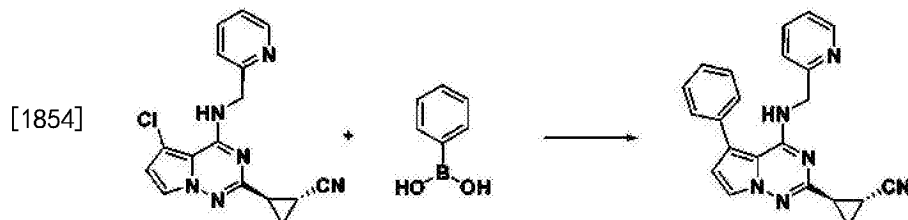
[1849] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.63-1.77 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 6.86 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)。



[1851] 向(±)-2-(4,5-二氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙烷甲腈(60.0mg, 0.237mmol)的THF(1mL)溶液中添加2-(氨基甲基)吡啶(0.0290mL, 0.284mmol),之后添加DIPEA(0.124mL, 0.711mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时。用水(10mL)终止反应并用EtOAc(2×25mL)萃取。用盐水(25mL)洗涤合并的有机萃取物,通过Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 4g, 10%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到灰白色固体状(±)-2-(5-氯-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙烷甲腈(50.0mg, 59.1%)。

[1852] LCMS条件B-41:保留时间0.67min, $[M+1] = 325.0$

[1853] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30-1.34 (m, 1H), 1.48-1.51 (m, 1H), 1.92-1.96 (m, 1H), 2.45-2.49 (m, 1H), 4.76 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.72 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (q, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.77 (q, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.53 (dd, $J=1.2\text{Hz}$, $J=3.2\text{Hz}$, 1H)。



[1855] 在搅拌下,向(±)-2-(5-氯-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙烷甲腈(50.0mg, 0.154mmol)和苯基硼酸(22.5mg, 0.185mmol)于1,4-二噁烷(3mL)与水(0.6mL)的混合物的溶液中添加2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(14.7mg, 0.0310mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.46mg, 0.0150mmol),之后添加 K_2CO_3 (63.8mg, 0.462mmol)。用 N_2 气吹扫所得悬浮液5分钟,然后在密封管中在 100°C 下加热12h。将反应混合物冷却至室温并添加水(10mL)。用EtOAc(2×25mL)萃取反应混合物并用盐水(10mL)洗涤合并的有机萃取物,通过 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-101,如在通用方法中所述)纯化残余物,得到白色固体状(±)-2-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙烷甲腈(25.0mg, 43.9%)。

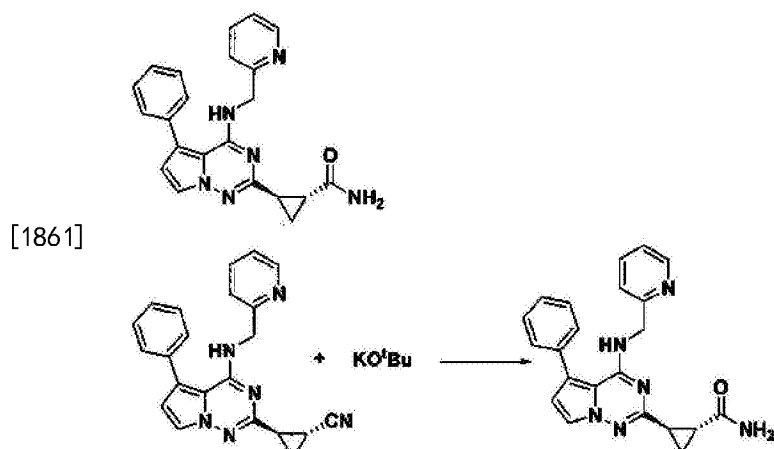
[1856] LCMS条件B-34:保留时间2.44min, $[M+1] = 367.0$

[1857] HPLC条件B-5:保留时间8.52min,纯度99.03%

[1858] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.53-1.59 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 4.69 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.71 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.53 (m, 5H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.35 (td, $J=1.2\text{Hz}$, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)。

[1859] 实施例44

[1860] (±)-2-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环丙烷甲酰胺



[1862] 向(±)-2-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-

基) 环丙烷甲腈 (550mg, 1.50mmol) 的叔丁醇 (30mL) 溶液中添加KOtBu (842mg, 7.51mmol)。在90℃下加热反应混合物至回流并保持12h。在减压下蒸发叔丁醇并将水 (25mL) 添加至反应混合物中。用柠檬酸水溶液酸化水层并用DCM (3×50mL) 萃取。用盐水 (25mL) 洗涤合并的有机萃取物, 通过硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型HPLC (条件B-108, 如在通用方法中所述) 纯化残余物, 获得(±)-2-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基) 氨基) 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 环丙烷甲酰胺 (130mg, 22.0%), 通过手性HPLC (条件B-109, 如在通用方法中所述) 将其拆分, 获得对映异构体-1 (42mg) 和对映异构体-2 (46mg)。

[1863] 对映异构体-1: LCMS条件B-78: 保留时间1.85min, $[M+1] = 385.0$ 。HPLC条件B-110: 保留时间4.05min, 纯度100.0%

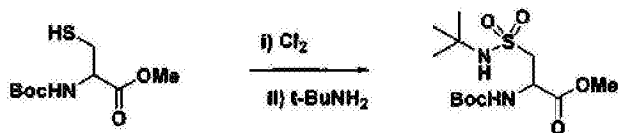
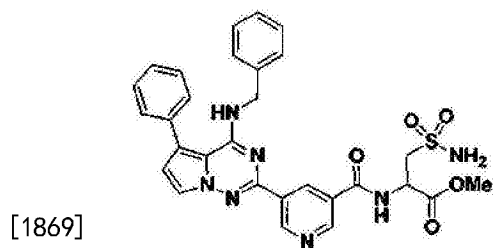
[1864] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23-1.25 (m, 1H), 1.29-1.34 (m, 1H), 2.11-2.18 (m, 2H), 4.64-4.78 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.94 (br s, 1H), 7.11 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dt, $J = 1.6\text{Hz}$, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.54 (m, 6H), 7.65 (br s, 1H), 7.69 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dt, $J = 1.6\text{Hz}$, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.77 (td, $J = 0.8\text{Hz}$, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H)。

[1865] 对映异构体-2: LCMS条件B-78: 保留时间1.85min, $[M+1] = 385.0$ 。HPLC条件B-110: 保留时间4.85min, 纯度98.90%

[1866] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23-1.25 (m, 1H), 1.29-1.34 (m, 1H), 2.11-2.18 (m, 2H), 4.64-4.78 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.94 (br s, 1H), 7.11 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dt, $J = 1.6\text{Hz}$, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.54 (m, 6H), 7.65 (br s, 1H), 7.69 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dt, $J = 1.6\text{Hz}$, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.77 (td, $J = 0.8\text{Hz}$, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H)。

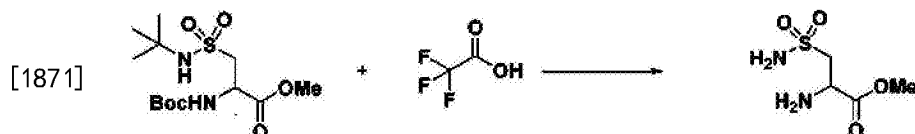
[1867] 实施例45

[1868] 2-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 烟酰胺基)-3-氨基磺酰基丙酸甲基酯



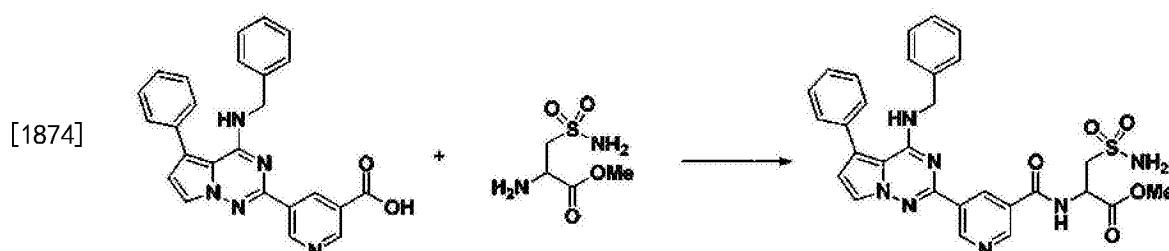
[1870] 将2-((叔丁氧基羰基) 氨基)-3-巯基丙酸甲基酯 (1.00g, 4.25mmol) 溶解于DCM (15mL) 中并冷却至0℃。用氯气吹扫 (1个气囊) 经过反应混合物并保持30分钟, 在室温下将反应混合物再搅拌30分钟。用水 (50mL) 稀释反应混合物并用DCM (2×100mL) 萃取。通过硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩, 获得残余物。将叔丁基胺 (2.25mL, 21.3mmol) 添加至THF (10mL) 中的残余物中并在室温下搅拌反应混合物12h。通过添加水 (50mL) 使反应混合物终止反应并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取溶液。通过硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。通过CombiFlash (REDISEP®, 硅胶, 24g, 30% EtOAc/石油醚) 纯化残余

物,得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(N-(叔丁基)氨磺酰基)丙酸甲基酯(0.300g, 20.9%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 1.19-1.29(m,9H),1.34-1.44(m,9H),3.36-3.47(m,2H),3.66(s,3H),4.44(d,J=3.8Hz,1H),6.99(s,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H)。



[1872] 将TFA(1mL,11.0mmol)添加至2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(N-(叔丁基)氨磺酰基)丙酸甲基酯(30.0mg,0.0890mmol)并在室温下搅拌反应混合物12h。在减压下去除TFA并用10%碳酸氢钠溶液(20mL)稀释反应混合物,然后用DCM(3×30mL)萃取。通过硫酸钠干燥合并的有机萃取物,过滤并在减压下蒸发,得到残余物(15.0mg),该残余物未经进一步纯化即原样用于下一步骤。

[1873] LCMS条件B-39:保留时间0.30min,[M+1]=182.2



[1875] 向5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酸(50.0mg, 0.119mmol)的DMF(1mL)溶液中添加DMAP(22.0mg,0.178mmol),之后添加HATU(68.0mg, 0.178mmol)并在室温下搅拌反应混合物10分钟。添加2-氨基-3-氨磺酰基丙酸甲基酯(10.8mg,0.0590mmol)并在室温下搅拌反应混合物14h。在减压下浓缩反应混合物,将水(10mL)添加至所得残余物中并用DCM(2×25mL)萃取溶液。通过硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(条件B-102,如在通用方法中所述)纯化残余物,获得2-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酰氨基)-3-氨磺酰基丙酸甲基酯(10.0mg,27.6%)。

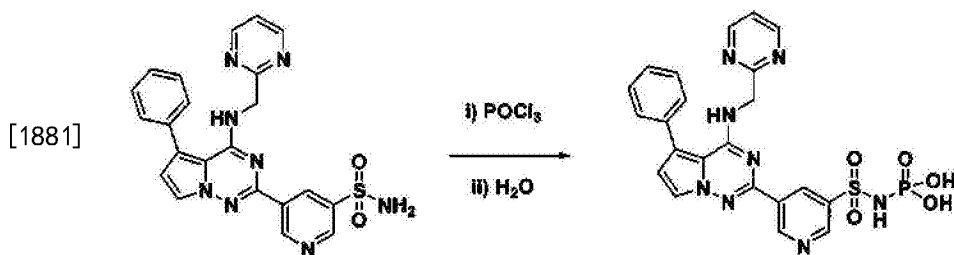
[1876] LCMS条件B-19:保留时间2.11min,[M+1]=586.1

[1877] HPLC条件B-30:保留时间11.20min,纯度98.0%

[1878] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 3.65(d,J=6.3Hz,2H),3.71(s,3H),4.84(d,J=5.8Hz,2H),4.93(d,J=7.1Hz,1H),6.72(t,J=5.6Hz,1H),6.83(d,J=2.8Hz,1H),7.08(br s,2H),7.21-7.29(m,1H),7.31-7.42(m,5H),7.44-7.52(m,2H),7.53-7.57(m,2H),7.93(d,J=2.8Hz,1H),8.95(t,J=2.1Hz,1H),9.09(d,J=2.1Hz,1H),9.44(d,J=7.8Hz,1H),9.50(d,J=2.1Hz,1H)。

[1879] 实施例46

[1880] ((5-(5-苯基-4-((嘧啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)磺酰基)氨基磷酸



[1882] 在0℃下,向5-(5-苯基-4-((嘧啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺(0.100g,0.218mmol)的DCM(15mL)溶液中添加DIPEA(0.0760mL,0.436mmol)并搅拌混合物10min。然后在0℃下添加POCl₃(0.0810mL,0.872mmol)并搅拌混合物2h。在减压下蒸发反应混合物,在0℃下将水(100mL)添加至该残余物中并搅拌8h,同时升温至室温。过滤所得沉淀并用丙酮(10mL)洗涤。通过制备型HPLC(条件B-112,如在通用方法中所述)纯化沉淀,得到白色固体状((5-(5-苯基-4-((嘧啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)磺酰基)氨基磷酸(45.0mg,36.8%)。

[1883] LCMS条件B-13:保留时间1.76min, [M+1] = 539.2

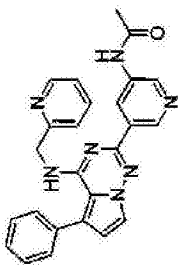
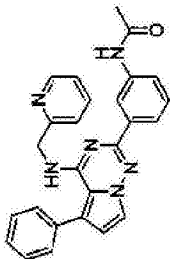
[1884] HPLC条件B-107:保留时间6.13,纯度96.31%

[1885] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 5.02 (d, J=4.5Hz, 2H) 6.81-6.88 (m, 1H) , 7.26 (t, J=4.5Hz, 1H) , 7.42 (t, J=4.8Hz, 1H) , 7.45-7.51 (m, 1H) , 7.53-7.61 (m, 2H) , 7.62-7.68 (m, 2H) , 7.95-8.00 (m, 1H) , 8.74 (d, J=5.1Hz, 2H) , 8.84-8.88 (m, 1H) , 9.08 (d, J=2.1Hz, 1H) , 9.33 (d, J=2.1Hz, 1H) 。

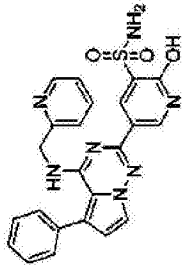
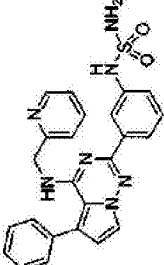
[1886] 实施例47-185

[1887] 实施例47-185是通过上文针对实施例1-46所述的步骤合成的。每一化合物的HPLC/MS数据是使用表中提及的方法收集,且通过MS(ES)以式m/z测定分子质量。实施例47-185的保留时间、MS和质子NMR数据列示于表中。

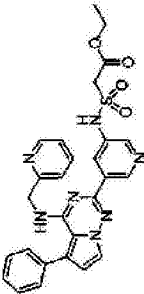
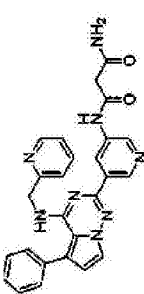
[1888]

实施例 编号	结构	名称	¹ H NMR	LC/MS 保留时间(min) 条件 [M+1]
47		N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.12 (s, 3 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.32-7.55 (m, 6 H), 7.58-7.81 (m, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.38-8.39 (m, 1 H), 8.81 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 10.29 (m, 1 H).	2.02 B-39 436.2
48		N-(3-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.07 (s, 3 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.21 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 5.2, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.38-7.60 (m, 7 H), 7.76-7.81 (m, 2 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.94-7.97 (m, 2 H), 8.12-8.23 (m, 2 H).	2.12 B-12 434.8

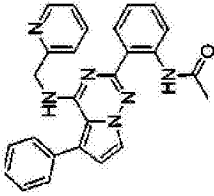
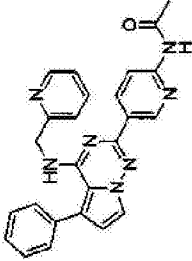
[1889]

49		2-羟基-5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 4.86 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.42-7.58 (m, 6H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 12.69 (s, 1H).	1.83 B-14 437.2
50		1-(3-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯基)磺酰基脲	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.91 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.12-7.61 (m, 11 H), 7.77-7.79 (m, 3 H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1 H), 8.38-8.40 (m, 1 H), 9.60 (s, 1 H).	1.58 B-42 472.2

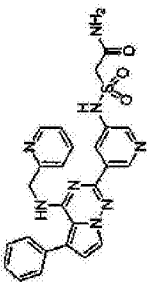
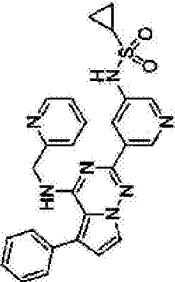
[1890]

51		2-(N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)磺酰氨基)乙酸乙酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.15 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 4.08 (q, <i>J</i> = 7.2, 2 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.27-7.32 (m, 4 H), 7.45-7.48 (m, 3 H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 7.77-7.80 (m, 2 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 10.59 (br s, 1 H).	1.70 B-42 444.2
52		N1-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙二酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.30 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 4.92 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.47 - 7.61 (m, 7 H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.32 - 8.39 (m, 1 H), 8.84 - 8.87 (m, 2 H), 9.11 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 9.51 (br s, 1 H).	1.43 B-42 479.2

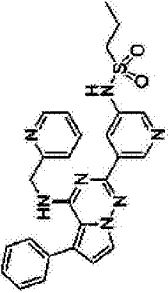
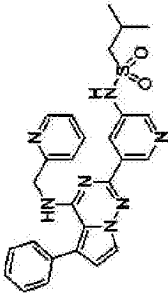
[1891]

53		N-(2-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)-咪唑并[1,2-a][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.19 (s, 3 H), 4.90 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.13-7.62 (m, 11 H), 7.77 (dt, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 8.36-8.43 (m, 2H).	1.90 B-42 435.2
54		N-(2-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)-咪唑并[1,2-a][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13 (s, 3 H), 4.92 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.28 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 7.44-7.60 (m, 6 H), 7.76 (dt, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 8.38 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 8.51 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 9.10 (dd, <i>J</i> = 0.4 Hz, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 10.70 (s, 1 H).	1.73 B-42 436.2

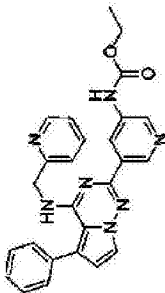
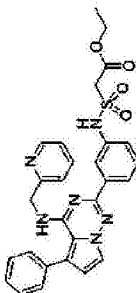
[1892]

55		2-(N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)氨基磺酰基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.03 (s, 2 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.27-7.67 (m, 9 H), 7.67 (br s, 1 H), 7.77 (dt, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 8.45 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.14 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 10.28 (br s, 1 H)。	1.42 B-43 515.2
56		N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)环丙烷磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.98 (dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4 H), 2.74 (m, 1 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2 H), 7.44-7.60 (m, 6 H), 7.78 (dt, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.38-8.40 (m, 1 H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 9.16 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 10.15 (br s, 1 H)。	1.50 B-43 498.2

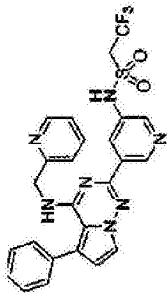
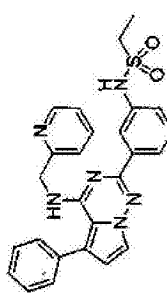
[1893]

57  N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.71-1.76 (m, 2 H), 3.17-3.20 (m, 2 H), 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.28-7.31 (m, 2 H), 7.45-7.65 (m, 7 H), 7.78 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J = 1.2 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J = 0.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.13 (d, J = 1.6 Hz, 1 H).	2.07 B-12 500.5
58  2-甲基-N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 2.14-2.21 (m, 1 H), 3.08 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.44-7.61 (m, 7 H), 7.78 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.38-8.43 (m, 2 H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.13 (d, J = 1.6 Hz, 1 H).	2.14 B-12 514.5

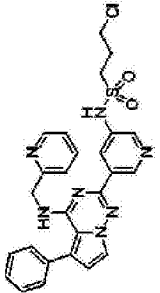
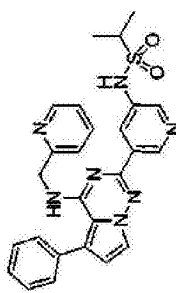
[1894]

59		5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-3-基氨基甲酸乙酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm : 1.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 4.19 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2.07 B-14 466.2
60		2-(N-(3-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-苯基)氨基磺酰基)乙酸乙酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.16 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 2.09 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.21-7.60 (m, 11 H), 7.78 (dt, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.22 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.39 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H)。 2.16 B-39 543.2

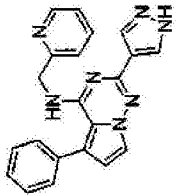
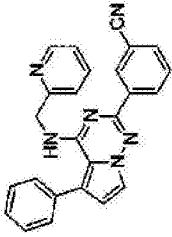
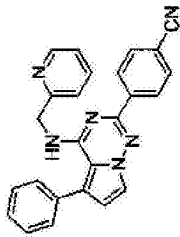
[1895]

61 	2,2,2-三氟-N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙烷磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.66 (q, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2 H), 4.92 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.27 - 7.60 (m, 8H), 7.76-7.81 (m, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 - 8.55 (m, 3 H), 9.18 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 10.83 (br s, 1 H)	2.03 B-39 540.2
62 	N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)乙烷磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.21 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 3.09 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.44-7.60 (m, 7 H), 7.76 (dt, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.33 - 8.42 (m, 3 H), 8.97 (br s, 1 H)。	1.85 B-43 486.2

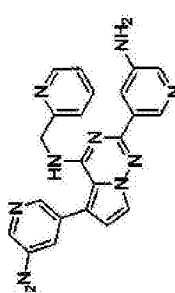
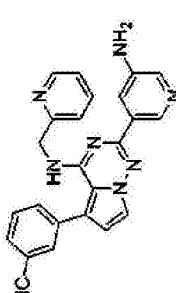
[1896]

63	 3-氯-N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.18 (m, 2H), 3.26-2.36 (m, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.29 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 7.45-7.60 (m, 6 H), 7.78 (dt, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.38-8.39 (m, 1 H), 8.72 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.77 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.04 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 9.92 (br s, 1 H).	1.99 B-43 533.0
64	 N-(5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)丙烷-2-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 5.2 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.45-7.60 (m, 7 H), 7.78 (dt, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.40 (dd, <i>J</i> = 4.0 Hz, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 9.06 (br s, 1 H), 10.15 (br s, 1H).	1.95 B-43 500.2

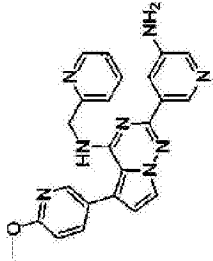
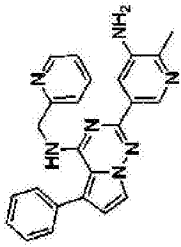
[1897]

65		5-苯基-2-(1H-吡啶-4-基)-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.98 (m, 2 H), 6.81 (m, 1 H), 6.67 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.7- Hz, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.28 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.42-7.59 (m, 7 H), 7.82 (m, 2 H), 8.32 (br s, 1H)。	2.05 B-12 368.2
66		3-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)苄腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.92 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 7.29 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.36 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.47-7.60 (m, 6 H), 7.70-7.78 (m, 2 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.96 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 8.56 (m, 2 H)。	2.30 B-12 403.2
67		4-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)苄腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.92 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.46 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.48-7.60 (m, 6 H), 7.77 (m, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 7.91-7.95 (m, 2 H), 8.38-8.45 (m, 3 H)。	2.30 B-12 403.2

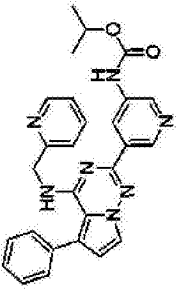
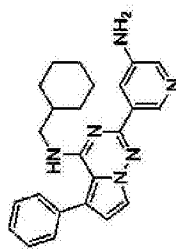
[1898]

68		5,5'-(4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2,5-二基)-二吡啶-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.90 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 5.46 (br s, 4 H), 6.76 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.37 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.43-7.45 (m, 1 H), 7.72-7.80 (m, 2 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 7.80-7.89 (m, 3 H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H)。	1.81 B-12 410.2
69		3-(2-(5-氨基吡啶-3-基)-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]-三嗪-5-基)苯腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.91 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 5.46 (br s, 2 H), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 7.28-7.38 (m, 2 H), 7.47 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.50-7.71 (m, 4 H), 7.73-7.79 (m, 2 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.06 (br s, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.46 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H)。	2.01 B-12 419.2

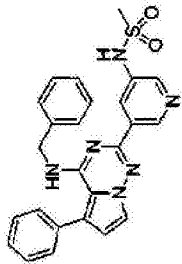
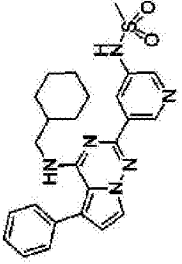
[1899]

70 	2-(5-氨基吡啶-3-基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.94 (s, 3 H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 5.47 (br s, 2 H), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 6.95 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.43 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.71-7.86 (m, 5 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H)。	2.01 B-12 425.2
71 	2-(5-氨基-6-甲基吡啶-3-基)-5-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.53 (s, 3 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 7.19 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.28 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.44-7.57 (m, 6 H), 7.76-7.79 (m, 2 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.32-8.38 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H)。	2.16 B-12 408.2

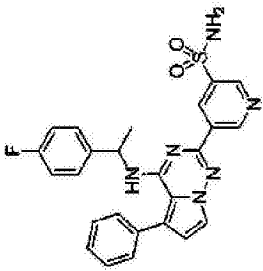
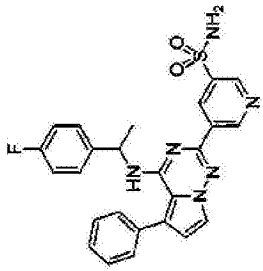
[1900]

72  5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基)-2-基甲基噻吩-2-基)-3-氨基苯腈	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.29 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H), 4.91-4.99 (m, 3 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.29 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 7.45-7.60 (m, 6 H), 7.77 (dt, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.39-8.42 (m, 1 H), 8.72 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.76 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.04 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 9.92 (br s, 1 H). 2.01 B-43 480.2
73  2-(5-氨基吡啶-3-基)-N-(环己基)-N-(1,2,4-三嗪基)-5-苯基吡咯并[1,2-<i>f</i>][1,2,4]三嗪-4-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.89-1.24 (m, 5 H), 1.51-1.68 (m, 6 H), 3.45-3.82 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 5.43 (br s, 2 H), 5.83 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.43-7.54 (m, 5 H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.01 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H). 2.48 B-43 399.2

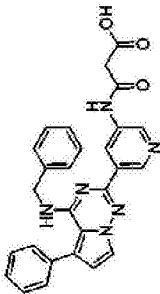
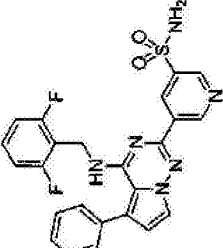
[1901]

74	 N-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: -3.09 (s, 3 H), 4.82(d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2 H), 6.65 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.54 (m, 11 H), 7.89 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H), 8.52(d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 9.12 (d, <i>J</i> = 1.6Hz, 1 H), 10.09 (br s, 1 H).	2.36 B-43 471.2
75	 N-(5-(4-(环己基甲基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.91-1.25 (m, 6 H), 1.56-1.69 (m, 6 H), 3.10 (s, 3 H), 3.46 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1 H), 5.97 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1 H), 6.78 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 7.44-7.53 (m, 5 H), 7.86 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 8.46 (t, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 9.14 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 10.11 (br s, 1 H).	2.62 B-43 477.2

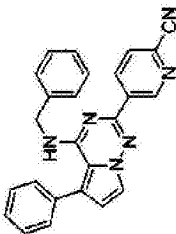
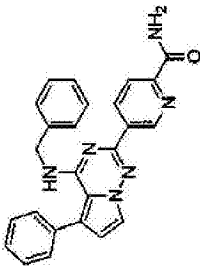
[1902]

76		5-(4-(1-(4-氟苯基)乙基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 5.49 (m, 1 H), 6.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 6.86 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.12-7.16 (m, 2 H), 7.42-7.60 (m, 7 H), 7.74 (s, 2 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.89 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.08 B-12 488.2
77		5-(4-(1-(4-氟苯基)乙基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 5.49 (m, 1 H), 6.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 6.86 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.12-7.16 (m, 2 H), 7.42-7.60 (m, 7 H), 7.74 (s, 2 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.89 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.09 B-12 488.2

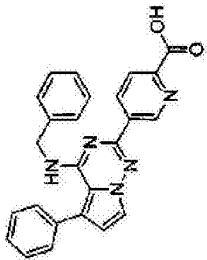
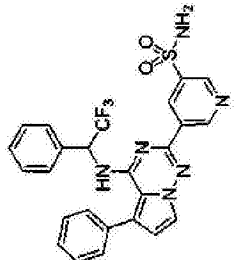
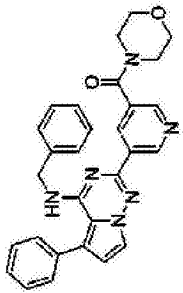
[1903]

78		3-(5-(4-(苄基氨基)-5-苄基吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑-3-基)丙酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.81(d, <i>J</i> =5.6Hz, 2 H), 6.66 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.55 (m, 12-H), 7.92 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 8.82 (d, <i>J</i> =2.4Hz, 1 H), 8.85 (t, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H)。	1.88 B-12 478.8
79		5-(4-(2,6-二氟苄基氨基)-5-苄基吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑-3-基磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.90 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 2 H), 6.65 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H), 7.12 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2 H), 7.38 - 7.51 (m, 6 H), 7.70 (br s, 2 H), 7.95 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 8.94 (t, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 9.08 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H)。	2.78 B-26 493.0

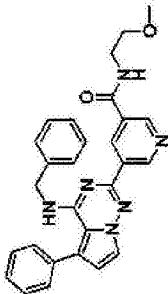
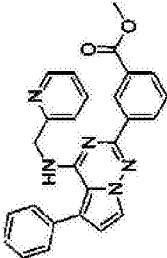
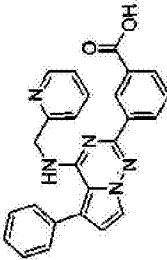
[1904]

80 	5-(4-((-苄基氨基)-5-苄基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶腈		81
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 4.82 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 6.79 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 5 H), 7.44-7.55 (m, 4 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 10.8 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 10.8 Hz, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 9.47 (dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H)。	2.50 B-12 402.6	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 4.83 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.72 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.32-7.40 (m, 5 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 7.52-7.54 (m, 2 H), 7.70 (br s, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H)。	2.25 B-12 420.6

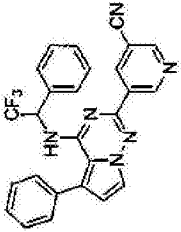
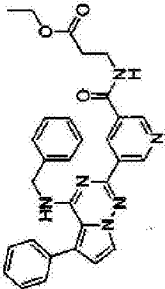
[1905]

82		5-(4-(苄基氨基)-5-苄基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶甲酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 4.83 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.71 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.33-7.41 (m, 6 H), 7.45-7.55 (m, 4 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.12-8.14 (m, 1 H), 8.65 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H)。	2.49 B-12 422.2
83		5-(5-苄基-4-(2,2,2-三氟-1-苄基乙基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 6.59-6.60 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.42 (s, 5 H), 7.56-7.62 (m, 6 H), 7.76 (br s, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.94 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.68 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H)。	2.16 B-12 525.2
84		(5-(4-(苄基氨基)-5-苄基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)(吗啉基)甲酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.27-3.67 (m, 8 H), 4.81 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.71 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.54 (m, 11 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.48 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.70 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H)。	1.88 B-44 490.6

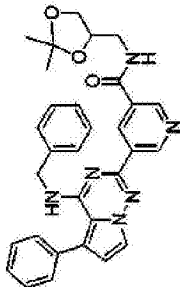
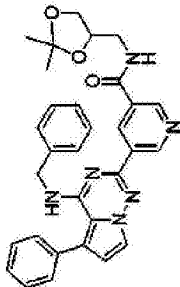
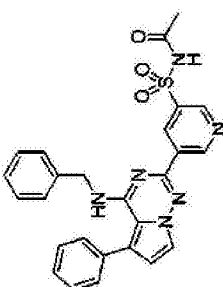
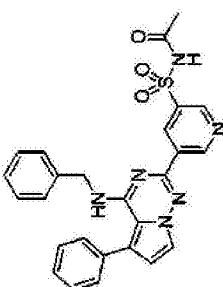
[1906]

85		5-(4-(苯基氨基)-5-苯基吡啶并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.30 (s, 3 H), 3.49-3.52 (m, 4 H), 4.85 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.72 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.26 - 7.56 (m, 10 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.93 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2 H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	1.89 B-44 478.6
86		3-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)-吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酸甲酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.92 (s, 3 H), 4.92 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.28-7.79 (m, 8 H), 7.81-7.95 (m, 3 H), 8.06 (m, 2 H), 8.53-8.55 (m, 1 H), 8.84 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.85 (br s, 1 H).	2.20 B-44 435.4
87		3-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)-吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.92 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 7.29-7.62 (m, 8 H), 7.64 (br s, 1 H), 8.37 (m, 1 H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.51 (m, 1 H), 8.84 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 13.1-13.2 (br s, 1 H).	1.81 B-29 421.1

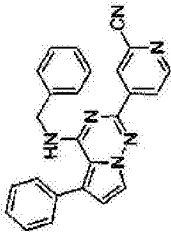
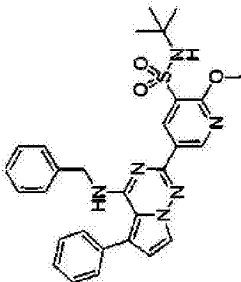
[1907]

88	 5-(5-苯基-4-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-甲腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 6.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.94 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.40-7.41 (m, 5H), 7.54-7.63 (m, 5H), 8.02 (d, J=2.8 Hz, 1H), 9.05 (t, J=2.0 Hz, 1H), 9.14 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.67 (d, J=2.0 Hz, 1H).	2.44 B-45 470.9
89	 3-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酰胺基)丙酸乙酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.63 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.56 (dd, J=6.8 Hz, J=6.8 Hz, 2H), 4.09 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.83 (d, J=5.6 Hz, 2H), 6.72 (t, J=5.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.21-7.55 (m, 10H), 7.92 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.90 (t, J=2.8 Hz, 1H), 8.95 (t, J=5.6 Hz, 1H), 9.05 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.46 (d, J=2.0 Hz, 1H).	2.20 B-45 518.9

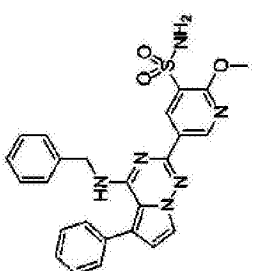
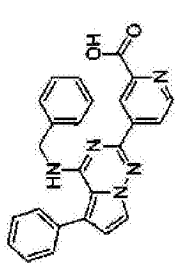
[1908]

90 	5-(4-(苄基氨基)-5-苄基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-((2,2-二甲氧基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)烟酰胺		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.26 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 3.39-3.45 (m, 2 H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 5.6 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 4.82 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.68 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.21-7.53 (m, 10 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.91 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.96 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.21 B-45 533.0
91 	N-(5-(4-(苄基氨基)-5-苄基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)磺酰基)乙酰胺		¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm: 1.89 (s, 3 H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.78 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.54 (m, 9 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.96 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.53 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.47 B-45 499.2

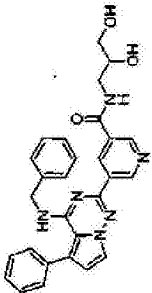
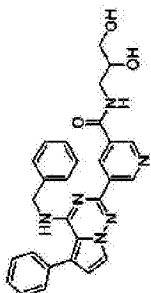
[1909]

92		4-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.78 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.54 (m, 10 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.59 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.87 (dd, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.87 (dd, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H).	3.17 B-45 401.4
93		5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-叔丁基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD-d ₄): 1.28 (s, 9 H), 3.75 (s, 3 H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.27-7.28 (m, 1 H), 7.35-7.39 (m, 4 H), 7.43-7.46 (m, 2 H), 7.49-7.52 (m, 3 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.80 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 9.01 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H).	1.33 B-27 543.2

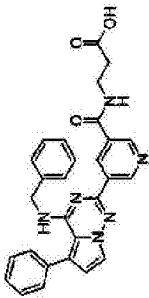
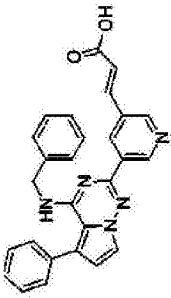
[1910]

94		5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.67 (s, 3H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 6.60 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 7.23-7.25 (m, 1 H), 7.26-7.53 (m, 9 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H).	2.15 B-21 487.2
95		4-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶甲酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 6.72 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.25-7.71 (m, 9H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.30(dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 8.75(dd, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 8.44 (t, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H).	2.34 B-12 421.2

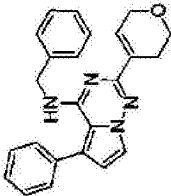
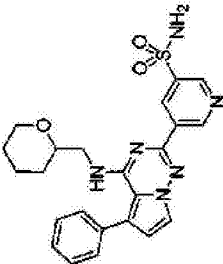
[1911]

96	 5-(4-(苄基氨基)-5-苄基吡咯并 [1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(2,3-二 羟基丙基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.22-3.28 (m, 1 H), 3.39 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 3.43-3.49 (m, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 4.59 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.84 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.77 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.24-7.54 (m, 11 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 1.6, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.59 (q, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 8.88 (dd, <i>J</i> = 0.8, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H)。	1.98 B-12 495.2
97	 5-(4-(苄基氨基)-5-苄基吡咯并 [1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(2,3-二 羟基丙基)烟酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.22-3.28 (m, 1 H), 3.39 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 3.43-3.49 (m, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 4.59 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.84 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.77 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.24-7.54 (m, 11 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 1.6, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.59 (q, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 8.88 (dd, <i>J</i> = 0.8, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H)。	1.98 B-12 495.2

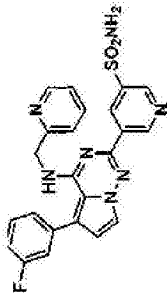
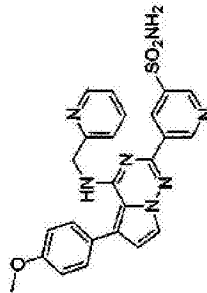
[1912]

98		3-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并 [1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)烟酰氨基) 丙酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: -2.56 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 3.51 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 4.82 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.70 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.55 (m, 10 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.90-8.95 (m, 3 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	1.85 B-45 493.2
99		(E)-3-(5-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯 并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3- 基)丙烯酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.84 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.71-6.75 (m, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.24- (m, 1 H), 7.25-7.53 (m, 8 H), 7.71-7.75 (m, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.65 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.95 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1 H), 9.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 10.12 (br s, 1H)	1.98 B-45 448.2

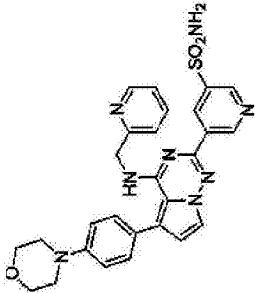
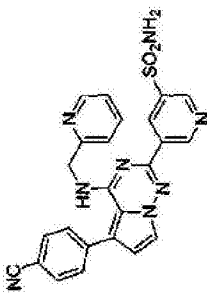
[1913]

100		N-苄基-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.78 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 4.26 (m, 4 H), 4.72 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 H), 6.34 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 7.25-7.22-7.43 (m, 10 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H)。	2.44 B-45 483.2
101		5-(5-苄基-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.22 - 1.78 (m, 5 H), 3.17 - 3.49 (m, 4 H), 3.76 - 3.87 (m, 2 H), 6.26 (br s, 1 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.43 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 6 H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.92 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H)。	2.23 B-12 465.2

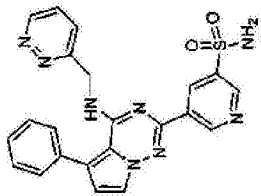
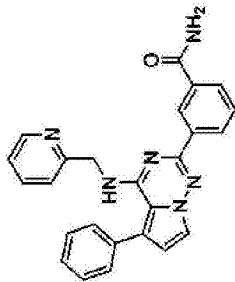
[1915]

104		5-(5-(3-氟苯基)-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.96 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.29-7.58 (m, 7 H), 7.75 (s, 1 H), 7.78-7.82 (m, 2 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 8.34 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.60 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H)。	1.93 B-22 474.0
105		5-(5-(4-甲氧基苯基)-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.09 (s, 3 H), 4.94 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 7.28-7.37 (m, 4 H), 7.77-7.81 (m, 2 H), 8.38 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 8.92 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H)。	2.14 B-17 486.0

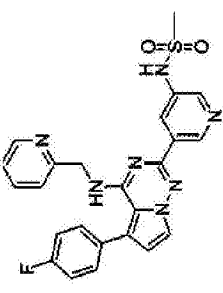
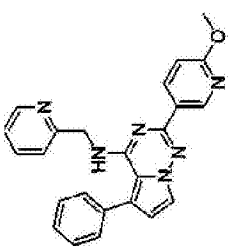
[1916]

106		5-(5-(4-吗啉基苯基)-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.21 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4 H), 3.80 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 4 H), 4.95 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.29-7.49 (m, 5 H), 7.77 (m, 3 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.41 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 8.92 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	0.70 B-47 543.0
107		5-(5-(4-氰基苯基)-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.94 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, <i>J</i> = 7.6, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.74 (m, 8 H), 8.41 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 8.91 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	1.97 B-17 483.0

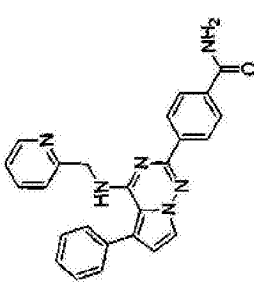
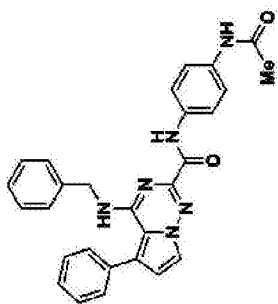
[1917]

108		5-(5-苯基-4-(吡啶-3-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.14 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.35 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.41-7.78 (m, 9 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.87 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.04 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.13 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 9.44 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H).	1.59 B-23 457.2
109		3-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.95 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.21-7.52 (m, 10 H), 7.89 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.42 (m, 2 H), 8.75 (s, 1 H).	2.22 B-12 421.2

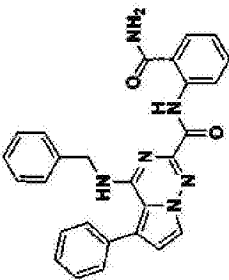
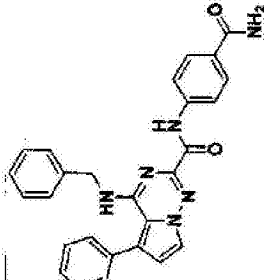
[1918]

110	 N-(5-(4-氟苯基)-4-(吡啶-2-基甲基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲烷磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.81 (s, 3 H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 7.21 (t, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1 H), 7.30-7.49 (m, 3 H), 7.59 (m, 1 H), 7.60-7.63 (m, 3 H), 7.76 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 9.24 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 9.39 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 9.77 (br s, 1H).	2.20 B-12 490.2
111	 2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[1,2-a]吡啶-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.91 (s, 3 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 7.28-7.30 (m, 2 H), 7.48-7.59 (m, 6 H), 7.78 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.36-8.45 (m, 2 H), 9.02 (s, 1 H).	2.64 B-12 409.2

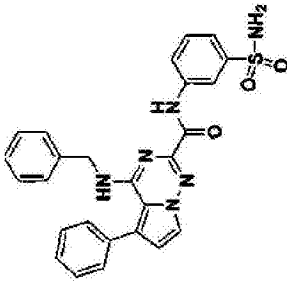
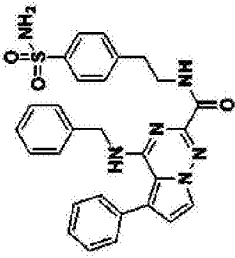
[1919]

112	 4-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.94 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.28 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.29-7.53 (m, 7 H), 7.78 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 7.91-8.05 (m, 4 H), 8.32-8.42 (m, 3 H).	2.22 B-12 421.2
113	 N-(4-乙酰氨基苯基)-4-(2-苯基-1,2,4-三嗪-5-基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]-三嗪-2-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.04 (s, 3 H), 4.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.75 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.29 (m, 1 H), 7.30-7.40 (m, 5 H), 7.43-7.50 (m, 2 H), 7.51-7.61 (m, 4 H), 7.65-7.72 (m, 2 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 9.95 (s, 1 H), 10.17 (s, 1 H).	1.88 B-79 476.5

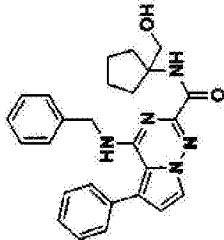
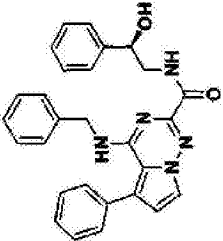
[1920]

114		4-(苄基氨基)-N-(2-氨基甲酰基苯基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]-三嗪-2-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.03 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 6.65 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.17-7.27 (m, 2 H), 7.31-7.36 (m, 2 H), 7.38-7.53 (m, 7 H), 7.55-7.61 (m, 1 H), 7.72 (br s, 1 H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.28 (br s, 1 H), 8.76 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 13.29 (s, 1H).	1.95 B-79 462.5
115		4-(苄基氨基)-N-(4-氨基甲酰基苯基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]-三嗪-2-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.87 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.32 (m, 1 H), 7.32-7.42 (m, 6 H), 7.44-7.50 (m, 2 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.83-7.94 (m, 5 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H).	1.78 B-79 462.5

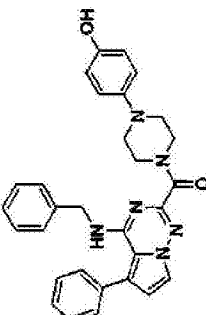
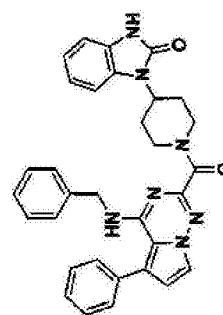
[1921]

116		4-(苄基氨基)-5-苯基-N-(3-氨基苯基)-2-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.88 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 H), 6.77 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.22-7.29 (m, 1 H), 7.32-7.50 (m, 9 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 7.94 (dt, <i>J</i> = 6.6 Hz, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.36-8.41 (m, 1 H), 10.54 (s, 1 H).	1.88 B-79 498.5
117		4-(苄基氨基)-5-苯基-N-(4-氨基苯基)-2-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.93 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H), 3.51-3.59 (m, 2 H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 6.60 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.22-7.31 (m, 3 H), 7.32-7.39 (m, 5 H), 7.40-7.53 (m, 6 H), 7.71-7.77 (m, 2 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.64 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H).	1.76 B-79 526.6

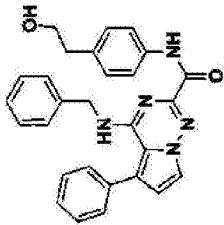
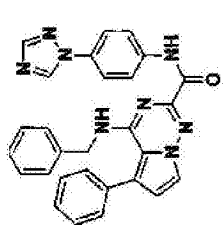
[1922]

118		4-(苄基氨基)-N-(1-(羟基甲基)环戊基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.52-1.60 (m, 2 H), 1.63-1.76 (m, 4 H), 1.88-2.00 (m, 2 H), 3.52 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 4.69 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 5.05 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 6.80 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.30 (m, 1 H), 7.31-7.42 (m, 5 H), 7.44-7.54 (m, 4 H), 7.89-7.94 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1H).	1.98 B-79 441.5
119		(R)-4-(苄基氨基)-N-(2-羟基-2-苯基乙基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.36-3.48 (m, 1 H), 3.50-3.58 (m, 1 H), 4.70-4.76 (m, 2 H), 4.77-4.83 (m, 1 H), 5.65 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H), 6.66 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 7.20-7.53 (m, 15 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 8.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H).	1.95 B-79 463.5

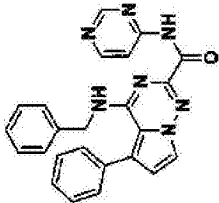
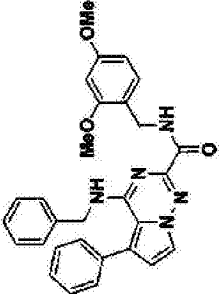
[1923]

120		(4-(苄基氨基)-5-苄基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)(4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.73-2.79 (m, 2 H), 2.98 (dd, <i>J</i> = 5.8 Hz, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2 H), 3.36-3.42 (m, 3 H), 3.69-3.74 (m, 2 H), 4.68 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 6.64-6.82 (m, 5 H), 7.26-7.54 (m, 10 H), 7.82-7.86 (m, 1 H), 8.89 (s, 1 H)。	1.86 B-79 504.6
121		1-(1-(4-(苄基氨基)-5-苄基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.56 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1 H), 1.82 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 2.27 (td, <i>J</i> = 12.8 Hz, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2 H), 2.88-2.98 (m, 1 H), 3.12-3.23 (m, 1 H), 3.66-3.74 (m, 1 H), 4.41-4.51 (m, 1 H), 4.60 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1 H), 4.70 (dd, <i>J</i> = 5.8 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2 H), 6.65 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 6.79-6.82 (m, 1 H), 6.94-7.00 (m, 3 H), 7.14-7.29 (m, 6 H), 7.34-7.53 (m, 5 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 10.87 (s, 1 H)。	1.89 B-79 543.6

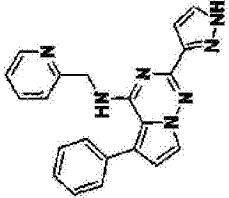
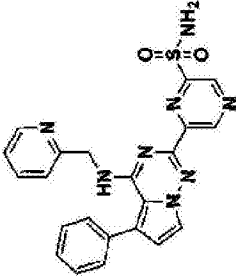
[1924]

122		4-(苄基氨基)-N-(4-(2-羟基乙基)苯基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.71 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2 H), 3.60 (td, <i>J</i> = 7.1 Hz, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 4.62-4.66 (m, 1 H), 4.86 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 6.77 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 7.20-7.29 (m, 3 H), 7.32-7.42 (m, 5 H), 7.45-7.50 (m, 2 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.64-7.69 (m, 2 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1H).	1.96 B-79 463.5
123		N-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.89 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 6.77 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 7.24-7.30 (m, 1 H), 7.32-7.42 (m, 5 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.86-7.91 (m, 2 H), 7.96-8.02 (m, 3 H), 8.24 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H).	1.99 B-79 486.5

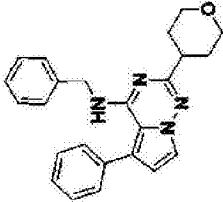
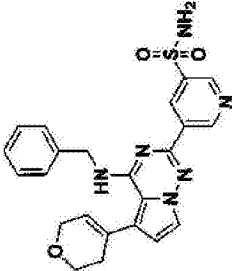
[1925]

124		4-(苄基氨基)-5-苯基-N-(嘧啶-4-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.79 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 6.98 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 7.23-7.29 (m, 1 H), 7.32-7.45 (m, 5 H), 7.45-7.56 (m, 4 H), 8.02-8.05 (m, 1 H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 5.8 Hz, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1 H), 8.80 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 9.01 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 10.54 (br s, 1 H)。	2.01 B-79 421.5
125		4-(苄基氨基)-N-(2,4-二甲氧基苯基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.75 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.38 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 4.78 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 6.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 6.67 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H), 7.21-7.41 (m, 6 H), 7.42-7.54 (m, 4 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 8.76 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H)。	2.19 B-79 493.6

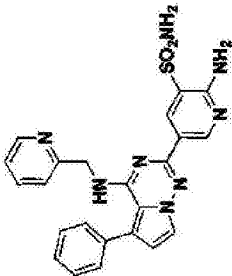
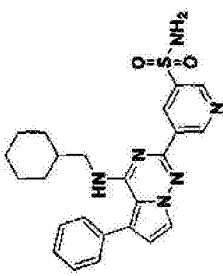
[1926]

126		5-苯基-2-(1H-吡唑-3-基)-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.97 (br s, 2 H), 6.77 (br s, 1 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.17 (br s, 1 H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 6.7 Hz, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1 H), 7.41-7.48 (m, 2 H), 7.50-7.55 (m, 2 H), 7.56-7.58 (m, 2 H), 7.58-7.60 (m, 1 H), 7.74-7.84 (m, 2 H), 8.39 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1 H), 13.52 (br s, 1H)。	2.27 B-34 368.0
127		6-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-2-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.96 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.43-7.64 (m, 7 H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 7.90 (s, 2 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.35-8.44 (m, 1 H), 9.23 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1 H), 9.68 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1 H)。	2.23 B-34 459.0

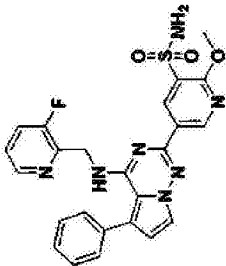
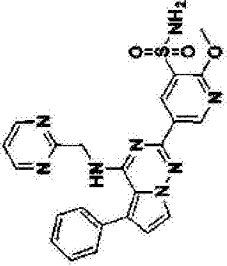
[1927]

128		N-苄基-5-苄基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.76-1.84 (m, 4 H), 2.78 (s, 1 H), 3.39-3.48 (m, 2 H), 3.92 (dt, J = 11.0 Hz, J = 3.1 Hz, 2 H), 4.68 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 6.68 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 6.1 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.29-7.39 (m, 5 H), 7.41-7.51 (m, 4 H), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1 H).	2.52 B-82 385.0
129		5-(4-(苄基氨基)-5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.49-2.50 (遮盖, 2 H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.18 (d, J = 2.6 Hz, 2 H), 4.92 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.24 -7.32 (m, 2 H), 7.35-7.41 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.74 (s, 2 H), 7.85 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.92 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H).	2.13 B-82 463.0

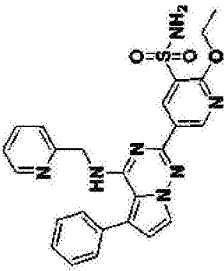
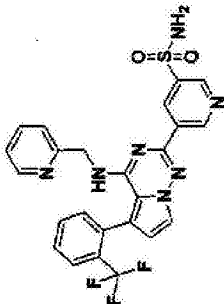
[1928]

130		2-氨基-5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.89 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2 H), 6.76 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.23 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1 H), 7.26-7.30 (m, 1 H), 7.43-7.48 (m, 2 H), 7.49-7.55 (m, 2 H), 7.56-7.60 (m, 4 H), 7.78 (td, <i>J</i> = 7.7 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.70 Hz, 1 H), 8.37-8.41 (m, 1 H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 9.00 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H).	1.77 B-79 473.0
131		5-(4-((环己基甲基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.81-1.04 (m, 2 H), 1.06-1.29 (m, 3 H), 1.48-1.76 (m, 6 H), 3.49 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 6.04 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 7.42-7.60 (m, 5 H), 7.72 (br s, 2 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 8.89-8.97 (m, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.26 B-85 462.9

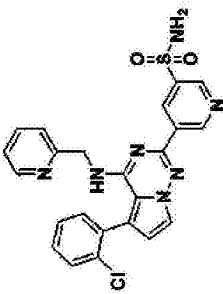
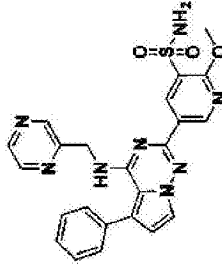
[1929]

132		5-(4-(((3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.71 (s, 3 H), 4.98 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 6.76-6.80 (m, 1 H), 7.08 (br s, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.40-7.62 (m, 6 H), 7.77 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.87-7.91 (m, 1 H), 8.25 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H).	2.13 B-82 506.2
133		2-甲氧基-5-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.70 (s, 3 H), 5.01 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.07 (br s, 2 H), 7.23 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.40-7.50 (m, 2 H), 7.52-7.64 (m, 4 H), 7.87-7.90 (m, 1 H), 8.72-8.78 (m, 3 H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1 H).	1.90 B-13 489.2

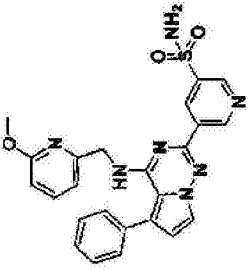
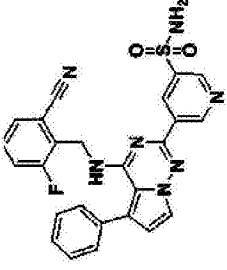
[1930]

134		2-乙氧基-5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.35 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 4.17 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H), 4.94 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2 H), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 7.08 (s, 2 H), 7.26 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 7.36-7.42 (m, 1 H), 7.43-7.49 (m, 1 H), 7.50-7.62 (m, 5 H), 7.87-7.94 (m, 2 H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 8.73 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H).	1.95 B-78 502.2
135		5-(4-((吡啶-2-基甲基)氨基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.75-4.90 (m, 2 H), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (t, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1 H), 7.26 (ddd, <i>J</i> = 6.9 Hz, <i>J</i> = 5.7 Hz, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.60-7.69 (m, 1 H), 7.71-7.86 (m, 5 H), 7.92-8.02 (m, 2 H), 8.20-8.25 (m, 1 H), 8.94 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.31 B-81 526.0

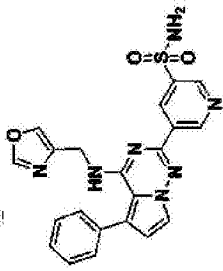
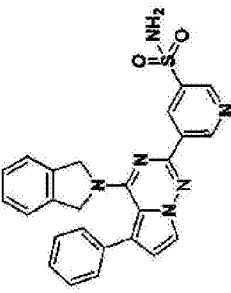
[1931]

136		5-(5-(2-氯苯基)-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.87 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 7.21-7.31 (m, 2 H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.47-7.54 (m, 1 H), 7.56-7.62 (m, 2 H), 7.66-7.81 (m, 4 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 8.94 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 9.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.27 B-81 492.0
137		2-甲氧基-5-(5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基氨基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.68 (s, 3 H), 4.99 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2 H), 6.76-6.79 (m, 1 H), 7.06 (br s, 3 H), 7.42-7.47 (m, 1 H), 7.49-7.54 (m, 2 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.87-7.90 (m, 1 H), 8.52-8.55 (m, 2 H), 8.73 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 8.79 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H).	2.05 B-78 489.2

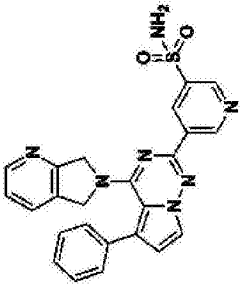
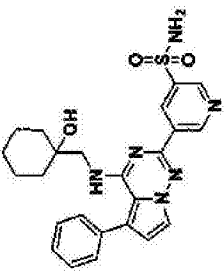
[1933]

140		5-(4-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.56 (s, 3 H), 4.90 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 6.96 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.38-7.45 (m, 1 H), 7.46-7.53 (m, 2 H), 7.58-7.63 (m, 2 H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.2 Hz, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1 H), 7.75 (s, 2 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.70 Hz, 1 H), 8.94 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 9.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H)。	2.08 B-86 488.2
141		5-(4-((2-氨基-6-氟苄基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.02 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.85-6.89 (m, 2 H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1 H), 7.44-7.50 (m, 2 H), 7.54-7.61 (m, 4 H), 7.68-7.77 (m, 3 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.88 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 9.56 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H)。	1.86 B-83 500.0

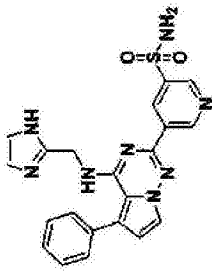
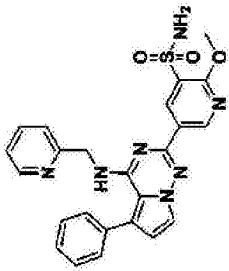
[1934]

142		5-(4-((噁唑-4-基甲基)氨基)-5-苯基吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.78 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2 H), 6.60 (br s, 1 H), 6.85 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.53-7.58 (m, 2 H), 7.73 (br s, 2 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.59 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1 H)。	2.59 B-87 448.0
143		5-(4-(异吲哚啉-2-基)-5-苯基吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.737 (br s, 4 H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (br s, 2 H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 5.52 Hz, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2 H), 7.37-7.57 (m, 5 H), 7.78 (s, 2 H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.97 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 9.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 9.66(d, <i>J</i> =2.0Hz, 1 H)。	2.31 B-80 469.0

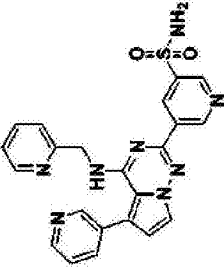
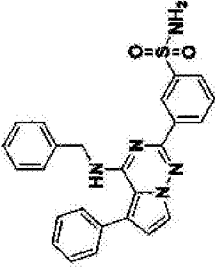
[1935]

144		5-(4-(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δppm: 4.55 (s, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.672 (s, 1 H), 7.78 (s, 2 H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.37 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1 H), 8.98 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 9.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 9.66 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1 H).	2.10 B-80 470.0
145		5-(4-((1-羟基环己基)甲基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.21-1.46 (m, 8 H), 1.54 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 3.63 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H), 4.40 (s, 1 H), 6.28 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 7.39-7.46 (m, 1 H), 7.49-7.60 (m, 4 H), 7.75 (s, 2 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 8.94 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.29 B-80 479.2

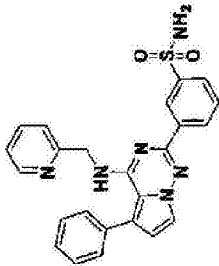
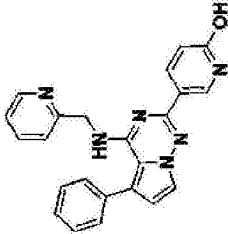
[1936]

146		5-(4-((1H-咪唑-2-基)甲基氨基)-5-苯基吡啶并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.87 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2 H), 6.80-7.00 (m, 4 H), 7.38-7.44 (m, 1 H), 7.46-7.52 (m, 2 H), 7.57-7.62 (m, 2 H), 7.74 (s, 2 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 8.94 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 11.94 (brs, 1 H)。	1.92 B-80 447.2
147		2-甲氧基-5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.70 (s, 3 H), 4.92 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2 H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 7.08 (br s, 2 H), 7.29 (td, <i>J</i> = 7.8 Hz, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2 H), 7.43-7.63 (m, 6 H), 7.80 (td, <i>J</i> = 7.7 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 8.87 (d, <i>J</i> = 2.51 Hz, 1 H)。	2.02 B-82 488.2

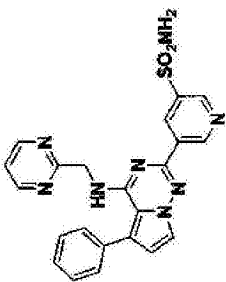
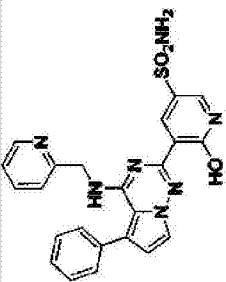
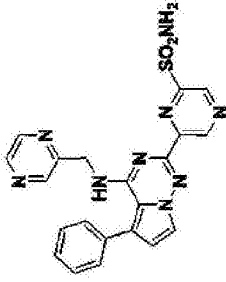
[1937]

148		5-(4-(吡啶-2-基甲基氨基)-5-(吡啶-3-基)吡咯并[1,2-f[1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.93 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2 H), 6.94 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 6.5 Hz, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 7.46-7.59 (m, 3 H), 7.69-7.82 (m, 3 H), 7.99-8.04 (m, 2 H), 8.38-8.41 (m, 1 H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 4.5 Hz, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 8.80-8.82 (m, 1 H), 8.91-8.94 (m, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	1.95 B-39 459.8
149		3-(4-(苄基氨基)-5-苯基吡咯并[1,2-f[1,2,4]三嗪-2-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 6.63 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 6.78-6.83 (m, 1 H), 7.21-7.29 (m, 1 H), 7.32-7.43 (m, 5 H), 7.43-7.48 (m, 4 H), 7.50-7.56 (m, 2 H), 7.69 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.89-7.95 (m, 2 H), 8.45 (dt, <i>J</i> = 7.9 Hz, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1 H), 8.75 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H).	2.47 B-34 456.0

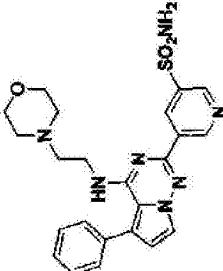
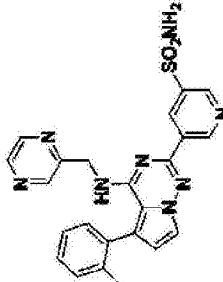
[1938]

150		3-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.93 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 7.25-7.34 (m, 2 H), 7.43-7.56 (m, 6 H), 7.56-7.62 (m, 2 H), 7.71 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 7.79 (td, <i>J</i> = 7.7 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 7.90-7.96 (m, 2 H), 8.36-8.40 (m, 1 H), 8.48 (dt, <i>J</i> = 7.9 Hz, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.74 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H).	2.35 B-34 457.0
151		5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.84 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.42 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.22-7.57 (m, 8 H), 7.75-7.79 (m, 2 H), 8.16-8.19 (m, 2 H), 8.38 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 11.88 (s, 1H).	2.12 B-80 395.0

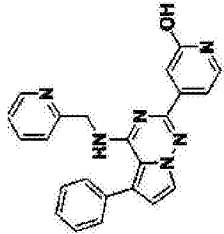
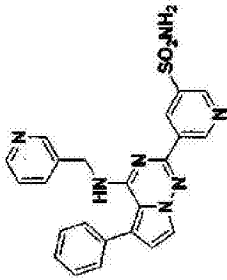
[1939]

152		5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.02 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.31 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.41-7.64 (m, 6 H), 7.74 (s, 2 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.73 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 8.91 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.27 B-81 459.2
153		6-羟基-5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.79 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 7.22-7.58 (m, 10 H), 7.75-7.89 (m, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 12.28 (s, 1 H).	1.47 B-79 474.0
154		6-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-2-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.02 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.24 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 7.44-7.62 (m, 5 H), 7.86 (br s, 2 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.51-8.54 (m, 2 H), 8.84 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H).	2.00 B-78 460.2

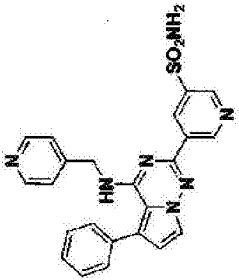
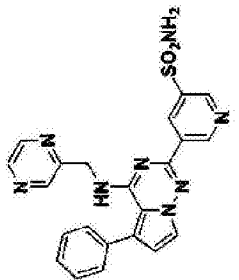
[1940]

155		5-(4-((2-吗啉基乙基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.28 (br s, 4 H), 2.52 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 3.35 (br s, 4 H), 3.73 (q, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H), 6.47 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.43-7.56 (m, 5 H), 7.73 (br s, 2 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.94 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.59(d, <i>J</i> =2.0Hz, 1 H)。 1.65 B-79 480.0
156		5-(5-(2-氟苯基)-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.98 (s, 2 H), 6.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.23 (br s, 1 H), 7.33-7.41 (m, 2 H), 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.71 (br s, 2 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.49 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H)。 2.18 B-81 477.0

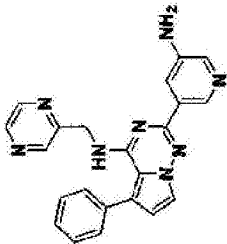
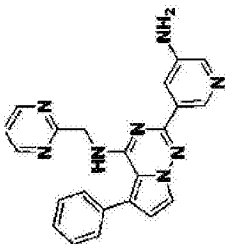
[1941]

157		4-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.89 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 1 H), 7.34 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.43-7.59 (m, 7 H), 7.78 (dt, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 11.73 (br s, 1H).	2.10 B-80 393.0 [M-1]
158		5-(5-苯基-4-((吡啶-3-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 6.81-6.86 (m, 1 H), 6.96 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 7.34-7.43 (m, 2 H), 7.45-7.62 (m, 4 H), 7.69-7.79 (m, 2 H), 7.80-7.85 (m, 1 H), 7.93-8.02 (m, 1 H), 8.46 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 8.65 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 8.86-8.98 (m, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.01 B-78 458.0

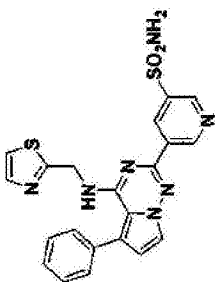
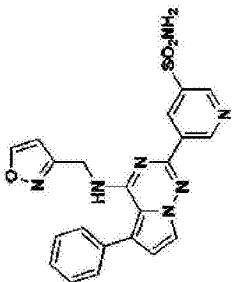
[1942]

159		3-(5-苯基-4-(吡啶-4-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 6.80-6.87 (m, 1 H), 7.03 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 7.35-7.44 (m, 3 H), 7.45-7.53 (m, 2 H), 7.57-7.62 (m, 2 H), 7.72 (br s, 2 H), 7.93-8.00 (m, 1 H), 8.44-8.55 (m, 2 H), 8.84-8.90 (m, 1 H), 9.00-9.08 (m, 1 H), 9.43 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	1.98 B-78 458.0
160		5-(5-苯基-4-(吡啶-2-基甲基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.03 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2 H), 6.87 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 7.21 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 7.43-7.48 (m, 1 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 7.73 (s, 2 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 8.49-8.56 (m, 2 H), 8.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 8.89-8.92 (m, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	1.56 B-79 459.0

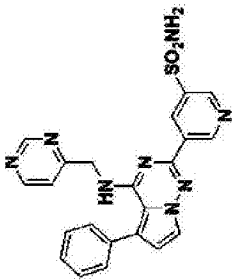
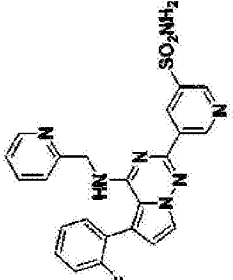
[1943]

161		2-(5-氨基吡啶-3-基)-5-苯基-N-(吡嗪-2-基甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.98 (s, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 6.75-6.84 (m, 1 H), 7.03 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1 H), 7.39-7.47 (m, 1 H), 7.49-7.56 (m, 2 H), 7.57-7.62 (m, 2 H), 7.69-7.74 (m, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 8.47-8.57 (m, 3 H), 8.73-8.81 (m, 1 H)。	1.54 B-79 395.0
162		2-(5-氨基吡啶-3-基)-5-苯基-N-(吡嗪-2-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.00 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2 H), 5.47 (br s, 2 H), 6.78-6.85 (m, 1 H), 7.16 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H), 7.39-7.50 (m, 2 H), 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.83-7.90 (m, 1 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 8.55 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2 H)。	1.34 B-83 395.0

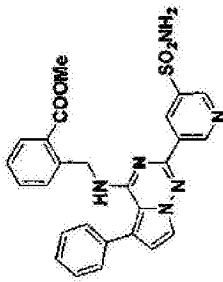
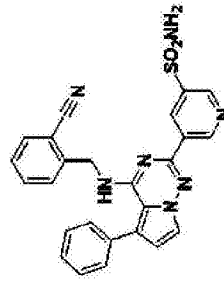
[1944]

163	 5-(5-苯基-4-((噻唑-2-基甲基)氨基)-2-甲基-1,2,4-三氮并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 5.16 (s, 2 H), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.50-7.54 (m, 1 H), 7.55-7.60 (m, 4 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 3 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.93 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 9.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.18 B-81 464.0
164	 5-(4-((噻唑-4-基甲基)氨基)-5-苯基-1,2,4-三氮并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 4.94 (br s, 2 H), 6.61 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 6.96 (br s, 1 H), 7.39-7.46 (m, 1 H), 7.48-7.59 (m, 4 H), 7.71 (br s, 2 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.84 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 8.91 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 9.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.16 B-81 448.0

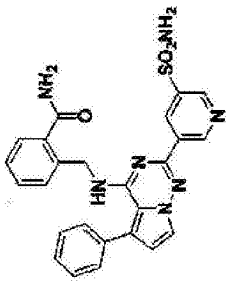
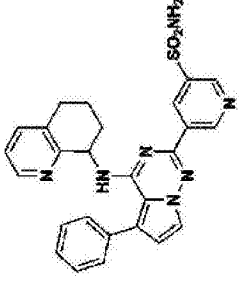
[1945]

165	 5-(5-苯基-4-((吡啶-4-基甲基)氨基)吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 4.95 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 2 H), 6.88 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.48 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.52-7.64 (m, 5 H), 7.72 (br s, 2 H), 7.98 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 8.73 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.86 (t, <i>J</i> =2.1 Hz, 1 H), 9.05 (dd, <i>J</i> =4.9 Hz, <i>J</i> =1.8 Hz, 2 H), 9.46(d, <i>J</i> =2.0Hz, 1 H)。	2.07 B-81 459.2
166	 5-(5-(2-氟苯基)-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 4.90 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 2 H), 6.85 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.34-7.48 (m, 4 H), 7.55-7.61 (m, 2 H), 7.68-7.84 (m, 3 H), 7.98 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 8.32-8.36 (m, 1 H), 8.93 (t, <i>J</i> =2.1 Hz, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 9.57 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H)。	2.22 B-81 476.0

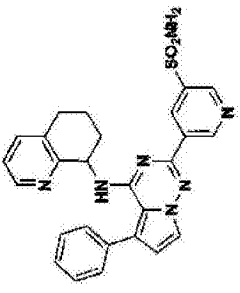
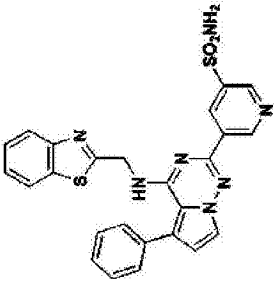
[1946]

167		2-(((5-苄基-2-(5-氯磺酰基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 3.73 (s, 3 H), 5.09 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2 H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 6.93-6.94 (m, 1 H), 7.40-7.53 (m, 6 H), 7.60 (td, <i>J</i> = 7.5 Hz, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.91-7.96 (m, 2 H), 8.97-9.01 (m, 1 H), 9.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.59(d, <i>J</i> =2.0Hz, 1 H)。	2.02 B-79 515.0
168		5-(4-((2-((2-氨基苄基)氨基)-5-苄基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 5.00 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 7.09-7.00 (m, 1 H), 7.43-7.36 (m, 1 H), 7.52-7.45 (m, 3 H), 7.62-7.57 (m, 2 H), 7.74-7.63 (m, 4 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.87 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H)。	2.26 B-81 482.0

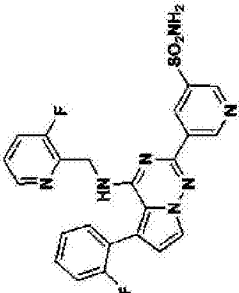
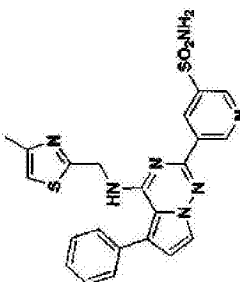
[1947]

169		2-(((5-苯基-2-(5-氨基磺酰基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)氨基)甲基)苄酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MD ₃ OD) δ ppm: 5.02 (s, 2 H), 6.74 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 7.31-7.42 (m, 2 H), 7.46-7.53 (m, 5 H), 7.55-7.65 (m, 2 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H)。	1.52 B-79 500.0
170	 对映异构体-1	5-(5-苯基-4-((5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.64-1.75 (m, 1 H), 1.86-2.09 (m, 2 H), 2.72-2.89 (m, 3 H), 5.27-5.43 (m, 1 H), 6.85 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 7.25-7.28 (m, 2 H), 7.31-7.39 (m, 2 H), 7.42-7.50 (m, 3 H), 7.55-7.63 (m, 2 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 4.6 Hz, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 8.97 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 9.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H)。	2.67 B-81 498.0 手性HPLC: (B-105 7.90 min)

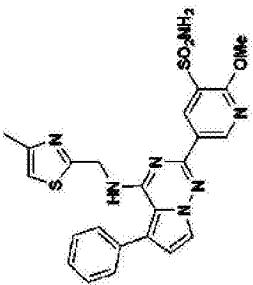
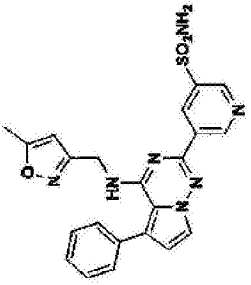
[1948]

171	 对映异构体-2	5-(5-苯基-4-((5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.64-1.75 (m, 1 H), 1.86-2.09 (m, 2 H), 2.72-2.89 (m, 3 H), 5.27-5.43 (m, 1 H), 6.85 (d, J= 2.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J= 5.5 Hz, 1 H), 7.25-7.28 (m, 2 H), 7.31-7.39 (m, 2 H), 7.42-7.50 (m, 3 H), 7.55-7.63 (m, 2 H), 7.98 (d, J= 2.7 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J= 4.6 Hz, J= 1.5 Hz, 1 H), 8.97 (t, J= 2.1 Hz, 1 H), 9.08 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 9.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H).	2.61 B-81 498.0 手性HPLC: (B-106 15.5 min)
172		5-(4-((苯并[d]噻唑-2-基甲基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.29 (d, J= 5.7 Hz, 2 H), 6.91 (d, J= 2.7 Hz, 1 H), 7.38-7.56 (m, 6 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 7.73 (s, 2 H), 7.92-7.98 (m, 1 H), 8.03-8.10 (m, 2 H), 8.94 (t, J= 2.1 Hz, 1 H), 9.05 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 9.56 (d, J= 2.0 Hz, 1 H).	1.93 B-79 514.0

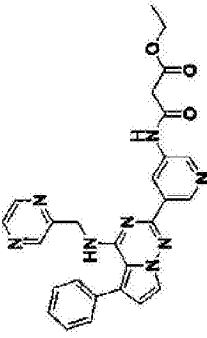
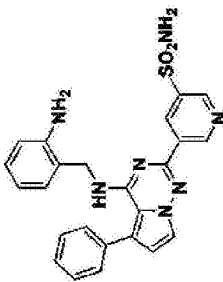
[1949]

173	 5-(5-(2-氟苯基)-4-(((3-氯吡啶-2-基)甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.96 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2 H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 2.7 Hz, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1 H), 7.28-7.49 (m, 4 H), 7.56-7.64 (m, 2 H), 7.71-7.82 (m, 3 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.18 (dt, <i>J</i> = 4.7 Hz, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1 H), 8.95 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 9.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 9.60 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H)。	1.75 B-79 494.0
174	 5-(4-(((4-甲基噻唑-2-基)甲基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.33 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3 H), 5.10 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 6.87 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.48-7.61 (m, 4 H), 7.74 (s, 2 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.94 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 9.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H)。	1.66 B-83 478.0

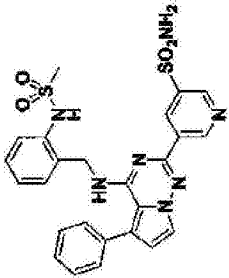
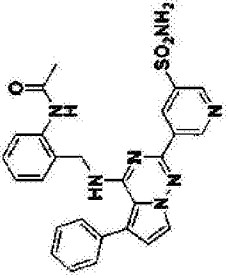
[1950]

175		2-甲氧基-5-(4-(((4-甲基噻唑-2-基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.34 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 5.10 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 6.94-7.23 (m, 4 H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.45-7.62 (m, 4 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1 H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H).	1.63 B-79 509.0
176		5-(4-(((5-甲基异噻唑-3-基)甲基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.37 (s, 3 H), 4.87 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 6.25 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 6.91 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 7.40-7.46 (m, 1 H), 7.49-7.59 (m, 4 H), 7.74 (s, 2 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 8.91-8.95 (m, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 9.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	1.98 B-86 462.2

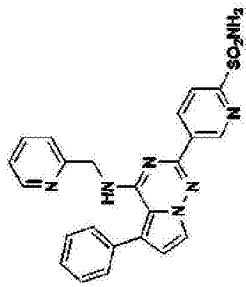
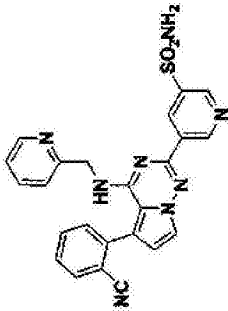
[1951]

177		3-氧代-3-((5-(5-苯基-4-((吡嗪-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基)氨基)丙酸乙酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.24 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H), 3.55 (s, 2 H), 4.16 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H), 5.00 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.42-7.49 (m, 1 H), 7.51-7.65 (m, 4 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.49-8.58 (m, 2 H), 8.72-8.88 (m, 3 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 10.57 (s, 1H).	1.71 B-79 509.0
178		5-(4-((2-氨基苄基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.72 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 6.49-6.54 (m, 2 H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 0.8 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 6.98 (dt, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.35-7.53 (m, 5 H), 7.50 (s, 2 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.99 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	1.81 B-79 472.0

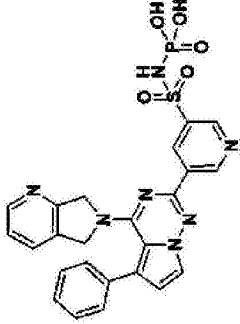
[1952]

179	 5-(4-((2-(甲基磺酰氨基)苄基)氨基)-5-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.95 (s, 3 H), 4.99 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.67 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.38 (m, 4 H), 7.42-7.53 (m, 5 H), 7.72 (s, 2 H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.93 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.25 (br s, 1 H), 9.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H).	1.72 B-79 550.0
180	 N-(2-(((5-苯基-2-(5-氯磺酰基吡啶-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)氨基)甲基)苯基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.94 (s, 3 H), 4.85 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 5.6 Hz, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.15-7.27 (m, 2 H), 7.35-7.52 (m, 7 H), 7.73 (br s, 2 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 8.95 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H), 9.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	1.64 B-79 514.0

[1954]

183		5-(5-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-2-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.95 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 7.26-7.34 (m, 1 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.45-7.63 (m, 8 H), 7.80 (td, <i>J</i> = 7.7 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 8.3 Hz, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 9.46 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H).	1.77 B-79 458.0
184		5-(5-(2-氯基苯基)-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.90 (br s, 2 H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.26-7.29 (m, 1 H), 7.36 (br s, 1 H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.69-7.87 (m, 6 H), 8.02-8.05 (m, 2 H), 8.31-8.33 (m, 1 H), 8.93 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.56 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.20 B-81 483.0

[1955]

185 	5-(5-苯基-4-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶-3-基磺酰基氨基磷酸	¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.84 (s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 6.86 (d, J=2.8 Hz, 2 H), 7.25 (dd, J = 7.6 Hz, J=4.9 Hz, 2 H), 7.39-7.54 (m, 6 H), 7.55 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.04 (d, J= 2.7 Hz, 1 H), 8.35 (d, J= 4.7 Hz, 1 H), 8.94-8.98 (m, 1 H), 9.09 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 9.48 (d, J=1.9 Hz, 1H). 1.93 B-81 550.2
--	---	---

[1956] 实用性

[1957] 一般而言,本发明化合物,例如前述实施例中所公开的具体化合物,已显示抑制电

压-门控K⁺通道的K_v1亚族(例如,通过在(例如下述)的测试中,在0.3微摩尔浓度下显示≥14%、优选的≥30%、更优选≥40%、甚至更优选≥50%的%抑制率)。通过显示作为电压-门控K⁺通道的K_v1亚族抑制剂的活性,预期本发明化合物可用于治疗与电压-门控K⁺通道的K_v1亚族相关的人类疾病。

[1958] 用以测定化合物作为I_{Kur}抑制剂的活性程度的测试方法为本领域所熟知且描述于例如J.Gen.Physiol,101(4):513-543(1993年4月)和Br.J.Pharmacol,115(2):267-274(1995年5月)等参考文献中。

[1959] 用以测定化合物作为K_v1亚族的其它成员的抑制剂的活性程度的测试方法也为本领域所熟知。例如,K_v1.1、K_v1.2和K_v1.3的抑制可使用由Grissmer,S.等人,Mol Pharmacol,45(6):1227-1234(1994年6月)所述的步骤测定;K_v1.4的抑制可使用由Petersen,K.R.等人,Pflugers Arch.,437(3):381-392(1999年2月)所述的步骤测定;K_v1.6的抑制可使用由Bowlby,M.R.等人,J.Neurophysiol73(6):2221-2229(1995年6月)所述的步骤测定;以及K_v1.7的抑制可使用由Kalman,K.等人,J.Biol.Chem.,273(10):5851-5857(1998年3月6日)所述的步骤测定。

[1960] 测定了实施例(如表2中所示)对注射人类K_v 1.5mRNA且稳定地表达I_{Kur}蛋白的膜片钳制(patch clamped)的哺乳动物L-929细胞中I_{Kur}电流的阻断(如下文所述的参考文献中所述)。各实施例在0.3mM浓度下的抑制数据示于表2中。

[1961] 1.Synders,D.J.等,“A rapidly activating and slowly inactivating potassium channel cloned from human heart:functional analysis after stable mammalian cell culture expression”,J.Gen.Physiol.,101:513-543(1993)。

[1962] 2.Zhou,Z.等,“Block of HERG potassium channels by the antihistamine astemizole and its metabolites desmethylastemizole and norastemizole”,Jounal of Cardiovasc.Electrophysiol.,10(6):836-843(1999)。

[1963] 表2

[1964]

实施例编号	0.3 μ M下的 KV1_5% Inh L929	实施例编号	0.3 μ M下的 KV1_5%Inh L929
1	96.51	95	98.08
2	98.51	96	95.70
3	94.07	97	96.86
4	97.34	98	55.34
5	98.46	99	92.22
6	91.69	100	96.93
7	97.77	101	93.63
8	97.49	102	98.89
8	95.79	103	72.17
9	98.44	104	95.68
10	85.97	105	89.34
11	93.42	106	15.97
12	88.20	107	15.60
13	95.89	108	71.95
14	95.03	109	98.22
14	90.60	110	81.42
15	95.51	111	97.02
16	91.10	112	98.95
17	92.44	113	88.42
18	40.90	114	35.18
18	47.37	115	90.00
19	91.34	116	89.40
20	96.56	117	86.58
21	93.21	118	45.03
21	96.63	119	67.53
22	95.08	120	48.96
23	91.59	121	38.74

[1965]

24	63.49	122	75.78
25	96.85	123	63.55
26	94.45	124	86.43
27	93.18	125	88.67
28	97.52	126	98.54
30	96.31	128	95.43
31	98.59	129	93.80
32	99.28	130	97.64
33	87.82	131	83.91
33	95.01	134	95.04
34	97.27	135	98.49
35	92.85	136	98.67
36	46.01	137	82.88
37	98.60	138	96.17
38	97.45	139	98.54
39	97.08	140	99.13
40	40.39	141	87.71
41	95.08	142	97.20
42	99.37	143	93.80
43	98.58	144	98.98
44	98.77	145	62.46
45	90.13	146	78.73
46	(前药)	147	97.31
47	94.85	148	84.81
48	96.58	149	95.84
49	84.92	150	97.48
50	97.75	151	94.23
51	88.19	152	97.26
52	96.12	153	79.91
53	98.09	154	89.47
54	90.24	155	30.16

[1966]

55	20.62	156	98.45
56	93.75	157	94.46
57	95.45	158	92.01
58	96.07	159	89.98
59	96.97	160	94.65
60	97.63	161	97.94
61	89.95	162	95.58
62	97.90	163	97.55
63	97.75	164	96.45
64	97.57	165	90.30
65	97.73	166	97.96
66	89.17	167	89.85
67	97.79	168	86.75
68	28.12	169	62.17
69	80.28	170	96.42
70	85.44	171	97.64
71	89.08	172	84.33
72	95.51	173	98.68
73	88.31	174	97.20
74	96.72	175	97.07
75	90.89	176	96.05
76	93.76	177	96.72
77	95.70	178	99.16
78	22.89	179	90.06
79	95.98	180	36.93
80	96.88	181	96.01
81	96.97	182	93.74
82	17.63	183	97.83
83	89.79	184	80.90
84	85.88	185	前药
85	96.35		

[1967]	86	86.29		
	87	90.96		
	88	27.22		
	89	97.02		
	90	96.05		
	91	61.67		
	92	88.19		
	93	41.02		
	94	95.75		

[1968] 实施例46和185是前药。如所述制备的前药在pH 7下具有显著增加的溶解度并在pH依赖性溶解度方面显示改良的特征。预计前药在经口给药后裂解成具有Kv1.5活性的相应母体化合物。因此,实施例46和185和其它前药可用于抑制钾通道功能并可通过提供已显示为钾通道功能抑制剂的活性化合物用于治疗 and 预防心律不齐、 I_{Kur} -相关疾病和由离子通道功能介导的其它疾病。

[1969] 在本发明范围内的化合物抑制电压-门控 K^+ 通道的Kv1亚族,且因此相信可用于治疗 and/或预防各种疾病:心律不齐,包括室上性心律不齐、房性心律不齐、心房扑动、心房纤维性颤动、心肌缺血并发症,和用作心率控制剂,包括维持正常窦性节律;心绞痛,包括变异性心绞痛症状(Prinzmetal's symptom)、血管痉挛症状和变型症状的缓解;胃肠疾病,包括反流性食道炎、功能性消化不良、胃肠动力障碍(包括便秘和腹泻)和肠易激综合征;血管和内脏平滑肌的疾病,包括哮喘、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征、周边血管疾病(包括间歇性跛行)、静脉机能不全、性无能、大脑和冠状动脉痉挛和雷诺氏病(Raynaud's disease);炎性和免疫性疾病,包括炎性肠病、类风湿性关节炎、移植物排斥、哮喘、慢性阻塞性肺病、囊性纤维化和动脉粥样硬化;细胞增殖性疾病,包括再狭窄和癌症(包括白血病);听觉系统疾病;视觉系统疾病,包括黄斑变性和白内障;糖尿病,包括糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病和糖尿病性神经病;肌肉疾病,包括肌强直和消耗病;周边神经病变;认知障碍;偏头痛;记忆丧失,包括阿兹海默氏病(Alzheimer's)和痴呆;CNS介导的运动功能障碍,包括帕金森氏病(Parkinson's disease)和共济失调;癫痫;和其它离子通道介导的疾病。

[1970] 作为电压-门控 K^+ 通道的Kv1亚族的抑制剂,相信本发明化合物可用于治疗多种其它疾病,包括因器官或组织移植所致的抵抗、由骨髓移植引起的移植物抗宿主疾病、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、多发性硬化、重症肌无力、I型糖尿病性葡萄膜炎、幼发型或近发型糖尿病、后葡萄膜炎、变应性脑脊髓炎、肾小球肾炎、由病原微生物引起的传染性疾病、炎性和增生性皮肤病、牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔藓、天疱疮、大疱性类天疱疮、大包性表皮松懈、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、红斑、皮肤性嗜酸性粒细胞增多症、红斑性狼疮、痤疮、斑秃、角膜结膜炎、春季结膜炎、与白塞氏病(Behcet's disease)相关的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜、角膜上皮营养不良、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦氏溃疡(Mooren's

ulcer)、巩膜炎、格拉夫斯眼病(Graves' ophthalmopathy)、小柳-原田氏综合征(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)、类肉瘤病、花粉过敏、可逆性阻塞性气道疾病、支气管哮喘、过敏性鼻炎、内因性哮喘、外因性哮喘、尘埃性哮喘、慢性或长期哮喘、晚期哮喘和气道高反应性、支气管炎、胃溃疡、由缺血性疾病和血栓形成引起的血管损伤、缺血性肠病、炎性肠病、坏死性小肠结肠炎、与热灼伤和白三烯B₄-介导疾病相关的肠性病灶、乳糜泄、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增多、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、偏头痛、鼻炎、湿疹、间质性肾炎、肺出血综合征(Good-pasture's syndrome)、溶血性尿毒综合征、糖尿病性肾病变、多发性肌炎、格巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、美尼尔氏病(Meniere's disease)、多神经炎、多发性神经炎、单神经炎、神经根病变、甲状腺机能亢进、巴西多氏病(Basedow's disease)、纯红血球发育不全、再生障碍性贫血、再生不良性贫血、特发性血小板减少性紫癜、自体免疫性溶血性贫血、粒性白血球缺乏症、恶性贫血、巨幼细胞性贫血、红细胞发生不能、骨质疏松症、类肉瘤病、肺纤维变性、特发性间质性肺炎、皮炎、寻常性白斑病、寻常性鱼鳞癣、光过敏性敏感(photoallergic sensitivity)、皮肤T细胞淋巴瘤、动脉硬化、动脉粥样硬化、主动脉炎综合征、结节性多动脉炎、心肌病、硬皮症、韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granuloma)、干燥综合征(Sjögren's syndrome)、肥胖症、嗜酸性筋膜炎、牙龈病变、牙周膜、齿槽骨、牙骨质损伤(substantia osses dentis)、肾小球肾炎、通过预防脱发或得到毛发萌发和/或促进毛发生成和毛发生长的男性型秃发或老年性秃发、肌肉萎缩症、脓皮病和西扎利氏综合征(Sezary's syndrome)、艾迪森氏病(Addison's disease)、保藏时发生的器官缺血-再灌注损伤、移植或缺血性疾病、内毒素休克、假膜性结肠炎、由药物或辐射引起的结肠炎、缺血性急性肾功能不全、慢性肾功能不全、由肺部氧或药物引起的中毒、肺癌、肺气肿、白内障、铁质沉着症、视网膜炎、色点、老年性黄斑变性、玻璃体瘢痕化(vitreous scarring)、角膜碱灼伤、多形性红斑皮炎、线性IgA大疱性皮炎和牙骨质皮炎(cement dermatitis)、牙龈炎、牙周炎、败血症、胰腺炎、由环境污染引起的疾病、衰老、癌发生、癌转移和低气压病、由组胺或白三烯-C₄释放引起的疾病、白塞氏病、自体免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、部分肝切除、急性肝坏死、由毒素引起的坏死、病毒性肝炎、休克或缺氧症、B-病毒肝炎、非-A/非-B肝炎、肝硬化、酒精性肝硬化、肝衰竭、暴发性肝衰竭、迟发性肝衰竭、“慢加急性”肝衰竭、化疗效果强化、巨细胞病毒感染、HCMV感染、AIDS、癌症、老年性痴呆、创伤和慢性细菌性感染。

[1971] 本发明化合物很可能成为用于预防和治疗(包括部分缓解或治愈)心律不齐的抗心律不齐药。作为K_v1.5的抑制剂,在本发明范围内的化合物尤其可用于选择性预防和治疗室上性心律不齐,例如心房纤维性颤动和心房扑动。“选择性预防和治疗室上性心律不齐”是指预防或治疗其中心房有效不应期的延长与心室有效不应期的延长的比率大于1:1的室上性心律不齐。该比率也可大于4:1,甚至大于10:1。另外,该比率可达到心房有效不应期的延长,而无显著可检测的心室有效不应期的延长。

[1972] 另外,在本发明范围内的化合物阻断I_{Kur},并因此可用于预防和治疗所有I_{Kur}相关疾病。“I_{Kur}相关疾病”是可通过施用I_{Kur}阻断剂来预防、部分缓解或治愈的疾病。已知K_v1.5基因在胃组织、肠/结肠组织、肺动脉和胰脏β细胞中表达。因此,施用I_{Kur}阻断剂可提供对于例如反流性食道炎、功能性消化不良、便秘、哮喘和糖尿病等疾病的有用治疗。另外,已知K_v1.5在前垂体中表达。因此,施用I_{Kur}阻断剂可刺激生长激素分泌。I_{Kur}抑制剂另外可用于

细胞增殖性疾病,例如白血病;和自体免疫疾病,例如类风湿性关节炎和移植物排斥。

[1973] 因此本发明提供预防或治疗一种或多种上述疾病的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的至少一种式(I)、式(Ia)的化合物或实施例中所例示的化合物的步骤。可在本方法中采用其它治疗剂(例如下文所述的那些)与本发明化合物联用。在本发明方法中,这些其它治疗剂可在施用本发明化合物之前、与其同时或在其之后施用。

[1974] 剂量和剂型(配方)

[1975] 本发明也提供药物组合物,其包含至少一种能够预防或治疗一种或多种上述疾病的有效量的式(I)、(Ia)的化合物或实施例化合物或其盐和可药用的赋形剂或稀释剂。本发明组合物可含有如下文所述的其它治疗剂,并可例如通过采用常规固体或液体赋形剂或稀释剂以及适于所需的给药方式的类型的药用添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、矫味剂等),根据药物制剂领域周知的技术来进行配制。

[1976] 式(I)、(Ia)的化合物或实施例化合物可通过任一合适的方式施用,例如,口服给药,如以片剂、胶囊、颗粒剂或粉剂形式;舌下给药;经颊给药;肠外给药,如皮下、静脉内、肌肉或胸骨内注射或输注(例如,作为无菌可注射水性或非水性溶液剂或混悬剂);鼻腔给药,例如吸入喷雾剂;局部给药,例如以霜剂或软膏剂形式;或直肠给药,例如以栓剂形式;以含有可药用的无毒赋形剂或稀释剂的剂量单位调配物施用。本发明化合物可例如以适于速释或缓释的形式施用。速释或缓释可通过含有本发明化合物的适宜药物组合物达到,或尤其在缓释的情况下通过使用例如皮下植入体或渗透泵等装置达成。在施用式(I)、(Ia)的化合物或实施例化合物预防或治疗心律不齐的情况下,可施用所述化合物以达成向正常窦性节律的化学转化,或其可任选结合心脏电复律(electrical cardioconversion)使用。

[1977] 口服施用的典型组合物包括悬浮剂,其可含有例如用于赋予体积的微晶纤维素、作为助悬剂的海藻酸或海藻酸钠、作为增粘剂的甲基纤维素和本领域已知的甜味剂或矫味剂;和速释片剂,其可含有例如,微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其它本领域已知的赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。式(I)、(Ia)的化合物或实施例化合物也可通过口腔经舌下和/或颊给药。模制片、压缩片或冷冻-干燥片剂是可使用的典型形式。典型的组合物含有用快速溶解稀释剂例如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精配制的本发明化合物。高分子量赋形剂例如纤维素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG)亦可包含在这些制剂中。这些制剂亦可含有辅助粘膜粘附的赋形剂,例如羟基丙基纤维素(HPC)、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)、马来酸酐共聚物(例如,Gantrez);和用以控制释放的试剂,例如聚丙烯酸共聚物(例如,Carbopol 934)。为便于制备和使用,亦可添加润滑剂、助流剂、矫味剂、着色剂和稳定剂。

[1978] 鼻腔气雾剂或吸入剂的典型组合物包括盐水溶液,其可含有例如苄基醇或其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂和/或其它本领域已知的增溶剂或分散剂。

[1979] 非肠道给药的典型组合物包括注射液或混悬剂,其可含有例如合适的非肠道可接受的无毒稀释剂或溶剂,如甘露醇、1,3丁二醇、水、林格氏液(Ringer's solution)、等渗氯化钠溶液或其它合适的分散剂或湿润剂和助悬剂,包括合成的甘油单酯或甘油二酯和脂肪酸,包括油酸。

[1980] 直肠给药的典型的组合物包括在常温下为固体但在直肠腔中液化和/或溶解而释放药物的栓剂,其可含有例如合适的非刺激性赋形剂,如可可脂、合成的甘油酯或聚乙二

醇。

[1981] 局部给药的典型组合物含有局部载体,例如Plastibase(用聚乙烯胶凝化的矿物油)。

[1982] 本发明化合物的有效量可由本领域普通技术人员确定,且对于成人的典型剂量每天约0.001mg/kg体重至100mg/kg体重的活性化合物,可以单剂量或以个别分剂量的形式(例如每天1至4次)施用。应理解,任一特定患者的具体剂量和给药频率可能有所不同且将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时长、该个体的物种、年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食、施用模式和时间、排泄速率、药物组合和特定疾病的严重程度。用于治疗的优选的个体包括患有上述疾病的动物,最优选哺乳类动物,例如人类和家养动物,如狗、猫等等。

[1983] 本发明化合物可单独使用,或与本发明其他化合物联合使用,和/或与可用于治疗上述疾病或其它疾病的其它适宜治疗剂联合使用,所述其它适宜治疗剂包括:其它抗心律不齐剂,例如I类药剂(如,普罗帕酮)、II类药剂(如,卡维地洛和普萘洛尔)、III类药剂(如,索他洛尔、多非利特、胺碘酮、阿齐利特和伊布利特)、IV类药剂(如,地尔硫卓和维拉帕米)、5HT拮抗剂(如,舒兰色罗(sulamserod)、色拉林(serraline)和特罗普色隆(tropsetron))和决奈达隆;钙通道阻断剂(L型与T型),例如地尔硫卓、维拉帕米、硝苯地平、氨氯地平和米贝地尔(mybefradil);环氧合酶抑制剂(即,COX-1和/或COX-2抑制剂),例如,阿司匹林、吲哚美辛、布洛芬、吡罗昔康、萘普生、CELEBREX®、VIOXX®和NSAID;抗血小板剂,例如,GPIIb/IIIa阻断剂(如,阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班)、P2Y₁₂拮抗剂(例如,氯吡格雷、坎格雷洛、噻氯匹定和CS-747)、P2Y₁拮抗剂、血栓烷受体拮抗剂(如,伊非曲班)、阿司匹林和含有或不含有阿司匹林的PDE-III抑制剂(如,双嘧达莫);利尿剂,例如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸三克那芬(ethacrynic acid tricrynafene)、氯噻酮、呋塞米、木索丽敏(musolimine)、布美他尼、胺苯蝶啶(triamterene)、阿米洛利和螺内酯;抗高血压剂,例如, α 肾上腺素能阻断剂、 β 肾上腺素能阻断剂、钙通道阻断剂、利尿剂、肾素抑制剂、ACE抑制剂(如,卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、色拉诺普利、西拉普利、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利、赖诺普利)、A II拮抗剂(如,氯沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦)、ET拮抗剂(如,西他生坦、阿特生坦(atrsentan)和公开于美国专利第5,612,359号和第6,043,265号中的化合物)、双重性ET/AII拮抗剂(如,公开于WO 00/01389中的化合物)、中性内肽酶(NEP)抑制剂、血管肽酶抑制剂(双重性NEP-ACE抑制剂)(如,奥马曲拉和格莫曲拉)、硝酸盐和这些抗高血压剂的组合;抗血栓剂/溶血栓剂,例如组织纤维蛋白溶酶原活化剂(tPA)、重组tPA、替奈普酶(TNK)、拉诺替普酶(nPA)、VIIa因子抑制剂、Xa因子抑制剂(如阿哌沙班)、XIIa抑制剂、凝血酶抑制剂(如,水蛭素和阿加曲班)、PAI-1抑制剂(即,组织纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂的灭活剂)、 α 2-抗血纤维蛋白溶酶抑制剂、链球菌激酶、尿激酶、前尿激酶、茴香酰化纤维蛋白溶酶原链球菌激酶活化剂复合物和动物或唾液腺纤维蛋白溶酶原活化剂;抗凝血剂,例如杀鼠灵和肝素(包括未经分级分离的肝素和低分子量肝素,例如依诺肝素和达肝素);HMG-CoA还原酶抑制剂,例如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104(a.k.a.伊伐他汀或尼伐他汀或尼巴他汀(nisbastatin))和ZD-4522(a.k.a.罗伐他汀或阿他伐他汀(atavastatin)或维沙他汀(visastatin));其它胆固醇/降脂剂,例如角鲨烯合成酶抑制剂、贝特类和胆酸

螯合剂(如, QUESTRAN®); 抗增殖剂, 例如环孢菌素A、TAXOL®、FK 506和阿霉素; 抗肿瘤剂, 例如TAXOL®、阿霉素、埃博霉素、顺铂和卡铂; 抗糖尿病剂, 例如双胍(如, 二甲双胍)、葡萄糖苷酶抑制剂(例如, 阿卡糖)、胰岛素、美格列奈(如, 瑞格列奈)、磺酰脲(例如, 格列美脲、格列本脲和格列吡嗪)、双胍/格列本脲的组合(即, GLUCOVANCE®)、噻唑烷二酮(例如, 曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮)、PPAR- γ 激动剂、 α P2抑制剂和DP4抑制剂; 甲状腺模拟物(包括甲状腺受体拮抗剂)(例如, 促甲状腺素、多甲状腺素(polythyroid)、KB-130015和决奈达隆); 矿物皮质素受体拮抗剂, 例如螺内酯和依普利酮; 生长激素促分泌素; 抗骨质疏松剂(例如, 阿伦膦酸盐和雷洛昔芬); 激素取代治疗剂, 例如雌激素(包括倍美力的结合雌激素)和雌二醇; 抗忧郁剂, 例如奈法唑酮和舍曲林; 抗焦虑剂, 例如地西泮、劳拉西泮、丁螺环酮和双羟萘酸羟嗪; 口服避孕药; 抗溃疡和胃与食道回流疾病的药剂, 例如法莫替丁、雷尼替丁和奥美拉唑; 抗肥胖剂, 例如奥利司他; 强心苷, 包括洋地黄和乌巴苷; 磷酸二酯酶抑制剂, 包括PDE III抑制剂(如, 西洛他唑)和PDE V抑制剂(如, 西地那非); 蛋白质酪氨酸激酶抑制剂; 类固醇抗炎剂, 例如泼尼松和地塞米松; 和其它抗炎剂, 例如ENBREL®。所述组合可经共配制或以合适剂量的套组形式联合施用。

[1984] 当与本发明化合物联合用药时, 上述其它治疗剂可例如以那些在Physicians' Desk Reference (PDR) 中指示或以其它方式由本领域普通技术人员确定的量使用。

[1985] 本说明书中所引用的出版物和参考文献(包括但不限于专利和专利申请)以引用的整个部分的全文以引用方式并入本文中, 如同明确地且个别地指示将每一个别出版物或参考文献如同全部陈述一般以引用方式并入本文中。本申请所要求优先权的任一专利申请也以上文针对出版物和参考文献所述的方式以引用方式并入本文中。

[1986] 尽管已着重于特定实施方案描述了本发明, 但对于本领域普通技术人员将显而易见, 可使用特定化合物和方法的变体并且本发明可以不同于本文所明确描述的方式来实施。因此, 本发明包括涵盖在如后面权利要求书所定义的精神和范围内的所有变体。