(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109970759 A
(43)申请公布日 2019.07.05

(21)申请号 201910332646.2

(22)申请日 2008.08.28

(30)优先权数据
60/968,673 2007.08.29 US

(62)分案原申请数据
200880113940.4 2008.08.28

(71)申请人 梅特希尔基因公司
地址 加拿大魁北克省

(72)发明人 斯蒂芬.W.克拉里奇
朱波米尔.伊萨科维克
迈克尔.曼尼恩 斯蒂芬.雷佩尔
奥斯卡.M.萨维德拉
弗雷德里克.高德特 战莉洁
南希.Z.周 弗兰克.雷佩尔
罗伯特.德齐尔 阿卡迪.瓦斯伯格
宇野哲之

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 许斐斐

(51)Int.Cl.
C07D 495/04(2006.01)
A61K 31/4365(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)

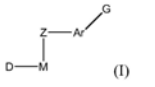
权利要求书40页 说明书171页

(54)发明名称

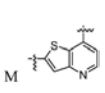
蛋白酪氨酸激酶活性的抑制剂

(57)摘要

本发明涉及式(I)化合物及其抑制蛋白酪氨酸激酶活性的用途。在式(I)中，如所示基团M为噻吩并[3,2-b]吡啶基且基团D为环或环体系，且基团Z、Ar和G如本文定义。本发明尤其涉及下述化合物，其抑制生长因子受体的蛋白酪氨酸激酶活性，从而抑制受体信号传导，例如抑制VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导。本发明还提供了组合物和治疗细胞增殖性疾病和病症如癌症的方法，和治疗眼病的方法，包括与年龄相关的黄斑变性(AMD)和糖尿病性视网膜病(DR)。

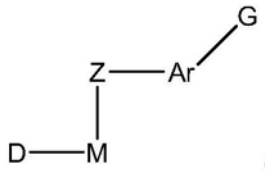


(I)



CN 109970759 A

1.式(I)化合物,及其N-氧化物、水合物、溶剂合物、可药用盐、前药和复合物,及其消旋和非消旋混合物、非对映异构体和对映异构体:



(I)

其中:

D选自芳香、杂芳香、环烷基或杂环体系,每个任选被1-5个独立选择的R^{38}取代;

M为任选取代的稠合杂环基团;

Z选自共价键、-O-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-S(O)$_{0-2}$-、-CH_2-、-N(R^5)-、-N(R^5)-CH_2-和-CH_2-N(R^5)-;

Ar为5-7元环烷基、芳香、杂环或杂芳香环体系,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

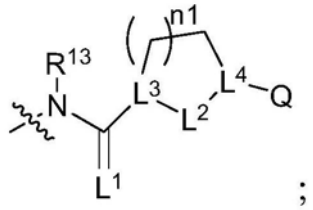
G为基团B-L-T,其中

B选自不存在、-N(R^{13})-、-N(SO_2R^{13})-、-O-、-S(O)$_{0-2}$和-C(=O)-;

L选自不存在、-C(=S)N(R^{13})-、-C(=NR^{14})N(R^{13})-、-SO_2N(R^{13})-、-SO_2-、-C(=O)N(R^{13})-、-N(R^{13})-、-C(=O)C_{1-2}烷基-N(R^{13})-、-N(R^{13})C_{1-2}烷基-C(=O)-、-C(=O)C_{0-1}烷基-C(=O)N(R^{13})-、-C_{0-4}亚烷基、-C(=O)C_{0-1}烷基-C(=O)OR^3-、-C(=NR^{14})-C_{0-1}烷基-C(=O)-、-C(=O)-、-C(=O)C_{0-1}烷基-C(=O)-和任选取代的含1-3个包括至少一个氮的环杂原子的4-6元杂环基,其中上述L基团的烷基任选被取代;且

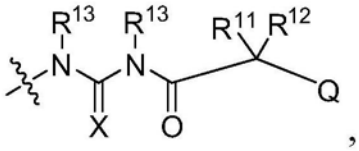
T选自-H、-R^{13}、-C_{0-5}烷基、-C_{0-5}烷基-Q、-O-C_{0-5}烷基-Q、-C_{0-5}烷基-O-Q、-N(R^{13})-C_{0-5}烷基-Q、-C_{0-5}烷基-SO_2-C_{0-5}烷基-Q、-C(=O)-C_{0-5}烷基-Q、-C(=S)-C_{0-5}-烷基-Q、-C(=NR^{14})-C_{0-5}-烷基-Q、-C_{0-5}烷基-N(R^{13})-Q、-C(=O)-N(R^{13})-C_{0-5}烷基-Q、-C(=S)-N(R^{13})-C_{0-5}烷基-Q、-C(=NR^{14})-N(R^{13})-C_{0-5}烷基-Q、-(C$_{0-5}$烷基-C(O))$_{0-1}$-C_{0-5}烷基-Q,其中每个C_{0-5}烷基任选被取代;

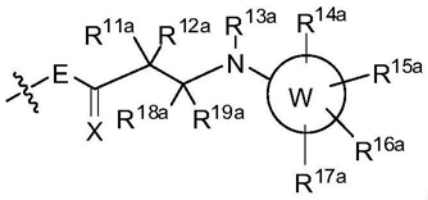
或G为基团

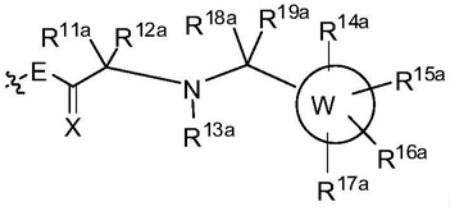


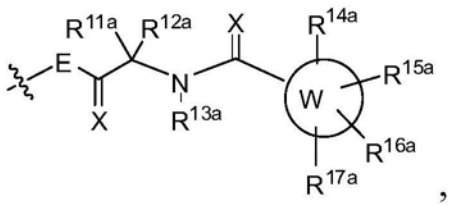
;

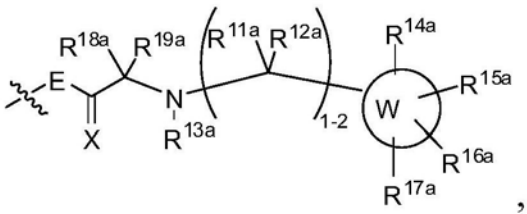
或G选自:

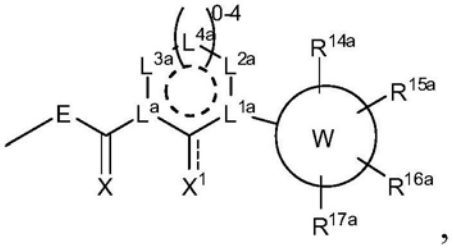

,

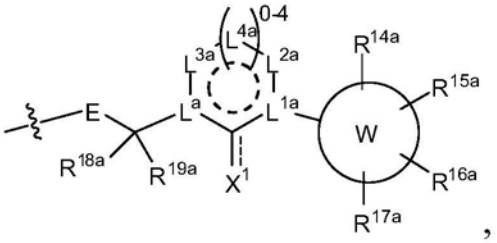

,

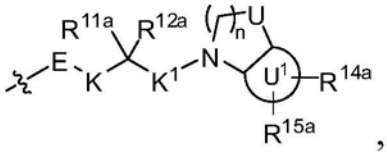

,

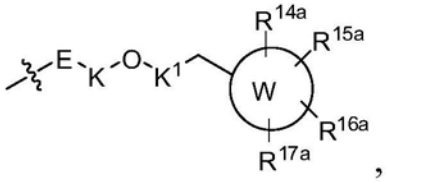

,


,

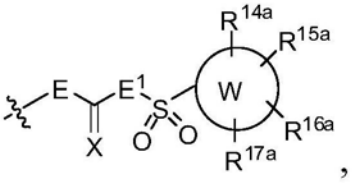

,

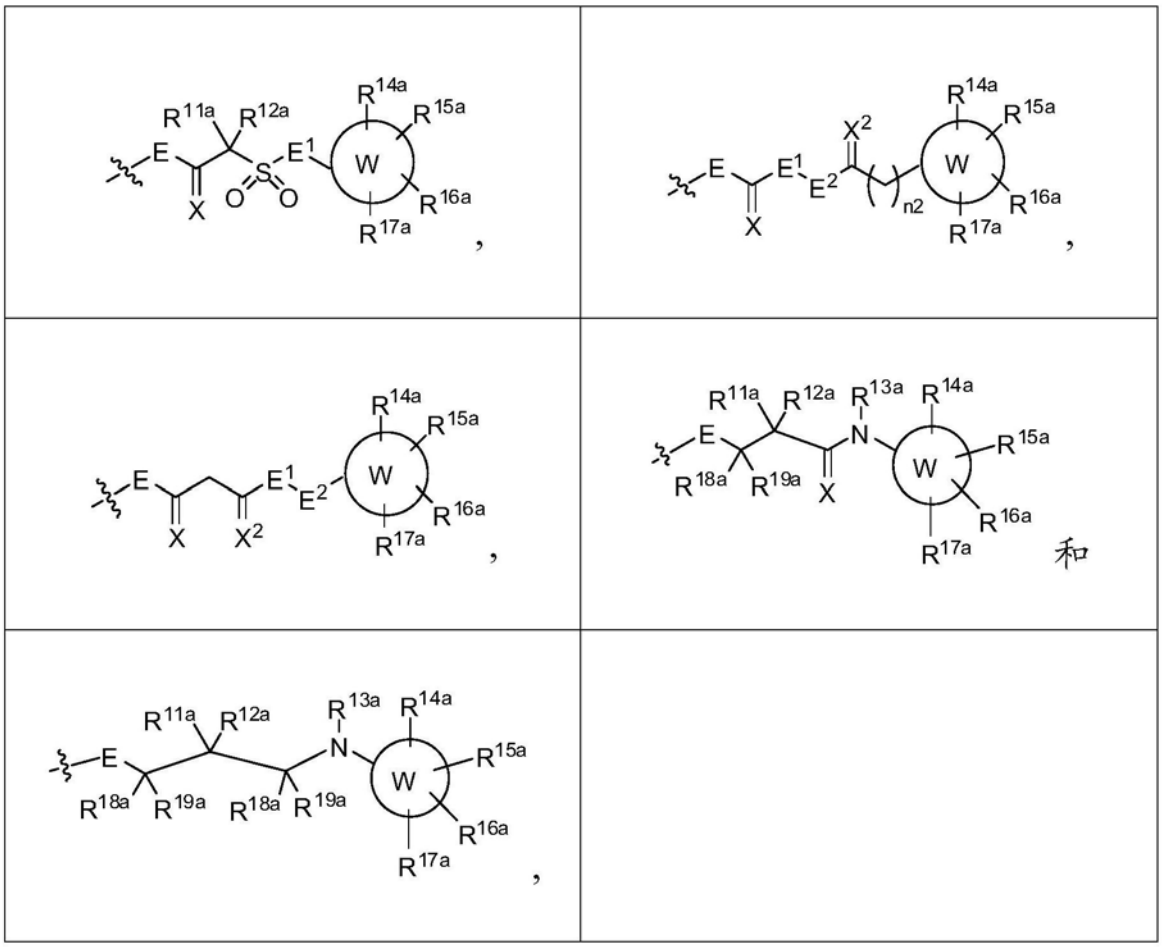

,


,


,

,


,



其中

每个R^{38}独立地选自卤素、任选取代的C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$、-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$、-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iSO_{(0-2)}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_j(CH_2)_jR^{99}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jR^{100}$，

其中每个j为独立地选自0-4的整数，n为0-6的整数，x为1-6的整数，每个i为独立地选自1-3的整数，且上述R^{38}基团的-$(CH_2)_i$-和-$(CH_2)_n$-基团任选被取代，且任选地包括碳-碳双键或叁键，其中n为2-6的整数；

R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_n$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_n$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_nA^4R^{37}$，其中每个n为独立地选自0-6的整数，A^4选自O、S、SO、SO_2，且上述R^{36}基团的烷基、环烷基、芳基和杂环基基团任选被取代，条件是当R^{36}和R^{39}均连接于相同的氮时，则R^{36}和R^{39}不都是直接通过氧与氮相连；

每个R^{37}和R^{41}独立地选自H、-O-C_1-C_6烷基、-O-C_3-C_{10}环烷基、-O-$(CH_2)_n$(C_6-C_{10}芳基)、-O-$(CH_2)_n$(5-10元杂环基)、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的-O-$(CH_2)_nA^4$-C_1-C_6烷基、任选取代的-O-$(CH_2)_nA^4$-C_2-C_6烯基、任选取代的-O-$(CH_2)_nA^4$-C_2-C_6炔基和任选取代的-O-$(CH_2)_nA^4$-C_3-C_{10}环烷基；

R^{39}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基、-C(O)-O-C_1-C_6烷基-芳基和用于保护仲氨基团的保护基，条件是当R^{36}和R^{39}均连接于相同的氮时，则R^{36}和R^{39}不都是直

接通过氧与氮相连；

每个R^{40}独立地选自H、C_1-C_{10}烷基、-$(CH_2)_n$(C_6-C_{10}芳基)、C_3-C_{10}环烷基和-$(CH_2)_n$(5-10元杂环基)，其中n为0-6的整数；

R^{99}在每种情况下独立地选自-H、卤素、三卤代甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-S(O)$_2NR^3R^3$、-C(O)OR^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)R^3、-N(R^3)CO_2R^3、P(=O)(OH)$_2$、-P(=O)(C_1-C_6烷基)$_2$、-SO_3H-C(O)R^3、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-O$(CH_2)_{0-6}$芳基、-O$(CH_2)_{0-6}$杂芳基、-$(CH_2)_{0-5}$(芳基)、-$(CH_2)_{0-5}$(杂芳基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$CH_2(CH_2)_{0-4}$-T^2，其中所述芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基任选被取代；

R^{100}为12-24元任选取代的含4-8个氧原子的杂脂肪环大环；

R^5选自H、任选取代的(C_1-C_5)酰基和C_1-C_6烷基-O-C(O)，其中C_1-C_6烷基任选被取代；

R^2在每种情况下独立地选自-H、卤素、三卤代甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-S(O)$_2NR^3R^3$、-C(O)OR^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)R^3、-N(R^3)CO_2R^3、-C(O)R^3、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-O$(CH_2)_{0-6}$芳基、-O$(CH_2)_{0-6}$杂芳基、-$(CH_2)_{0-5}$(芳基)、-$(CH_2)_{0-5}$(杂芳基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$CH_2(CH_2)_{0-4}$-T^2，其中所述芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基任选被取代；

T^2选自-OH、-OMe、-OEt、-NH_2、-NHMe、-NMe_2、-NHEt和-NEt_2；

每个R^3独立地选自-H和R^4；

R^4选自(C_1-C_6)烷基、芳基、低级芳基烷基、杂环基和低级杂环基烷基，每个任选被取代，或

R^3和R^4与和它们相连的共同的氮一起形成任选取代的5-7元杂环基，所述任选取代的5-7元杂环基任选包含至少一个选自N、O、S和P的其它环杂原子；

每个R^{13}独立地选自-H、卤素、三卤代甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-S(O)$_2NR^3R^3$、-C(O)OR^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)R^3、-N(R^3)CO_2R^3、-C(O)R^3、-C(O)SR^3、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-O$(CH_2)_{0-6}$芳基、-O$(CH_2)_{0-6}$杂芳基、-$(CH_2)_{0-5}$(芳基)、-$(CH_2)_{0-5}$(杂芳基)、-$(CH_2)_{0-5}$(环烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$CH_2(CH_2)_{0-4}$-T^2、任选取代的C_{1-4}烷基羰基，和饱和或不饱和的3-7元碳环或杂环基团，其中所述芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基任选被取代；

2个R^{13}与和它们相连的一个或多个原子一起可组合形成任选被1-4个R^{60}取代的杂脂肪环，其中所述杂脂肪环可具有最多4个环杂原子，且所述杂脂肪环可具有与其稠合的芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基任选被额外的1-4个R^{60}取代；

R^{14}选自基团-H、-NO_2、-NH_2、-N(R^3)R^4、-CN、-OR^3、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的杂脂肪环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基和任选取代的杂脂肪环，

R^{60}选自-H、卤素、三卤代甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-$SO_2NR^3R^3$、-CO_2R^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)R^3、-N(R^3)CO_2R^3、-C(O)R^3、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的芳基烷基；或

2个R^{60}，当与非芳香碳相连时，可以为氧代基团；

Q为C_1-C_6烷基或3-10元环体系，任选被0-4个R^{20}取代；

每个R^{20}独立地选自-H、卤素、三卤代甲基、-O-三卤代甲基、氧代基团、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-OCF_3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-S(O)$_2NR^3R^3$、-C(O)OR^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)

R^3、-N(R^3)C(O)OR^3、-C(O)R^3、-C(O)SR^3、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-O(CH_2)$_{0-6}$芳基、-O(CH_2)$_{0-6}$杂芳基、-(CH_2)$_{0-5}$(芳基)、-(CH_2)$_{0-5}$(杂芳基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-CH_2(CH_2)$_{0-4}$-T^2、任选取代的C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基、任选被C_{1-4}烷基取代的氨基，其中该C_{1-4}烷基任选被C_{1-4}烷氧基取代，和饱和或不饱和的3-7元碳环或杂环基团，且其中所述芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基任选被取代；

L^1选自O、S和N(R^{14})；

L^2选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、>C=N(C_1-C_6烷基)和-CH_2-；

L^3选自-CH-、-C(C_1-C_6烷基)-和N；

L^4选自-CH-和N；

n1为0-5的整数；

每个X独立地选自O、S、NH、N-烷基、N-OH、N-O-烷基和NCN；

R^{11}和R^{12}独立地选自H、C_1-C_6烷基、卤素、氰基和硝基，其中所述烷基任选被取代；或

R^{11}和R^{12}与和它们相连的原子一起形成C_3-C_7环烷基；

E选自O、S、-CH_2-、-CH(C_1-C_6烷基)、-N(H)-、-N(C_1-C_6烷基)-、-CH_2N(H)-和-N(H)CH_2-；

R^{11a}和R^{12a}独立地选自H、卤素、-OH、未取代的-O-(C_1-C_6烷基)、取代的-O-(C_1-C_6烷基)、未取代的-O-(环烷基)、取代的-O-(环烷基)、未取代的-NH(C_1-C_6烷基)、取代的-NH(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-SH、未取代的-S-(C_1-C_6烷基)、取代的-S-(C_1-C_6烷基)、未取代的C_1-C_6烷基和取代的C_1-C_6烷基；或

R^{11a}和R^{12a}与和它们相连的原子一起形成C_3-C_7环体系，其中所述环体系任选被取代；

每个R^{13a}独立地选自H、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、环烷基、取代的环烷基、OH、未取代的-O-(C_1-C_6烷基)、取代的-O-(C_1-C_6烷基)；或

R^{12a}和R^{13a}与和它们相连的原子一起任选形成4-8元环烷基或杂环体系，该环体系任选被取代；

R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}和R^{17a}独立地选自-H、卤素、三卤代甲基、-O-三卤代甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-OCF_3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-S(O)$_2$NR^3R^3、-C(O)OR^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)R^3、-N(R^3)C(O)OR^3、-C(O)R^3、-C(O)SR^3、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-O(CH_2)$_n$芳基、-O(CH_2)$_n$杂芳基、-(CH_2)$_{0-5}$(芳基)、-(CH_2)$_{0-5}$(杂芳基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-CH_2(CH_2)$_{0-4}$-T^2、任选取代的C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基、任选被C_{1-4}烷基取代的氨基，其中该C_{1-4}烷基任选被C_{1-4}烷氧基取代，和饱和或不饱和的3-7元碳环或杂环基团，其中n为0-6的整数，且所述芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基任选被取代；或

R^{13a}和R^{14a}与和它们相连的原子一起任选形成4-8元环烷基或杂环体系，该环体系任选被取代；

R^{18a}和R^{19a}独立地选自H、OH、卤素、NO_2、未取代的-O-(C_1-C_6烷基)、取代的-O-(C_1-C_6烷基)、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CN、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、部分氟化的C_1-C_6烷基、全氟化的C_1-C_6烷基、杂烷基、取代的杂烷基和-SO_2(C_1-C_6烷基)；或

R^{18a}和R^{19a}与和它们相连的原子一起形成3-6元环烷基或杂环基，每个任选被1-4个卤素取代；

W选自H、烷基、烯基、炔基、-(CH_2)$_{0-5}$(5-10元环烷基)、-(CH_2)$_{0-5}$(芳基)、-(CH_2)$_{0-5}$(杂环)和-(CH_2)$_{0-5}$(杂芳基)，每个任选被取代；且

为单键或双键；

当为双键时，X^1选自O、S、CH_2、N-CN、N-O-烷基、NH和N(C_1-C_6烷基)，或

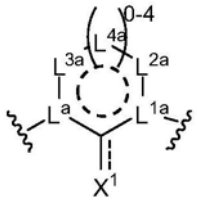
当为单键时，X^1选自H、卤素、三卤代烷基、烷基、烯基、炔基、CN、烷氧基、NH(烷基)和烷基-硫基；

L^a和L^{1a}独立地选自-CH-、N、-C(卤素)-和-C(C_1-C_6烷基)-；

L^{2a}和L^{3a}独立地选自CH、CH_2、N、O和S；

L^{4a}选自不存在、CH、CH_2、N、O和S；且

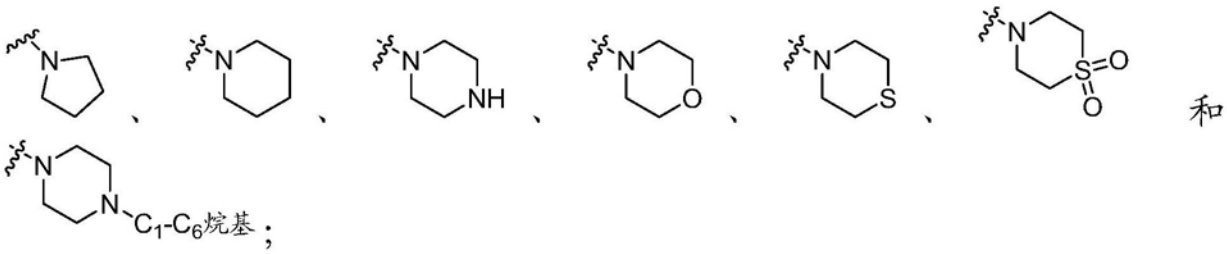
基团



为芳香或非-芳香的，条件是2个O不彼此相邻；

K和K^1独立地选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-C(NCN)-和-C($R^{18a}R^{19a}$)-；

U选自O、S、SO_2、NH和N(C_1-C_6烷基)，其中所述C_1-C_6烷基任选被选自下述的取代基取代：-OH、-烷氧基、氨基、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、



；

U^1为选自下列的环体系：环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基和取代的杂芳基；

E^1选自-N(H)-、-N(C_1-C_6烷基)-、-CH_2N(H)-和-N(H)CH_2-；

E^2选自-N(H)-、-N(C_1-C_6烷基)-、-CH_2N(H)-和-N(H)CH_2-；

X^2选自O、S、NH、NOH、NOMe、NOEt和NCN；且

n_2为0、1、2、3或4。

2.权利要求1的化合物，其中D为芳香或杂芳香环体系，每个任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代。

3.权利要求1或权利要求2的化合物，其中每个R^{38}独立地选自-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$。

4.权利要求1或权利要求2的化合物，其中每个R^{38}独立地选自卤素、任选取代的C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$和-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$。

5.权利要求1或权利要求2的化合物，其中每个R^{38}独立地选自-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基$)_2$。

6.权利要求5的化合物，其中X^1为O或S。

7.权利要求1或权利要求2的化合物，其中R^{38}为$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，其中$-(CH_2)_n-$基团任选被$C_1-C_6$烷基取代，$R^{36}$为$-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数，$R^{37}$为任选取代的$C_1-C_6$烷基，且$R^{39}$为$-C(O)-C_1-C_3$烷基。

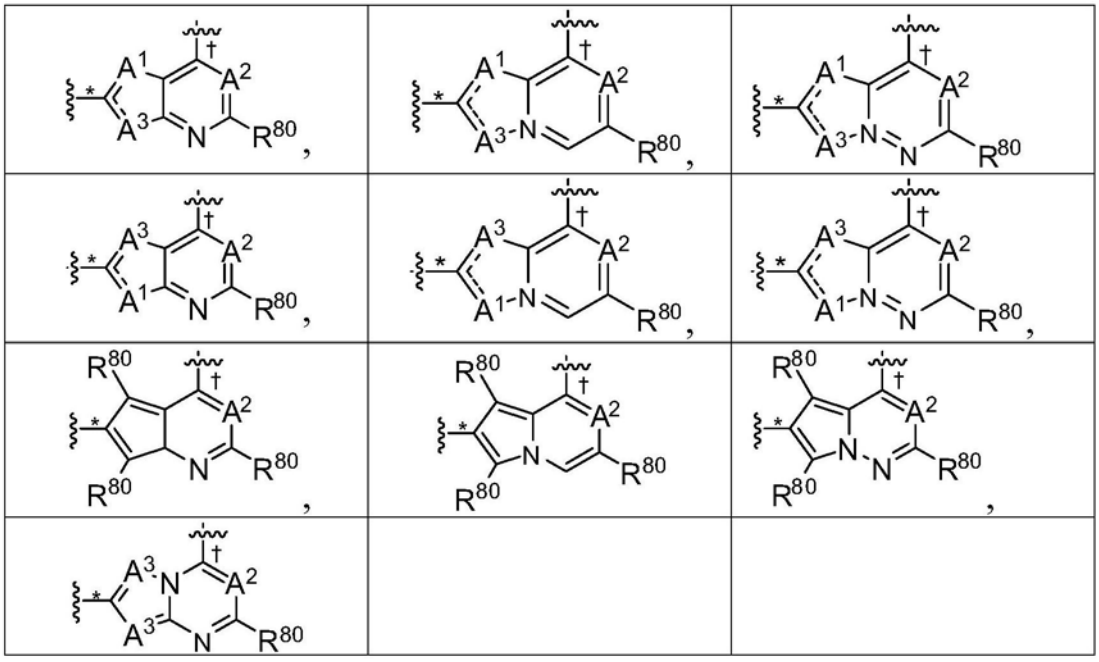
8.权利要求1的化合物，其中D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，其任选被1或2个R^{38}取代，其中每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、$-C(O)NR^{36}R^{39}$、$-C(O)O-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(C_1-C_6$烷基)、$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和$-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，其中每个j为独立选自0-4的整数，n为0-6的整数，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-(CH_2)_{n3}(C_6-C_{10}$芳基)、$-(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和$-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中每个n3为独立选择的0-6的整数，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基。

9.权利要求8的化合物，其中D为苯基或吡啶基。

10.权利要求1的化合物，其中D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，其任选被1或2个R^{38}取代，其中每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、$-(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-$芳基$P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$和$-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-$杂芳基$P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$，其中$X^1$为O或S，j为0-4的整数，n为0-6的整数，$R^{39}$为H或$C_1-C_6$烷基，且$R^{36}$选自H、-OH、$C_1-C_6$烷基、$C_3-C_{10}$环烷基、$-(CH_2)_{n3}(C_6-C_{10}$芳基)、$-(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和$-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中n3为0-6的整数，且$R^{37}$为H或$C_1-C_6$烷基。

11.权利要求10的化合物，其中D为苯基或吡啶基。

12.权利要求1-11中任一项的化合物，其中M为选自下列的结构：



其中

*表示与D连接的点；

†表示与Z连接的点；

A^1选自$-CH_2-$、-O-、-S-、-N(H)-、$-N(C_1-C_6$烷基)-、-N-(Y-芳基)-、-N-OMe、$-NCH_2OMe$和N-Bn；

Y为化学键或$-(C(R^x)(H))_t-$，其中t为1-6的整数；且

R^x在每种情况下独立地选自H和C_1-C_6烷基，其中所述C_1-C_6烷基任选被取代；

A^2选自N和CR，其中R选自-H、卤素、-CN、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-COOH和-C(O)O烷基，其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和-C(O)O烷基任选被取代；

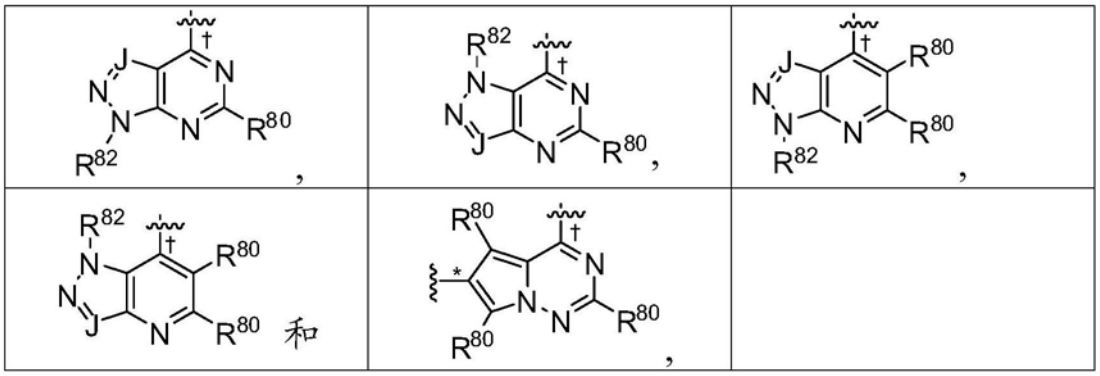
每个A^3独立地选自CH、C-D和N；

每个R^{80}独立地选自H、卤素、NO_2、氰基、OR^{83}、$N(R^{83})_2$、CO_2R^{83}、$C(O)N(R^{83})_2$、SO_2R^{83}、$SO_2N(R^{83})_2$、$NR^{83}SO_2R^{83}$、$NR^{83}C(O)R^{83}$、$NR^{83}CO_2R^{83}$、$-CO(CH_2)_1R^{83}$、$-CONH(CH_2)_1R^{83}$、烷基氨基烷基、烷基氨基炔基、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、取代的C_3-C_7环烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、羟基烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂环烷基和取代的杂环烷基；且

每个R^{83}独立地选自H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环烷基和取代的杂环烷基；或

2个R^{83}与和它们相连的N原子一起形成杂环。

13.权利要求1-11中任一项的化合物，其中M为选自下列的结构：



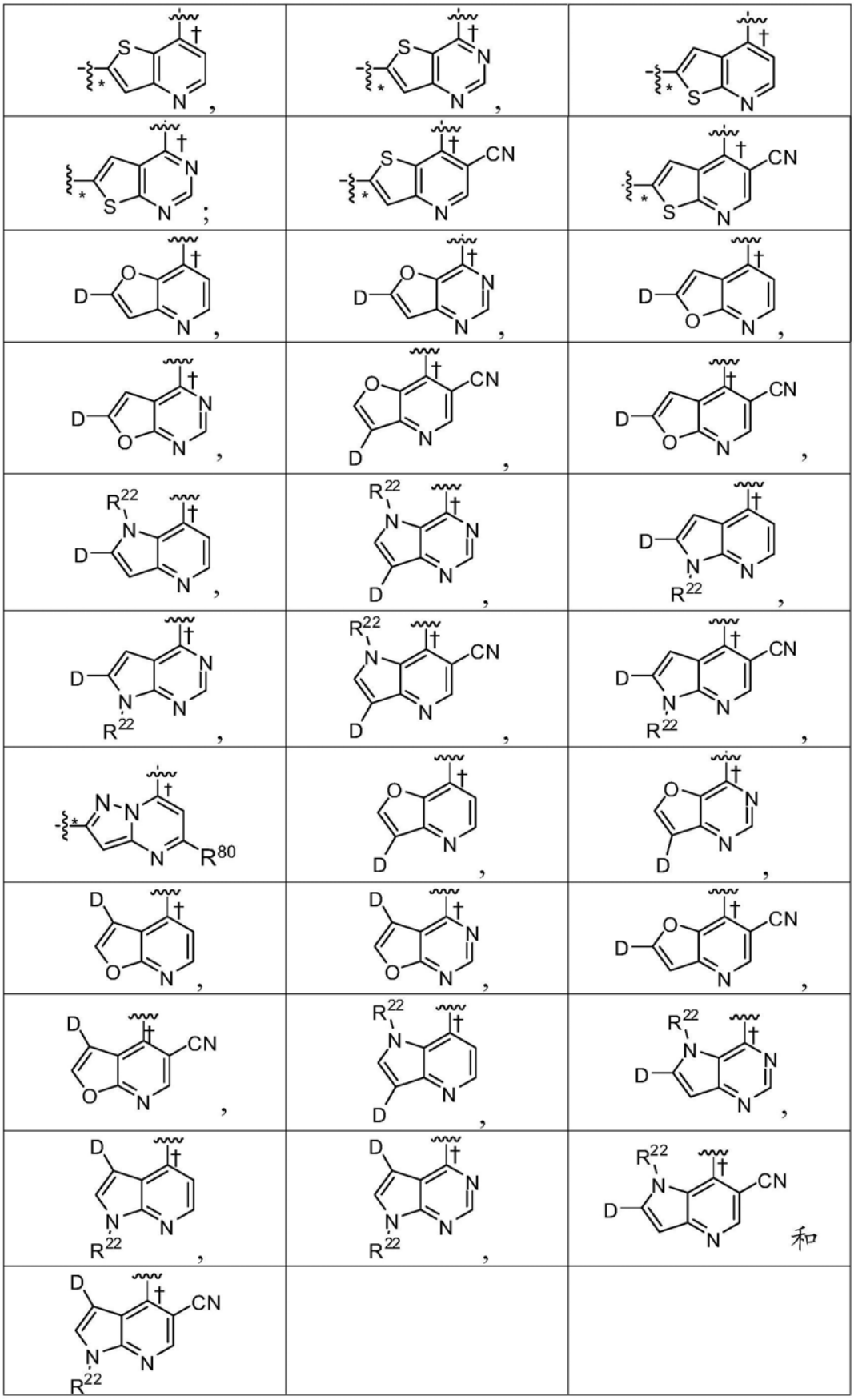
其中

J为CR^{80}或N；

R^{82}选自H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基、-Y-(芳基)、-Y-(杂芳基)、-烷氧基和$-CH_2OMe$；

其中*、†、R^{80}和Y如上定义。

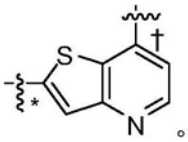
14.权利要求1-11中任一项的化合物，其中M为选自下列的结构：



其中

†如上定义;且

R^{22}选自-H、-C_1-C_6烷基、-Y-芳基、烷氧基、-CH_2-O-Me和-Bn。

15.权利要求1-11中任一项的化合物，其中M为  。

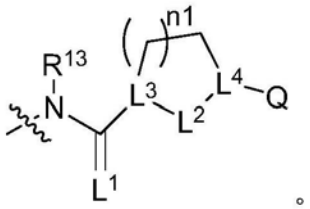
16.权利要求1-15中任一项的化合物，其中Z选自-O-、-S-和-NR^5-，其中R^5选自H、任选取代的(C_1-C_5)酰基和C_1-C_6烷基-O-C(O)，其中C_1-C_6烷基任选被取代。

17.权利要求16的化合物，其中Z为-O-。

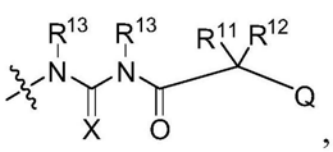
18.权利要求1-17中任一项的化合物，其中Ar为6-元芳香或杂芳香环体系。

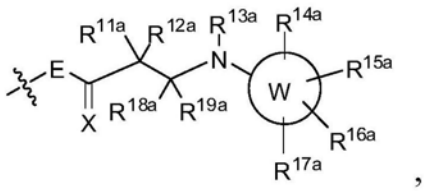
19.权利要求18的化合物，其中Ar选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，其中所述苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶每个任选被0-4个R^2基团取代。

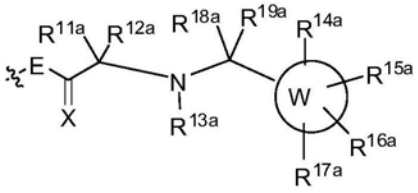
20.权利要求1-19中任一项的化合物，其中G为B-L-T。

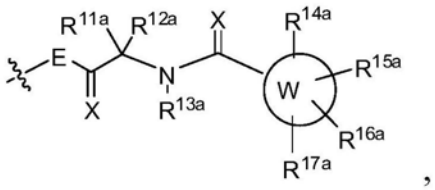
21.权利要求1-19中任一项的化合物，其中G为基团  。

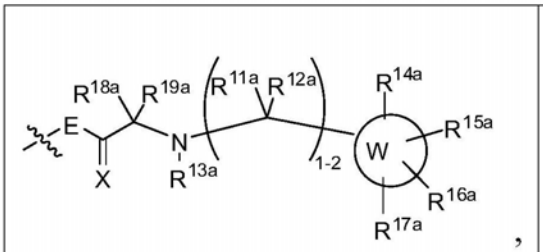
22.权利要求1-19中任一项的化合物，其中G选自：

 ，

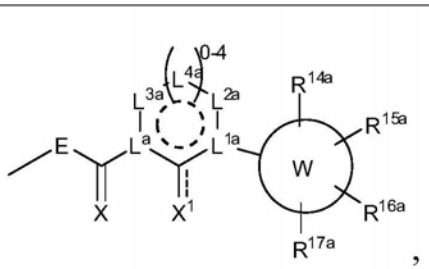
 ，

 ，

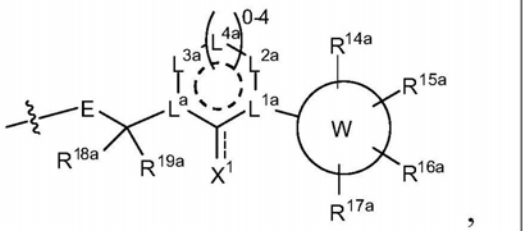
 ，



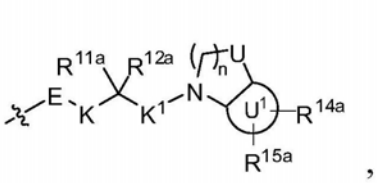
,



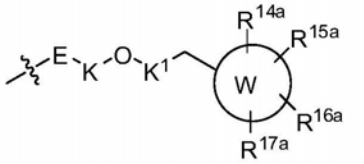
,



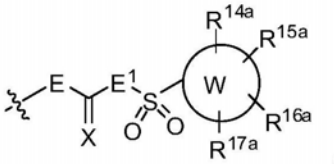
,



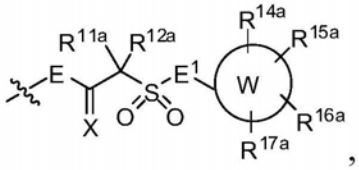
,



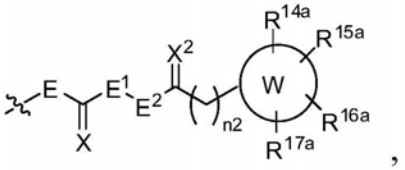
,



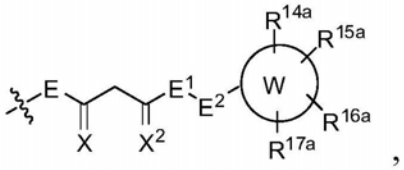
,



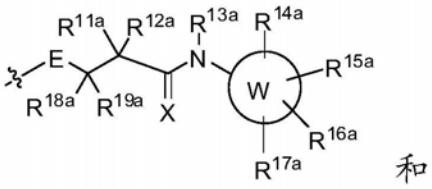
,



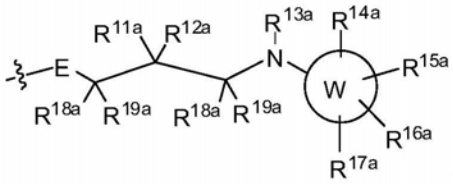
,



,

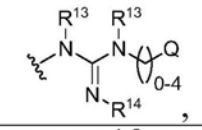
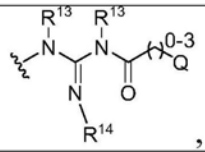
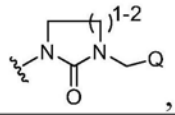
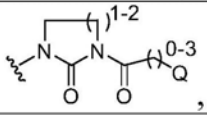
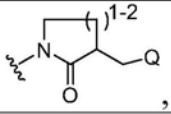
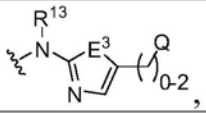
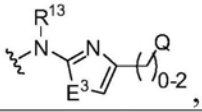
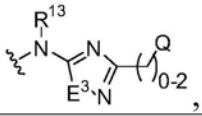
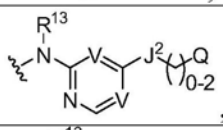
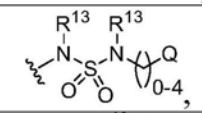
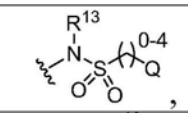
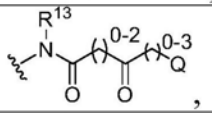
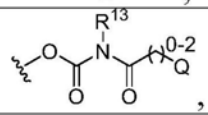
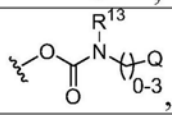
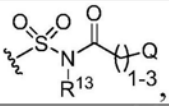
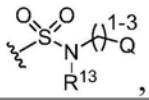
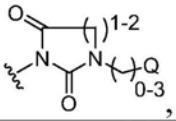
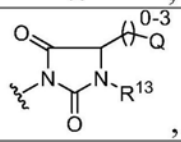
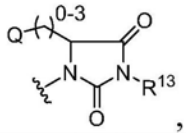
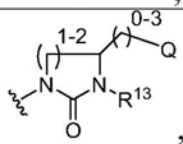
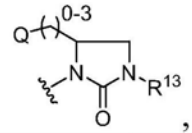
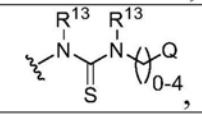
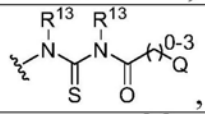
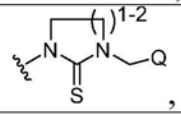
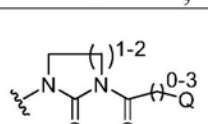
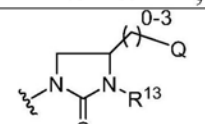
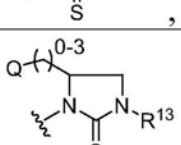
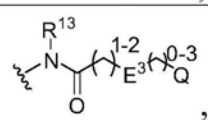
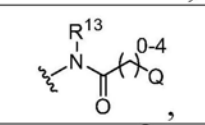
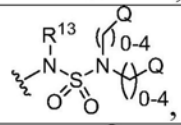
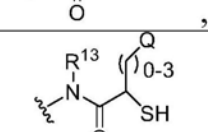
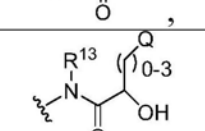
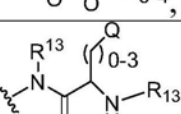
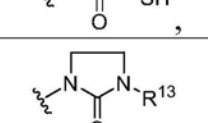
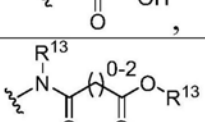
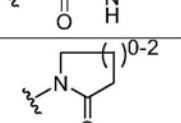
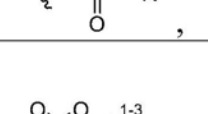
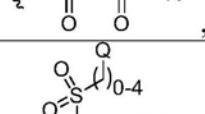
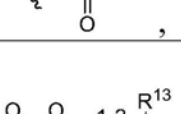
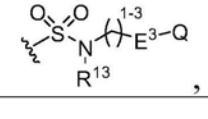
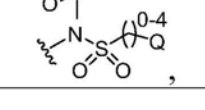
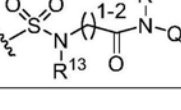


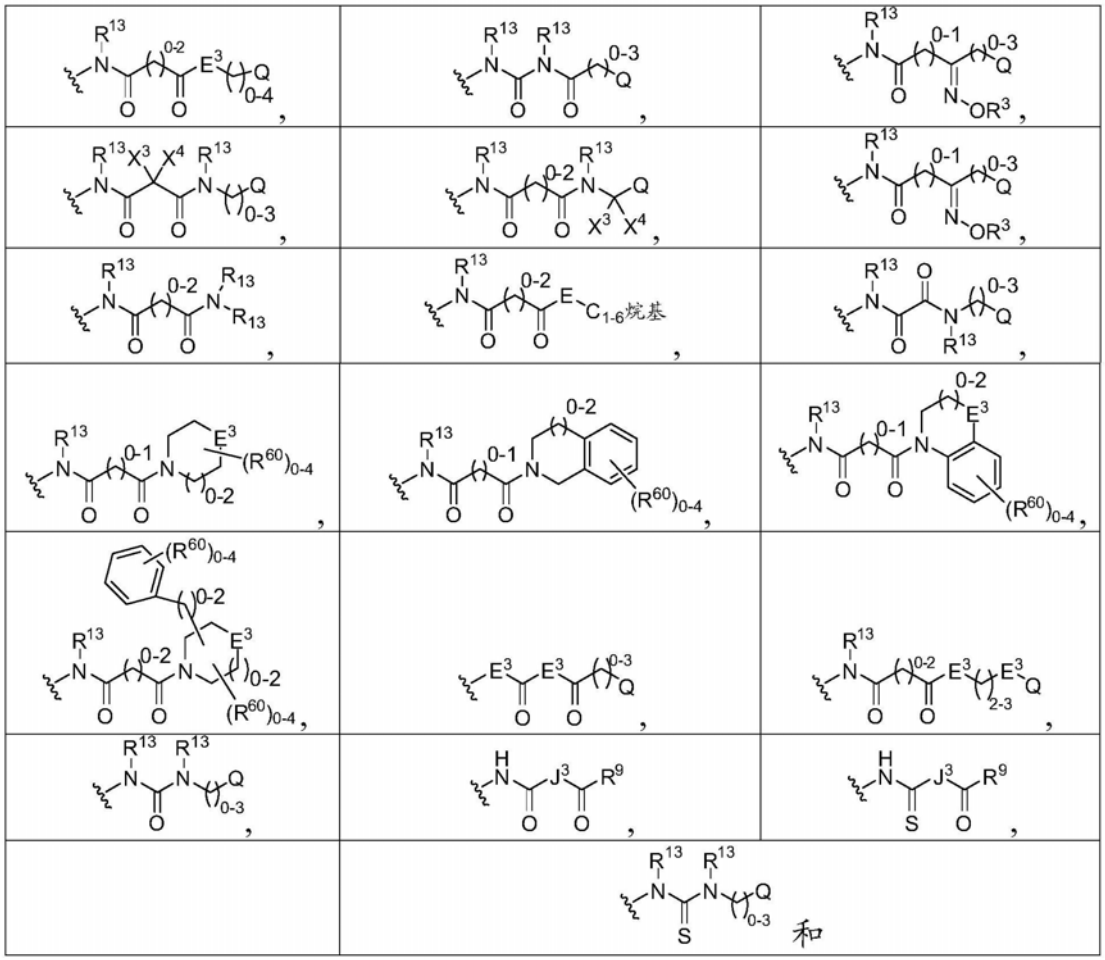
和

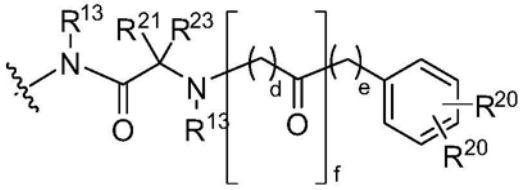


。

23.权利要求1-19中任一项的化合物,其中G选自

 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
,	,	,
,	,	,
,	,	,
,	,	,





其中

任一亚甲基独立地任选被R^{25}取代，其中

R^{25}选自卤素、三卤代甲基、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-OR^3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_{0-2}R^3$、$-SO_2NR^3R^3$、$-CO_2R^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基，和任选取代的(C_1-C_6)烷基，或

2个R^{25}与和它们相连的一个或多个碳一起可结合形成3-7元脂肪环或杂脂肪环，或

2个R^{25}在一个碳上可为氧代基团；

R^9选自C_{1-6}烷基，其上的一个或多个氢原子任选被$-R^{24}$、$-T^1-R^{15}$或$-NR^{16}R^{17}$取代、$-N(R^{18})(R^{19})$基团和饱和或不饱和的3-8元碳环或杂环基团，其任选被下述基团取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素原子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧基羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷硫基、苯氧基、乙酰基，或饱和或不饱和的5或6元杂环基环，其中当3-8元碳环或杂环基团被2个C_{1-6}烷基取代时，这2个烷基可结合在一起形成亚烷基链，或3-8元碳环或杂环基团可为与另一个饱和或不饱和3-8元碳环或杂环基团稠合的二环，

其中

T^1选自-O-、-S-和-NH-；

R^{24}表示饱和或不饱和的3-8元碳环或杂环基团；

R^{15}、R^{16}和R^{17}，其可相同或不同，表示C_{1-6}烷基或饱和或不饱和的3-8元碳环或杂环基团；其中由R^{24}，R^{15}、R^{16}和R^{17}表示的所述3-8元碳环或杂环基团任选被下述基团取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素原子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧基羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷硫基、苯氧基、乙酰基或饱和或不饱和的5或6元杂环基环；且其中当3-8元碳环或杂环基团被2个C_{1-6}烷基取代时，该2个烷基可结合在一起形成亚烷基链；且其中所述3-8元碳环或杂环基团可为与另一个饱和或不饱和3-8元碳环或杂环基团稠合的二环；且

R^{18}和R^{19}，其可相同或不同，表示(1)氢原子，(2)C_{1-6}烷基，其任选被下述基团取代：C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基或饱和或不饱和的3-8元碳环或杂环基团，其中该3-8元碳环或杂环基团任选被下述基团取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素原子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧基羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷硫基、苯氧基、乙酰基或饱和或不饱和的5或6元杂环基环，且其中当3-8元碳环或杂环基团被2个C_{1-6}烷基取代时，该2个烷基可结合在一起形成亚烷基链，或该3-8元碳环或杂环基团可为与另一个饱和或不饱和3-8元碳环或杂环基团稠合的二环，或(3)饱和或不饱和的3-8元碳环或杂环基团，其任选被下述基团取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素原子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧基羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷硫基、苯氧基、乙酰基或饱和或不饱和的5或6元杂环基环，且其中当该3-8元碳环或杂环基团被2个C_{1-6}烷基取代时，该2个烷基可结合在一起形成亚烷基链，或该3-8元碳环或杂环基团可为与另一个饱和或不饱和3-8元碳环或杂环基团稠合的二环；

X^3和X^4每个独立地选自-H、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6烷基，或

X^3和X^4与和它们相连的原子一起形成C_3-C_4环烷基；

每个E^3独立地选自-O-、-N(R^{13})-、-CH_2-和-S(O)$_{0-2}$；

J^2选自-O-、-N(R^{13})-、-CH_2-和-C(=O)N(R^{13})；

J^3表示-C(R^{26})(R^{27})-，其中

R^{26}和R^{27}独立地选自氢原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基和-N(R^{12b})，其中

R^{12b}为氢原子或C_{1-4}烷基；

每个V独立地选自=N-和=C(H)-；

R^{21}和R^{23}独立地选自H、卤素、-OH、未取代的-O-(C_1-C_6烷基)、取代的-O-(C_1-C_6烷基)、未取代的-O-(环烷基)、取代的-O-(环烷基)、未取代的-NH(C_1-C_6烷基)、取代的-NH(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-SH、未取代的-S-(C_1-C_6烷基)、取代的-S-(C_1-C_6烷基)、未取代的C_1-C_6烷基和取代的C_1-C_6烷基；或

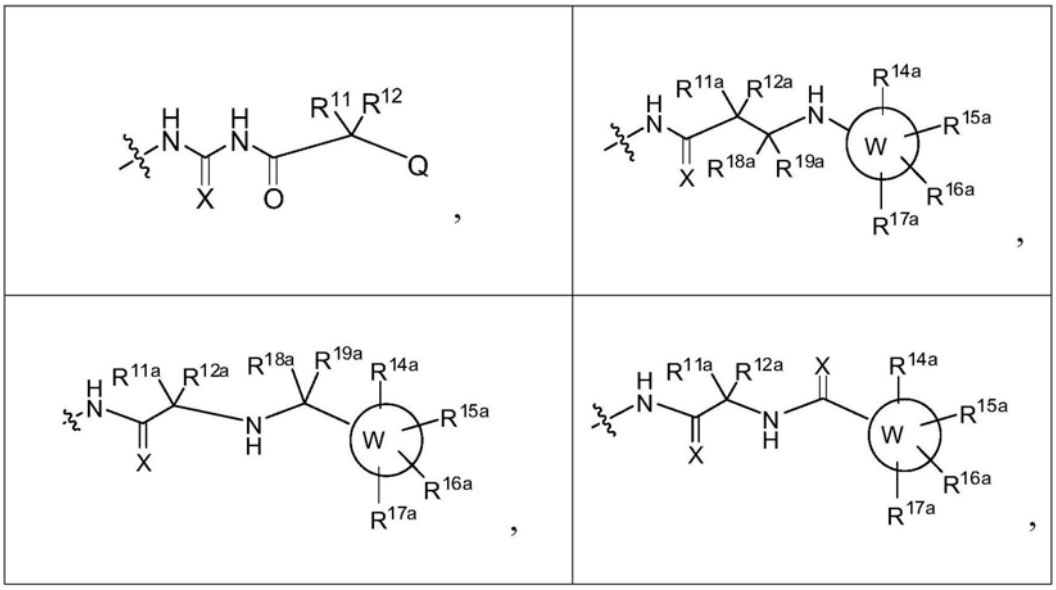
R^{21}和R^{23}与和它们相连的原子一起形成C_3-C_7环体系，其中所述环体系任选被取代；

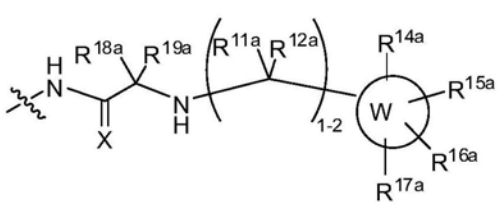
d为0、1、2或3；

e为0、1、2或3；且

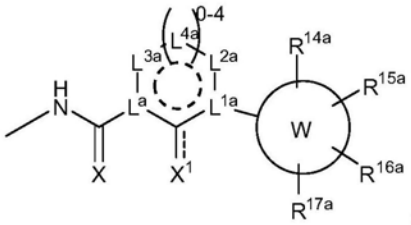
f为0或1。

24.权利要求1-19中任一项的化合物，其中G选自

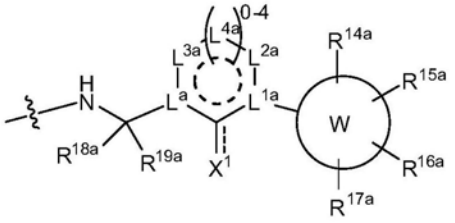




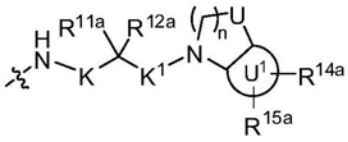
,



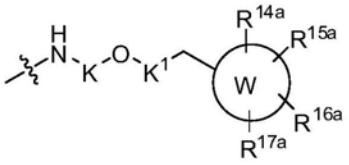
,



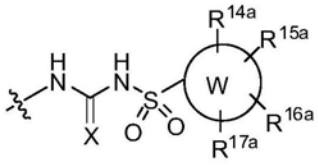
,



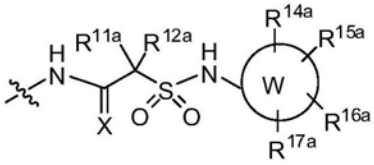
,



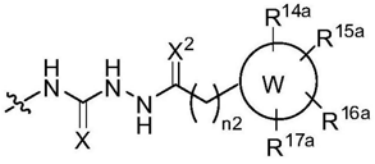
,



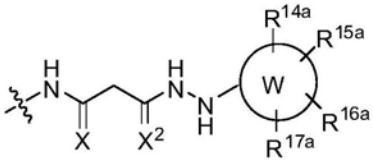
,



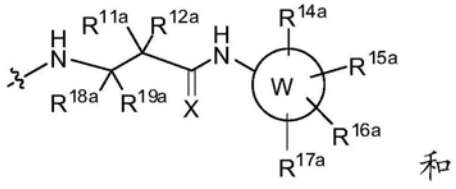
,



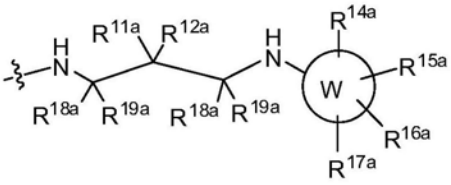
,



,

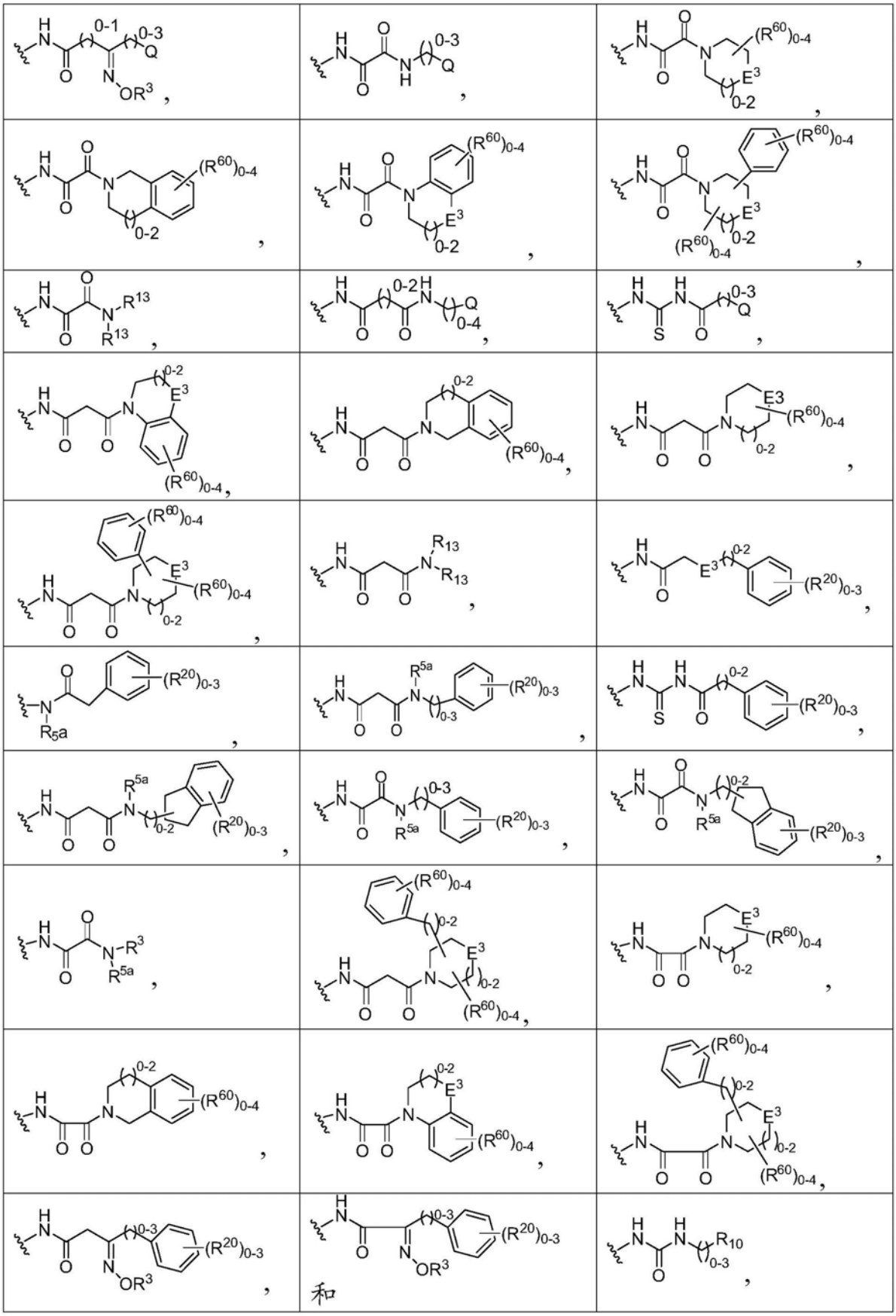


和



。

25.权利要求1-19中任一项的化合物,其中G选自

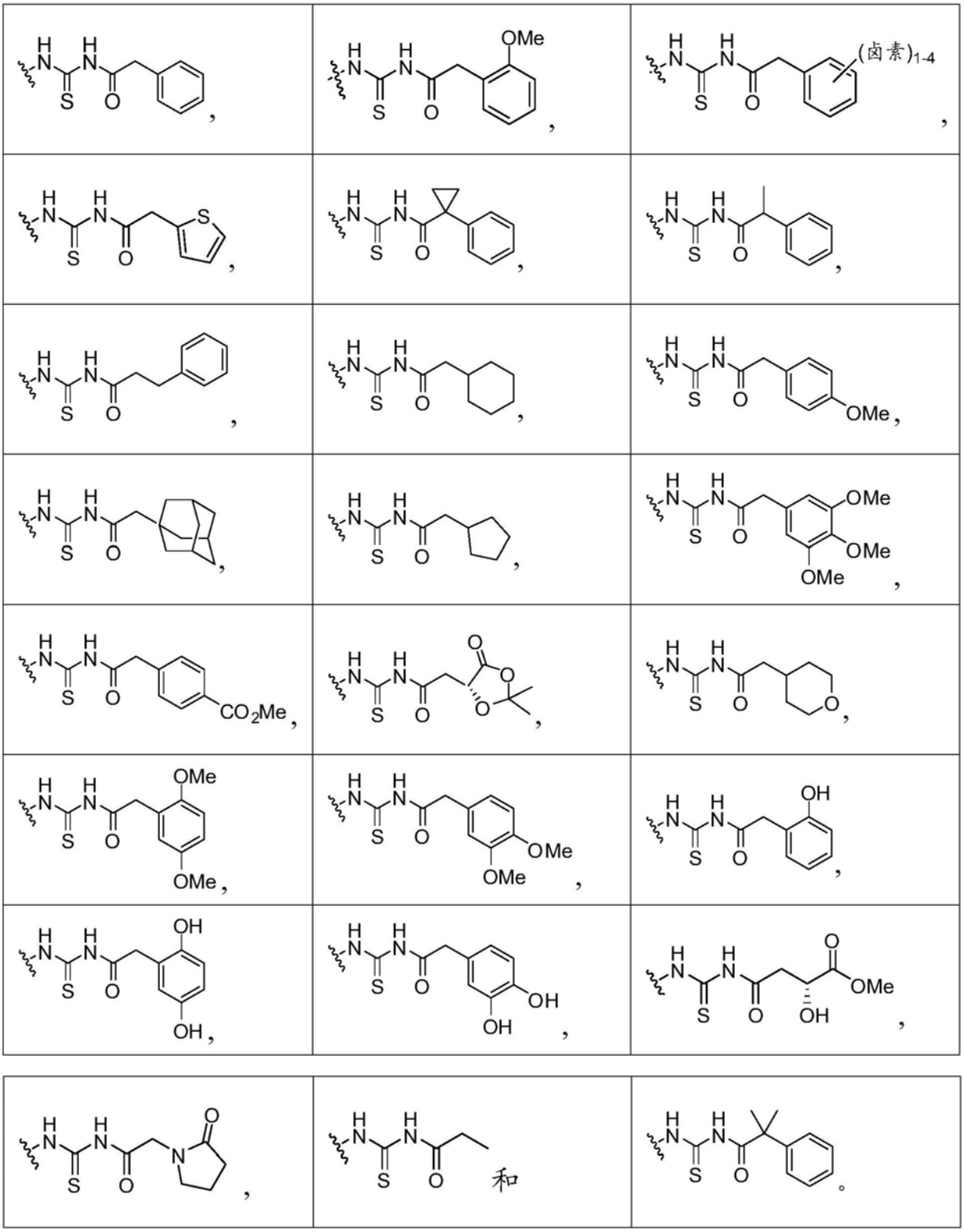


其中上述任何式中的每个亚甲基，除了所示环中的那些，独立地任选被R^{25}取代；

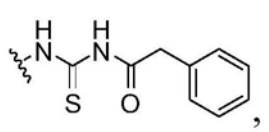
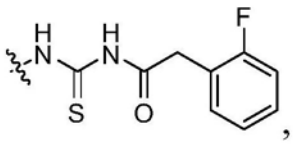
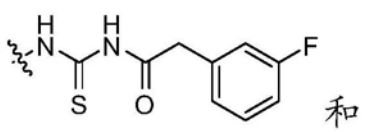
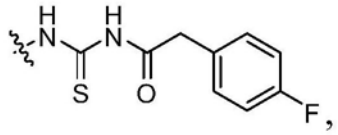
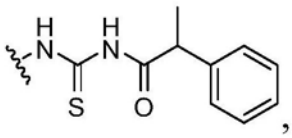
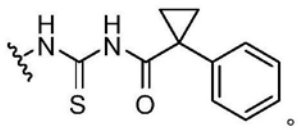
R^{5a}为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基；

R^{10}为唑基，其中一个或多个氢原子任选被选自下列的基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、三卤代甲基、硝基、任选独立地被1或2个C_{1-4}烷基取代的氨基、C_{1-4}烷氧基羰基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基羰基和C_{3-5}环烷基。

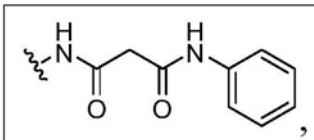
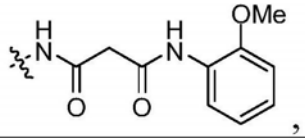
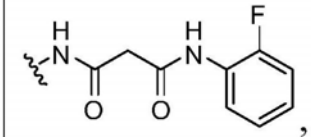
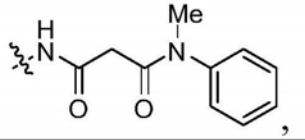
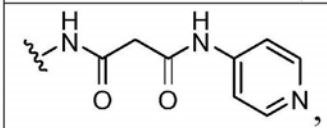
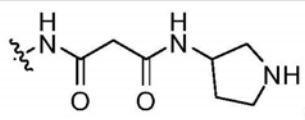
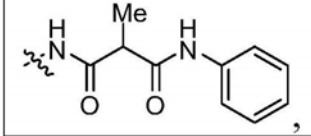
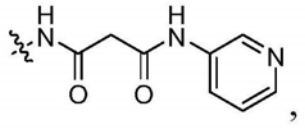
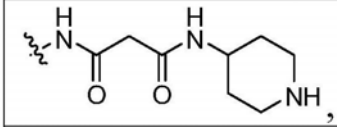
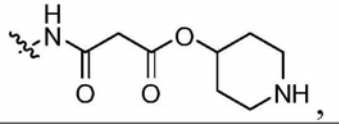
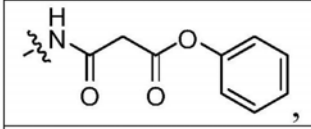
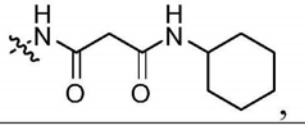
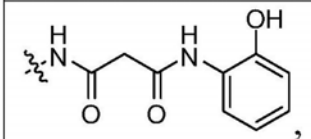
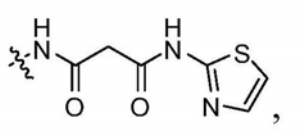
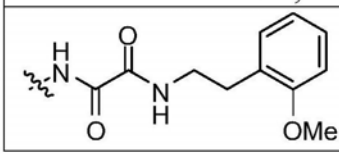
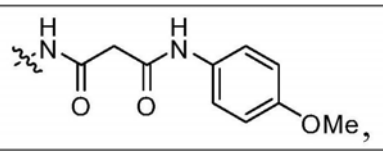
26.权利要求1-19中任一项的化合物，其中G选自

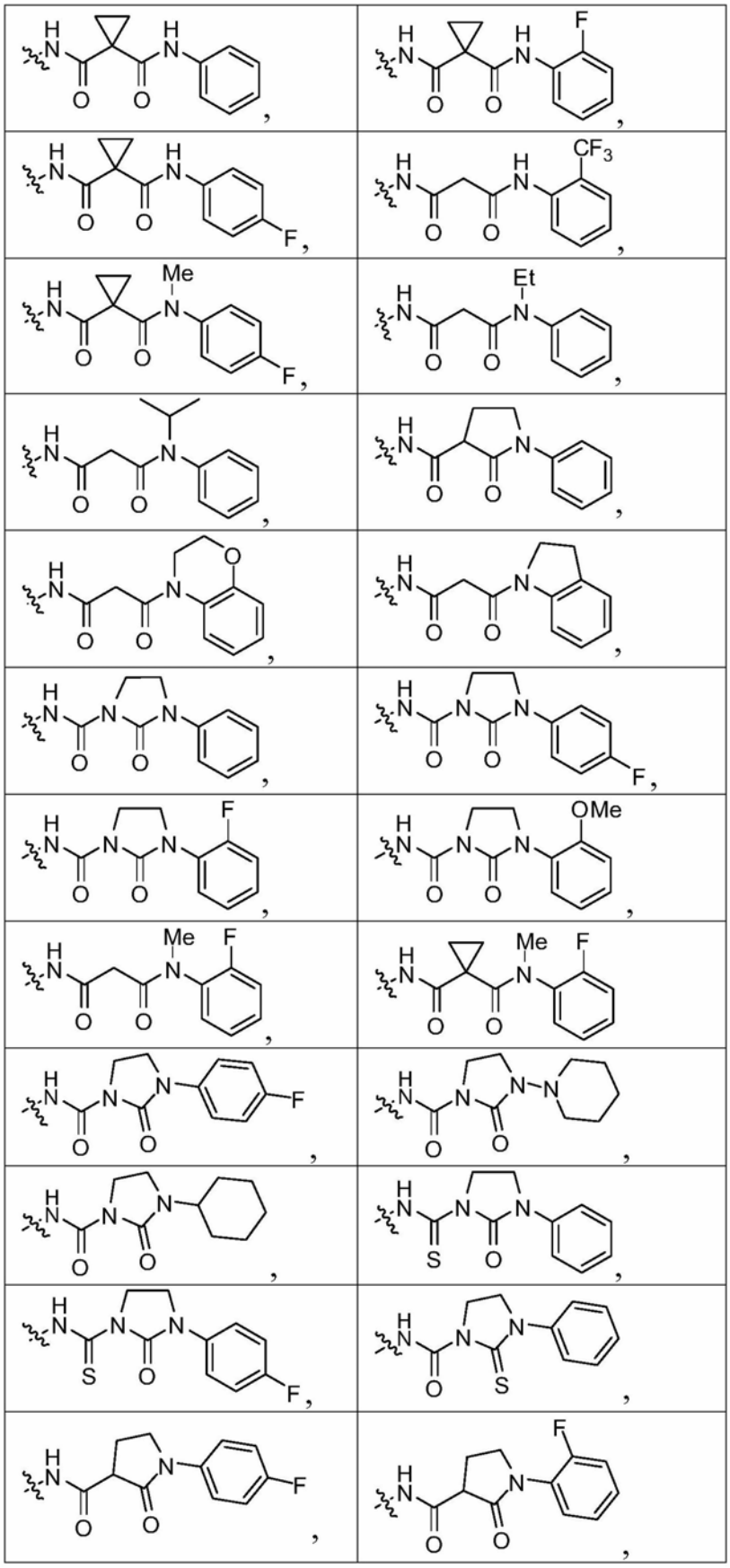


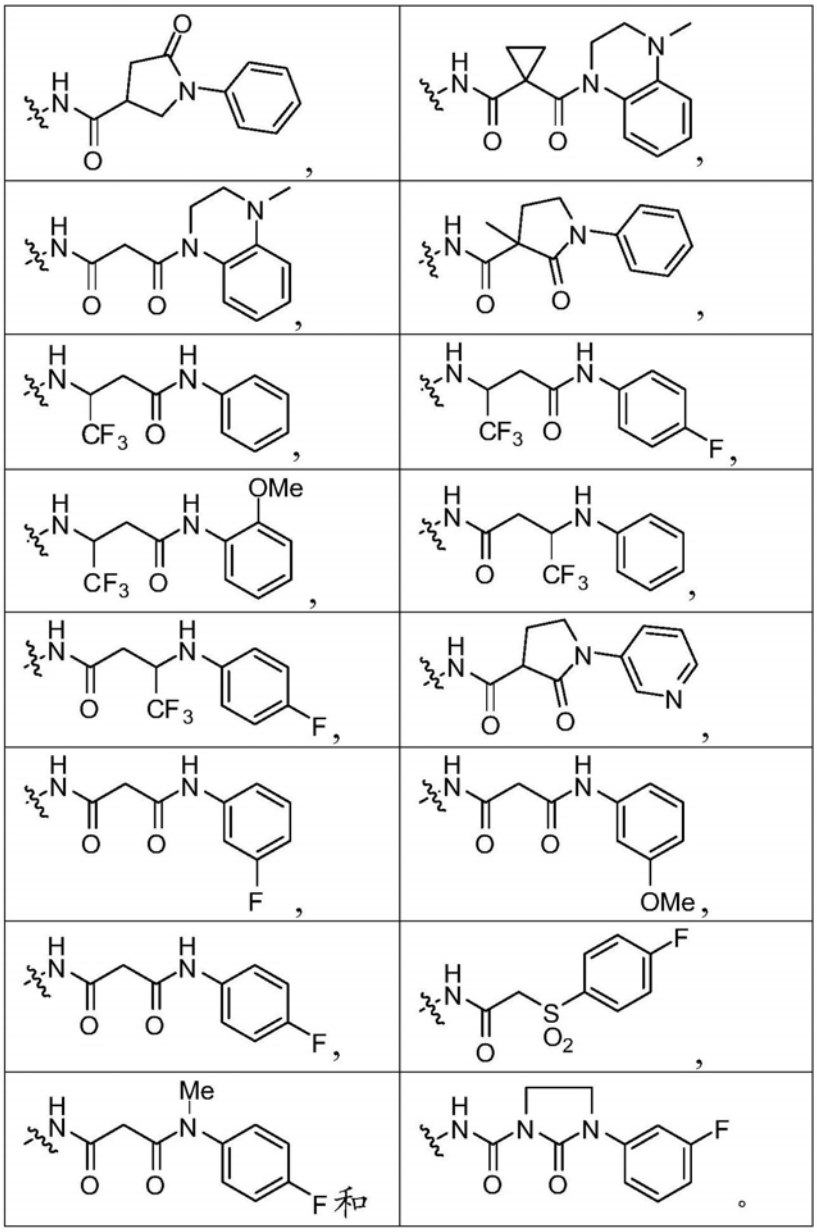
27.权利要求1-19中任一项的化合物，其中G选自

		 和
		 。

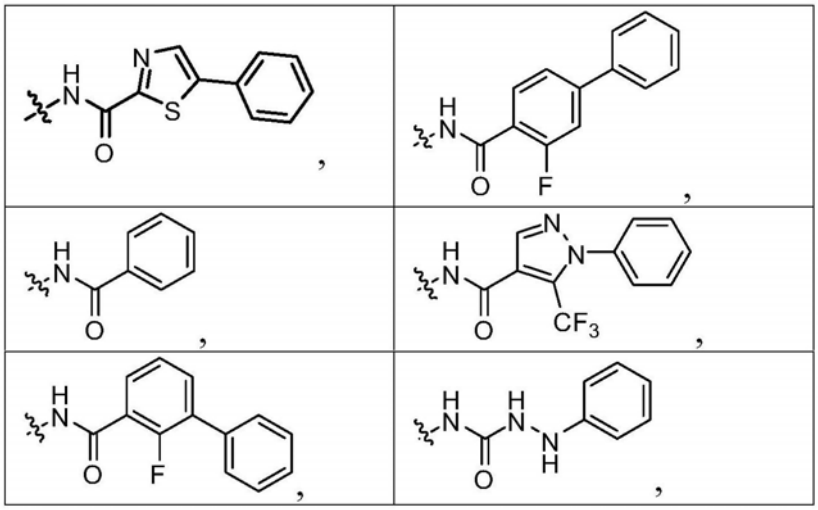
28.权利要求1-19中任一项的化合物,其中G选自

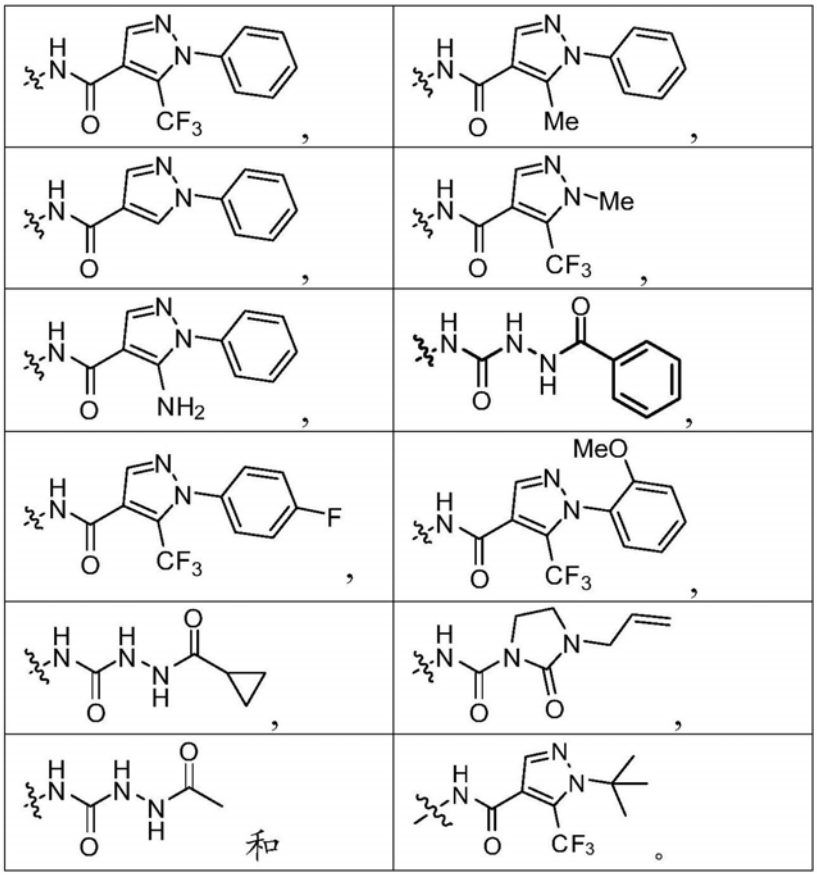
	
	
	
	
	
	
	
	



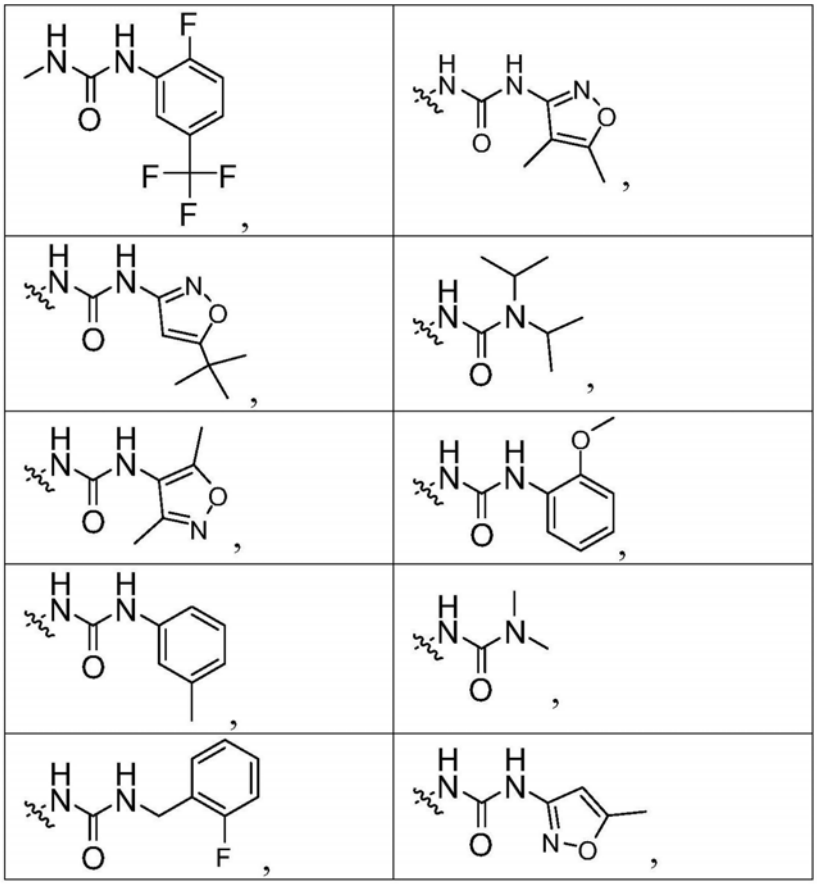


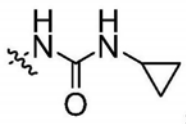
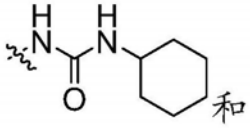
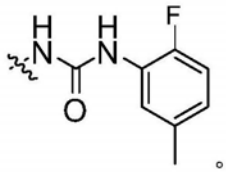
29.权利要求1-19中任一项的化合物,其中G选自



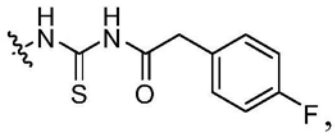
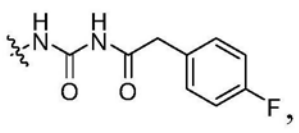
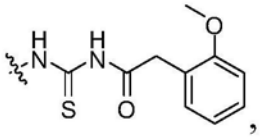
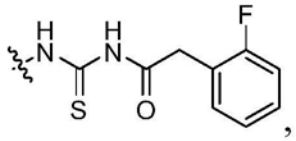
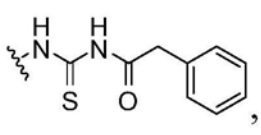
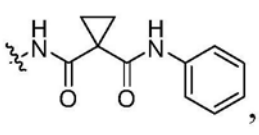
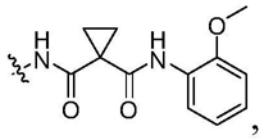
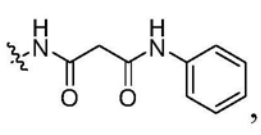
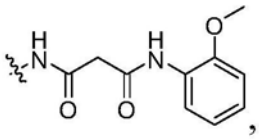
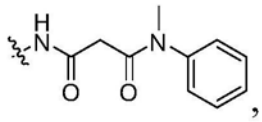
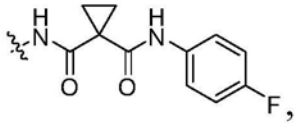
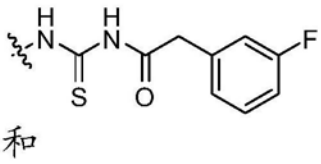
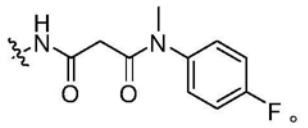


30.权利要求1-19中任一项的化合物,其中G选自



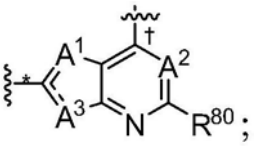
	 和
	

31.权利要求1-19中任一项的化合物,其中G选自

		
		
		
		 和
		

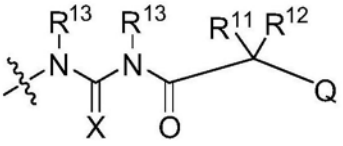
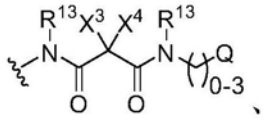
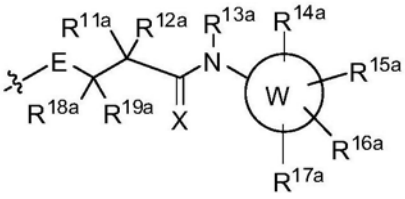
32.权利要求1的化合物,其中

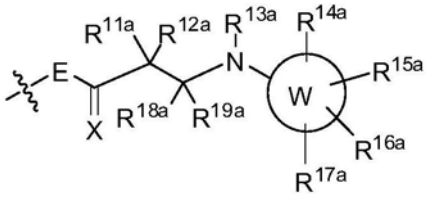
D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基,每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代;

M为  ;

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-;

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

G为：  、  、 

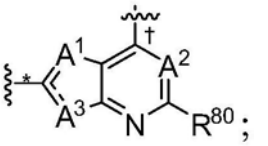
 ，其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

或

33.权利要求1的化合物，其中

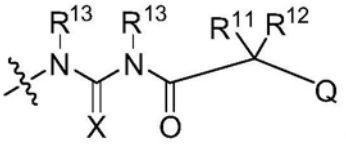
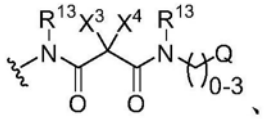
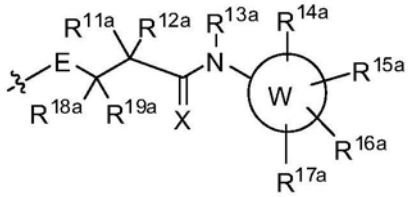
D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，其中

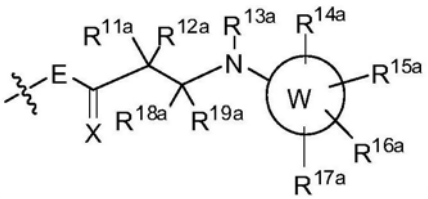
每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，其中每个j为独立选自0-4的整数，n为0-6的整数，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_n$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_n$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_nA^4R^{37}$，其中每个n为独立选择的0-6的整数，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

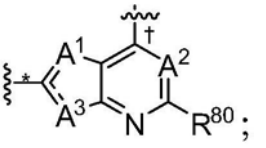
G为  、  、 

 ，其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

或

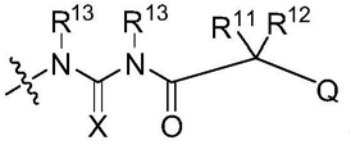
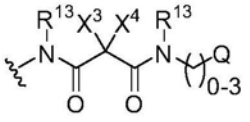
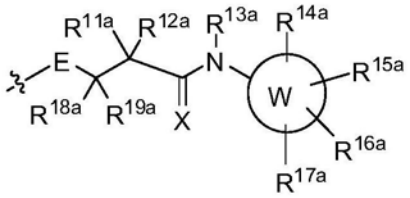
34.权利要求1的化合物，其中

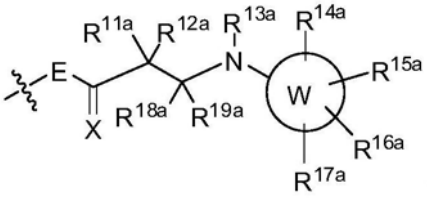
D为苯基或吡啶基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

G为  、  、 

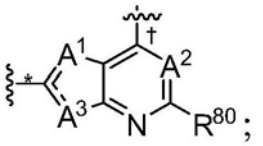
 其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

或，

35.权利要求1的化合物，其中

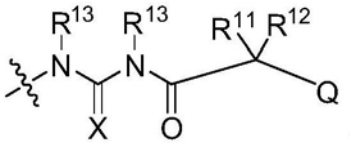
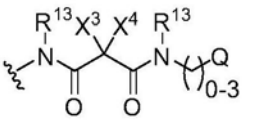
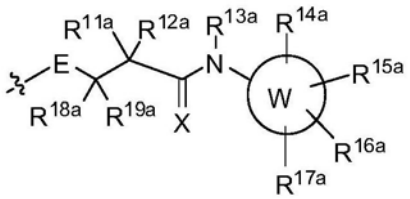
D为苯基或吡啶基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，其中

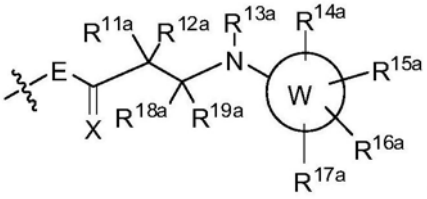
每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，其中每个j为独立选择的0-4整数，n为0-6的整数，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中n3为0-6的整数，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

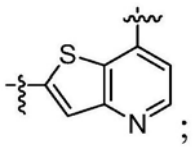
G为  、  、 

 其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

或，

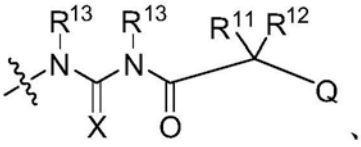
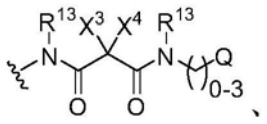
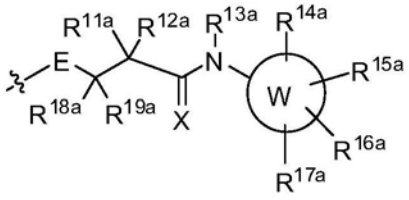
36.权利要求1的化合物，其中

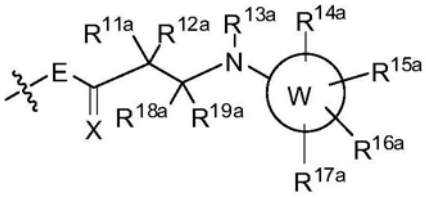
D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

G为  、  、 



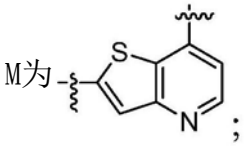
其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

或，

37.权利要求1的化合物，其中

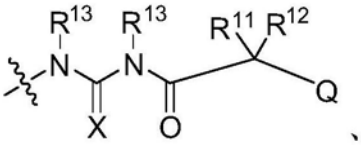
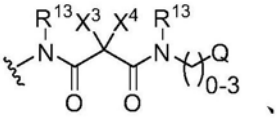
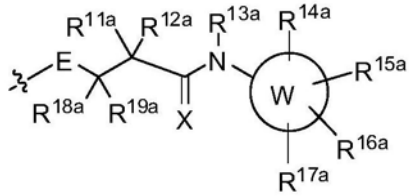
D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，其中

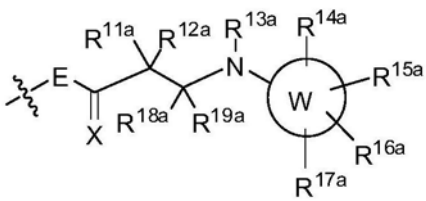
每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，其中每个j为独立选自0-4的整数，n为0-6的整数，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中n3为0-6的整数，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

G为  、  、 

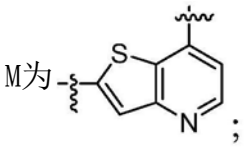


其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

或，

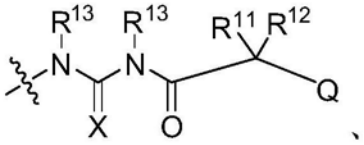
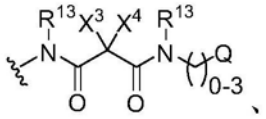
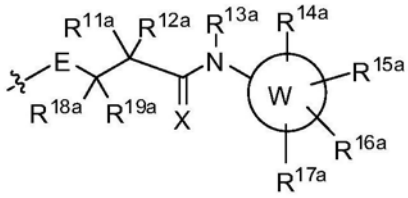
38.权利要求1的化合物，其中

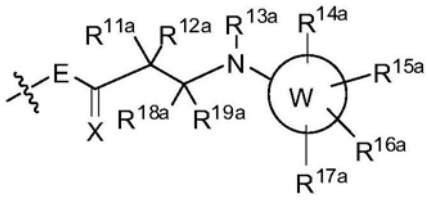
D为苯基或吡啶基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

G为  、  、 

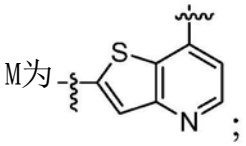
 其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

或，

39.权利要求1的化合物，其中

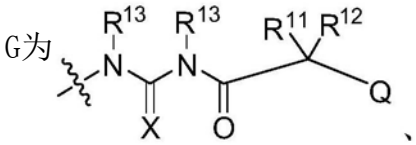
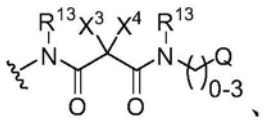
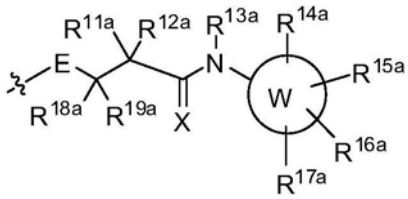
D为苯基或吡啶基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，其中

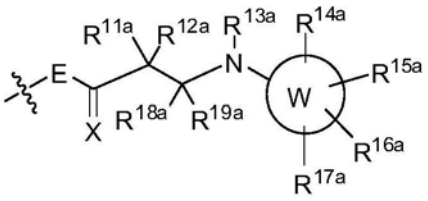
每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，其中每个j为独立选自0-4的整数，n为0-6的整数，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中n3为0-6的整数，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

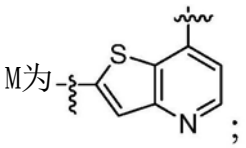
G为  、  、 

 其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

或，

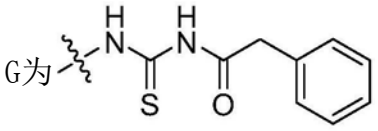
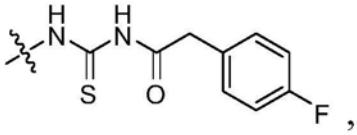
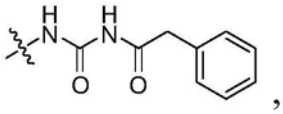
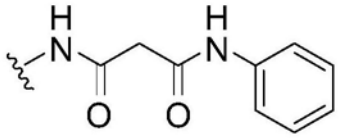
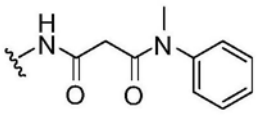
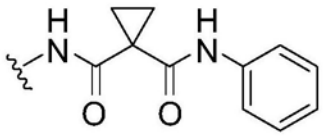
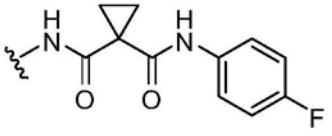
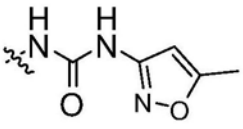
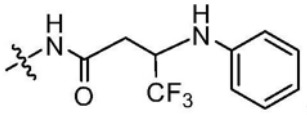
40.权利要求1的化合物，其中

D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-；

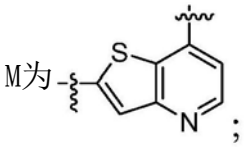
Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

G为  ，  ，  ，  ，  ，  ，  ，  或  其中G的苯基任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

41.权利要求1的化合物，其中

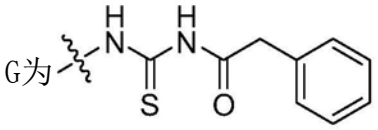
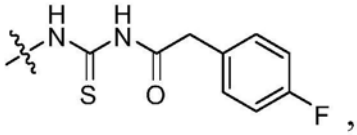
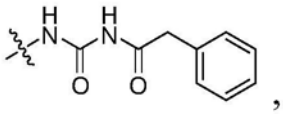
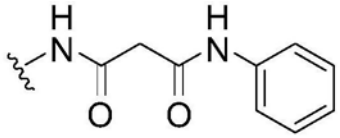
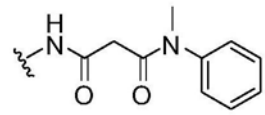
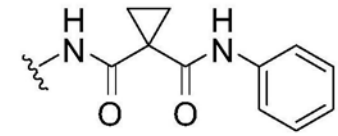
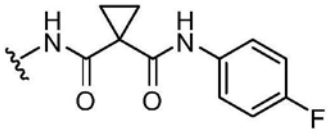
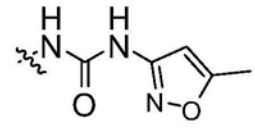
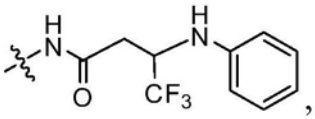
D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，其中

每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，其中每个j为独立选自0-4的整数，n为0-6的整数，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中n3为0-6的整数，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基；

M为  ；

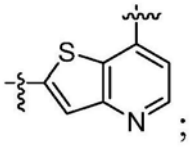
Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

G为  ，  ，  ，  ，  ，  ，  ，  或  其中G的苯基任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

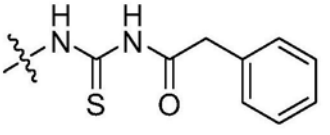
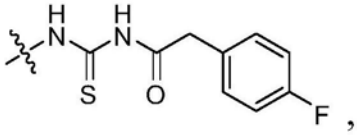
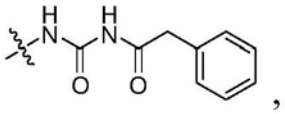
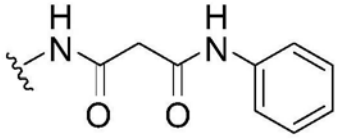
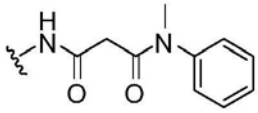
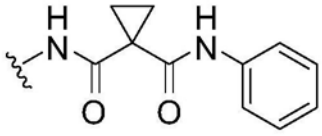
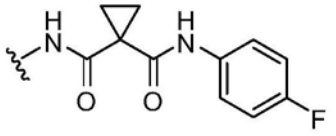
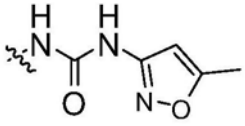
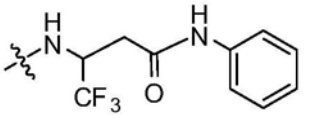
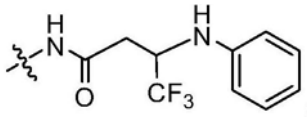
42.权利要求1的化合物，其中

D为苯基或吡啶基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-；

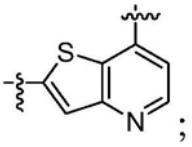
Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

G为  ，  ，  ，  ，  ，  ，  ，  ，  或  其中G的苯基任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

43.权利要求1的化合物，其中

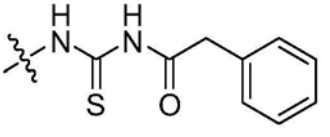
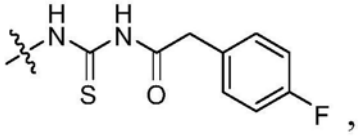
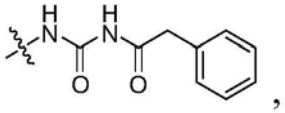
D为苯基或吡啶基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，其中

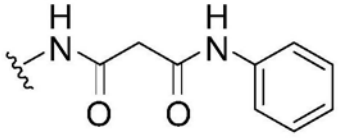
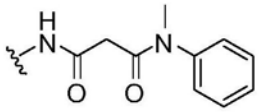
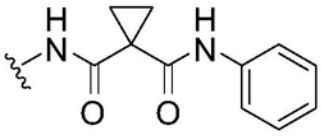
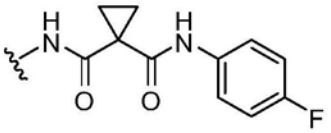
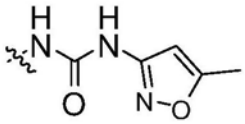
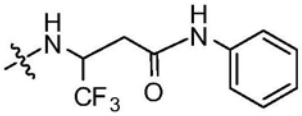
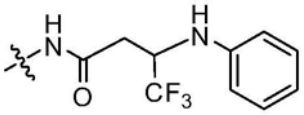
每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_n$$NR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_j$$NR^{39}$$(CH_2)_i$S(O)$_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_j$$NR^{39}$$(CH_2)_n$$R^{36}$和-C(O)$(CH_2)_j$$NR^{39}$$(CH_2)_n$$R^{36}$，其中每个j为独立选自0-4的整数，n为0-6的整数，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}$$A^4R^{37}$，其中n3为0-6的整数，且$R^{37}$为H或$C_1$-$C_6$烷基；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

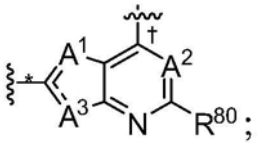
G为  ，  ，  ，


， 
， 
， 
， 
， 
或 
其中G的苯基任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

44.权利要求1的化合物，其中

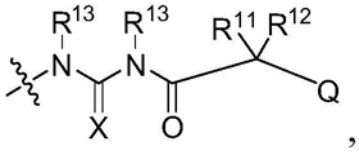
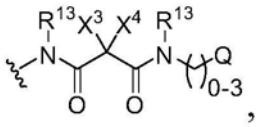
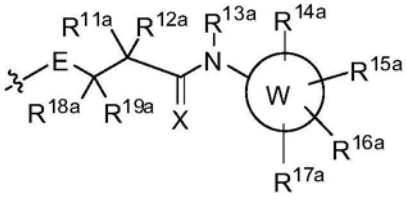
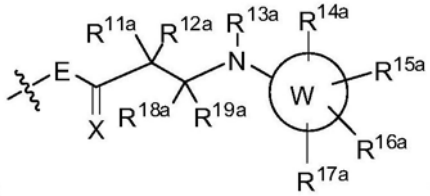
D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，其中

每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$，其中j为0-4的整数，n为0-6的整数，$R^{39}$为H或$C_1$-$C_6$烷基，且$R^{36}$选自H、-OH、$C_1$-$C_6$烷基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、-$(CH_2)_{n3}(C_6$-$C_{10}$芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中n3为0-6的整数，且$R^{37}$为H或$C_1$-$C_6$烷基；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-$N(R^5)$-；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

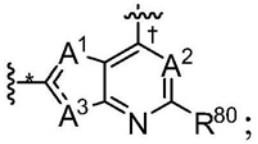
G为 
， 
， 

其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

或
，

45.权利要求1的化合物，其中

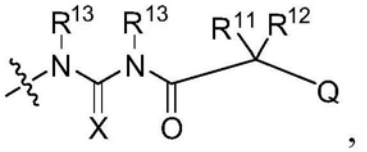
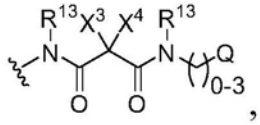
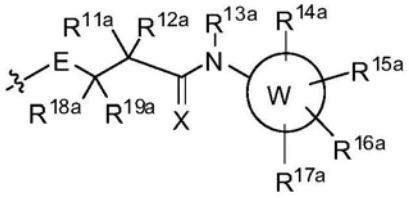
D为苯基或吡啶基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，其中

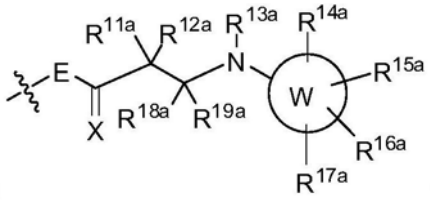
每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$，其中j为0-4的整数，n为0-6的整数，$R^{39}$为H或$C_1$-$C_6$烷基，且$R^{36}$选自H、-OH、$C_1$-$C_6$烷基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、-$(CH_2)_{n3}(C_6$-$C_{10}$芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中n3为0-6的整数，且$R^{37}$为H或$C_1$-$C_6$烷基；

M为  ;

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-;

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

G为  ,  , 

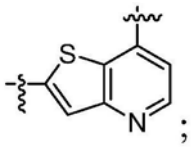
 其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

或,

46.权利要求1的化合物,其中

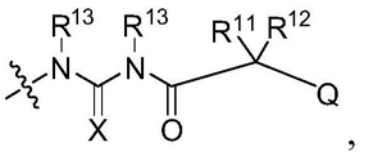
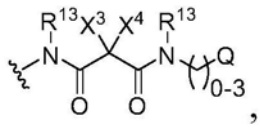
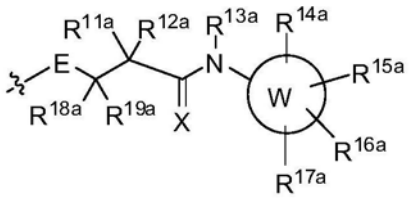
D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基,每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代,其中

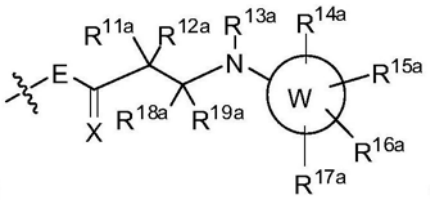
每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_n$P(=O)(C_1-C_6烷基)$_2$、-$(CH_2)_j$$NR^{39}CH_2$$(CH_2)_n$P(=O)($C_1$-$C_6$烷基)$_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基)$_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基)$_2$,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,$R^{39}$为H或$C_1$-$C_6$烷基,且$R^{36}$选自H、-OH、$C_1$-$C_6$烷基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、-$(CH_2)_{n3}$($C_6$-$C_{10}$芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$,其中n3为0-6的整数,且$R^{37}$为H或$C_1$-$C_6$烷基;

M为  ;

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-;

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

G为  ,  , 

 其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

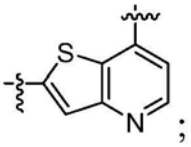
或,

47.权利要求1的化合物,其中

D为苯基或吡啶基,每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代,其中

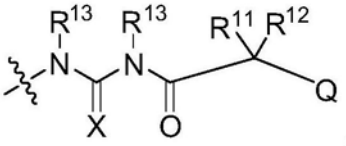
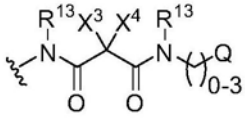
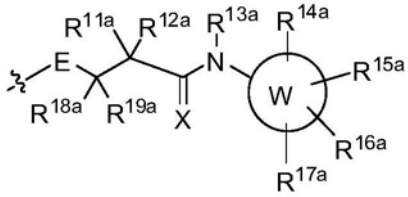
每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_n$P(=O)(C_1-C_6烷基)$_2$、-$(CH_2)_j$$NR^{39}CH_2$

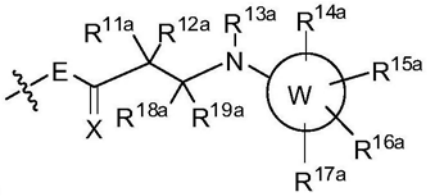
$(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6烷基)_2$、$-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-$芳基$P(=O)(C_1-C_6烷基)_2$个$-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-$杂芳基$P(=O)(C_1-C_6烷基)_2$，其中j为0-4的整数，n为0-6的整数，$R^{39}$为H或$C_1-C_6$烷基，且$R^{36}$选自H、-OH、$C_1-C_6$烷基、$C_3-C_{10}$环烷基、$-(CH_2)_{n3}(C_6-C_{10}$芳基)、$-(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和$-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中n3为0-6的整数，且$R^{37}$为H或$C_1-C_6$烷基；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2-$或$-N(R^5)-$；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

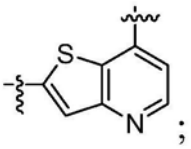
G为  ，  ， 

 或，其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

48.权利要求1的化合物，其中

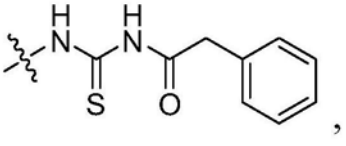
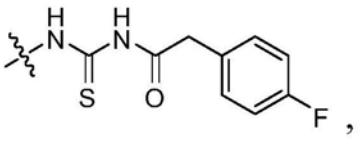
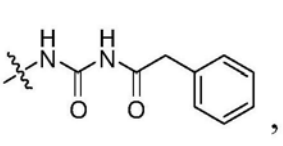
D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，其中

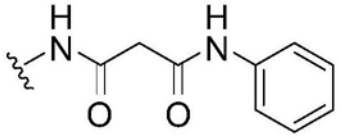
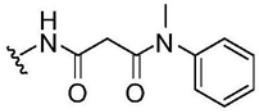
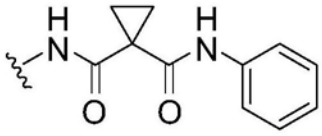
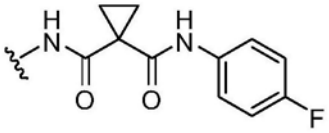
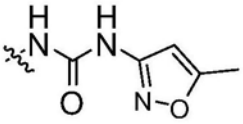
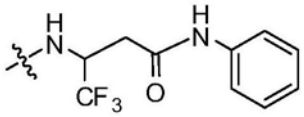
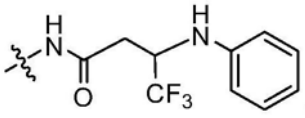
每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、$-(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6烷基)_2$、$-(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6烷基)_2$、$-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-$芳基$P(=O)(C_1-C_6烷基)_2$和$-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-$杂芳基$P(=O)(C_1-C_6烷基)_2$，其中j为0-4的整数，n为0-6的整数，$R^{39}$为H或$C_1-C_6$烷基，且$R^{36}$选自H、-OH、$C_1-C_6$烷基、$C_3-C_{10}$环烷基、$-(CH_2)_{n3}(C_6-C_{10}$芳基)、$-(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和$-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中n3为0-6的整数，且$R^{37}$为H或$C_1-C_6$烷基；

M为  ；

Z为-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2-$或$-N(R^5)-$；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

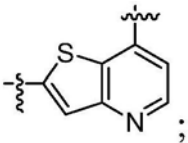
G为  ，  ，  ，


， 
， 
， 
， 
， 
或 
其中G的苯基任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

49.权利要求1的化合物，其中

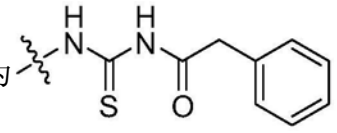
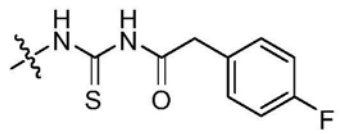
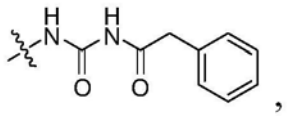
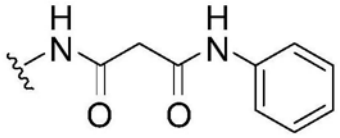
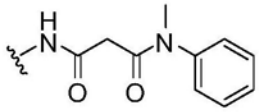
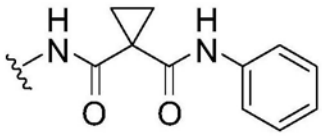
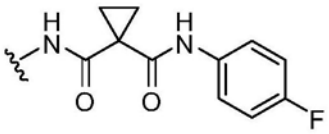
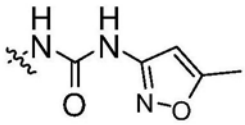
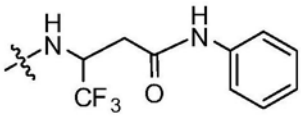
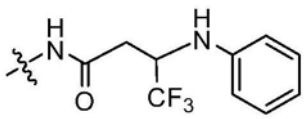
D为苯基或吡啶基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，其中

每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$，其中j为0-4的整数，n为0-6的整数，$R^{39}$为H或$C_1$-$C_6$烷基，且$R^{36}$选自H、-OH、$C_1$-$C_6$烷基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、-$(CH_2)_{n3}(C_6$-$C_{10}$芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，其中n3为0-6的整数，且$R^{37}$为H或$C_1$-$C_6$烷基；

M为  ；

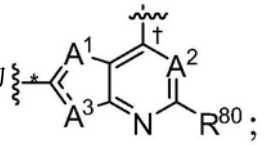
Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-$N(R^5)$-；

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

G为 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
， 
或 
其中G的苯基任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

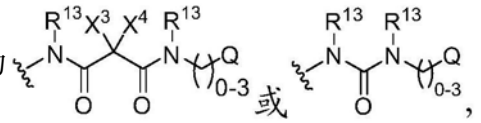
50.权利要求1的化合物，其中

D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代；

M为  ;

Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-;

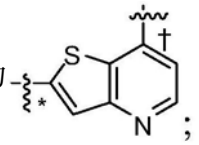
Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

G为  ,

其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

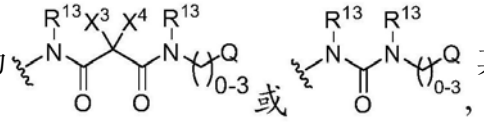
51.权利要求1的化合物,其中

D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基,每个任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代;

M为  ;

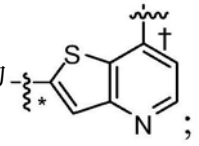
Z为-O-;

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

G为  其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

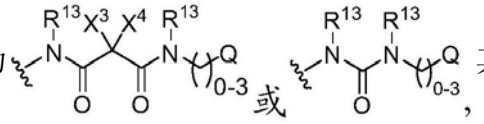
52.权利要求1的化合物,其中

D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基,每个任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代,其中R^{38}为C_1-C_6烷基或-$(CH_2)_j$$NR^{39}$$(CH_2)_n$$R^{36}$,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且-$(CH_2)_n$-基团任选被$C_1$-$C_6$烷基取代,$R^{36}$为-$(CH_2)_{n3}$$A^4$$R^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中$R^{37}$为任选取代的$C_1$-$C_6$烷基,且$R^{39}$为H或-C(O)-$C_1$-$C_3$烷基;

M为  ;

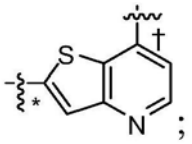
Z为-O-;

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

G为  其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

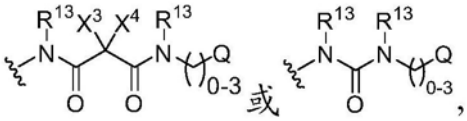
53.权利要求1的化合物,其中,

D为咪唑基、吡啶基或苯基,每个任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代,其中R^{38}为C_1-C_6烷基或-$(CH_2)_j$$NR^{39}$$(CH_2)_n$$R^{36}$,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且-$(CH_2)_n$-基团任选被$C_1$-$C_6$烷基取代,$R^{36}$为-$(CH_2)_{n3}$$A^4$$R^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中$R^{37}$为任选取代的$C_1$-$C_6$烷基,且$R^{39}$为H或-C(O)-$C_1$-$C_3$烷基;

M为  ;

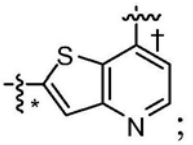
Z为-O-;

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

G为  ,其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

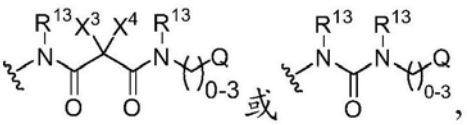
54.权利要求1的化合物,其中

D为被C_1-C_6烷基和-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代的咪唑基,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基,且R^{39}为H;

M为  ;

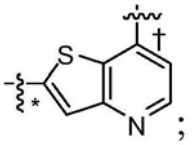
Z为-O-;

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

G为  ,其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

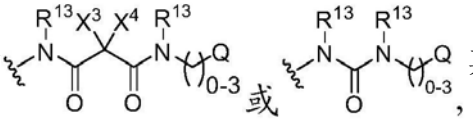
55.权利要求1的化合物,其中

D为在氮原子上被C_1-C_6烷基取代且在碳原子上被-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代的咪唑基,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基,且R^{39}为H;

M为  ;

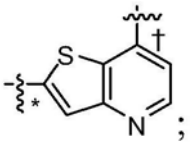
Z为-O-;

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

G为  ,其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

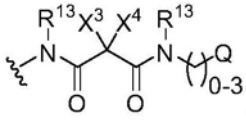
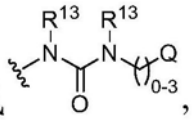
56.权利要求1的化合物,其中

D为被C_1-C_6烷基和-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代的咪唑基,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基,且R^{39}为H;

M为  ;

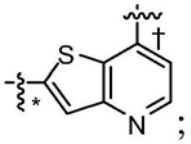
Z为-O-;

Ar为被至少一个卤素取代的苯基;且

G为  或  ,其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

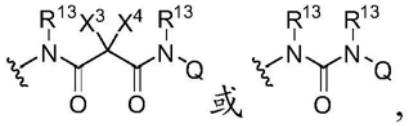
57.权利要求1的化合物,其中

D为被C_1-C_6烷基和-$(CH_2)_j$$NR^{39}$$(CH_2)_n$$R^{36}$取代的咪唑基,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}$$OR^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中$R^{37}$为任选取代的$C_1$-$C_6$烷基,且$R^{39}$为H;

M为  ;

Z为-O-;

Ar为被至少一个卤素取代的苯基;

G为  ,

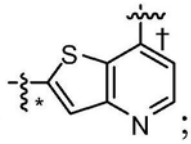
其中

R^{13}为H;且

Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

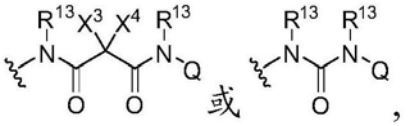
58.权利要求1的化合物,其中

D为被C_1-C_6烷基和-$(CH_2)_j$$NR^{39}$$(CH_2)_n$$R^{36}$取代的咪唑基,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}$$OR^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中$R^{37}$为任选取代的$C_1$-$C_6$烷基,且$R^{39}$为H;

M为  ;

Z为-O-;

Ar为被至少一个卤素取代的苯基;

G为  ,

其中

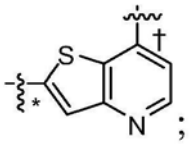
R^{13}为H;

X^3和X^4每个为H或与和它们相连的碳一起为环丙基;且

Q为环烷基、杂芳基或苯基,其任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

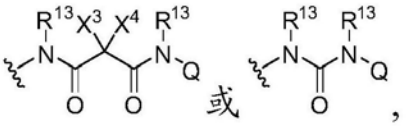
59.权利要求1的化合物,其中

D为被C_1-C_6烷基和-$(CH_2)_j$$NR^{39}$$(CH_2)_n$$R^{36}$取代的咪唑基,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}$$OR^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中$R^{37}$为任选取代的$C_1$-$C_6$烷基,且$R^{39}$为H;

M为  ;

Z为-O-;

Ar为被至少一个卤素取代的苯基;

G为  ,

其中

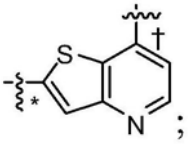
R^{13}为H;

X^3和X^4每个H或与和它们相连的碳一起为环丙基;且

Q为环丙基、异噁唑基或苯基,其任选被0-2个独立选择的卤素、C_1-C_6烷基或-CF_3取代。

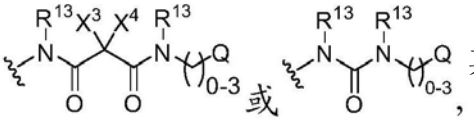
60.权利要求1的化合物,其中,

D为被-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代的吡啶基,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基,且R^{39}为H;

M为  ;

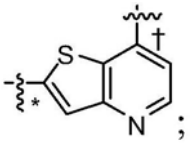
Z为-O-;

Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

G为  其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

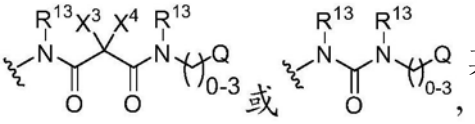
61.权利要求1的化合物,其中

D为被-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代的吡啶基,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基,且R^{39}为H;

M为  ;

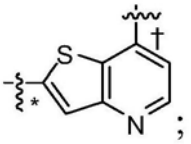
Z为-O-;

Ar为被至少一个卤素取代的苯基;且

G为  其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

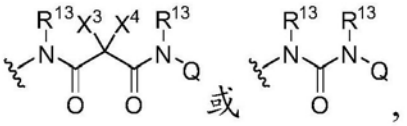
62.权利要求1的化合物,其中

D为被-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代的吡啶基,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基,且R^{39}为H;

M为  ;

Z为-O-;

Ar为被至少一个卤素取代的苯基

G为  ,

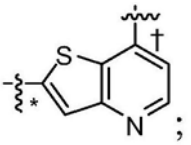
其中

R^{13}为H;且

Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

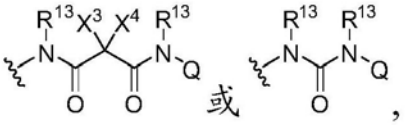
63.权利要求1的化合物,其中

D为被-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代的吡啶基,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基,且R^{39}为H;

M为  ;

Z为-O-;

Ar为被至少一个卤素取代的苯基;

G为  ,

其中

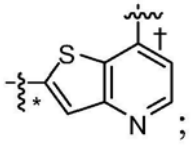
R^{13}为H;

X^3和X^4每个为H或与和它们相连的碳一起为环丙基;且

Q为环烷基、杂芳基或苯基,其任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

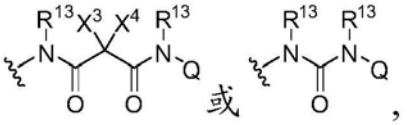
64.权利要求1的化合物,其中

D为被-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代的吡啶基,其中j为0-4的整数,n为0-6的整数,且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$,其中n3为0-6的整数,其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基,且R^{39}为H;

M为  ;

Z为-O-;

Ar为被至少一个卤素取代的苯基;

G为  ,

其中

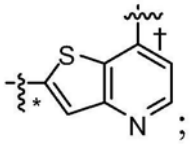
R^{13}为H或C_1-C_6烷基；

X^3和X^4每个为H或与和它们相连的碳一起为环丙基；且

Q为环丙基、环戊基、环己基、吡啶或苯基，其任选被0-2个独立选择的卤素、C_1-C_6烷基、-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-C(O)NH_2、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-CF_3取代。

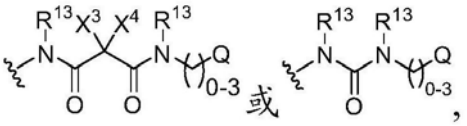
65.权利要求1的化合物，其中

D为被-C(O)$(CH_2)_j NR^{39}(CH_2)_n R^{36}$取代的四氢吡啶，其中j为0-4的整数，n为0-6的整数，且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中n3为0-6的整数，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H；

M为  ；

Z为-O-；

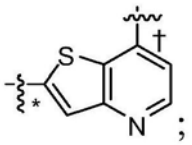
Ar为被至少一个卤素取代的苯基；且

G为  ，

Q为环烷基、杂芳基或苯基，其任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

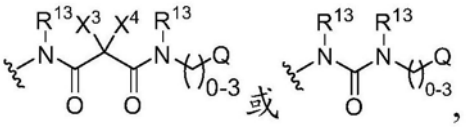
66.权利要求1的化合物，其中

D在氮上被-C(O)$(CH_2)_j NR^{39}(CH_2)_n R^{36}$取代的四氢吡啶，其中j为0-4的整数，n为0-6的整数，且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中n3为0-6的整数，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H；

M为  ；

Z为-O-；

Ar为被至少一个卤素取代的苯基；且

G为  ，

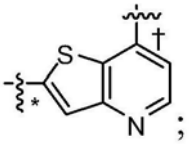
Q为环烷基、杂芳基或苯基，其任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

67.权利要求65或66的化合物，其中Q为环丙基、苯基或异噁唑。

68.权利要求65、66或67的化合物，其中R^{20}为卤素、-CF_3或-C_1-C_6烷基。

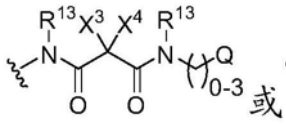
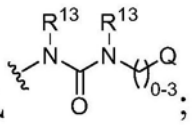
69.权利要求1的化合物，其中，

D为被-$(CH2)_j NR^{39}(CH_2)_n R^{36}$取代的苯基，其中j为0-4的整数，n为0-6的整数，且-$(CH_2)_n$-基团任选被C_1-C_6烷基取代，R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中n3为0-6的整数，R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H或-C(O)-C_1-C_3烷基；

M为  ；

Z为-O-；

Ar为被至少一个卤素取代的苯基；且

G为  或  ；其中

Q为苯基或异噁唑，其任选被0-4个独立选择的卤素或C_1-C_6烷基取代；

R^{13}为H；且

X^3和X^4每个为H或与和它们相连的碳一起为环丙基。

70.组合物，其包含权利要求1-69中任一项的化合物和可药用载体。

71.一种抑制激酶活性的方法，该方法包括使激酶与权利要求1-69中任一项的化合物或其组合物接触。

72.一种抑制血管生成的方法，该方法包括向有此需要的患者给药有效量的权利要求1-69中任一项的化合物或其组合物。

73.一种治疗响应于抑制激酶活性的疾病的方法，该方法包括向有此需要的患者给药治疗有效量的权利要求1-69中任一项的化合物或其组合物。

74.一种治疗细胞增殖性疾病的方法，该方法包括向有此需要的患者给药治疗有效量的权利要求1-49中任一项的化合物或其组合物。

75.一种治疗眼疾病、病症或障碍的方法，该方法包括向有此需要的患者给药治疗有效量的权利要求1和50-69中任一项的化合物或其组合物。

蛋白酪氨酸激酶活性的抑制剂

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2008年8月28日;申请号:201610143388.X;发明名称:蛋白酪氨酸激酶活性的抑制剂)的分案申请。

[0002] 发明背景

[0003] 相关申请

[0004] 本申请要求2007年8月29日提交的U.S.临时申请序列号60/968,673的优先权。上述申请的整个教导在此引入作为参考。

发明领域

[0005] 本发明涉及抑制蛋白酪氨酸激酶活性的化合物。尤其是,本发明涉及抑制生长因子受体的蛋白酪氨酸激酶活性的化合物,从而抑制受体信号传导,例如抑制VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导。更尤其是,本发明涉及抑制VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导的化合物、组合物和方法。

[0006] 相关领域概述

[0007] 酪氨酸激酶可分为生长因子受体(如EGFR、PDGFR、FGFR和erbB2)或非受体(如c-src和bcr-abl)激酶。受体型酪氨酸激酶包括约20个不同的亚家族。非受体型酪氨酸激酶包括许多亚家族。这些酪氨酸激酶具有不同的生物活性。受体酪氨酸激酶是巨大的酶,其跨膜且具有对于生长因子的细胞外结合区域、跨膜区域、和功能为在蛋白质中磷酸化特定酪氨酸残基的激酶的细胞内基团,且因此影响细胞增殖。不当或不适合的蛋白激酶活性能够产生与这些不当激酶活性相关的疾病状态。

[0008] 血管生成是某些正常生理学过程例如胚胎形成和创伤愈合的重要组成基团,但异常的血管生成会造成一些病理学病症,特别是有助于肿瘤增长。VEGF-A(血管内皮生长因子A)是促进肿瘤新血管形成(血管生成)的主要因素。利用两个高亲合性受体之间的信号,VEGF诱发内皮细胞增殖和迁移,这两个高亲合性受体是fms样酪氨酸激酶受体Flt-1和含有激酶嵌入区域的受体KDR。这些信号反应严格取决于受体二聚作用和固有受体酪氨酸激酶(室温K)活性的激活。作为二硫化物连接的同源双体形式的VEGF的结合,有助于受体二聚作用和室温K区域的激活。激酶活性将胞浆受体酪氨酸残基自动磷酸化,然后其充当涉及信号级联放大传播的分子的结合位点。尽管可能有多重途径阐明两种受体,但最广泛研究的是KDR信号,同时也提出促有丝分裂应答涉及ERK-1和ERK-2促分裂原活化蛋白激酶。

[0009] VEGF受体信号的中断在癌症治疗中是非常吸引人的治疗学目标,正如血管生成是所有实体瘤生长的前提那样,成熟内皮保持相对静态(除雌性生殖系统和创伤愈合之外)。已经检验了许多抑制VEGF信号的实验性方法,其包括使用中和抗体、受体拮抗剂、可溶性受体、反义结构和显性阴性策略。

[0010] 虽然通过VEGF单独抑制的抗血管生成治疗具有吸引力,但有几个论点可能限制这种方法。VEGF表达水平可能通过许多各种激源而本身得到增加,并且也许是最重要的,由VEGFr抑制作用引起的肿瘤的含氧量低的状态可能引起本身促进肿瘤侵入和转移病变的诱导因素,并因此潜在地破坏作为肿瘤疗法的VEGF抑制剂的效果。

[0011] HGF(肝细胞生长因子)和HGF受体c-met与肿瘤细胞破坏VEGF抑制的活性的能力有关。已经认为衍生自围绕肿瘤细胞的基质成纤维原细胞或肿瘤本身表达的HGF在肿瘤血管生成、侵入和转移病变中起到决定性的作用。例如,某些癌细胞的侵入性生长,由于涉及HGF/c-Met(HGF受体)路径的肿瘤基质的相互作用而急速地增加。HGF(最初将其确定为肝细胞的有效的促分裂原)主要由基质细胞分泌,并且分泌的HGF能够促进旁分泌方式中表达c-Met的各种癌细胞的活动性和侵入性。HGF与c-Met的结合引起受体磷酸化和Ras/促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号路径的激活,由此增加癌细胞的有害行为。此外,HGF/c-met路径本身的刺激作用能够引起诱导VEGF表达,本身直接有助于血管生成行为。

[0012] 因此,以VEGF/VEGFr信号和HGF/c-met信号为靶向的抗肿瘤的抗生成血管的策略或方法,可以规避肿瘤细胞克服VEGF单独抑制的能力,并可以显示改进的肿瘤疗法。

[0013] 酪氨酸激酶也涉及于眼科疾病、病症和障碍(如与年龄相关的黄斑变性(AMD)和糖尿病性视网膜病(DR))的病状。来自这些疾病的失明与视网膜新生血管形成的异常相关。新血管的形成受生长因子(如VEGF和HGF)的调节,该生长因子激活受体酪氨酸激酶,导致引发信号传导途径,使血浆漏出进入到黄斑,导致视觉损失。最近,Axl受体酪氨酸激酶已经通过调节细胞存活、活动力和侵占涉及到血管生成的过程中。因此,这些激酶是治疗涉及新生血管生成的眼疾病的感兴趣的靶点。

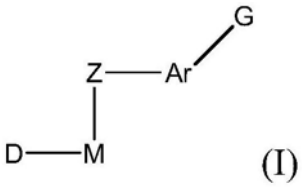
[0014] 因此,需要开发控制眼的新生血管生成的方案和开发治疗眼疾病的方案。

[0015] 在此,我们描述了对蛋白酪氨酸激酶(例如VEGF受体KDR和HGF受体c-met)活性为强效抑制剂的小分子。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明提供了新化合物和方法,其用于治疗响应于抑制激酶活性的疾病,例如响应于抑制蛋白酪氨酸激酶活性的疾病,例如响应于抑制生长因子受体的蛋白酪氨酸激酶活性的疾病。本发明还提供了新化合物和方法,其用于治疗响应于抑制受体型酪氨酸激酶信号传导的疾病,例如响应于抑制VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导的疾病。在一个实施方案中,所述疾病为细胞增殖性疾病。本发明的化合物是蛋白酪氨酸激酶活性的抑制剂。在一个实施方案中,本发明的化合物是双功能抑制剂,能够抑制VEGF和HGF受体信号传导。因此,本发明提供了蛋白酪氨酸激酶受体信号传导,例如VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导(包括VEGF受体KDR和HGF受体c-met)的新抑制剂。

[0018] 在第一方面,本发明提供了用作激酶抑制剂的式(I)化合物,及其N-氧化物、水合物、溶剂合物、可药用盐、前药和复合物,及其消旋和非消旋(scalemic)混合物、非对映异构体和对映异构体:

[0019] 

(I)

[0020] 其中D、M、Z、Ar和G如本文定义。由于本发明的化合物用作激酶抑制剂,因此它们是用于研究激酶在正常和疾病状态中的作用的研究工具。在一个实施方案中,本发明提供了用作VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导的抑制剂,且因此是用于研究在正常和疾病状态中VEGF和HGF作用的研究工具。

[0021] 对于“式(I)化合物”,(或相当地,“第一方面的化合物”,或“本发明的化合物”等),本文中应理解为包括其N-氧化物、水合物、溶剂合物、可药用盐、前药和复合物,及其消旋和非消旋混合物、非对映异构体、对映异构体和互变异构体,除非另有说明。

[0022] 在第二方面中,本发明提供了组合物,其包含本发明的化合物,或其N-氧化物、水合物、溶剂合物、可药用盐、前药或复合物,或其外消旋或非外消旋混合物、非对映异构体或对映异构体,和可药用载体、赋形剂或稀释剂。例如,本发明提供了组合物,其包含为VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导的抑制剂的化合物,或其可药用盐,和可药用载体、赋形剂或稀释剂。

[0023] 在第三方面,本发明提供了一种抑制激酶活性(例如蛋白酪氨酸激酶,例如生长因子受体的酪氨酸激酶活性)的方法,该方法包括使激酶与本发明的化合物,或与本发明的组合物接触。在该方面的另一个实施方案中,本发明提供了一种抑制受体型酪氨酸激酶信号传导(例如抑制VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导)的方法。抑制可以在细胞中或多细胞生物体中。如果在细胞中,本发明该方面的方法包括使细胞与本发明的化合物,或与本发明的组合物接触。如果在多细胞生物体中,本发明该方面的方法包括向生物体给药本发明的化合物,或本发明的组合物。在一个实施方案中,所述生物体为哺乳动物,例如灵长类,例如人。

[0024] 在第四方面中,本发明提供了一种抑制血管生成的方法,该方法包括向有此需要的患者给药治疗有效量的本发明化合物,或治疗有效量的本发明的组合物。在该方面的一个实施方案中,待被抑制的血管生成涉及于肿瘤生长中。在另一个实施方案中,待被抑制的血管生成为视网膜血管生成。在该方面的另一个实施方案中,所述患者为哺乳动物,例如灵长类,例如人。

[0025] 在第五方面,本发明提供了一种治疗响应于抑制激酶活性的疾病的方法,所述疾病例如响应于抑制蛋白酪氨酸激酶活性的疾病,例如响应于抑制生长因子受体的蛋白酪氨酸激酶活性的疾病。在该方面的另一个实施方案中,本发明提供了一种治疗响应于抑制受体型酪氨酸激酶信号传导的疾病的方法,所述疾病例如响应于抑制VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导的疾病,该方法包括向由此需要的生物体给药治疗有效量的本发明化合物,或本发明的组合物。在该方面的一个实施方案中,所述生物体为哺乳动物,例如灵长类,例如人。

[0026] 在第六方面,本发明提供了一种治疗细胞增殖性疾病的方法,该方法包括向有此需要的患者给药治疗有效量的本发明化合物,或治疗有效量的本发明的组合物。在该方面的一些实施方案中,所述细胞增殖性疾病为癌症。在一个实施方案中,所述患者为哺乳动物,例如灵长类,例如人。

[0027] 在第七方面,本发明提供了一种治疗眼疾病、病症或障碍的方法,该方法包括向有此需要的患者给药治疗有效量的本发明的化合物,或治疗有效量的本发明的组合物。在该方面的一个实施方案中,所述疾病由脉络膜血管生成引起。在该方面的一些实施方案中,所述患者为哺乳动物,例如灵长类,例如人。

[0028] 在第八方面中,本发明提供了本发明的化合物在制备用于抑制激酶活性(例如抑制蛋白酪氨酸激酶活性,例如抑制生长因子受体的蛋白酪氨酸激酶活性)物中的用途。在该方面的另一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物在制备用于抑制受体型酪氨酸激酶

信号传导(例如抑制VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导)中的用途。在该方面的一些实施方案中,本发明提供了本发明化合物在制备用于治疗响应于抑制激酶活性的疾病的药物中的用途。在该方面的一些实施方案中,所述疾病响应于抑制蛋白酪氨酸激酶活性,例如抑制生长因子受体的蛋白酪氨酸激酶活性。在该方面的另一个实施方案中,所述疾病响应于抑制受体型酪氨酸激酶信号传导,例如VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导。在另一个实施方案中,所述疾病为细胞增殖性疾病,例如癌症。在该方面的另一个实施方案中,所述疾病为眼疾病、病症或障碍。在该方面的一个实施方案中,眼疾病、病症或障碍由脉络膜血管生成引起。在该方面的另一个实施方案中,所述疾病为与年龄相关的黄斑变性、糖尿病性视网膜病或视网膜水肿。

[0029] 在第九方面,本发明提供了本发明化合物,或其组合物在抑制激酶活性中(例如抑制受体型酪氨酸激酶活性,例如抑制生长因子受体的蛋白酪氨酸激酶活性)途。在该方面的另一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物,或其组合物在抑制受体型酪氨酸激酶信号传导(例如抑制VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导)用途。

[0030] 在第十方面,本发明提供了本发明化合物,或其组合物在治疗对于抑制激酶活性有所响应的疾病中的用途,例如响应于抑制蛋白酪氨酸激酶活性的疾病,例如响应于抑制生长因子受体的蛋白酪氨酸激酶活性的疾病。在该方面的另一个实施方案中,本发明提供了本发明的化合物,或其组合物在治疗响应于抑制受体型酪氨酸激酶信号传导的疾病的用途,例如响应于抑制VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导的疾病。在该方面的一个实施方案中,所述疾病为细胞增殖性疾病,例如癌症。在该方面的另一个实施方案中,所述疾病为眼疾病、病症或障碍。在该方面的另一个实施方案中,所述眼疾病、病症或障碍由脉络膜血管生成引起。

[0031] 上述内容仅仅概述了本发明的一些方面,不是为了限制。这些方面和其它方面和实施方案在下面更加详细地描述。

[0032] 优选实施方案的详细描述

[0033] 本发明提供了化合物和方法,其用于抑制激酶活性,例如蛋白酪氨酸激酶活性,例如受体蛋白激酶活性,例如VEGF受体KDR和HGF受体c-met。本发明还提供了组合物和方法,其用于抑制血管生成,治疗对于抑制激酶活性有所响应的疾病,治疗细胞增殖性疾病和病症,和治疗眼疾病、病症和障碍。本文涉及的专利和科学文献反应了本领域技术人员的知识。所提及的专利、出版的专利申请和文献在此引入作为参考,与如同它们每一篇都具体地和分别地引入到本文一样。出现矛盾的时候,以本发明的公开为主。

[0034] 对于本发明的目的,使用下述定义(除非另有明确地说明):

[0035] 为了简便,化学基团主要被定义或涉及为一价化学基团(如,烷基、芳基等)。然而,在对于本领域技术人员是清楚的适合结构环境中,这些术语也用于表示相应的多价基团。例如,“烷基”基团通常是指一价基团(如CH_3-CH_2-),在一些环境中二价连接基团可以为“烷基”,其中本领域技术人员将理解烷基是指二价基团(如,-CH_2-CH_2-),其等同于术语“亚烷基”。相似地,在需要二价基团且描述为“芳基”的情况中,本领域技术人员将理解术语“芳基”是指相应的二价基团,亚芳基。所有原子应理解为具有它们对于成键正常数量的化合价(即,对于碳为4,对于N为3,对于O为2,且对于S为2、4或6,这依赖于S的氧化状态)。有时,基团可以被定义为,例如$(A)_a$-B-,其中a为0或1。在这些情况中,当a为0时,该基团为B-,且当a

为1时，该基团为A-B-。

[0036] 为了简便，对于“C_n-C_m”杂环基或“C_n-C_m”杂芳基是指具有“n”至“m”个环原子的杂环基或杂芳基，其中“n”和“m”为整数。因此，例如，C_5-C_6-杂环基为具有至少一个杂原子的5-或6-元环，且包括吡咯烷基(C_5)和哌嗪基和哌啶基(C_6)；C_6-杂芳基包括，例如，吡啶基和嘧啶基。

[0037] 术语“烃基”是指直链、支链或环状烷基、烯基或炔基，每个如本文定义。“C_0”烃基用于表示共价键。因此，“C_0-C_3烃基”包括共价键、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基、丙烯基、丙炔基和环丙基。

[0038] 术语“烷基”是指直链或支链脂肪基团，其具有1-12个碳原子，或者1-8个碳原子，或者1-6个碳原子。在一些实施方案中，烷基具有2-12个碳原子，或者2-8个碳原子，或者2-6个碳原子。烷基的实例包括，但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。“C_0”烷基(如在“C_0-C_3烷基”中)为共价键。

[0039] 术语“烯基”是指不饱和的直链或支链脂肪基团，其具有一个或多个碳-碳双键，具有2-12个碳原子，或者2-8个碳原子，或者2-6个碳原子。烯基的实例包括，但不限于，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0040] 术语“炔基”是指不饱和的直链或支链脂肪基团，其具有一个或多个碳-碳叁键，具有2-12个碳原子，或2-8个碳原子，或2-6个碳原子。炔基的实例包括，但不限于，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0041] 本文所用的术语“亚烷基”、“亚烯基”或“亚炔基”分别是指上文定义的烷基、烯基或炔基，其位于2个其它化学基团的中间并连接它们。亚烷基的实例包括，但不限于，亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。亚烯基的实例包括，但不限于，亚乙烯基、亚丙烯基和亚丁烯基。亚炔基的实例包括，但不限于，亚乙炔基、亚丙炔基和亚丁炔基。

[0042] 本文所用的术语“碳环”是指环烷基或芳基基团。

[0043] 术语“环烷基”是指饱和的、部分不饱和的或不饱和的单-、二-、三-或多-环烃基，其具有约3-15个碳，或者具有3-12个碳，或者3-8个碳，或者3-6个碳，或者5或6个碳。在另一些实施方案中，环烷基与芳基、杂芳基或杂环基稠合。环烷基的实例包括，但不限于，环戊-2-烯酮、环戊-2-烯醇、环己-2-烯酮、环己-2-烯醇、环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基等。

[0044] 术语“杂烷基”是指饱和的、部分不饱和的或不饱和的，直链或支链脂肪基团，其中该基团中的一个或多个碳原子独立地被选自O、S和N的杂原子替换。

[0045] 术语“芳基”是指单-、二-、三-或多环芳香基团，其包含1-3个芳香环。在一些实施方案中，所述芳基为C_6-C_{14}芳香基团，或者所述芳基为C_6-C_{10}芳基，或者C_6芳基。芳基的实例包括，但不限于，苯基、萘基、蒽基和芴基。

[0046] 术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指包含芳基与烷基共价相连的基团。如果芳烷基描述为“任选取代的”，是指芳基和烷基中的任一个或两个基团都可独立地是任选取代的或未取代的。在一些实施方案中，所述芳烷基为(C_1-C_6)烷基(C_6-C_{10})芳基，包括但不限于，苄基、苯乙基和萘基甲基。为了简便，当写作“芳基烷基”时，该术语或与其相关的术语表示在化合物中基团的顺序为“芳基-烷基”。相似的，“烷基-芳基”是指在化合物中基团的顺序为“烷基-芳基”。

[0047] 术语“杂环基”、“杂环性”或“杂环”是指单-、二-或多环结构的基团，其具有约3至约14个原子，其中一个或多个原子独立地选自N、O和S。环结构可以是饱和的、不饱和的或部分不饱和的。在一些实施方案中，杂环基团是非-芳香的，其中该基团称为杂环烷基。在二环或多环结构中，一个或多个环可以为芳香的；例如，二环杂环的1个环或三环杂环的1或2个环可以为芳香的，如在茚满和9,10-二氢蒽中。杂环基团的实例包括，但不限于，环氧乙烷基、氮杂环丙烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、噻唑烷基、噁唑烷基、噁唑烷酮基和吗啉代。在一些实施方案中，杂环基团与芳基、杂芳基或环烷基稠合。该稠合的杂环的实例包括，但不限于，四氢喹啉和二氢苯并呋喃。从该术语的范围特别排除的是其中环O或S原子与另一个O或S原子相连的化合物。

[0048] 在一些实施方案中，杂环基团为杂芳基。如本文所用的，术语“杂芳基”是指单-、二-、三-或多环基团，其具有5-14个环原子，或者5、6、9或10个环原子；在环状排列中具有共用的6、10或14个π电子；且除碳原子外具有一个或多个独立地选自N、O和S的杂原子。例如，杂芳基包括，但不限于，嘧啶基、吡啶基、苯并咪唑基、噻吩基、苯并噻唑基、苯并呋喃基和二氢吲哚基。杂芳基的其它实例包括，但不限于，噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、四唑基、噁唑基、噻唑基和异噁唑基。

[0049] 术语“亚芳基”、“亚杂芳基”或“亚杂环基”分别是指如上定义的芳基、杂芳基或杂环基，其位于2个其它化学基团中间且与它们相连。

[0050] 杂环基和杂芳基的实例包括，但不限于，氮杂䓬基、氮杂环丁烷基、吖啶基、吖辛因基、苯并吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋咱基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并吡喃基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色满基、色烯基、噌啉基、香豆素基、十氢喹啉基、1,3-二氧戊环、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、二氢异吲哚基、二氢喹唑啉基(如3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、呋喃基、呋喃并吡啶基(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)、呋喃基、呋咱基、六氢二氮杂䓬基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吲唑基、1H-吲唑基、吲哚烯基、二氢吲哚基、吲嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噁唑啉基，异噁唑基，亚甲基二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、环氧丙烷基、2-氧代氮杂䓬基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷、嘧啶基、菲啶基、二氮菲基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噁基、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯并吡啶基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢-1,1-二氧代噻吩基、四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、噻唑烷基、6H-1,2,5-噻嗪基、噻二唑基(如,1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二

唑基、1,3,4-噻二唑基)、硫吗啉基、硫吗啉基亚砜、硫吗啉基砜(thiamorpholuiyl sulfone)、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、三嗪基氮杂萘基、三唑基(如,1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基)和呫吨基。

[0051] 本文所用的术语"唑基(azolyl)"是指含有2个或多个杂原子(选自氮、硫和氧)作为环原子的5-元饱和或不饱和的杂环,其中至少一个杂原子为氮原子。唑基的实例包括,但不限于,任选取代的咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基和1,3,4-噁二唑基。

[0052] 如本文所用的,且除另有说明,当基团(如,烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基等)被描述为"任选取代的"时,其是指该基团任选具有1-4个,或者1-3个,或者1或2个独立选择的非氢取代基。适合的取代基包括,但不限于,卤素、羟基、氧代基团(如,被氧代基团取代的环-CH-为-C(O)-)、硝基、卤代烃基、烃基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、氨基、酰基氨基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、氨基烷基、酰基、羧基、羟基烷基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷磺酰氨基、芳磺酰氨基、芳烷基磺酰氨基、烷基羰基、酰氧基、氰基和脲基。

[0053] 取代基的实例,其本身不再被取代(除非另有明确的说明)为:

[0054] (a)卤素、氰基、氧代基团、羧基、甲酰基、硝基、氨基、脒基、胍基,

[0055] (b)C_1-C_5烷基或烯基或芳基烷基亚氨基、氨基甲酰基、叠氮基、羧酰胺基(carboxamido)、巯基、羟基、羟基烷基、烷基芳基、芳基烷基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烯基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氨基、C_1-C_8烷氧基羰基、芳氧基羰基、C_2-C_8酰基、C_2-C_8酰基氨基、C_1-C_8烷硫基、芳基烷硫基、芳基硫基、C_1-C_8烷基亚磺酰基、芳基烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、C_1-C_8烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、C_0-C_6N-烷基氨基甲酰基、C_2-C_{15}N,N-二烷基氨基甲酰基、C_3-C_7环烷基、芳酰基、芳氧基、芳基烷基醚、芳基、与环烷基或杂环或另一个芳基环稠合的芳基、C_3-C_7杂环、C_5-C_{15}杂芳基或这些环中的任何一个与环烷基、杂环基或芳基稠合或螺合,其中上述中每个进一步任选被上述(a)中列举的基团取代;和

[0056] (c)-$(CR^{32}R^{33})_s$-$NR^{30}R^{31}$,

[0057] 其中s为0(其中氮直接与被取代的基团相连)至6,

[0058] R^{32}和R^{33}每个独立地为氢、卤素、羟基或C_1-C_4烷基,且R^{30}和R^{31}每个独立地为氢、氰基、氧代基团、羟基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8杂烷基、C_1-C_8烯基、羧酰胺基、C_1-C_3烷基-羧酰胺基、羧酰胺基-C_1-C_3烷基、胍基、C_2-C_8羟基烷基、C_1-C_3烷基芳基、芳基-C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基杂芳基、杂芳基-C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷基杂环基、杂环基-C_1-C_3烷基C_1-C_3烷基环烷基、环烷基-C_1-C_3烷基、C_2-C_8烷氧基、C_2-C_8烷氧基-C_1-C_4烷基、C_1-C_8烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基-C_1-C_3烷氧基羰基、杂芳氧基羰基、杂芳基-C_1-C_3烷氧基羰基、C_1-C_8酰基、C_0-C_8烷基-羰基、芳基-C_0-C_8烷基-羰基、杂芳基-C_0-C_8烷基-羰基、环烷基-C_0-C_8烷基-羰基、C_0-C_8烷基-NH-羰基、芳基-C_0-C_8烷基-NH-羰基、杂芳基-C_0-C_8烷基-NH-羰基、环烷基-C_0-C_8烷基-NH-羰基、C_0-C_8烷基-O-羰基、芳基-C_0-C_8烷基-O-羰基、杂芳基-C_0-C_8烷基-O-羰基、环烷基-C_0-C_8烷基-O-羰基、C_1-C_8烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基烷基磺酰基、杂芳基磺酰基、C_1-C_8烷基-NH-磺酰基、芳基烷基-NH-磺酰基、芳基-NH-磺酰基、杂芳基烷基-NH-磺酰基、杂芳基-NH-磺酰

基芳酰基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基-C_1-C_3烷基-、环烷基-C_1-C_3烷基-、杂环基-C_1-C_3烷基-、杂芳基-C_1-C_3烷基-或保护基，其中每个上述基团进一步任选被上述(a)中列举的基团取代；或

[0059] R^{30}和R^{31}与和它们相连的N一起形成杂环基或杂芳基，每个任选被1-3个取代基取代，所述取代基选自上述(a)、保护基、和(X^{30}-Y^{31}-)，其中所述杂环基也可被桥接(与亚甲基、亚乙基或亚丙基桥形成双环基团)；其中

[0060] X^{30}选自C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基-、C_2-C_8炔基-、-C_0-C_3烷基-C_2-C_8烯基-C_0-C_3烷基、C_0-C_3烷基-C_2-C_8炔基-C_0-C_3烷基、C_0-C_3烷基-O-C_0-C_3烷基-、HO-C_0-C_3烷基-、C_0-C_4烷基-N(R^{30})-C_0-C_3烷基-、N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3烷基-、N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3烯基-、N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3炔基-、(N(R^{30})(R^{31}))$_2$-C=N-、C_0-C_3烷基-S(O)$_{0-2}$-C_0-C_3烷基-、CF_3-C_0-C_3烷基-、C_1-C_8杂烷基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基-C_1-C_3烷基-、环烷基-C_1-C_3烷基-、杂环基-C_1-C_3烷基-、杂芳基-C_1-C_3烷基-、N(R^{30})(R^{31})-杂环基-C_1-C_3烷基-，其中所述芳基、环烷基、杂芳基和杂环基任选被1-3个选自(a)的取代基取代；且

[0061] Y^{31}选自直接键、-O-、-N(R^{30})-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-N(R^{30})-C(O)-、-C(O)-N(R^{30})-、-N(R^{30})-C(S)-、-C(S)-N(R^{30})-、-N(R^{30})-C(O)-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(NR^{30})-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(NR^{31})-、-C(NR^{31})-N(R^{30})-、-N(R^{30})-C(S)-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(O)-O-、-O-C(O)-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(S)-O-、-O-C(S)-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-SO_2N(R^{31})-、-N(R^{31})-SO_2-和-N(R^{30})-SO_2N(R^{31})-。

[0062] 被取代的基团为其中一个或多个(例如1-4，或1-3，或1或2个)氢独立地被另一个化学取代基替换。作为非限制性实例，取代的苯基包括2-氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟-苯基、2-氟-3-丙基苯基。作为另一个非限制性实例，取代的正辛基包括2,4-二甲基-5-乙基-辛基和3-环戊基-辛基。该定义中包括氧取代的亚甲基(-CH_2-)形成羰基-CO-。

[0063] 当具有2个任选的取代基与环结构(例如苯基、噻吩基或吡啶基)的相邻原子相连时，所述取代基与和它们相连的原子一起任选形成5-或6-元环烷基或具有1、2或3个环杂原子的杂环。

[0064] 在一些实施方案中，烃基、杂烷基、杂环和/或芳基未被取代。

[0065] 在其它实施方案中，烃基、杂烷基、杂环和/或芳基被1-3个独立选择的取代基取代。

[0066] 烷基上的取代基的实例包括，但不限于，羟基、卤素(如，单卤素取代基或多卤素取代基；在后者中，基团如CF_3或具有Cl_3的烷基)、氧代基团、氰基、硝基、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^e、-S(=O)$_2R^e$、-P(=O)$_2R^e$、-S(=O)$_2OR^e$、-P(=O)$_2OR^e$、-NR^bR^c、-NR^bS(=O)$_2R^e$、-NR^bP(=O)$_2R^e$、-S(=O)$_2NR^bR^c$、-P(=O)$_2NR^bR^c$、-C(=O)OR^e、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)OR^e、-NR^dC(=O)NR^bR^c、-NR^dS(=O)$_2NR^bR^c$、-NR^dP(=O)$_2NR^bR^c$、-NR^bC(=O)R^a或-NR^bP(=O)$_2R^e$，其中R^a为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基；R^b、R^c和R^d独立地为氢、烷基、环烷基、杂环或芳基，或所述R^b和R^c与和它们相连的N一起任选形成杂环；且R^e为烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。在上述示例性的取代基中，基团如烷基、环烷基、烯基、炔基、环烯基、杂环和芳基本身可被任选取代。

[0067] 烯基和炔基上的取代基的实例包括，但不限于，烷基或取代的烷基，以及作为上述

烷基取代基的实例所述的那些基团。

[0068] 环烷基上的取代基的实例包括，但不限于，硝基、氰基、烷基或取代的烷基，以及作为上述烷基取代基的实例所述的那些基团。取代基的其它实例包括，但不限于，螺环连接的或稠合的环状取代基，例如，螺环连接的环烷基、螺环连接的环烯基、螺环连接的杂环(排除杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可任选被取代。

[0069] 环烯基上的取代基的实例包括，但不限于，硝基、氰基、烷基或取代的烷基，以及作为上述烷基取代基的实例所述的那些基团。取代基的其它实例包括，但不限于，螺环连接的或稠合的环状取代基，例如螺环连接的环烷基、螺环连接的环烯基、螺环连接的杂环(排除杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可任选被取代。

[0070] 芳基上的取代基的实例包括，但不限于，硝基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、氰基、烷基或取代的烷基，以及作为上述烷基取代基的实例所述的那些基团。取代基其它实例包括，但不限于，稠合的环状基团，如稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可任选被取代。芳基(苯基，为非限制性实例)上的取代基的其它取代基包括，但不限于，卤素烷基和烷基取代基的实例中所述的那些基团。

[0071] 杂环基团上的取代基的实例包括，但不限于，环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、硝基、氧代基团(即，=O)、氰基、烷基、取代的烷基，烷基取代基的实例所述的那些基团。杂环基团上的取代基的其它实例包括，但不限于，在任何可用的连接点的螺环连接的或稠合的环状取代基，例如螺环连接的环烷基、螺环连接的环烯基、螺环连接的杂环(排除杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环和稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可任选被取代。

[0072] 在一些实施方案中，杂环基团在一个或多个位置在碳、氮和/或硫上被取代。氮上的取代基的实例包括，但不限于，烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷基磺酰基、芳基羰基、芳基磺酰基、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基。硫上的取代基的实例包括，但不限于，氧代基团和C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，氮和硫杂原子可独立地任选被氧化，且氮杂原子可独立地任选被季铵化。

[0073] 环基团(如芳基、杂芳基、环烷基和杂环基)上的示例性取代基包括卤素、烷氧基和烷基。

[0074] 烷基上的示例性取代基包括卤素和羟基。

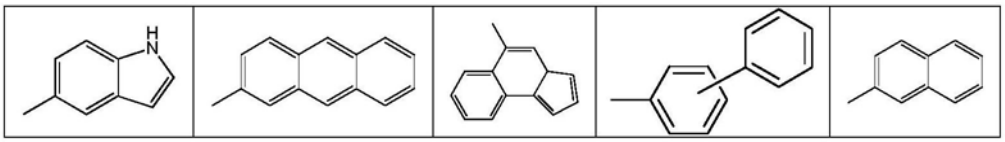
[0075] 本文所用的“卤代烃基”为烃基基团，其中一个至所有的氢被一个或多个卤素替换。

[0076] 本文所用的术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟或碘。如本文所用的，术语“酰基”是指烷基羰基或芳基羰基取代基。术语“酰基氨基”是指在氮原子相连的酰胺基团(即，R-CO-NH-)。术语“氨基甲酰基”是指在羰基碳原子相连的酰胺基团(即，NH_2-CO-)。酰基氨基或氨基甲酰基取代基上的氮原子再任选被取代。术语“磺酰胺基”是指通过硫或氮原子连接的磺酰胺取代基。术语“氨基”是指包括NH_2、烷基氨基、二烷基氨基(其中每个烷基可相同或不同)、芳基氨基和环氨基。本文所用的术语“脲基”是指被取代的或未取代的脲基团。

[0077] 本文所用的术语“基团”是指化学基团，其包含一个或多个未配对的电子。

[0078] 当任选的取代基选自“一个或多个”基团时，应该理解该定义包括所有选自所指出的基团中的一个或所有所指出的基团的组合取代基。

[0079] 而且，环状基团(即，环烷基、杂环基、芳基、杂芳基)上的取代基包括5-至6-元单环和9-至14-元双环基团与母环基团稠合形成二环-或三环稠环体系。环状基团上的取代基还包括5-至6-元单环和9-至14-元双环基团与母环基团通过共价键连接形成双环-或三环的二环体系。例如，任选取代的苯基包括，但不限于，下述基团：

[0080] 

[0081] “未取代的”基团(如，未取代的环烷基、未取代的杂芳基等)是指不具有任何任选的取代基的上述基团。

[0082] 饱和的、部分不饱和的或不饱和的3-8元碳环为，例如4-至7-元，或者5或6元，饱和或不饱和的碳环。饱和或不饱和的3-8元碳环的实例包括苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0083] 饱和的、部分不饱和的或不饱和的3-8元杂环包含至少一个杂原子，其选自氧、氮和硫原子。饱和或不饱和的3-8元杂环包含，例如1或2个杂原子，其余构成环的原子为碳原子。饱和或不饱和的3-8元杂环，或者为饱和或不饱和的4-7元杂环，或者为饱和或不饱和的5或6元杂环。饱和或不饱和的3-8元杂环的实例包括噻吩基、吡啶基、1,2,3-三唑基、咪唑基、异噁唑基、吡唑基、哌嗪基、哌嗪子基、哌啶基、哌啶子基、吗啉基、吗啉代、高哌嗪基、高哌嗪子基、硫吗啉基、硫吗啉代、四氢吡咯基和氮杂环庚烷基。

[0084] 饱和或不饱和的碳环和杂环基团可与另一个饱和或杂环基团稠合形成二环基团，例如饱和或不饱和的9-12元双环碳环或杂环基团。双环基团包括：萘基、喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,4-苯并噁烷基、茚满基、吲哚基和1,2,3,4-四氢萘基。

[0085] 当碳环或杂环基团被2个C_{1-6}烷基取代时，该2个烷基可结合在一起形成亚烷基链，例如C_{1-3}亚烷基链。具有这种交联结构的碳环或杂环基团包括二环[2.2.2]辛基和降莰烷基。

[0086] 术语“激酶抑制剂”和“激酶活性的抑制剂”等用于鉴定能够与激酶相互作用且能够抑制其酶活性的化合物。

[0087] 术语“抑制酶活性”用于指降低酶从供体分子(如ATP)将磷酸基团转移到靶分子(底物)的能力。例如，激酶活性的抑制可至少为约10％。在发明的一些实施方案中，激酶活性的降低至少为约25％，或者至少为约50％，或者至少为约75％，或者至少为约90％。在其它实施方案中，激酶活性降低了至少95％，或降低了至少99％。IC_{50}值是降低激酶活性到未抑制的酶的50％的激酶抑制剂的浓度。

[0088] 术语“VEGF受体信号传导抑制剂”和“HGF受体信号传导抑制剂”用于鉴定具有如本文定义的结构的化合物，其分别能够与VEGF受体和HGF受体相互作用，且抑制VEGF受体和HGF受体的活性。在一些实施方案中，该活性的降低至少为约50％，或者至少为约75％，或者至少为约90％。在其它实施方案中，活性降低了至少95％，或降低了至少99％。

[0089] 术语“抑制有效量”是指提供足以产生抑制激酶活性的剂量。激酶可以在细胞内，

其也可以在多细胞生物体中。多细胞生物体可以为，例如，植物、真菌或动物，例如哺乳动物，且例如人。真菌可以正在感染植物或哺乳动物，例如人，且因此能够处于植物或哺乳动物之中和/或之上。如果激酶是在多细胞生物体中，本发明该方面的方法包括向生物体给药本发明的化合物或组合物的步骤。

[0090] 在示例性实施方案中，该抑制是特异性的，即激酶抑制剂降低激酶从供体分子(如ATP)将磷酸基团转移到靶分子(底物)的能力，该抑制剂的浓度低于需要产生其它不相关的生物作用的抑制剂的浓度。例如，对于激酶抑制活性所需的抑制剂的浓度为需要产生不相关的生物作用的浓度的1/2以下，或者为1/5以下，或者为1/10以下，或者为1/20以下。

[0091] 本文所用的术语“治疗有效量”为当向患者给药时引起所需治疗效果的本发明化合物的量。治疗效果依赖于被治疗的疾病和所需的结果。这样，治疗效果可为治疗疾病状态。而且，治疗效果可为抑制激酶活性。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量将根据化合物、疾病状态及其严重程度、待被治疗的患者的年龄等变化。治疗有效量可由本领域普通技术人员常规地确定。

[0092] 在一个实施方案中，治疗有效为抑制血管生成。表述“抑制血管生成”用于表示本发明化合物对于延缓与抑制剂接触的血管生长(优选新血管)的能力(与没有接触的血管相比)。在一个实施方案中，血管生成为肿瘤血管生成。表述“肿瘤血管生成”是指进入癌性生长的(如肿瘤)血管的增生。在另一个实施方案中，血管生成为在眼中的异常血管形成。

[0093] 在示例性实施方案中，与没有接触的血管的血管生成相比，血管生成被延缓了至少25％，或者至少50％，或者至少75％，或者至少90％，或者至少95％，或者至少99％。或者，血管生成被抑制了100％(即，血管的大小或数量不增加)。在一些实施方案中，表述“抑制血管生成”包括与未接触的血管相比，血管数量和大小的退化。因此，抑制血管生成的本发明化合物可导致血管生长延缓，血管生长停止或导致血管生长退化。

[0094] 在另一个实施方案中，治疗效果为治疗眼疾病、病症或障碍。表述“治疗眼疾病或病症”是指本发明化合物治疗下述疾病的能力：渗出性和/或炎性眼疾病或病症、与损伤的视网膜血管渗透性和/或完整性相关的疾病、与导致局部出血的视网膜微血管破裂相关的疾病、眼后部(the back of the eye)疾病、视网膜疾病或眼前部(the front of the eye)疾病、或其它眼疾病、病症或障碍。

[0095] 在一个实施方案中，眼疾病、病症或障碍包括但不限于年龄相关的黄斑变性(Age Related Macular Degeneration,ARMD)、渗出性黄斑变性(也称为“湿”或新生血管性与年龄相关的黄斑变性(wet-AMD)、黄斑水肿、老年盘状黄斑变性、囊状黄斑水肿、眼睑水肿、视网膜水肿、糖尿病性视网膜病、急性黄斑视神经视网膜病、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、脉络膜视网膜病、脉络膜新生血管形成、新生血管性黄斑病变、新生血管性青光眼、阻塞性动脉和静脉视网膜病(如，视网膜静脉阻塞或视网膜动脉阻塞)、视网膜中央静脉阻塞、弥散性血管内凝血病、视网膜静脉分枝阻塞、高血压性眼底变化、眼缺血性综合征、视网膜动脉微动脉瘤性紫癜的特征、冠茨氏病、旁中心凹毛细血管扩张、半-视网膜静脉阻塞、视网膜中央静脉阻塞(Papillophlebitis)、视网膜中央动脉阻塞、视网膜动脉分枝阻塞、颈动脉动脉疾病(CAD)、冻伤支流脉管炎(Frosted Branch Angitis)、镰状红细胞性视网膜病变和其它血红蛋白病、血管样纹、各种病因如疾病产生的黄斑水肿(如，糖尿病性黄斑水肿)、眼损伤或眼外科、视网膜缺血或由于例如损伤、创伤或肿瘤产生的退化、葡萄膜炎、虹膜炎、视网

膜脉管炎、眼内炎、全眼球炎、转移性眼炎、脉络膜炎、视网膜色素上皮炎、结膜炎、睫状体炎、巩膜炎、巩膜外层炎、视神经炎、球后视神经炎、角膜炎、睑炎、渗出性视网膜脱离、角膜溃疡、结膜溃疡、慢性钱币状角膜炎、锡格森氏角膜炎、进行性莫伦氏溃疡、细菌或病毒感染引起或眼手术引起的眼炎性疾病、眼睛的物理损伤引起的眼炎性疾病、和眼炎性疾病引起的症状，包括瘙痒、潮红、水肿和溃疡、红斑、多形渗出性红斑、结节性红斑、环形红斑、硬化病、皮炎、血管神经性水肿、喉水肿、声门水肿、声门下喉炎、支气管炎、鼻炎、咽炎、鼻窦炎、喉炎或中耳炎。

[0096] 在另一个实施方案中，眼疾病、病症或障碍包括但不限于：与年龄相关的黄斑变性、糖尿病性视网膜病、视网膜水肿、视网膜静脉闭塞、新生血管性青光眼、早产儿视网膜病、色素性视网膜变性、葡萄膜炎、角膜新生血管形成或增生性玻璃体视网膜病变。

[0097] 在另一个实施方案中，眼疾病、病症或障碍为与年龄相关的黄斑变性、糖尿病性视网膜病或视网膜水肿。

[0098] 在另一个实施方案中，治疗效果为抑制视网膜新生血管形成。表述“抑制视网膜新生血管形成”是指本发明化合物延缓眼中血管(例如源自视网膜静脉的新血管)生长的能力，例如，延缓原子视网膜静脉且沿视网膜内(玻璃体)表面延伸的新血管的生长。

[0099] 在示例性实施方案中，与没有接触的血管的视网膜新生血管形成相比，视网膜新生血管形成被延缓了至少25％，或者至少50％，或者至少75％，或者至少90％，或者至少95％，或者至少99％。或者，视网膜新生血管形成被100％抑制(即，血管的大小和数量都不增加)。在一些实施方案中，表述“抑制视网膜新生血管形成”包括血管数量或大小的退化，与未接触的血管相比。因此，抑制视网膜新生血管形成的本发明化合物可导致血管生长延缓、血管生长停止或导致血管生长退化。

[0100] 在另一个实施方案中，治疗效果为抑制细胞增殖。表述“抑制细胞增殖”用于表示与未接触的细胞相比，本发明化合物延缓与抑制剂接触的细胞的生长。细胞增殖的评定可通过使用Coulter Cell Counter(Coulter,Miami,Fla.)或血细胞计数器通过计数接触和未接触的细胞来进行。当细胞处于实体生长中(如，实体瘤或器官)时，评价细胞增殖可通过使用测径仪测量生长或将接触的细胞的生长大小与未接触的细胞比较来进行。

[0101] 在示例性实施方案中，与未接触的细胞相比，与抑制剂接触的细胞的生长被延缓了至少25％，或者至少50％，或者至少75％，或者至少90％，或者至少95％，或者至少99％。或者，细胞增殖被100％抑制(即，接触的细胞的数量不增加)。在一些实施方案中，表述“抑制细胞增殖”包括减少接触的细胞的数量和大小，与未接触的细胞相比。因此，在接触的细胞中抑制细胞增殖的本发明化合物可导致接触的细胞的生长延缓、生长停止、进行性的细胞死亡(即，凋亡)或坏死性细胞死亡。

[0102] 在一些实施方案中，接触的细胞为肿瘤细胞。术语“肿瘤细胞”用于表示表现出异常细胞生长的细胞。在一些实施方案中，肿瘤细胞的异常细胞生长为细胞生长增加。肿瘤细胞可以为增生性细胞，体外表现出缺乏接触抑制的细胞，体内不会转移的良性肿瘤细胞或体内能够转移且移除后可能复发的癌细胞。术语"肿瘤发生"用于表示诱导导致肿瘤生长发展的细胞增殖。

[0103] 在一些实施方案中，接触的细胞在动物中。因此，本发明提供了治疗动物中细胞增殖性疾病或病症的方法，其包括向有此治疗需要的动物给药治疗有效量的本发明的化合物

或组合物。在一些示例性实施方案中，所述动物为哺乳动物，例如家养的哺乳动物。在一些实施方案中，所述动物为人。

[0104] 术语“细胞增殖性疾病或病症”是指特征在于异常细胞生长，优选异常增加的细胞生长的任何情况。这些能被抑制和治疗的细胞增殖性疾病或病症的实例包括，但不限于，癌症。特定类型的癌症的实例包括，但不限于，乳腺癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、膀胱癌、前列腺癌、白血病和肾癌。在特定的实施方案中，本发明提供了抑制动物中肿瘤细胞增殖的方法，其包括向在其体内具有至少一个肿瘤细胞的动物给药治疗有效量的本发明化合物。

[0105] 对于本发明的目的，本文所用的术语“患者”包括人和其它动物，例如哺乳动物，和其它生物体。因此，本发明的化合物、组合物和方法能够用于人的治疗和兽的应用。在一些实施方案中，患者为哺乳动物，例如人。

[0106] 本文所用的术语“治疗”包括治疗生物体中的疾病状态，且包括下述中的至少一个：(i)预防疾病状态的发生，尤其是当动物易患该疾病状态但还没有诊断出具有该疾病状态时；(ii)抑制疾病状态，即，部分地或完全地停止其发展；(iii)缓解疾病状态，即，导致疾病状态的症状退化，或改善疾病的症状；和(iv)逆转或退化疾病状态，优选消除或治愈疾病。在本发明的一些实施方案中，生物体为动物，例如哺乳动物，例如灵长类，例如人。如本领域已知的，身体调节对局部递送、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药时间、药物相互作用、疾病的严重程度等可能是必需的，且将通过常规实验由本领域技术人员确定。在一些实施方案中，本文所用的术语“治疗”包括治疗生物体中的疾病状态，且包括上述(ii)、(iii)和(iv)中的至少一个。

[0107] 给药可以通过任何常规途径，包括，但不限于，胃肠外、口服、舌下、经皮、局部、鼻内、气管内或直肠内。在一些实施方案中，本发明的化合物在医院环境中静脉给药。在一些其它实施方案中，给药可以通过口服途径。

[0108] 对于眼疾病、病症和障碍的给药途径的实例包括，但不限于，全身、眼周、眼球后、小管内、玻璃体内注射、局部(例如，眼滴剂)、结膜下注射、眼球囊下、经巩膜、前眼房、视网膜下、电穿孔、和持续释放植入。对于眼科情况的其它给药途径、其它注射位点或其它给药形式对于本领域技术人员是已知的，或本领域技术人员能够想到，且包括在本发明的范围内。

[0109] 在本发明的一些实施方案中，对于眼疾病、病症和障碍的给药途径包括局部、结膜下注射、玻璃体内注射或患者接受眼部手术后的其它眼部途径、全身途径或对于本领域技术人员抑制的其它方法。

[0110] 在本发明的一些其它实施方案中，对于眼疾病、病症和障碍的给药途径包括局部、玻璃体内、经巩膜、眼周、结膜、眼球囊下、前眼房、视网膜下、结膜下、眼球后或小管内。

[0111] 在本发明的一些其它实施方案中，对于眼疾病、病症和障碍的给药途径包括局部给药(例如，眼滴剂)、全身给药(例如，口服或静脉)、结膜下注射、眼周注射、玻璃体内注射和外科植入。

[0112] 在本发明的一些其它实施方案中，对于眼疾病、病症和障碍的给药途径包括玻璃体内注射、眼周注射和持续释放植入。

[0113] 在本发明的一些其它实施方案中，眼内注射可进入到玻璃体(玻璃体内)中，结膜下部(结膜下)，眼的后面(眼球后)，进入巩膜，特氏囊下(眼球囊下)或可为滴剂形式。

[0114] 本发明的化合物形成的盐也在本发明的范围内。对于本发明的化合物，例如式(I)化合物，本文中应理解包括其盐，除非另有说明。

[0115] 本文所用的术语“盐”表示与无机酸和/或有机酸和碱形成的酸加成盐和/或碱加成盐。而且，当本发明的化合物同时包含碱性基团(如，但不限于吡啶或咪唑)，和酸性基团(如，但不限于羧酸)时，可以形成两性离子(“内盐”)，且其也包括在所用的术语“盐”中。优选可药用的(即，无毒(表现出最小的或没有不希望的毒性作用)、生理学可接受的)盐，尽管在制备过程中所用的如分离或纯化步骤中也可用其它盐。本发明化合物的盐可通过，例如使本发明的化合物与一定量的酸或碱(如相等的量)，在如其中盐沉淀的介质中或在水性介质中然后冻干得到。

[0116] 含有碱性基团(如但不限于胺或吡啶或咪唑环)的本发明的化合物可与多种有机和无机酸形成盐。示例性的酸加成盐包括乙酸盐(如与乙酸乙酸或三卤乙酸，例如，三氟乙酸形成的那些)、己二酸盐、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、二糖酸盐(digluconates)、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基乙磺酸盐(如，2-羟基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(如，2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、苯基丙酸盐(如，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(如与硫酸形成的那些)、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(甲苯sulfonates)如甲苯磺酸盐(tosylates)、十一酸酯等。

[0117] 含有酸性基团(如但不限于羧酸)的本发明化合物可与多种有机和无机碱形成盐。示例性的碱加成盐包括铵盐，碱金属盐如钠、锂和钾盐，碱土金属盐如钙和镁盐，与有机碱(例如，有机胺)的盐如苄星(benzathines)、二环己基胺、哈胺(hydrabamines)(与N,N-二(去氢枞基)亚乙二胺形成的)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-咪唑双酰胺、叔丁基胺，和与氨基酸(如精氨酸、赖氨酸等)形成的盐。碱性含氮-基团可以用试剂季铵化，所述试剂如低级烷基卤化物(如，甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸酯(如，二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸酯)、长链卤化物(如，癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(如，苄基和苯乙基溴化物)，等。

[0118] 本文所用的术语“可药用盐”是指保持上述鉴定的化合物的所需生物活性且表现出最小的或没有不希望的毒性作用。这样的盐的实例包括，但不限于，与无机酸(例如，盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)形成的盐，和与有机酸(如，乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、棕榈酸、海藻酸、多谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸和多半乳糖醛酸)形成的盐。其它盐包括本领域技术人员已知的可药用季铵盐，其尤其包括式--NR+Z--的季铵盐，其中R为氢、烷基或苄基，且Z为抗衡离子，包括氯离子、溴离子、碘离子、-O-烷基、甲苯磺酸根、甲磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、乙醇酸根、马来酸根、苹果酸根、柠檬酸根、酒石酸根、抗坏血酸根、苯甲酸根、桂皮酸根、扁桃酸根、苯甲酸根和二苯基乙酸根)。

[0119] 本发明的另一方面提供了组合物，其包含本文所述的化合物、本发明化合物的N-氧化物、水合物、溶剂合物、可药用盐、复合物或前药，或其外消旋混合物、非外消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体。例如，在本发明的一个实施方案中，组合物包含

本文所述的化合物、本发明化合物的N-氧化物、水合物、溶剂合物、可药用盐、复合物或前药，其存在至少约30％的对映异构体过量或非对映异构体过量。在本发明的一些实施方案中，化合物、N-氧化物、水合物、溶剂合物、可药用盐、复合物或前药存在至少约50％，至少约80％，或甚至至少约90％的对映异构体过量或非对映异构体过量。在本发明的一些其它实施方案中，化合物、N-氧化物、水合物、溶剂合物、可药用盐、复合物或前药存在至少约95％，或者至少约98％，或者至少约99％的对映异构体过量或非对映异构体过量。在本发明的其它实施方案中，化合物、N-氧化物、水合物、溶剂合物、可药用盐、复合物或前药基本上以外消旋混合物存在。

[0120] 一些本发明化合物可具有手性中心和/或几何异构中心(E-和Z-异构体)，且其应理解为本发明包括所有的光学异构体、对映异构体、非对映异构体和几何异构体。本发明也包括本文所述的化合物的所有互变异构形式。当本发明化合物包括手性中心使，本发明包括该化合物的对映异构体和/或非对映异构体纯的异构体，该化合物的富含对映异构体和/或非对映异构体的混合物，和该化合物的消旋和非消旋混合物。例如，组合物可包括式(I)化合物的对映异构体或非对映异构体的混合物具有至少约30％的非对映异构体或对映异构体过量。在本发明的一些实施方案中，化合物存在至少约50％的对映异构体过量或非对映异构体过量，至少约80％的对映异构体过量或非对映异构体过量，或甚至至少约90％的对映异构体过量或非对映异构体过量。在本发明的一些实施方案中，化合物存在至少约95％，或者至少约98％的对映异构体过量或非对映异构体过量，或者至少约99％的对映异构体过量或非对映异构体过量。

[0121] 本发明的手性中心可具有S或R构型。外消旋形式可通过下述物理方法拆分：例如，分级结晶、分离或非对映异构体衍生物的结晶或通过手性柱层析分离。单个光学异构体可从手性前体/中间体起始得到，或从外消旋体通过适合的方法得到，所述方法包括但不限于，常规方法，例如，与与光学活性的酸形成盐，然后结晶。

[0122] 本发明也包括本发明化合物的前药。术语“前药”表示化合物与载体共价结合，当前药向哺乳动物受试者给药时，该前药能够释放活性成分。活性成分的释放在体内发生。前药可通过本领域技术人员已知的技术制备。这些技术通常在所给定的化合物修饰适合的官能团。然而，这些修饰的官能团通过常规操作或在体内再生为最初的官能团。本发明化合物的前药包括化合物，其中羟基、氨基、羧基或相似的基团被修饰。前药的实例包括，但不限于酯(如，乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)，本发明化合物中的羟基或氨基官能团的氨基甲酸酯(如，N,N-二甲基氨基羰基)，酰胺(如，三氟乙酰基氨基、乙酰基氨基等)，等。

[0123] 本发明化合物可以是前药或作为前药给药，例如在体内可水解酯的形式或在体内可水解酰胺的形式。包含羧基或羟基的本发明化合物的在体内可水解的酯为，例如，可药用酯，其在人或动物体内水解得到母体酸或醇。对于羧基，适合的可药用酯包括C_1-C_6烷氧基甲基酯(如，甲氧基甲基)、C_1-C_6烷酰基氧基甲基酯(如，例如新戊酰基氧基甲基)、酞基酯、C_3-C_8环烷氧基羰基氧基-C_1-C_6烷基酯(如，1-环己基羰基氧基乙基)；1,3-氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯(如，5-甲基-1,3-氧杂环戊烯-2-酮基甲基；和C_1-C_6烷氧基羰基氧基乙基酯(如，1-甲氧基羰基氧基乙基)，且可在本发明化合物中的任何适合的羧基处形成。

[0124] 含羟基的本发明化合物的体内可水解的酯包括无机酯，例如磷酸酯和α-酰氧基烷基醚和相关的化合物，其在体内酯水解断裂得到母体羟基。α-酰氧基烷基醚的实例包括乙

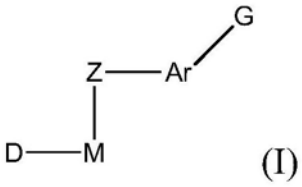
酰氧基甲氧基和2,2-二甲基丙酰基氧基-甲氧基。对于羟基形成在体内可水解的酯的选择包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧基羰基(得到烷基碳酸酯)、二烷基氨基甲酰基和N-(N,N-二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基(得到氨基甲酸酯)、N,N-二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。苯甲酰基的取代基的实例包括从环氮原子连接的吗啉代和哌嗪子基通过亚甲基连接至苯甲酰基环的3-或4-位。对于含羧基的本发明化合物的在体内可水解的酰胺的适合的基团为,例如,N-C_1-C_6烷基或N,N-二-C_1-C_6烷基酰胺,如N-甲基、N-乙基、N-丙基、N,N-二甲基、N-乙基-N-甲基或N,N-二乙基酰胺。

[0125] 向受试者给药后,前药通过代谢或化学过程经历化学转化得到本发明化合物,或,例如,其盐和/或溶剂合物。本发明化合物的溶剂合物包括,例如,水合物。

[0126] 贯穿说明书,确定了一种或多种化学取代基的实施方案。本发明也包括多种实施方案的组合。例如,本发明描述了化合物中D的一些实施方案,且表述了基团G的一些实施方案。因此,作为实例也包括在本发明的范围中的是化合物,其中D的实例如所述,且其中基团G的实例如所述。

[0127] 化合物

[0128] 根据一个实施方案,本发明提供了式(I)化合物,及其N-氧化物、水合物、溶剂合物、可药用盐、前药和复合物,及其消旋和非消旋混合物、非对映异构体和对映异构体:

[0129] 

(I)

[0130] 其中

[0131] D选自芳香、杂芳香、环烷基或杂环体系,每个任选被1-5个独立选择的R^{38}取代;

[0132] M为任选取代的稠合杂环基团;

[0133] Z选自共价键、-O-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-S(O)$_{0-2}$-、-CH_2-、-N(R^5)-、-N(R^5)-CH_2-和-CH_2-N(R^5)-;

[0134] Ar为5-7元环烷基、芳香、杂环或杂芳香体系,其任一个任选被0-4个R^2基团取代;且

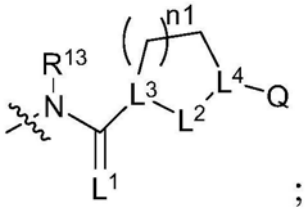
[0135] G为基团B-L-T,其中

[0136] B选自不存在、-N(R^{13})-、-N(SO_2R^{13})-、-O-、-S(O)$_{0-2}$和-C(=O)-;

[0137] L选自不存在、-C(=S)N(R^{13})-、-C(=NR^{14})N(R^{13})-、-SO_2N(R^{13})-、-SO_2-、-C(=O)N(R^{13})-、-N(R^{13})-、-C(=O)C_{1-2}烷基-N(R^{13})-、-N(R^{13})C_{1-2}烷基-C(=O)-、-C(=O)C_{0-1}烷基-C(=O)N(R^{13})-、-C_{0-4}亚烷基、-C(=O)C_{0-1}烷基-C(=O)OR^3-、-C(=NR^{14})-C_{0-1}烷基-C(=O)-、-C(=O)-、-C(=O)C_{0-1}烷基-C(=O)-和任选取代的含有1-3个环杂原子(包括至少一个氮)的4-6元杂环基,其中上述L基团的烷基任选被取代;且

[0138] T选自-H、-R^{13}、-C_{0-5}烷基、-C_{0-5}烷基-Q、-O-C_{0-5}烷基-Q、-C_{0-5}烷基-O-Q、-N(R^{13})-C_{0-5}烷基-Q、-C_{0-5}烷基-SO_2-C_{0-5}烷基-Q、-C(=O)-C_{0-5}烷基-Q、-C(=S)-C_{0-5}-烷基-Q、-C(=NR^{14})-C_{0-5}-烷基-Q、-C_{0-5}烷基-N(R^{13})-Q、-C(=O)-N(R^{13})-C_{0-5}烷基-Q、-C(=S)-N(R^{13})-C_{0-5}烷基-Q、-C(=NR^{14})-N(R^{13})-C_{0-5}烷基-Q、-(C_{0-5}烷基-C(O))$_{0-1}$-C_{0-5}烷基-Q,其中每个C_{0-5}烷基任选被取代;

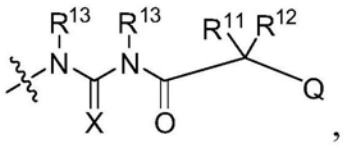
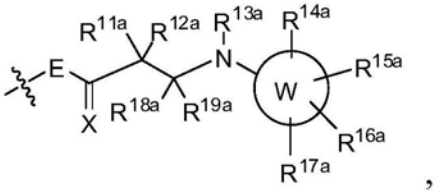
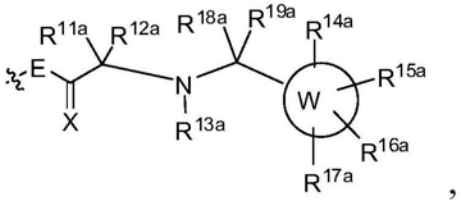
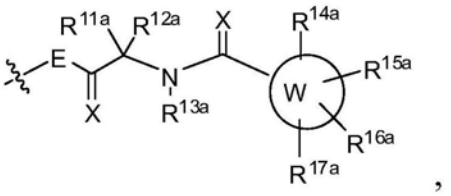
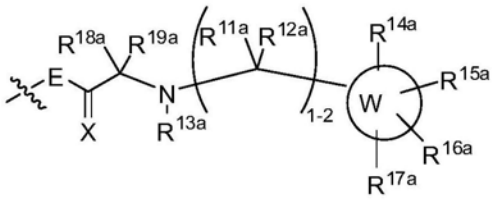
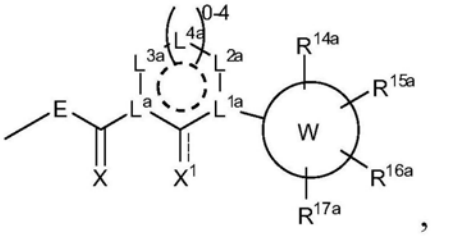
[0139] 或G为

[0140] 

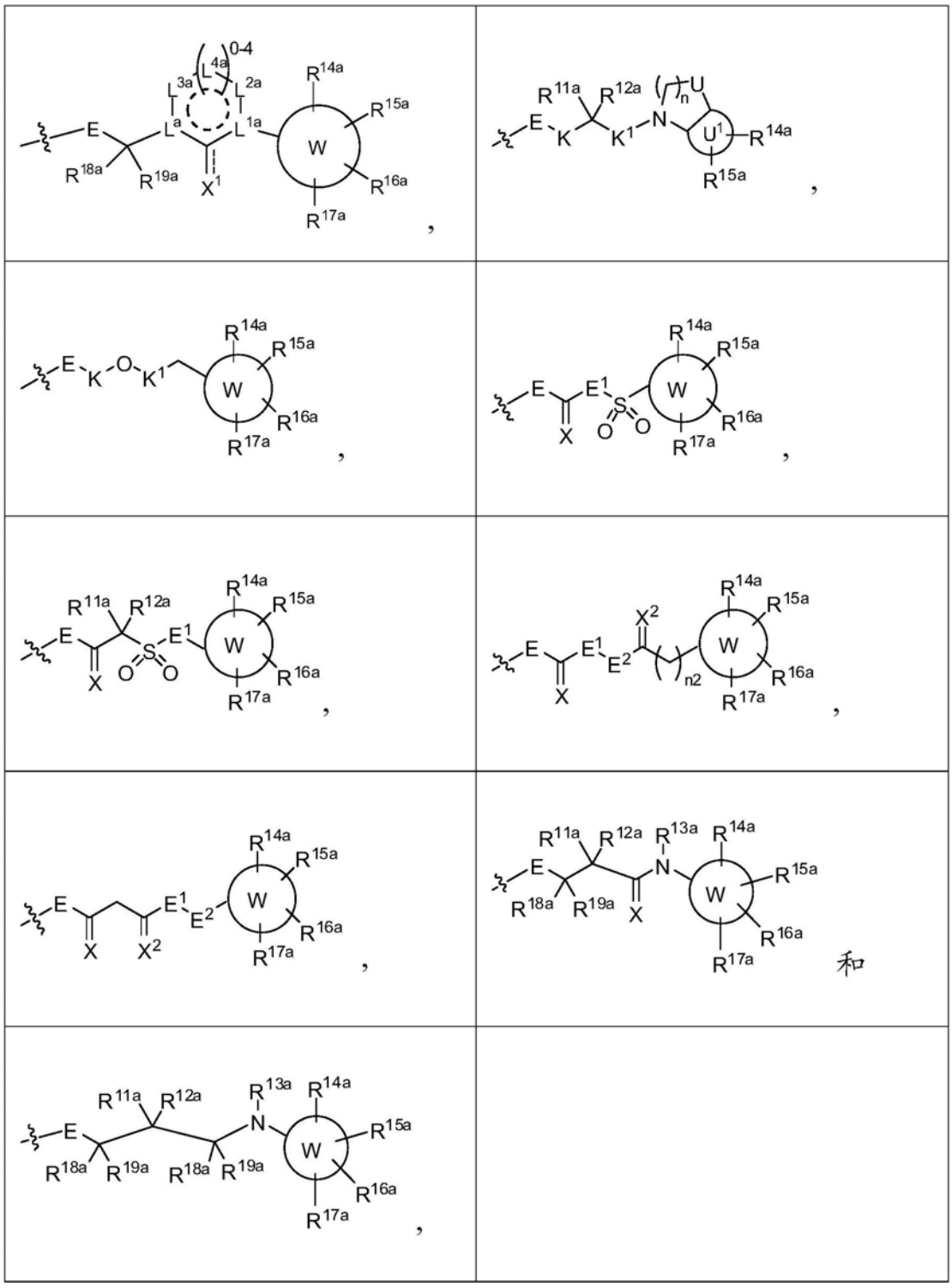
;

[0141] 或G选自：

[0142]

[0143]



[0144] 其中

[0145] 每个R^{38}独立地选自卤素、任选取代的C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$、-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$、-$(CH_2)_nP$(=O)($C_1$-$C_6$烷基)$_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP$(=O)($C_1$-$C_6$烷基)$_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基)$_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基)$_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iSO_{(0-2)}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_j(CH_2)_jR^{99}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_jR^{100}$，

[0146] 其中每个j为独立地选自0-4的整数，或者1-2，n为0-6的整数，x为1-6的整数，或者2-3，每个i为独立地选自1-3的整数，且上述R^{38}基团的-$(CH_2)_i$-和-$(CH_2)_n$-基团任选被取代，例如被C_1-C_6烷基取代，且任选包括碳-碳双键或叁键，其中n为2-6的整数；

[0147] R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_n$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_n$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_nA^4R^{37}$，其中每个n为独立地选自0-6的整数，A^4选自O、S、SO、SO_2，且上述R^{36}基团的烷基、环烷基、芳基和杂环基任选被取代，条件是当R^{36}和R^{39}均连接于相同的氮时，则R^{36}和R^{39}不都是直接通过氧与氮相连；

[0148] 每个R^{37}和R^{41}独立地选自H、-O-C_1-C_6烷基、-O-C_3-C_{10}环烷基、-O-$(CH_2)_n$(C_6-C_{10}芳基)、-O-$(CH_2)_n$(5-10元杂环基)、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的-O-$(CH_2)_nA^4$-C_1-C_6烷基、任选取代的-O-$(CH_2)_nA^4$-C_2-C_6烯基、任选取代的-O-$(CH_2)_nA^4$-C_2-C_6炔基和任选取代的-O-$(CH_2)_nA^4$-C_3-C_{10}环烷基；

[0149] R^{39}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、-C(O)-C_1-C_6烷基、-SO_2-C_1-C_6烷基、-C(O)-O-C_1-C_6烷基-芳基和用于保护仲氨基团的保护基，条件是当R^{36}和R^{39}均连接于相同的氮时，则R^{36}和R^{39}不都是直接通过氧与氮相连；

[0150] 每个R^{40}独立地选自H、C_1-C_{10}烷基、-$(CH_2)_n$(C_6-C_{10}芳基)、C_3-C_{10}环烷基和-$(CH_2)_n$(5-10元杂环基)，其中n为0-6的整数；

[0151] R^{99}在每种情况下独立地选自-H、卤素、三卤代甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-S(O)$_2NR^3R^3$、-C(O)OR^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)R^3、-N(R^3)CO_2R^3、P(=O)(OH)$_2$、-P(=O)(C_1-C_6烷基)$_2$、-SO_3H-C(O)R^3、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-O$(CH_2)_{0-6}$芳基、-O$(CH_2)_{0-6}$杂芳基、-$(CH_2)_{0-5}$(芳基)、-$(CH_2)_{0-5}$(杂芳基)、-C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$CH_2(CH_2)_{0-4}$-T^2，其中所述芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基任选被取代；

[0152] R^{100}为含4-8个氧原子的12-24-元任选取代的杂脂肪环大环，例如15-冠-5、18-冠-6或21-冠-7；

[0153] R^5选自H、任选取代的(C_1-C_5)酰基和C_1-C_6烷基-O-C(O)，其中C_1-C_6烷基任选被取代；

[0154] R^2在每种情况下独立地选自-H、卤素、三卤代甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-S(O)$_2NR^3R^3$、-C(O)OR^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)R^3、-N(R^3)CO_2R^3、-C(O)R^3、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-O$(CH_2)_{0-6}$芳基、-O$(CH_2)_{0-6}$杂芳基、-$(CH_2)_{0-5}$(芳基)、-$(CH_2)_{0-5}$(杂芳基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$CH_2(CH_2)_{0-4}$-T^2，其中所述芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基任选被取代；

[0155] T^2选自-OH、-OMe、-OEt、-NH_2、-NHMe、-NMe_2、-NHEt和-NEt_2；

[0156] 每个R^3独立地选自-H和R^4；

[0157] R^4选自(C_1-C_6)烷基、芳基、低级芳基烷基、杂环基和低级杂环基烷基，每个任选被取代，或

[0158] R^3和R^4，与和它们相连的共同的氮一起，形成任选取代的5-7元杂环基，该任选取代的5-7元杂环基任选包含至少一个选自N、O、S和P的其它环杂原子；

[0159] 每个R^{13}独立地选自-H、卤素、三卤代甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-S(O)$_2NR^3R^3$、-C(O)OR^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)R^3、-N(R^3)CO_2R^3、-C(O)R^3、-C

(O)SR^3、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-O(CH_2)$_{0-6}$芳基、-O(CH_2)$_{0-6}$杂芳基、-(CH_2)$_{0-5}$(芳基)、-(CH_2)$_{0-5}$(杂芳基)、-(CH_2)$_{0-5}$(环烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-CH_2(CH_2)$_{0-4}$-T^2、任选取代的C_{1-4}烷基羰基和饱和或不饱和的3-7元碳环或杂环基团，其中所述芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基任选被取代；

[0160] 2个R^{13}与和它们相连的一个或多个原子一起可结合形成杂脂肪环，其任选被1-4个R^{60}取代，其中所述杂脂肪环可具有至多4个环杂原子，且该杂脂肪环可具有与其稠合的芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基任选被其它1-4个R^{60}取代；

[0161] R^{14}选自基团-H、-NO_2、-NH_2、-N(R^3)R^4、-CN、-OR^3、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的杂脂肪环基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基和任选取代的杂脂肪环，

[0162] R^{60}选自-H、卤素、三卤代甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-$SO_2NR^3R^3$、-CO_2R^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)R^3、-N(R^3)CO_2R^3、-C(O)R^3、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的芳基烷基；或

[0163] 2个R^{60}，当与非芳香碳相连时，可为氧代基团；

[0164] Q为C_1-C_6烷基或3-10元环体系，其任选被0-4个R^{20}取代；

[0165] 每个R^{20}独立地选自-H、卤素、三卤代甲基、-O-三卤代甲基、氧代基团、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-OCF_3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-S(O)$_2NR^3R^3$、-C(O)OR^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)R^3、-N(R^3)C(O)OR^3、-C(O)R^3、-C(O)SR^3、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-O(CH_2)$_{0-6}$芳基、-O(CH_2)$_{0-6}$杂芳基、-(CH_2)$_{0-5}$(芳基)、-(CH_2)$_{0-5}$(杂芳基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-CH_2(CH_2)$_{0-4}$-T^2、任选取代的C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基、任选被C_{1-4}烷基(任选被C_{1-4}烷氧基取代)取代的氨基和饱和或不饱和的3-7元碳环或杂环基团，且其中所述芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基任选被取代；

[0166] L^1选自O、S和N(R^{14})；

[0167] L^2选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、>C=N(C_1-C_6烷基)和-CH_2-；

[0168] L^3选自-CH-、-C(C_1-C_6烷基)-和N；

[0169] L^4选自-CH-和N；

[0170] n1为0-5的整数；

[0171] 每个X独立地选自O、S、NH、N-烷基、N-OH、N-O-烷基和NCN；

[0172] R^{11}和R^{12}独立地选自H、C_1-C_6烷基、卤素、氰基和硝基，其中所述烷基任选被取代；或

[0173] R^{11}和R^{12}与和它们相连的原子一起形成C_3-C_7环烷基；

[0174] E选自O、S、-CH_2-、-CH(C_1-C_6烷基)、-N(H)-、-N(C_1-C_6烷基)-、-CH_2N(H)-和-N(H)CH_2-；

[0175] R^{11a}和R^{12a}独立地选自H、卤素、-OH、未取代的-O-(C_1-C_6烷基)、取代的-O-(C_1-C_6烷基)、未取代的-O-(环烷基)、取代的-O-(环烷基)、未取代的-NH(C_1-C_6烷基)、取代的-NH(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-SH、未取代的-S-(C_1-C_6烷基)、取代的-S-(C_1-C_6烷基)、未取代的C_1-C_6烷基和取代的C_1-C_6烷基；或

[0176] R^{11a}和R^{12a}与和它们相连的原子一起形成C_3-C_7环体系，其中所述环体系任选被取代；

[0177] 每个R^{13a}独立地选自H、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、环烷基、取代的环烷基、OH、未取代的-O-(C_1-C_6烷基)、取代的-O-(C_1-C_6烷基)；或

[0178] R^{12a}和R^{13a}与和它们相连的原子一起任选形成4-8元环烷基或杂环体系，该环体系任选被取代；

[0179] R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}和R^{17a}独立地选自-H，卤素、三卤代甲基、-O-三卤代甲基、-CN、-NO_2、-NH_2、-OR^3、-OCF_3、-NR^3R^4、-S(O)$_{0-2}R^3$、-S(O)$_2NR^3R^3$、-C(O)OR^3、-C(O)NR^3R^3、-N(R^3)SO_2R^3、-N(R^3)C(O)R^3、-N(R^3)C(O)OR^3、-C(O)R^3、-C(O)SR^3、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷硫基、-O$(CH_2)_n$芳基、-O$(CH_2)_n$杂芳基、-$(CH_2)_{0-5}$(芳基)、-$(CH_2)_{0-5}$(杂芳基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-$CH_2(CH_2)_{0-4}$-T^2、任选取代的C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基、任选被C_{1-4}烷基(任选被C_{1-4}烷氧基取代)取代的氨基和饱和或不饱和的3-7元碳环或杂环基团，其中n为0-6的整数，且该芳基、杂芳基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基任选被取代；或

[0180] R^{13a}和R^{14a}与和它们相连的原子一起任选形成4-8元环烷基或杂环体系，该环体系任选被取代；

[0181] R^{18a}和R^{19a}独立地选自H、OH、卤素、NO_2、未取代的-O-(C_1-C_6烷基)、取代的-O-(C_1-C_6烷基)、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CN、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、部分氟化的C_1-C_6烷基、全氟化的C_1-C_6烷基、杂烷基、取代的杂烷基和-SO_2(C_1-C_6烷基)；或

[0182] R^{18a}或R^{19a}与和它们相连的原子一起形成3-6元环烷基或杂环，每个任选被1-4个卤素，例如F取代；

[0183] W选自H、烷基、烯基、炔基、-$(CH_2)_{0-5}$(5-10元环烷基)、-$(CH_2)_{0-5}$(芳基)、-$(CH_2)_{0-5}$(杂环)和-$(CH_2)_{0-5}$(杂芳基)，每个任选被取代；且

[0184] 为单键或双键；

[0185] 当 为双键时，X^1选自O、S、CH_2、N-CN、N-O-烷基、NH和N(C_1-C_6烷基)，或

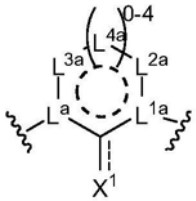
[0186] 当 为单键时，X^1选自H、卤素、三卤代烷基、烷基、烯基、炔基、CN、烷氧基、NH(烷基)和烷基-硫基；

[0187] L^a和L^{1a}独立地选自-CH-、N、-C(卤素)-和-C(C_1-C_6烷基)-；

[0188] L^{2a}和L^{3a}独立地选自CH、CH_2、N、O和S；

[0189] L^{4a}选自不存在、CH、CH_2、N、O和S；且

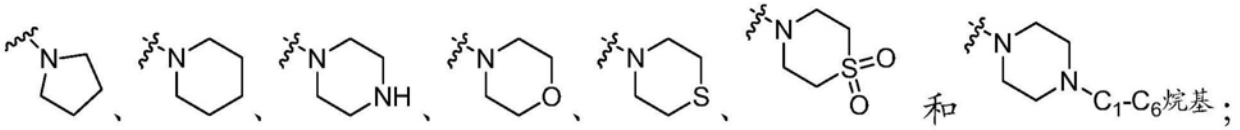
[0190] 基团

[0191] 

[0192] 为芳香或非-芳香的，条件是2个O不彼此相邻；

[0193] K和K^1独立地选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-C(NCN)-和-C($R^{18a}R^{19a}$)-；

[0194] U选自O、S、SO_2、NH和N(C_1-C_6烷基)，其中所述C_1-C_6烷基任选被选自下列的取代基取代：-OH、-烷氧基、氨基、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)$_2$、



[0195] U^1为选自下列的环体系：环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取

代的芳基、杂芳基和取代的杂芳基；

[0196] E^1选自-N(H)-、-N(C_1-C_6烷基)-、-CH_2N(H)-和-N(H)CH_2-；

[0197] E^2选自-N(H)-、-N(C_1-C_6烷基)-、-CH_2N(H)-和-N(H)CH_2-；

[0198] X^2选自O、S、NH、NOH、NOMe、NOEt和NCN；且

[0199] n_2为0、1、2、3或4。

[0200] 在本发明化合物的一个实施方案中，D为芳香或杂芳香环体系，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者被1或2个独立选择的R^{38}基团取代。

[0201] 在本发明的另一个实施方案中，D被1个R^{38}基团取代。

[0202] 在本发明的另一个实施方案中，D为5-或6-元芳香或5-或6-元杂芳香环体系，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者被1或2个独立选择的R^{38}基团取代。

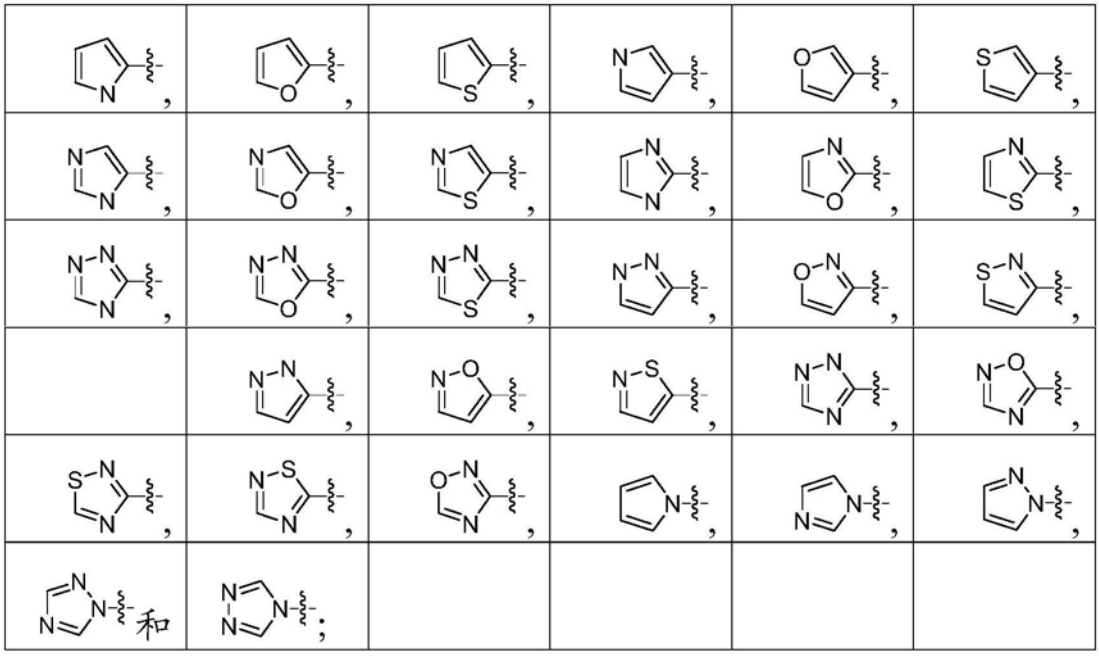
[0203] 在本发明的另一个实施方案中，D为6-元芳香或6-元杂芳香环体系，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者被1或2个独立选择的R^{38}基团取代。

[0204] 在本发明的另一个实施方案中，D为6-元芳香环体系，其任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者被1或2个独立选择的R^{38}基团取代。

[0205] 在本发明的另一个实施方案中，D为6-元杂芳香环体系，其任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者被1或2个独立选择的R^{38}基团取代。

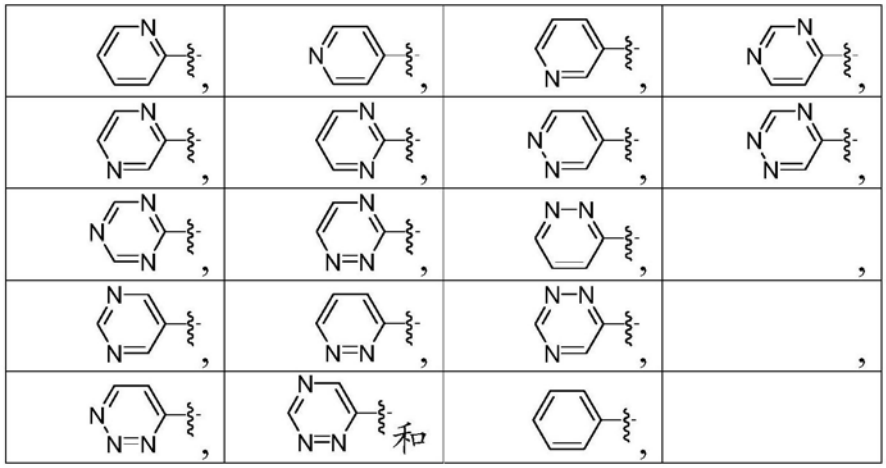
[0206] 根据本发明的另一个实施方案，D选自

[0207]



[0208] 其中所述基团的成员任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代。

[0209] 根据本发明的另一个实施方案，D选自

[0210] 

[0211] 其中所述基团的成员任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代。

[0212] 根据本发明的另一个实施方案，D为苯基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、四氢吡啶基、噻吩基、吡唑基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代。

[0213] 在本发明的另一个实施方案中，D为苯基，其任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代。

[0214] 在本发明的另一个实施方案中，D为吡啶基，其任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代。

[0215] 在本发明的另一个实施方案中，D为苯基，其任选被1个R^{38}取代。

[0216] 在本发明的另一个实施方案中，D为吡啶基，其任选被1个R^{38}取代。

[0217] 在本发明的另一个实施方案中，D为苯基，其被1个R^{38}取代。

[0218] 在本发明的另一个实施方案中，D为吡啶基，其被1个R^{38}取代。

[0219] 在本发明的另一个实施方案中，D为咪唑基，其被1个R^{38}取代。

[0220] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地选自$-C(O)NR^{36}R^{39}$、$-C(O)O-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(C_1-C_6烷基)$、$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$、$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和$-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$。

[0221] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地选自卤素、任选取代的C_1-C_6烷基、$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$和$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$。

[0222] 在本发明的另一个实施方案中，R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基和$-(CH_2)_nA^4R^{37}$，例如，R^{36}为$(CH_2)_nOR^{37}$或$-(CH_2)_nSR^{37}$，其中每个n为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基和任选取代的C_3-C_{10}环烷基。

[0223] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为卤素、C_1-C_6烷基或$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$。

[0224] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，其中j为1，且n为2。

[0225] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为$-(CH_2)_jNH(CH_2)_nA^4R^{37}$。

[0226] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为$-(CH_2)_jNH(CH_2)_nOR^{37}$，其中j为1或

2，且n为2。

[0227] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)NH(CH_2)_2OR^{37}$，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，例如-CH_3。

[0228] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)NH(CH_2)_3OR^{37}$，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，例如-CH_3。

[0229] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_2NH(CH_2)_2OR^{37}$，其中$R^{37}$为任选取代的$C_1$-$C_6$烷基，例如-$CH_3$。

[0230] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_2NH(CH_2)_3OR^{37}$，其中$R^{37}$为任选取代的$C_1$-$C_6$烷基，例如-$CH_3$。

[0231] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)，例如-$(CH_2)NH(CH_2)_2S(O)_2CH_3$。

[0232] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$。

[0233] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$C(O)NR^{39}(CH_2)_2OR^{37}$。

[0234] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$C(O)NH(CH_2)_2OR^{37}$，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，例如-CH_3。

[0235] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$C(O)O-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$。

[0236] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$C(O)O-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$，其中$R^{36}$和$R^{39}$每个独立地为$C_1$-$C_6$烷基，例如-$CH_3$。

[0237] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$C(O)O-(CH_2)_nNHR^{36}R^{39}$，其中$R^{36}$和$R^{39}$每个独立地为$C_1$-$C_6$烷基，例如-$CH_3$，且n为例如2。

[0238] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nC_3$-$C_7$环烷基，例如-$(CH_2)NHC_3$环烷基。

[0239] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地选自-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$，其中$X^1$为例如O或S。

[0240] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$。

[0241] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_{1-3}P(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$。

[0242] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_3烷基$)_2$。

[0243] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_{1-3}P(=O)(C_1$-C_3烷基$)_2$。

[0244] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_nP(=O)(CH_3)_2$。

[0245] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_{1-3}P(=O)(CH_3)_2$。

[0246] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$。

[0247] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_jNHCH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$。

[0248] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_{1-2}NR^{39}(CH_2)_{1-3}P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$。

[0249] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)_{1-3}P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$。

[0250] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_{1-2}NR^{39}(CH_2)_{1-3}P(=O)(C_1-C_3$烷基$)_2$。

[0251] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)_{1-3}P(=O)(C_1-C_3$烷基$)_2$。

[0252] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)_{1-3}P(=O)(CH_3)_2$。

[0253] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_1NR^{39}(CH_2)_2P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$。

[0254] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_1NH(CH_2)_2P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$。

[0255] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_1NH(CH_2)_2P(=O)(C_1-C_3$烷基$)_2$。

[0256] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地为-$(CH_2)_1NH(CH_2)_2P(=O)(CH_3)_2$。

[0257] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地选自-$NR^{13}C(O)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(S)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(O)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(S)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$。

[0258] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地选自-$NR^{13}C(O)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1-C_3$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(S)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1-C_3$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(O)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1-C_3$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(S)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1-C_3$烷基$)_2$。

[0259] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地选自-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$，其中$R^{99}$选自$NH_2$和-$NR^3R^4$。

[0260] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地选自-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$，其中$R^{99}$为$NH_2$。

[0261] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地选自-$(CH_2)_jNH(CH_2)_i[O(CH_2)_i]_x(CH_2)_jR^{99}$，其中$R^{99}$为$NH_2$。

[0262] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地选自-$(CH_2)_1NH(CH_2)_{2-3}[O(CH_2)_2]_{2-3}(CH_2)_{0-1}R^{99}$，其中$R^{99}$为$NH_2$。

[0263] 在本发明的另一个实施方案中，每个R^{38}独立地选自-$(CH_2)_1NH(CH_2)_3[O(CH_2)_2]_3(CH_2)_1R^{99}$和-$(CH_2)_1NH(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_2R^{99}$，其中$R^{99}$为$NH_2$。

[0264] 在本发明的另一个实施方案中，R^{38}为-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，其中-$(CH_2)_n$-基团任选被$C_1-C_6$烷基，例如Me取代，$R^{36}$为-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为-$C(O)-C_1-C_3$烷基，例如-$C(O)-CH_3$。

[0265] 在本发明的另一个实施方案中，D被如本文实施方案中所述的R^{38}取代，且进一步被卤素或C_1-C_6烷基取代。

[0266] 在本发明的另一个实施方案中，D为苯基或吡啶基，且R^{38}为C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$或-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$，其中$X^1$为例如O或S。

[0267] 在本发明的另一个实施方案中，R^{39}为H或C_1-C_6烷基。

[0268] 在本发明的另一个实施方案中，R^{39}为H。

[0269] 在本发明的另一个实施方案中，D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，其任选被1或2个(或者1个)R^{38}取代，其中每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，其中每个j为独立选自0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$或-$(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中每个n3为独立选择的0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基。

[0270] 根据本发明的另一个实施方案，D为苯基或吡啶基(pryidinyl)(或者吡啶基(pyridinyl))，其任选被1或2个(或者1个)R^{38}取代，其中每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，其中每个j为独立选自0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$或-$(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中n3为0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基。

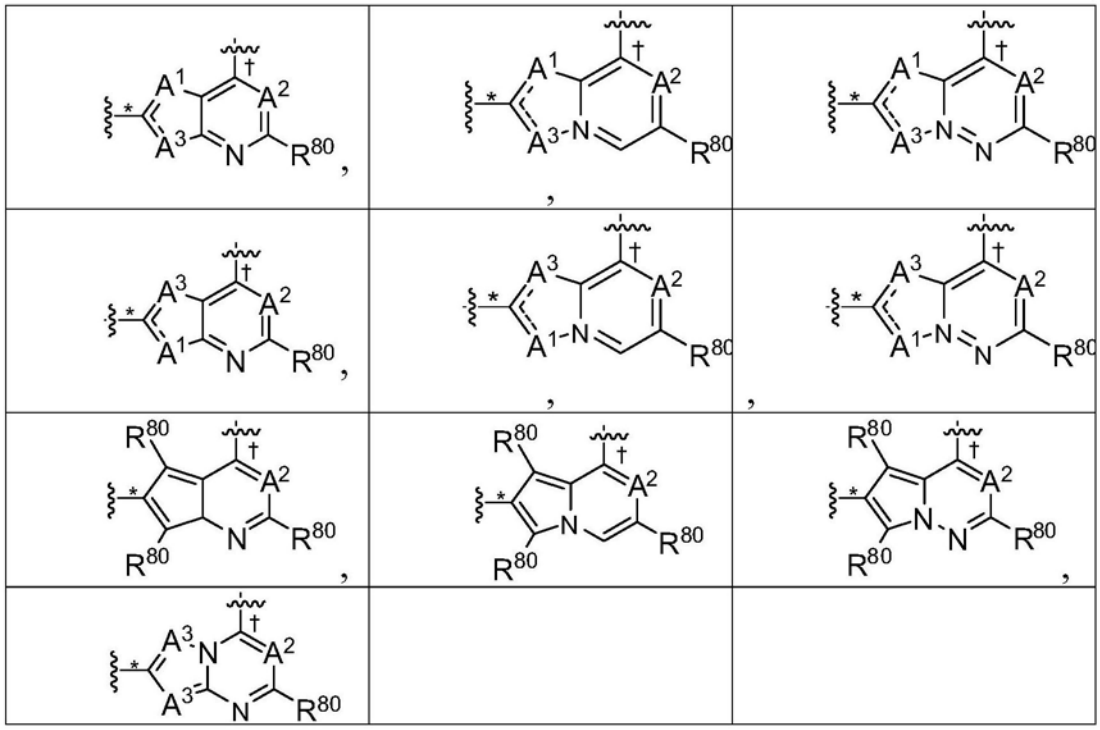
[0271] 在本发明的另一个实施方案中，D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，其任选被1或2个(或者1个)R^{38}取代，其中每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$，其中$X^1$为例如O或S，j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$或-$(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中n3为0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基。

[0272] 根据本发明的另一个实施方案，D为苯基或吡啶基(pryidinyl)(例如，吡啶基(pyridinyl))，其任选被1或2个(例如，1个)R^{38}取代，其中每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$，其中$X^1$为例如O或S，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_n$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_n$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_nA^4R^{37}$，例如-$(CH_2)_nOR^{37}$或-$(CH_2)_nSR^{37}$，其中每个n为独立选择的0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基。

[0273] 根据本发明的另一个实施方案，A^4为O。

[0274] 在本发明的另一个实施方案中，M为选自下列的结构：

[0275]



[0276] 其中

[0277] *表示与D的连接点；

[0278] †表示与Z的连接点；

[0279] A^1选自-CH_2-、-O-、-S-、-N(H)-、-N(C_1-C_6烷基)-、-N-(Y-芳基)-、-N-OMe、-NCH_2OMe和N-Bn；

[0280] Y为化学键或-(C(R^x)(H))$_t$-，其中t为1-6的整数；且

[0281] R^x在每种情况下独立地选自H和C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6烷基任选被取代；

[0282] A^2选自N和CR，其中R选自-H、卤素、-CN、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-COOH和-C(O)O烷基，其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基和-C(O)O烷基任选被取代；

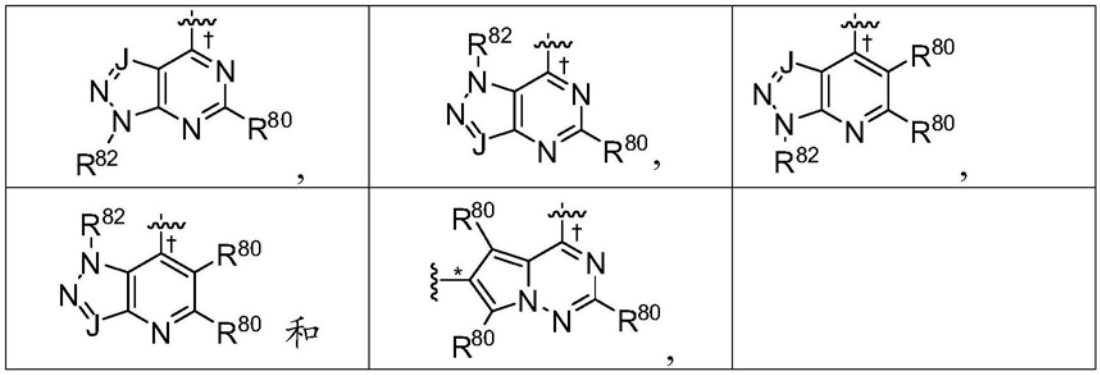
[0283] 每个A^3独立地选自CH、C-D和N，例如CH或N；

[0284] 每个R^{80}独立地选自H、卤素、NO_2、氰基、OR^{83}、N(R^{83})$_2$、CO_2R^{83}、C(O)N(R^{83})$_2$、SO_2R^{83}、SO_2N(R^{83})$_2$、$NR^{83}SO_2R^{83}$、NR^{83}C(O)R^{83}、$NR^{83}CO_2R^{83}$、-CO(CH_2)$_1R^{83}$、-CONH(CH_2)$_1R^{83}$、烷基氨基烷基、烷基氨基炔基、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、取代的C_3-C_7环烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、羟基烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂环烷基和取代的杂环烷基；且

[0285] 每个R^{83}独立地选自H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环烷基和取代的杂环烷基；或

[0286] 2个R^{83}与和它们相连的N原子一起形成杂环。

[0287] 在本发明的另一个实施方案中，M为选自下列的结构：

[0288] 

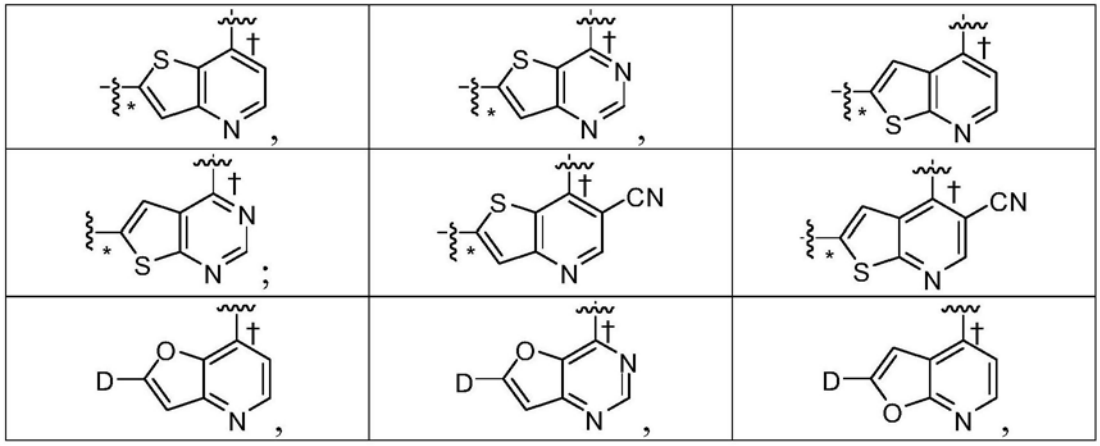
[0289] 其中

[0290] J为CR^{80}或N；

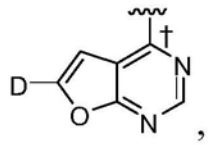
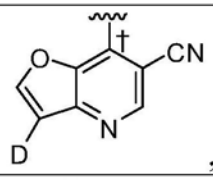
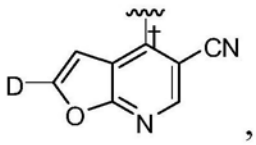
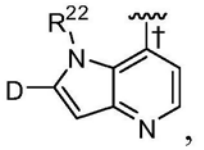
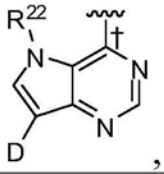
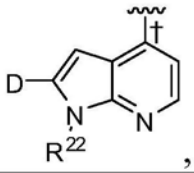
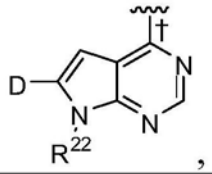
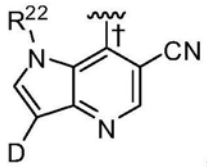
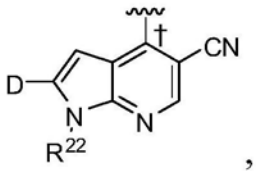
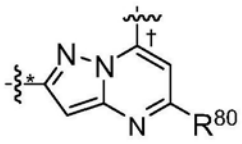
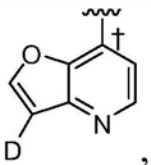
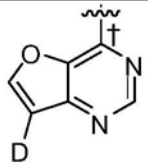
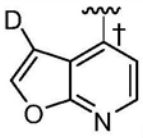
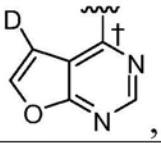
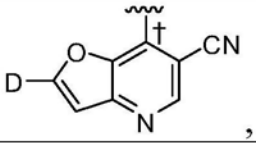
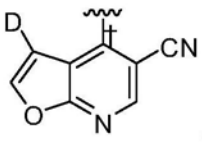
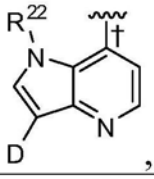
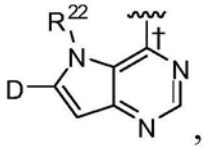
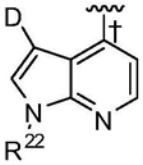
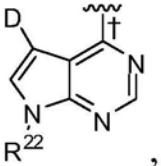
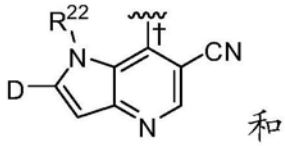
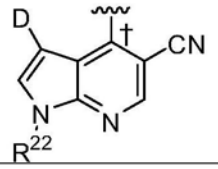
[0291] R^{82}选自H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基、-Y-(芳基)、-Y-(杂芳基)、-烷氧基和-CH_2OMe；

[0292] 其中*、†、R^{80}和Y如上定义。

[0293] 在本发明的另一个实施方案中，M为选自下列的结构：

[0294] 

[0295]

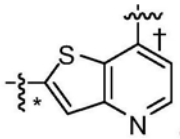
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 和
		

[0296] 其中

[0297] †如上定义;且

[0298] R^{22}选自-H、-C_1-C_6烷基、-Y-芳基、烷氧基、-CH_2-O-Me和-Bn。

[0299] 根据本发明的另一个实施方案,M为

[0300]  。

[0301] 在本发明的另一个实施方案中,A^1为S。

[0302] 在本发明的另一个实施方案中,A^2为-CH-或-C(CN)-。

[0303] 在本发明的另一个实施方案中，A^3为-C(R^q)-或N，其中R^q选自H、卤素、NO_2、氰基、OR^r、NR^rR^r、CO_2R^r、C(O)NR^rR^r、SO_2R^r、$SO_2NR^rR^r$、$NR^rSO_2R^r$、$NR^rC(O)R^r$、$NR^rCO_2R^r$、$-CO(CH_2)_{0-4}R^r$、$-CONH(CH_2)_{0-4}R^r$、烷基氨基烷基、烷基氨基炔基、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_3-C_7环烷基、取代的C_3-C_7环烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、羟基烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂环烷基和取代的杂环烷基；其中每个R^r独立地选自H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环烷基和取代的杂环烷基。

[0304] 根据本发明的另一个实施方案，Z选自-O-、-S-和-NR^5-，其中R^5选自H、任选取代的(C_1-C_5)酰基和C_1-C_6烷基-O-C(O)，其中C_1-C_6烷基任选被取代。

[0305] 根据本发明的另一个实施方案，Z为-O-。

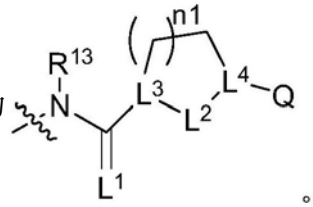
[0306] 根据本发明的另一个实施方案，Ar为6-元芳香或杂芳香环体系。

[0307] 根据本发明的另一个实施方案，Ar为6-元芳香环体系。

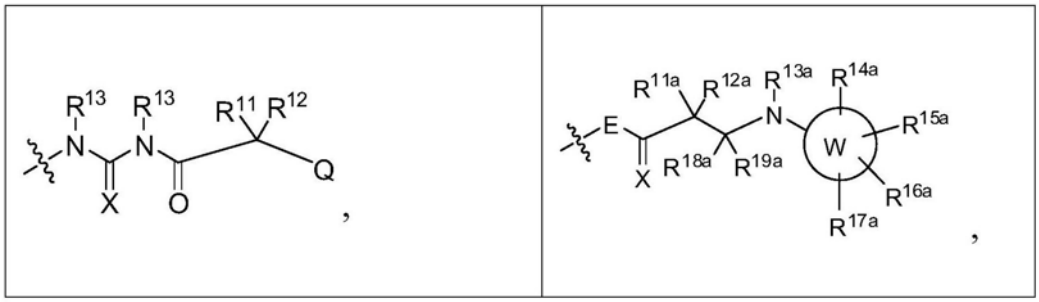
[0308] 根据本发明的另一个实施方案，Ar选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，其中所述苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶每个任选被0-4个R^2基团取代。

[0309] 根据本发明的另一个实施方案，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团，例如被0-4个卤素取代。

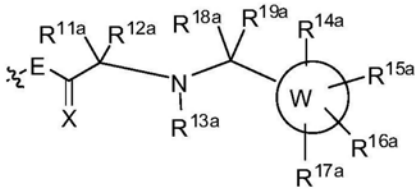
[0310] 在本发明的另一个实施方案中，G为B-L-T。

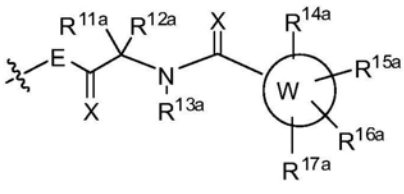
[0311] 在本发明的另一个实施方案中，G为  。

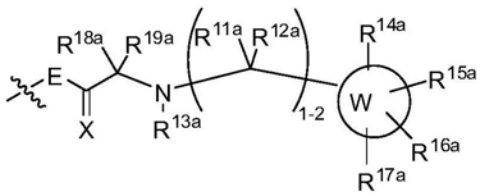
[0312] 在本发明的另一个实施方案中，G选自

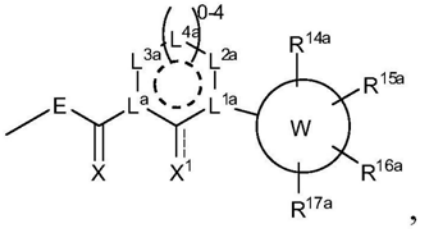
[0313] 

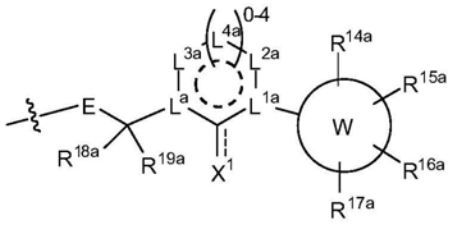
[0314]

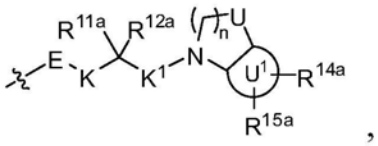

,

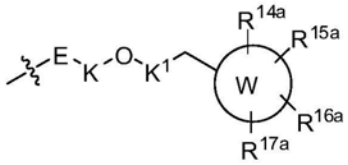

,

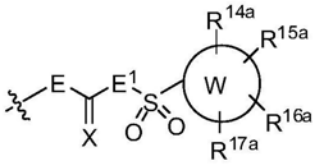

,

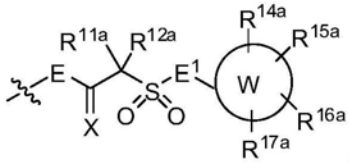

,

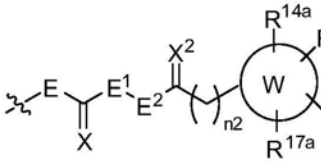

,

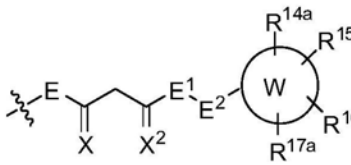

,

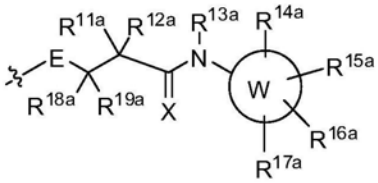

,


,


,


,

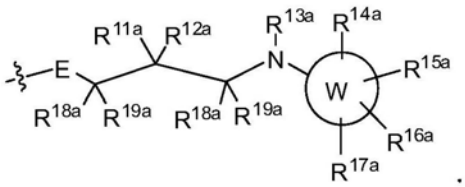

,


,

,

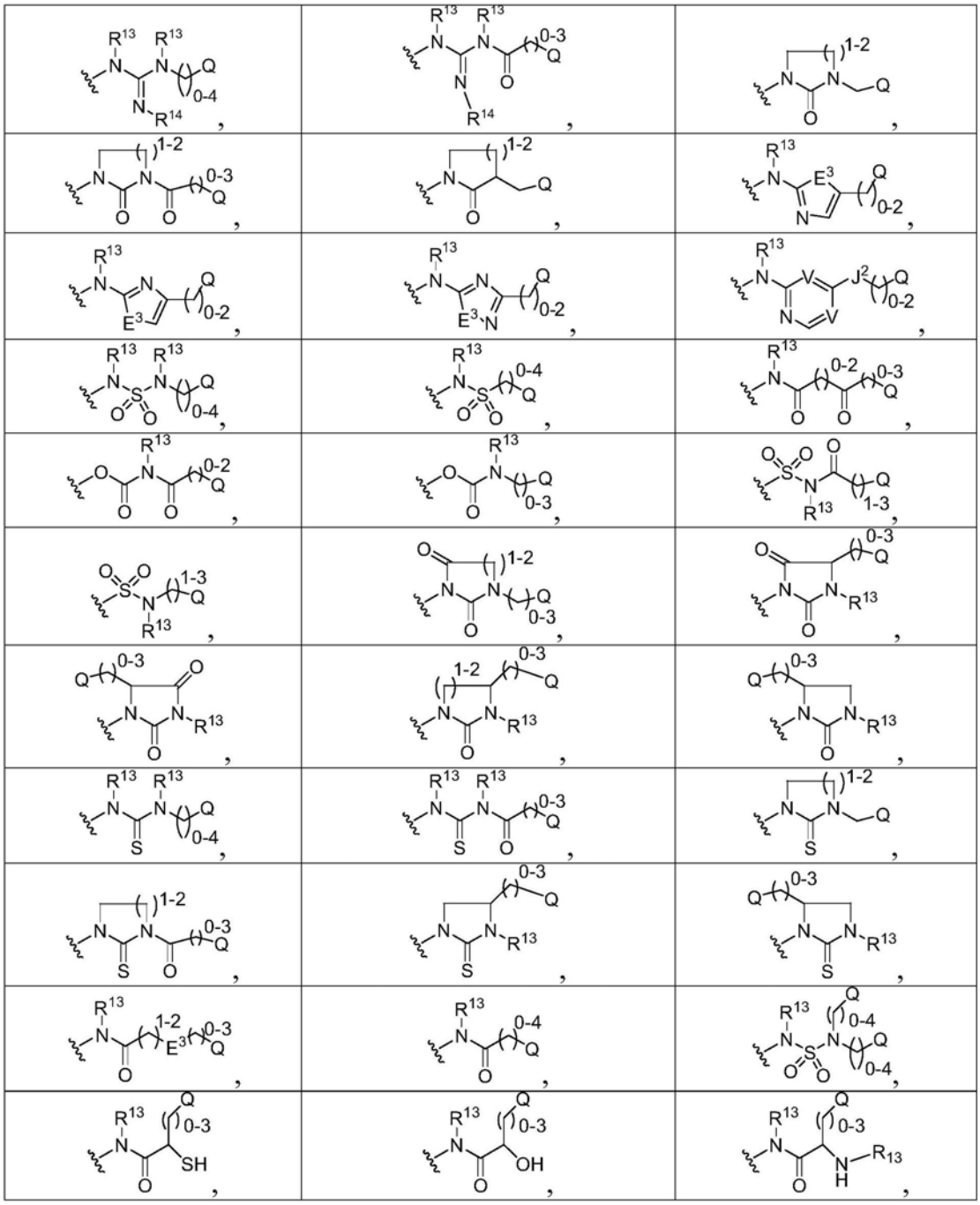
和

[0315]

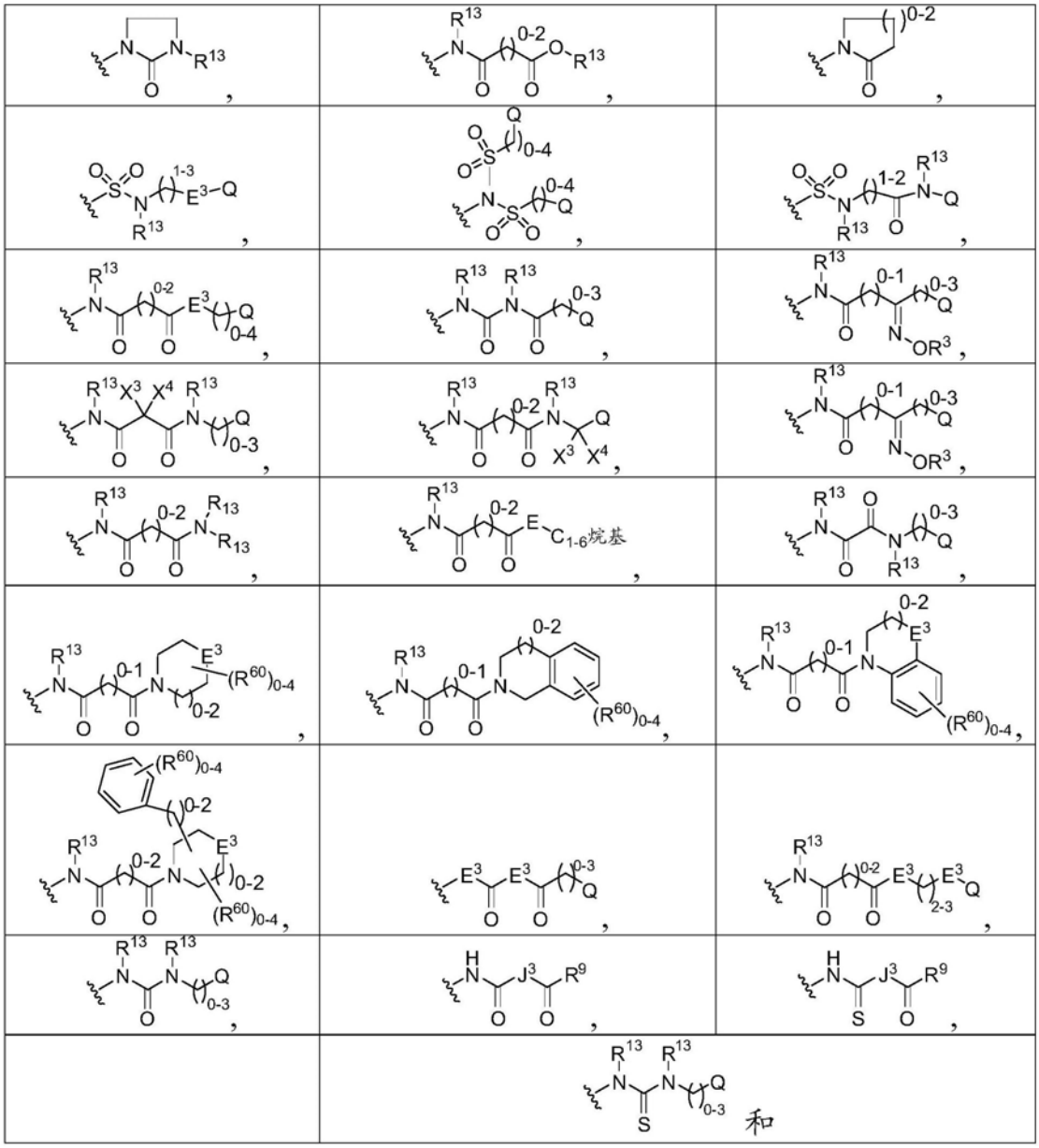


[0316] 在本发明化合物的另一个实施方案中,G选自

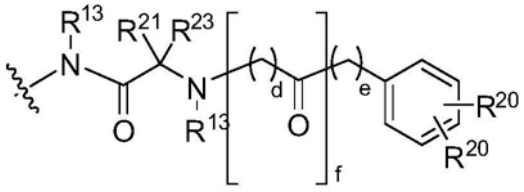
[0317]



[0318]



[0319]



[0320] 其中R^{13}、R^{14}、Q、R^{60}和R^3如上定义；

[0321] 任一亚甲基独立地任选被R^{25}取代，其中

[0322] R^{25}选自卤素、三卤代甲基、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-OR^3$、$-NR^3$，R^4、$-S(O)_{0-2}R^3$、$-SO_2NR^3R^3$、$-CO_2R^3$、$-C(O)NR^3R^3$、$-N(R^3)SO_2R^3$、$-N(R^3)C(O)R^3$、$-N(R^3)CO_2R^3$、$-C(O)R^3$、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的(C_1-C_6)烷基，或

[0323] 2个R^{25}与和它们相连的一个或多个碳一起可结合形成3-7元脂肪环或杂脂肪环，或

[0324] 2个R^{25}在单个碳上可为氧代基团；

[0325] R^9选自C_{1-6}烷基(其中一个或多个氢原子任选被$-R^{24}$、$-T^1-R^{15}$或$-NR^{16}R^{17}$取代)、$-N(R^{18})(R^{19})$基团和饱和或不饱和的3-8元碳环或杂环，其任选被C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素原

子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧基羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷硫基、苯氧基、乙酰基或饱和或不饱和的5或6元杂环基环取代，其中当3-8元碳环或杂环被2个C_{1-6}烷基取代时，该2个烷基可结合在一起形成亚烷基链，或该3-8元碳环或杂环可为与另一个饱和或不饱和3-8元碳环或杂环基团稠合的二环，

[0326] 其中

[0327] T^1选自-O-、-S-和-NH-；

[0328] R^{24}表示饱和或不饱和的3-8元碳环或杂环基团；

[0329] R^{15}、R^{16}和R^{17}，其可相同或不同，表示C_{1-6}烷基或饱和或不饱和的3-8元碳环或杂环基团；其中R^{24}、R^{15}、R^{16}和R^{17}表示的3-8元碳环或杂环基团任选被下述基团取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素原子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧基羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷硫基、苯氧基、乙酰基或饱和或不饱和的5或6元杂环基环；且其中当该3-8元碳环或杂环基团被2个C_{1-6}烷基取代时，该2个烷基可结合在一起形成亚烷基链；且其中该3-8元碳环或杂环基团可为与另一个饱和或不饱和3-8元碳环或杂环基团稠合的二环；且

[0330] R^{18}和R^{19}，其可相同或不同，表示(1)氢原子，(2)C_{1-6}烷基，且任选被下述基团取代：C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基或饱和或不饱和的3-8元碳环或杂环基团，其中该3-8元碳环或杂环基团任选被下述基团取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素原子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧基羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷硫基、苯氧基、乙酰基或饱和或不饱和的5或6元杂环基环，且其中当3-8元碳环或杂环基团被2个C_{1-6}烷基取代时，该2个烷基可结合在一起形成亚烷基链，或该3-8元碳环或杂环基团可为与另一个饱和或不饱和3-8元碳环或杂环基团稠合的二环，或(3)饱和或不饱和的3-8元碳环或杂环基团，其任选被下述基团取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素原子、硝基、三氟甲基、C_{1-6}烷氧基羰基、氰基、氰基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷硫基、苯氧基、乙酰基或饱和或不饱和的5或6元杂环基环，且其中当3-8元碳环或杂环基团被2个C_{1-6}烷基取代时，该2个烷基可结合在一起形成亚烷基链，或该3-8元碳环或杂环基团可为与另一个饱和或不饱和3-8元碳环或杂环基团稠合的二环；

[0331] X^3和X^4每个独立地选自-H、卤素、氰基、硝基、C_1-C_6烷基，或

[0332] X^3和X^4与和它们相连的原子一起形成C_3-C_4环烷基；

[0333] 每个E^3独立地选自-O-、$-N(R^{13})-$、$-CH_2-$和$-S(O)_{0-2}$；

[0334] J^2选自-O-、$-N(R^{13})-$、$-CH_2-$和$-C(=O)N(R^{13})$；

[0335] J^3表示$-C(R^{26})(R^{27})-$，其中

[0336] R^{26}和R^{27}独立地选自氢原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基和$-N(R^{12b})$，其中

[0337] R^{12b}为氢原子或C_{1-4}烷基；

[0338] 每个V独立地选自=N-和=C(H)-；

[0339] R^{21}和R^{23}独立地选自H、卤素、-OH、未取代的-O-(C_1-C_6烷基)、取代的-O-(C_1-C_6烷基)、未取代的-O-(环烷基)、取代的-O-(环烷基)、未取代的-NH(C_1-C_6烷基)、取代的-NH(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-SH、未取代的-S-(C_1-C_6烷基)、取代的-S-(C_1-C_6烷基)、未取代的C_1-C_6烷基和取代的C_1-C_6烷基；或

[0340] R^{21}和R^{23}与和它们相连的原子一起形成C_3-C_7环体系，其中所述环体系任选被取代；

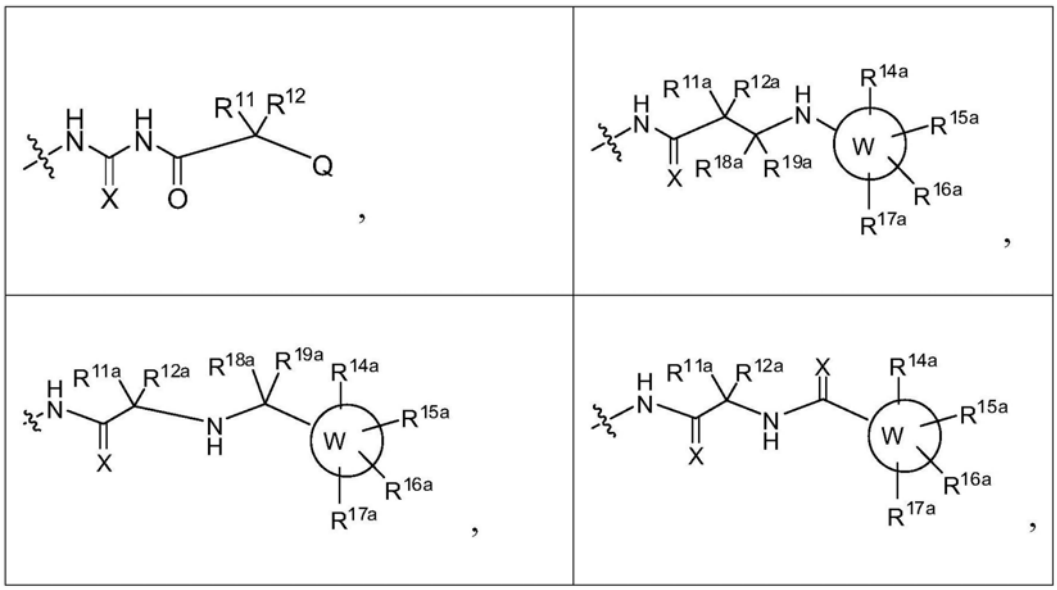
[0341] d为0、1、2或3；

[0342] e为0、1、2或3；且

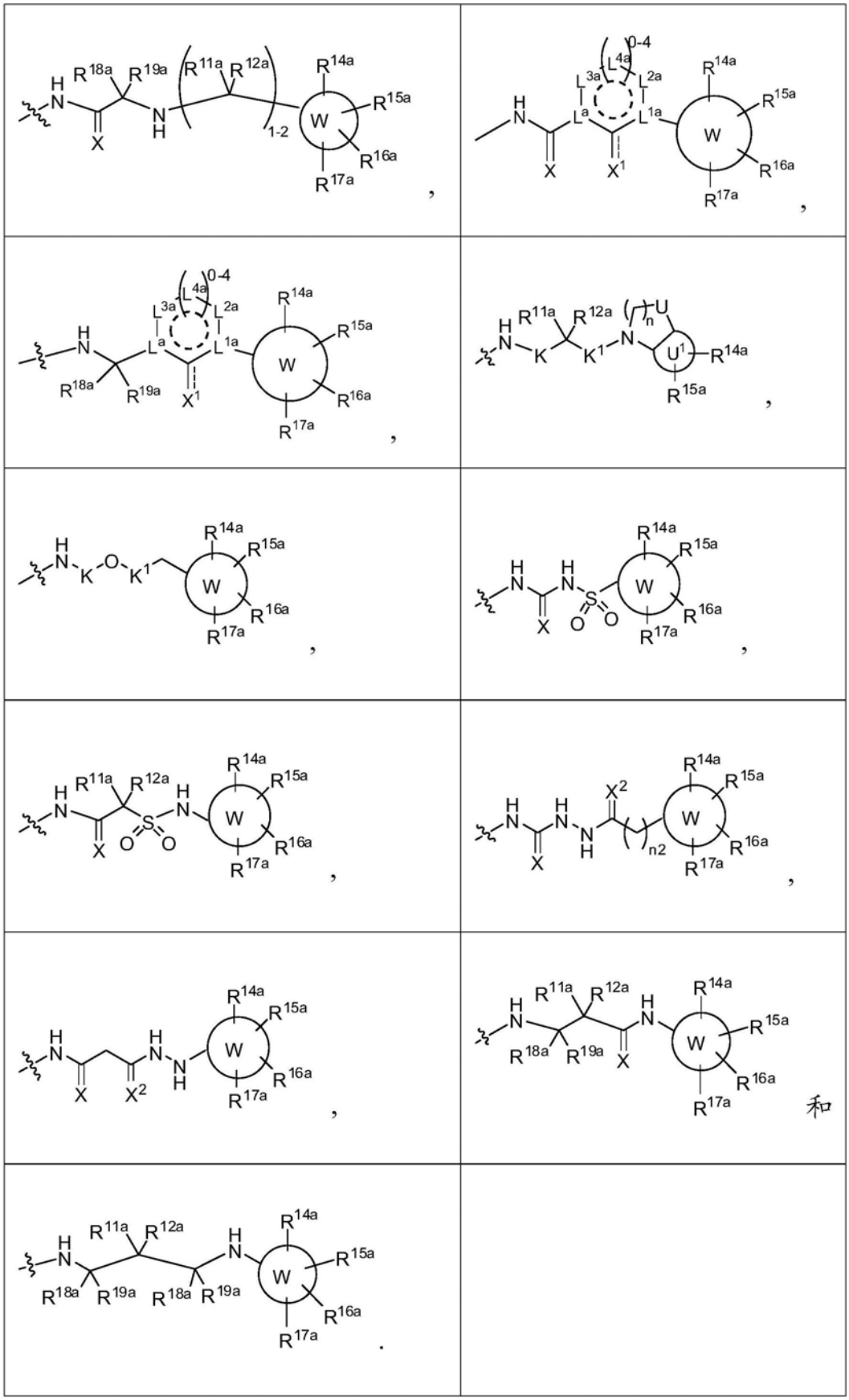
[0343] f为0或1。

[0344] 根据本发明的另一个实施方案,G选自

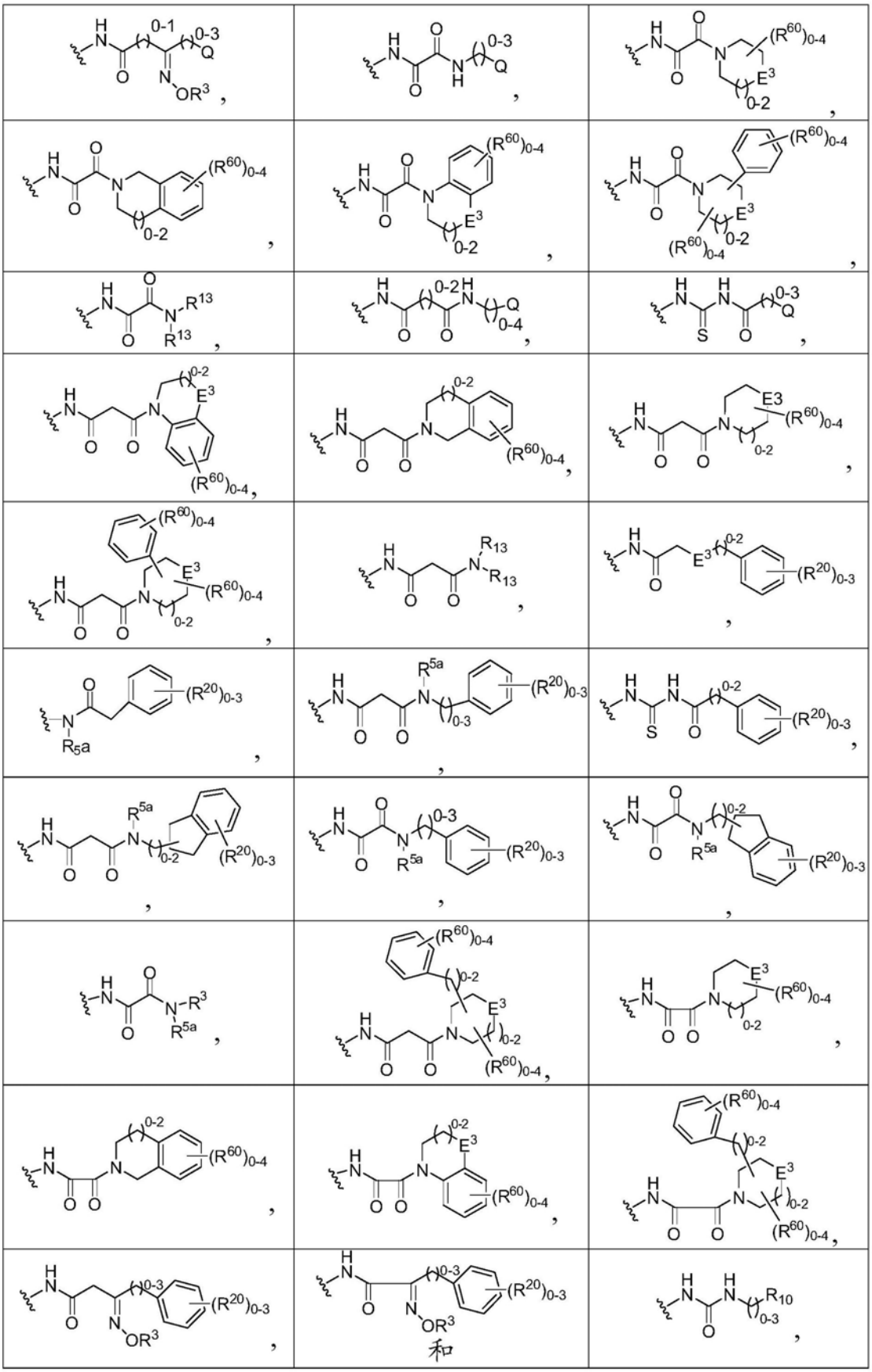
[0345]



[0346]



[0347] 在本发明的另一个实施方案中,G选自

[0348] 

[0349] 其中在上式任何一个中的每个亚甲基,除了所示的环中的那些,独立地任选被R^{25}取代;

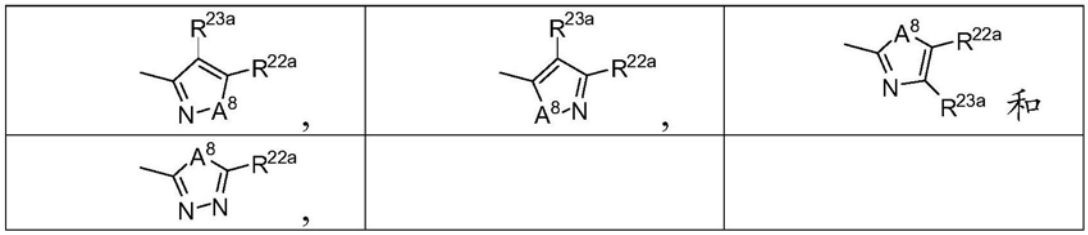
[0350] R^{5a}为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基；

[0351] R^{10}为唑基，其中一个或多个氢原子任选被选自下述的基团取代：卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、三卤代甲基、硝基、任选独立地被1或2个C_{1-4}烷基取代的氨基、C_{1-4}烷氧基羰基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基羰基和C_{3-5}环烷基。

[0352] 在本发明化合物的另一个实施方案中，2个羰基之间的亚甲基被任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的螺环单取代或二取代。

[0353] 在本发明化合物的另一个实施方案中，R^{10}选自

[0354]

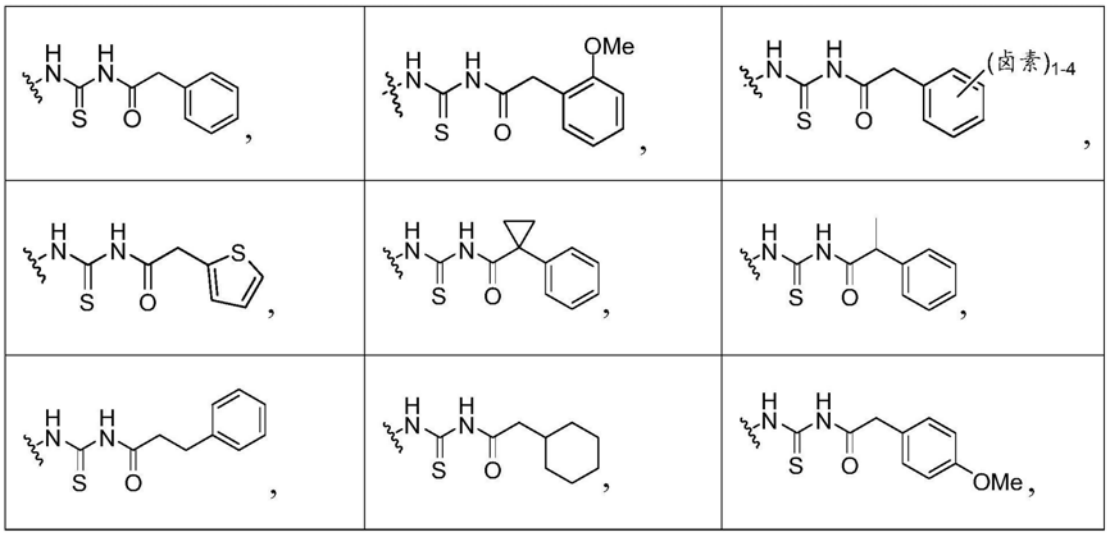


[0355] 其中A^8选自-O-、-S-和-NH-；且

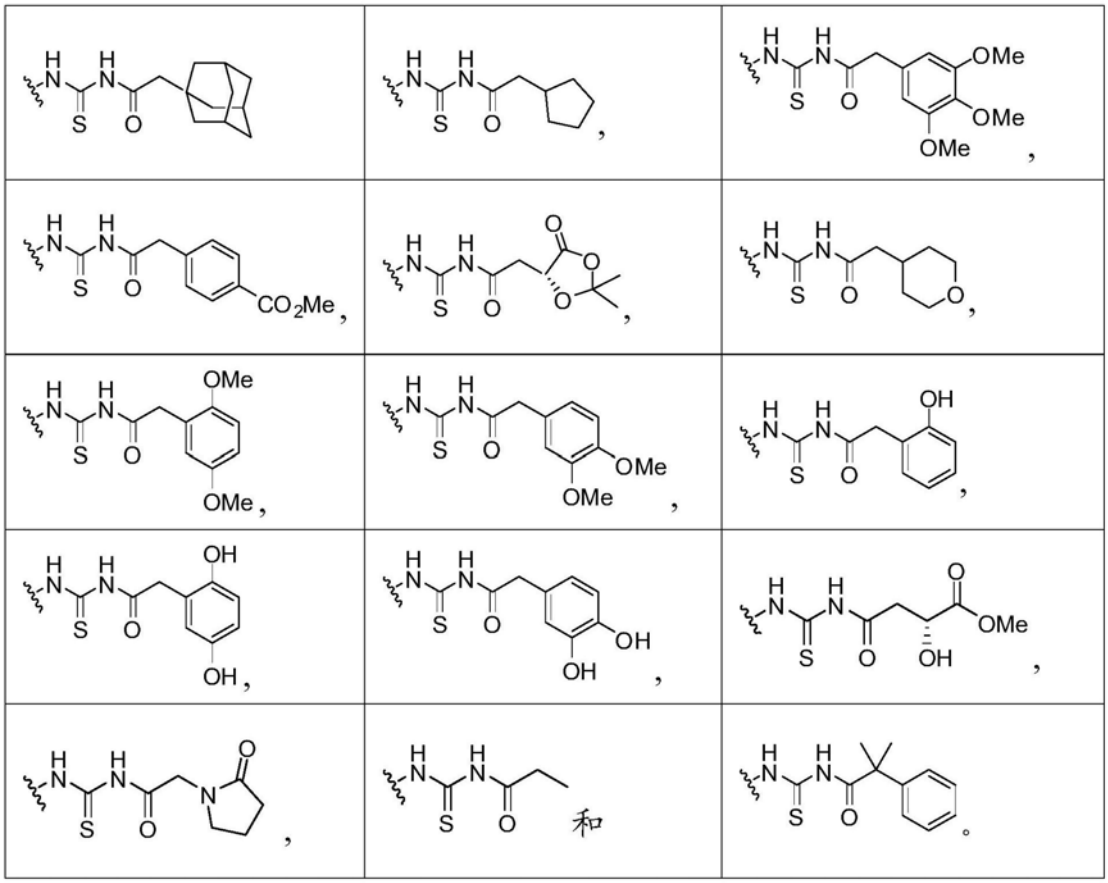
[0356] R^{22a}和R^{23a}独立地选自-H、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、三卤代甲基、硝基、任选独立地被1或2个C_{1-4}烷基取代的氨基、C_{1-4}烷氧基羰基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基羰基和C_{3-5}环烷基。

[0357] 根据本发明的另一个实施方案，G选自

[0358]

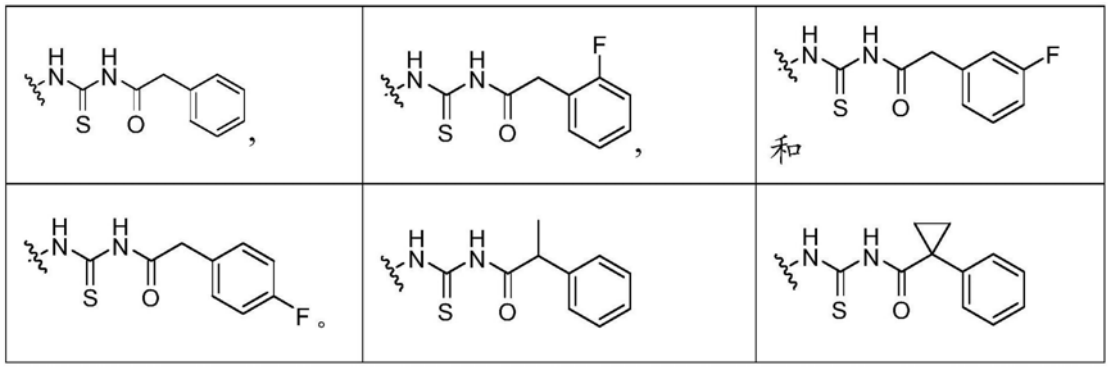


[0359]



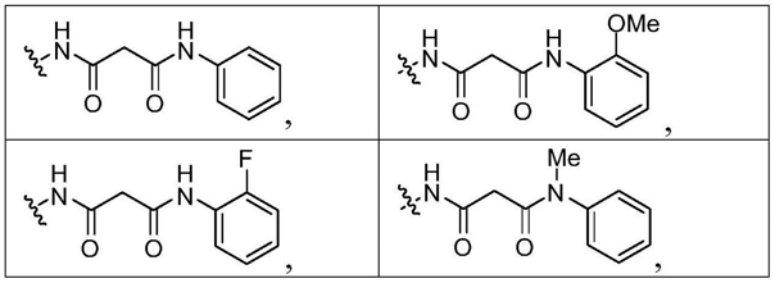
[0360] 根据本发明的另一个实施方案,G选自

[0361]

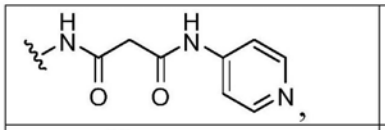
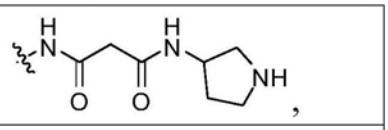
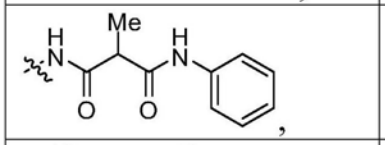
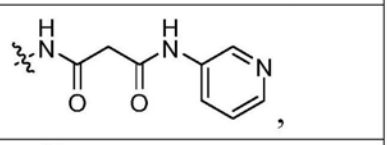
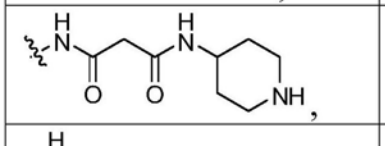
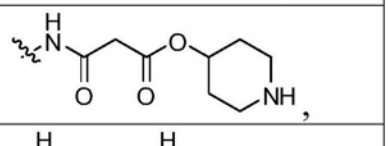
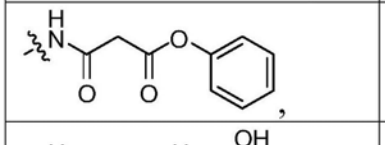
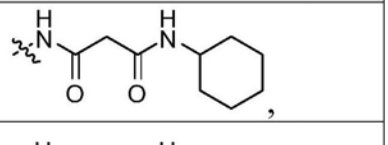
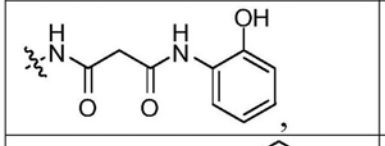
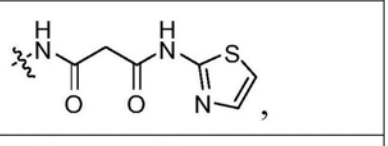
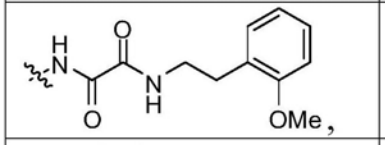
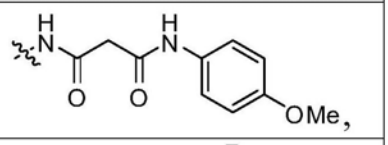
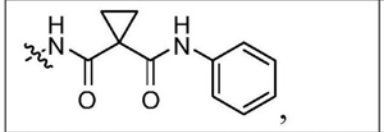
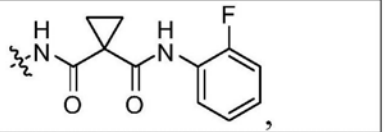
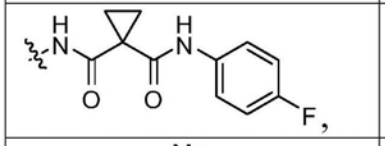
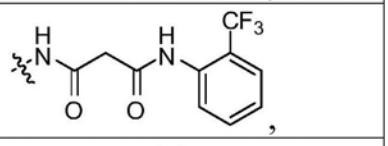
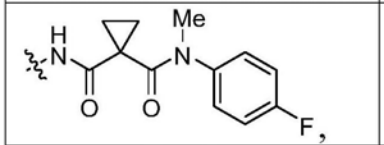
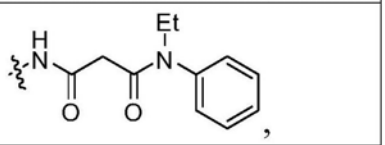
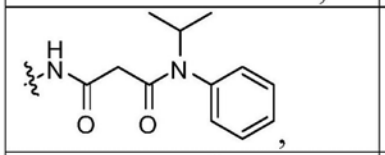
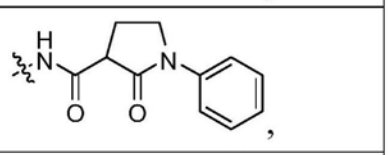
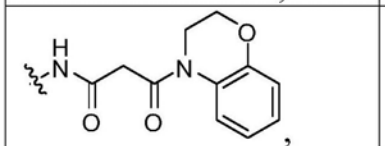
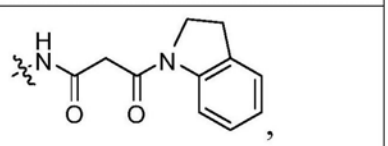
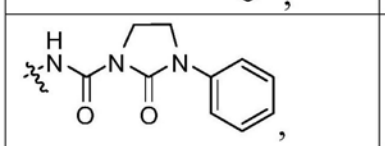
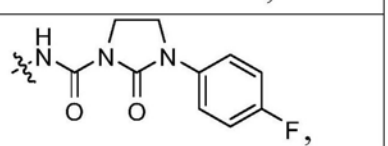
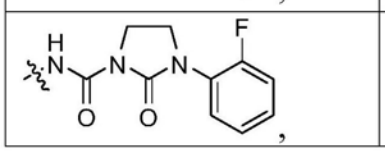
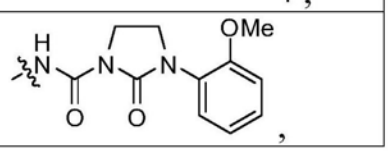


[0362] 根据本发明的另一个实施方案,G选自

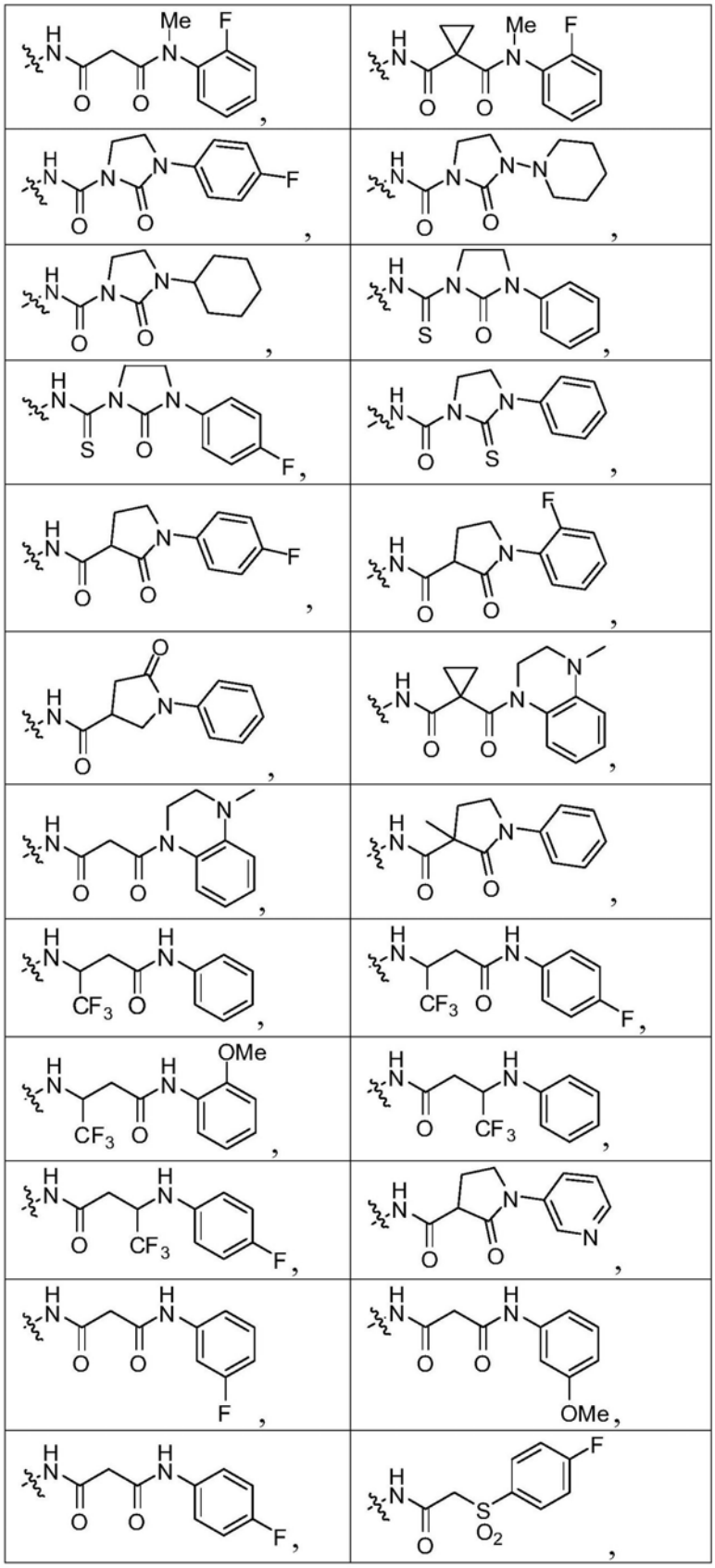
[0363]

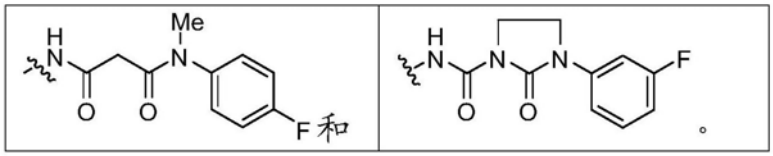


[0364]

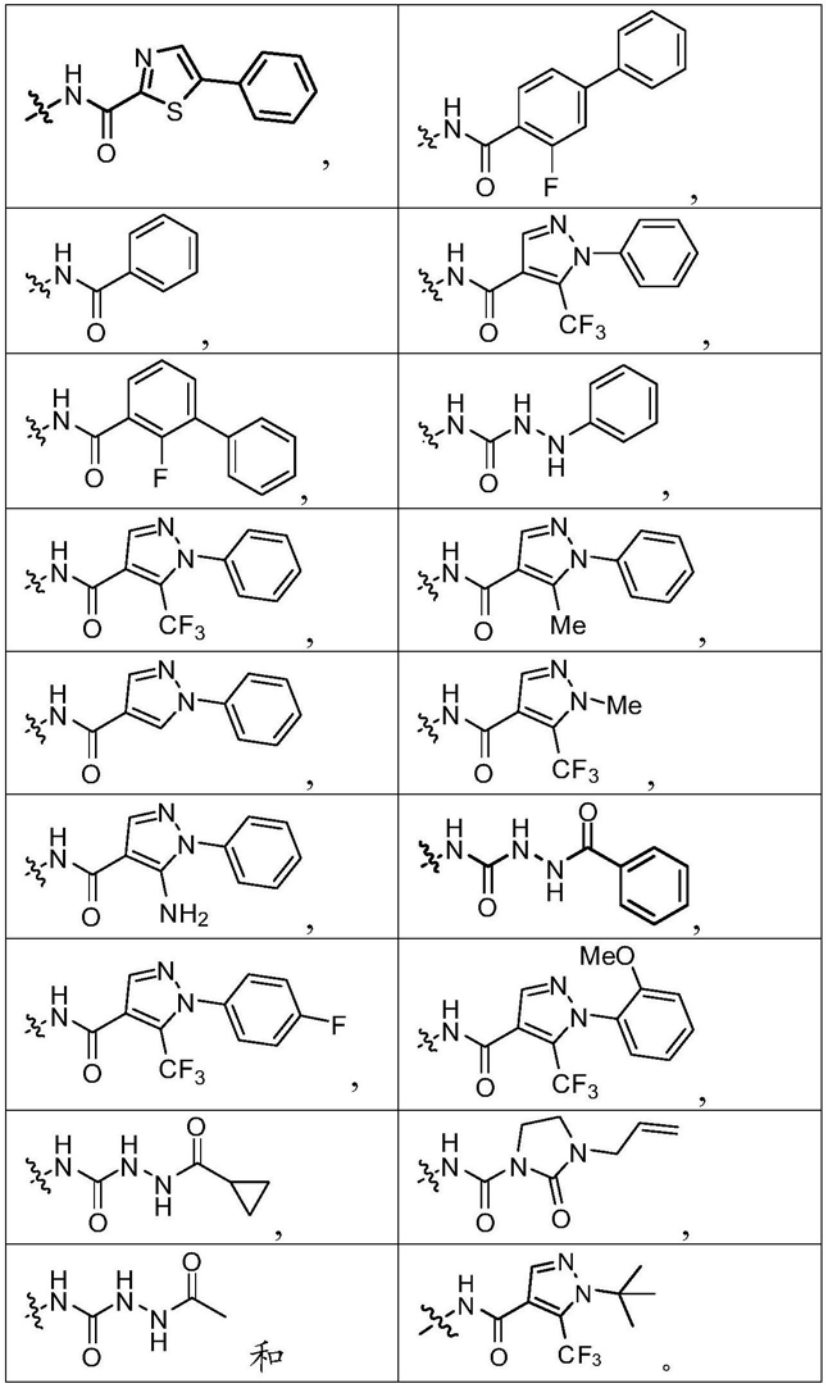
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0365]



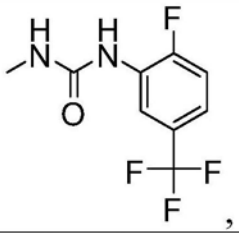
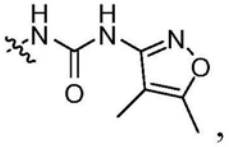
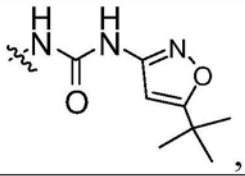
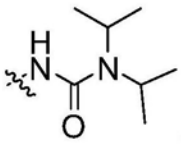
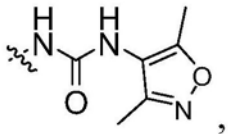
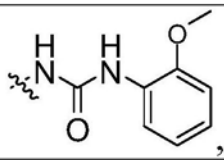
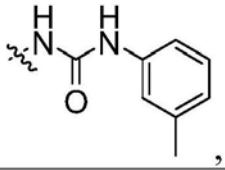
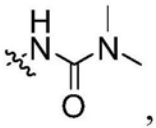
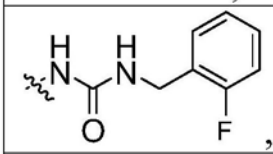
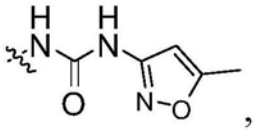
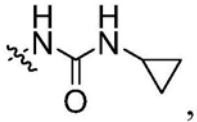
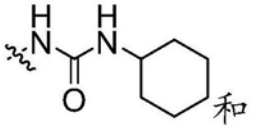
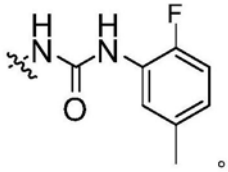
[0366] 

[0367] 根据本发明的另一个实施方案,G选自

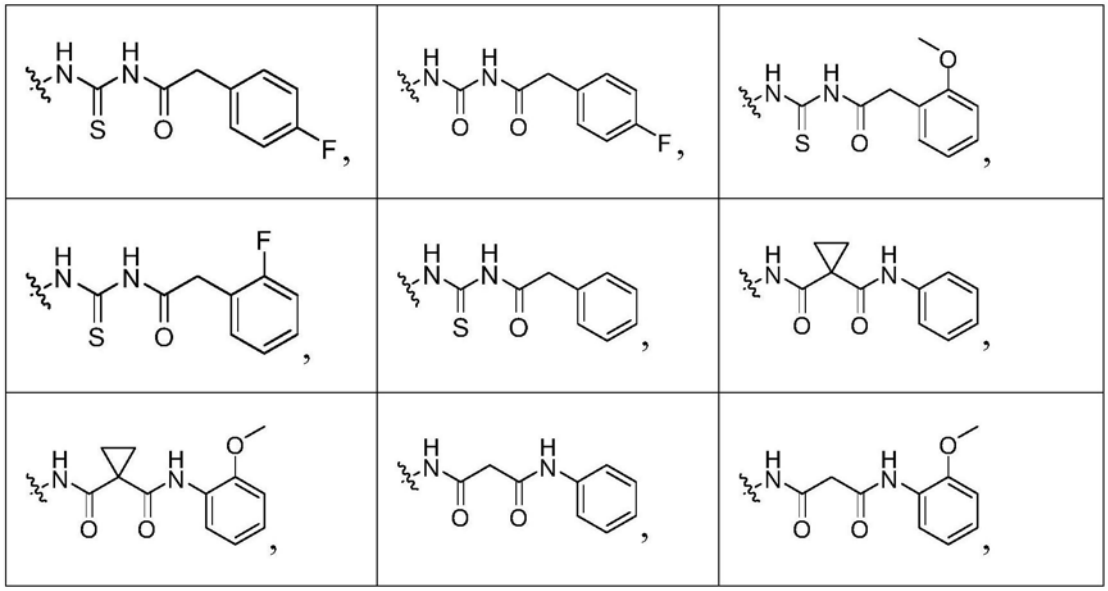
[0368] 

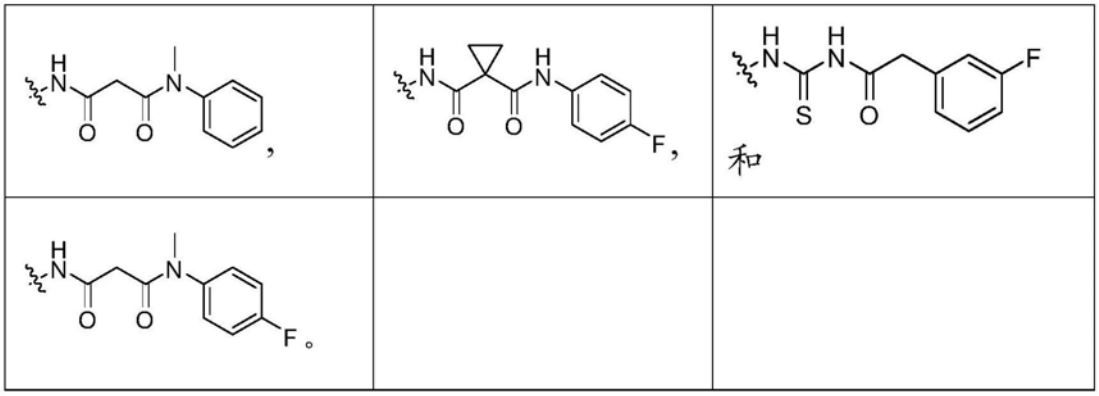
[0369] 根据本发明的另一个实施方案,G选自

[0370]

 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 和
 。	

[0371] 根据本发明的另一个实施方案,G选自

[0372] 

[0373] 

[0374] 根据本发明的另一个实施方案，E、E^1、E^2或E^3中的任一个独立地为-NH-。

[0375] 根据本发明的另一个实施方案，R^{18a}和R^{19a}之一为$-CF_3$，且另一个为-H。

[0376] 根据本发明的另一个实施方案，R^{11}和R^{12}每个为-H。

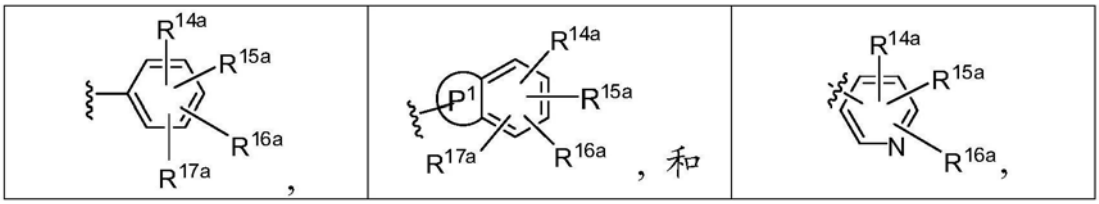
[0377] 根据本发明的另一个实施方案，X为S或O，例如S。

[0378] 根据本发明的另一个实施方案，R^{13}为H。

[0379] 根据本发明的另一个实施方案，R^{11}、R^{12}和R^{13}每个为-H。

[0380] 根据本发明的另一个实施方案，X为O，R^{18a}和R^{19a}之一为$-CF_3$，且另一个为-H，且R^{11}、R^{12}和R^{13}每个为-H。

[0381] 根据本发明的另一个实施方案，W选自

[0382] 

[0383] 其中P^1为5-7元环，包括2个与芳香环共用的碳原子，并通过这2个碳原子与P^1稠合，且其中P^1任选含有1-3个杂原子。

[0384] 根据本发明的另一个实施方案，W选自苯基、萘基(napthyl)、1,2,3,4-四氢萘基、茚满基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢异喹啉基、吡咯基、

吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基,四氢吡啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、三唑基、异噁唑基、异噁唑烷基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基(benzothieliyl)和噁二唑基;每个任选被取代。

[0385] 根据本发明的另一个实施方案,W选自苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茚满基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢异喹啉基、吡咯基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基,四氢吡啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、三唑基、异噁唑基、异噁唑烷基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基和噁二唑基;每个任选被一个或多个R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}和R^{17a}取代。

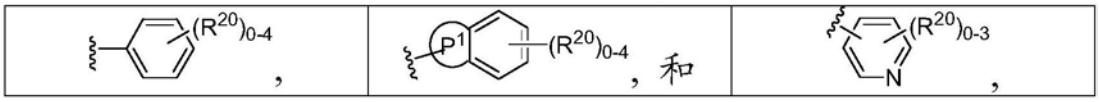
[0386] 根据本发明的另一个实施方案,W为任选取代的苯基。

[0387] 根据本发明的另一个实施方案,W为苯基,其任选被一个或多个R^{14a}、R^{15a}、R^{16a}和R^{17a}取代。

[0388] 根据本发明的另一个实施方案,W被卤素取代且被烯基或炔基取代。

[0389] 根据本发明的另一个实施方案,W为被卤素取代且被烯基或炔基取代的苯基。

[0390] 在本发明化合物的另一个实施方案中,Q选自

[0391] 

[0392] 其中P^1为5-7元环,其包括2个与芳香环共用的碳原子,并通过这2个碳原子P^1与芳香环稠合,且其中P^1任选包含1-3个杂原子。

[0393] 在本发明化合物的另一个实施方案中,Q选自苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茚满基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢异喹啉基、吡咯基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基,四氢吡啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、三唑基、异噁唑基、异噁唑烷基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基和噁二唑基;每个任选被1-4个R^{20}取代,其中

[0394] 根据本发明的另一个实施方案,Q为任选取代的苯基。

[0395] 根据本发明的另一个实施方案,Q为苯基,其任选被一个或多个R^{20}取代。

[0396] 根据本发明的另一个实施方案,Q被卤素取代且被烯基或炔基取代。

[0397] 根据本发明的另一个实施方案,Q为苯基,其被卤素取代且被烯基或炔基取代。

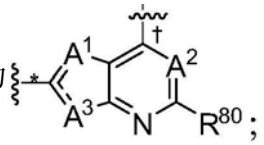
[0398] 根据本发明的另一个实施方案,R^{14a}和R^{15a}均为H,R^{16a}为C_2-C_7烯基或C_2-C_6炔基,且R^{17a}为卤素,例如氟。

[0399] 在另一个实施方案中,L^3和L^4独立地为-CH-或N。

[0400] 在本发明的另一个实施方案中,R^{39}选自H、C_1-C_6烷基和C_1-C_6环烷基。

[0401] 在本发明的另一个实施方案中，

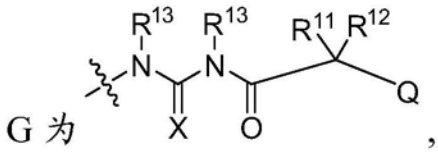
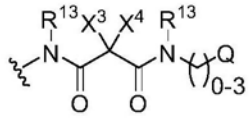
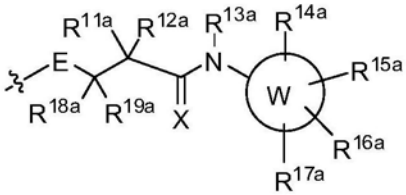
[0402] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代；

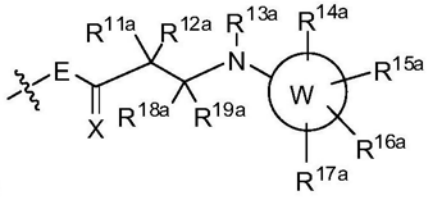
[0403] M为  ；

[0404] Z为-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2-$或$-N(R^5)-$，例如，-O-；

[0405] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

[0406]

G为  ，  ， 

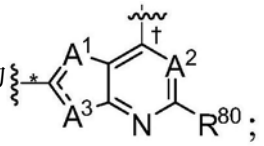
或  ，

[0407] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0408] 在本发明的另一个实施方案中，

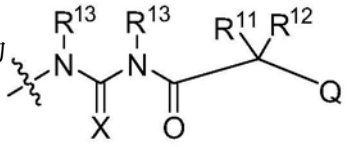
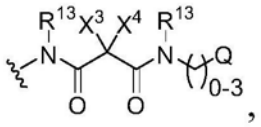
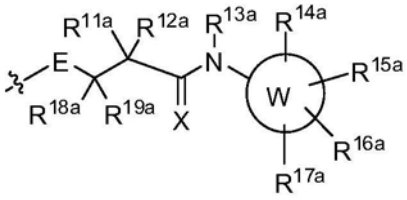
[0409] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中

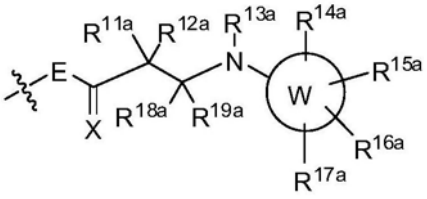
[0410] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、$-C(O)NR^{36}R^{39}$、$-C(O)O-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(C_1-C_6$烷基)、$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和$-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$(例如$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$)，其中每个j为独立选自0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$芳基)、$-(CH_2)_n$(5-10元杂环基)和$-(CH_2)_nA^4R^{37}$，例如$-(CH_2)_nOR^{37}$或$-(CH_2)_nSR^{37}$，其中每个n为独立选择的0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如，C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基；

[0411] M为  ；

[0412] Z为-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2-$或$-N(R^5)-$，例如-O-；

[0413] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

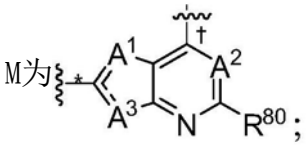
[0414] G为  ，  ， 

 或，

[0415] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代的，例如被0-4个卤素取代。

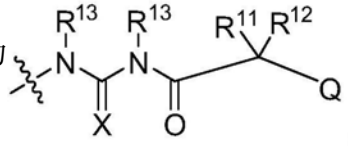
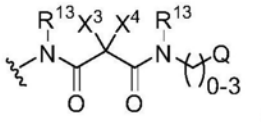
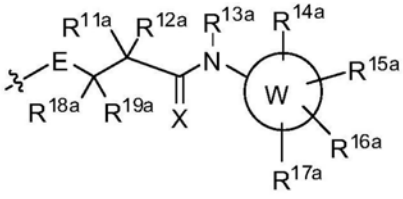
[0416] 在本发明的另一个实施方案中，

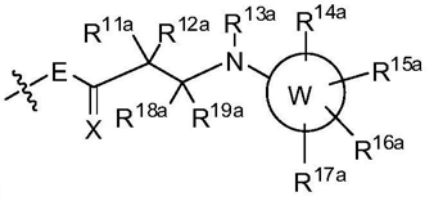
[0417] D为苯基或吡啶基(例如吡啶基)，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者被1或2个独立选择的R^{38}基团取代；

[0418] M为  ；

[0419] Z为-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2-$或$-N(R^5)-$，例如-O-；

[0420] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

[0421] G为  ，  ， 

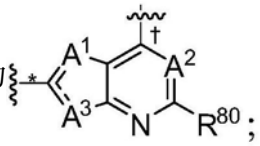
 或，

[0422] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，每个R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0423] 在本发明的另一个实施方案中，

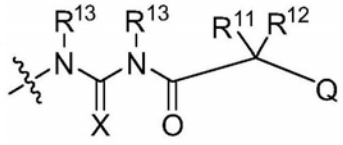
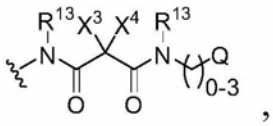
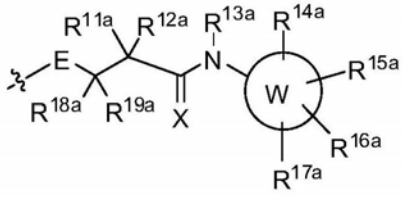
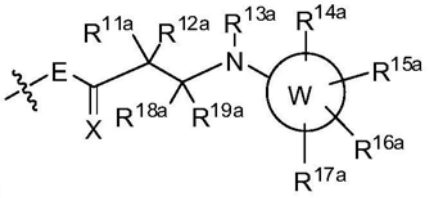
[0424] D为苯基或吡啶基(例如吡啶基),每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代,或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代,或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代,其中

[0425] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$,(例如-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$),其中每个j为独立选择的0-4整数(或者1-4,或者1或2,或者1),n为0-6的整数(或者2-6,或者2-4,或者1或2),i为2或3,R^{39}为H或C_1-C_6烷基,且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$,例如,-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$或-$(CH_2)_{n3}SR^{37}$,其中n3为0-6的整数(或者0-4,或者0-2,或者1或0,或者0),且R^{37}为H或C_1-C_6烷基,例如,C_1-C_6烷基,或者C_1-C_2烷基;

[0426] M为  ;

[0427] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-,例如-O-;

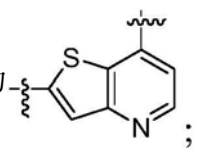
[0428] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶,每个任选被0-4个R^2基团取代,例如被0-4个卤素取代;且

[0429] G为  ,  ,  或  ,

[0430] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个,或者1个)独立选择的R^{20}取代,其中每个R^{20}选自,例如,卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中,R^{20}为卤素。在一些实施方案中,Ar为苯基,其任选被0-4个R^2基团取代,例如被0-4个卤素取代。

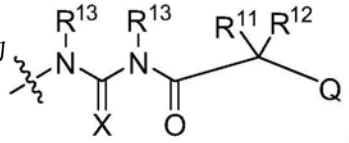
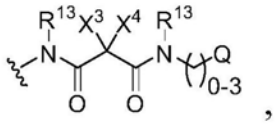
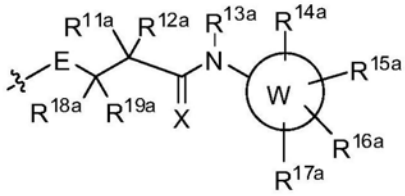
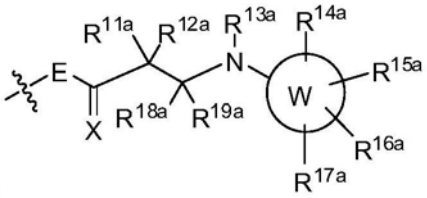
[0431] 在本发明的另一个实施方案中,

[0432] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基,每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代,或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代,或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代;

[0433] M为  ;

[0434] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-,例如-O-;

[0435] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶,每个任选被0-4个R^2基团取代,例如被0-4个卤素取代;且

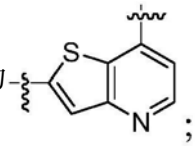
[0436] G为  ，  ，  或  ，

[0437] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0438] 在本发明的另一个实施方案中，

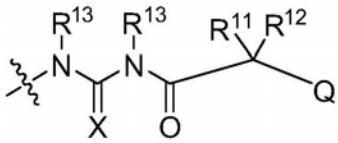
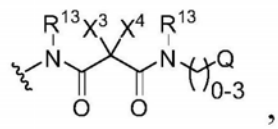
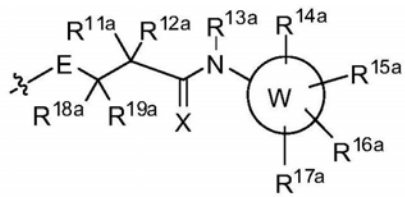
[0439] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中

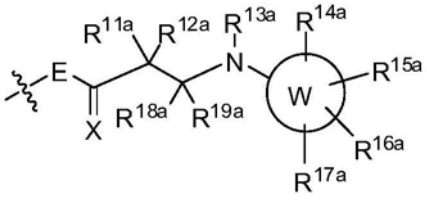
[0440] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，(例如-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$)，其中每个j为独立选自0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$或-$(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中n3为0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基；

[0441] M为  ；

[0442] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-，例如-O-；

[0443] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

[0444] G为  ，  ， 

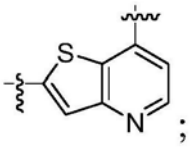


或 ，

[0445] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

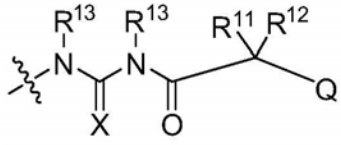
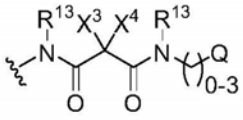
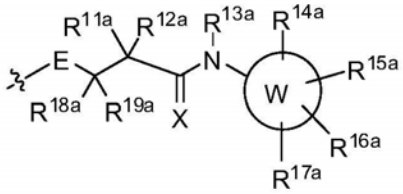
[0446] 在本发明的另一个实施方案中，

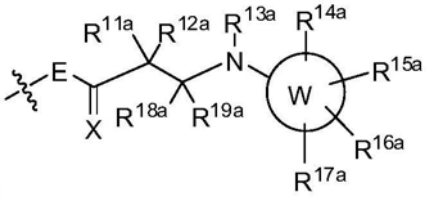
[0447] D为苯基或吡啶基(例如吡啶基)，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代；

[0448] M为  ；

[0449] Z为-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2-$或$-N(R^5)-$，例如-O-；

[0450] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；和

[0451] G为  ，  ， 



或 ，

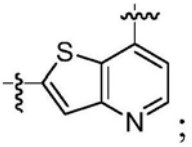
[0452] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0453] 在本发明的另一个实施方案中，

[0454] D为苯基或吡啶基(例如吡啶基)，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中

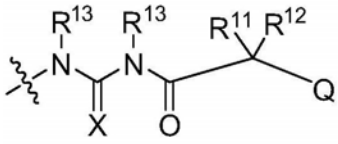
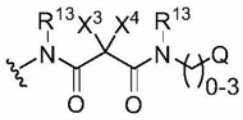
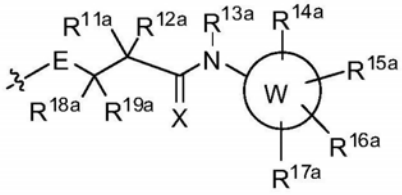
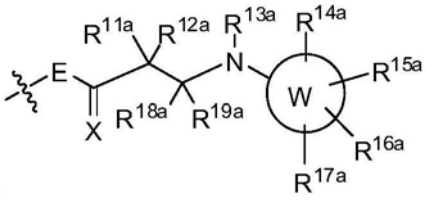
[0455] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、$-C(O)NR^{36}R^{39}$、$-C(O)O-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(C_1$-$C_6$烷基)、$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和$-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，(例如$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$)，其中每个j为独立选自0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-(CH_2)_{n3}(C_6$-C_{10}芳基)、$-(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和$-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例

如-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$或-$(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中n3为0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如，C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基；

[0456] M为  ；

[0457] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-，例如-O-；

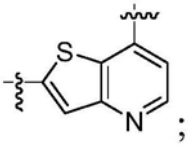
[0458] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

[0459] G为  ，  ，  ，  或，

[0460] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

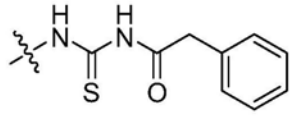
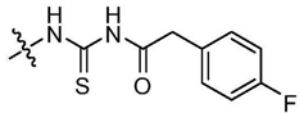
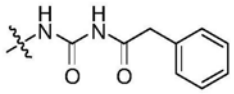
[0461] 在本发明的另一个实施方案中，

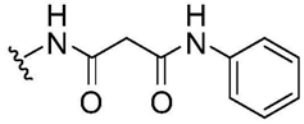
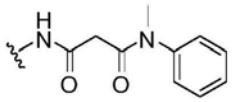
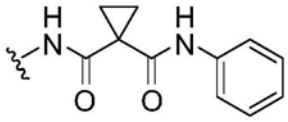
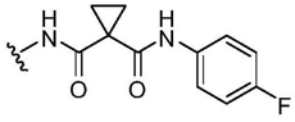
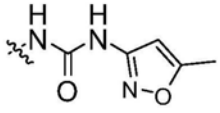
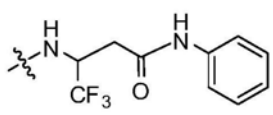
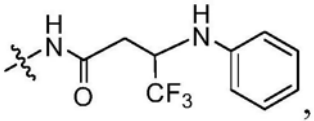
[0462] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代；

[0463] M为  ；

[0464] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-，例如-O-；

[0465] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

G 为    ，

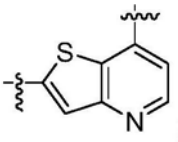
[0466]       或  ，

[0467] 其中所述G的苯基任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0468] 在本发明的另一个实施方案中，

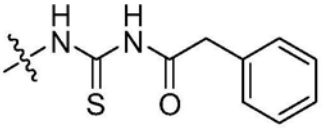
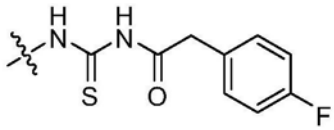
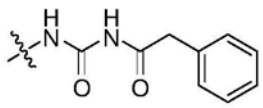
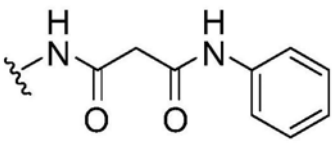
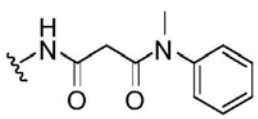
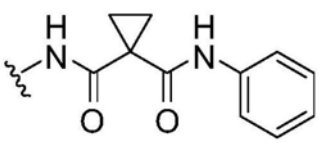
[0469] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中

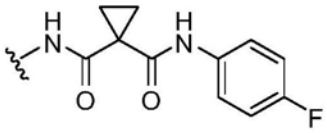
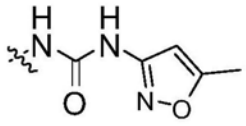
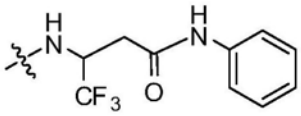
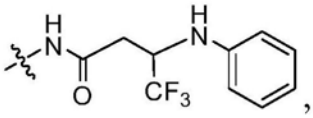
[0470] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j$($C_1$-$C_6$烷基)、-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，(例如-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$)，其中每个j为独立选自0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$或-$(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中n3为0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基；

[0471] M为  ；

[0472] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-，例如-O-；

[0473] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

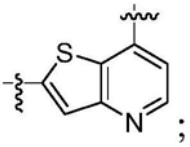
[0474] G为       ，



，

或

，

[0475] 其中所述G的苯基任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

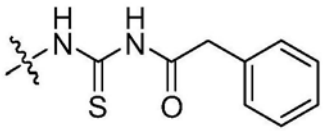
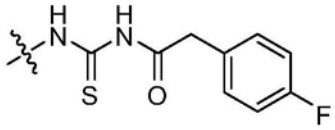
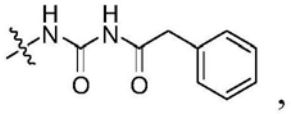
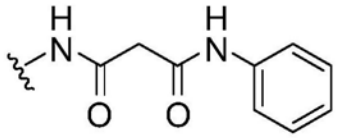
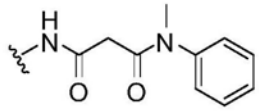
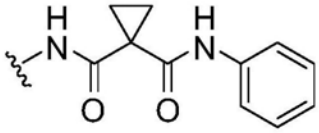
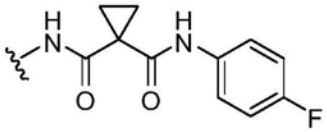
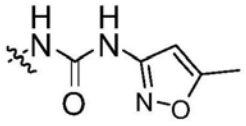
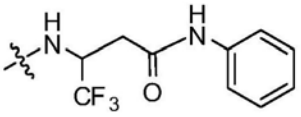
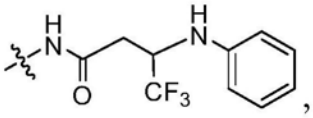
[0476] 在本发明的另一个实施方案中，

[0477] D为苯基或吡啶基(例如吡啶基)，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代；

[0478] M为  ；

[0479] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-，例如-O-；

[0480] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

[0481] G为 

，

，

，

，

，


，

或

，

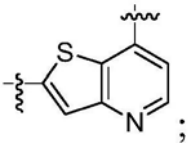
[0482] 其中所述G的苯基任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0483] 在本发明的另一个实施方案中，

[0484] D为苯基或吡啶基(例如吡啶基)，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中

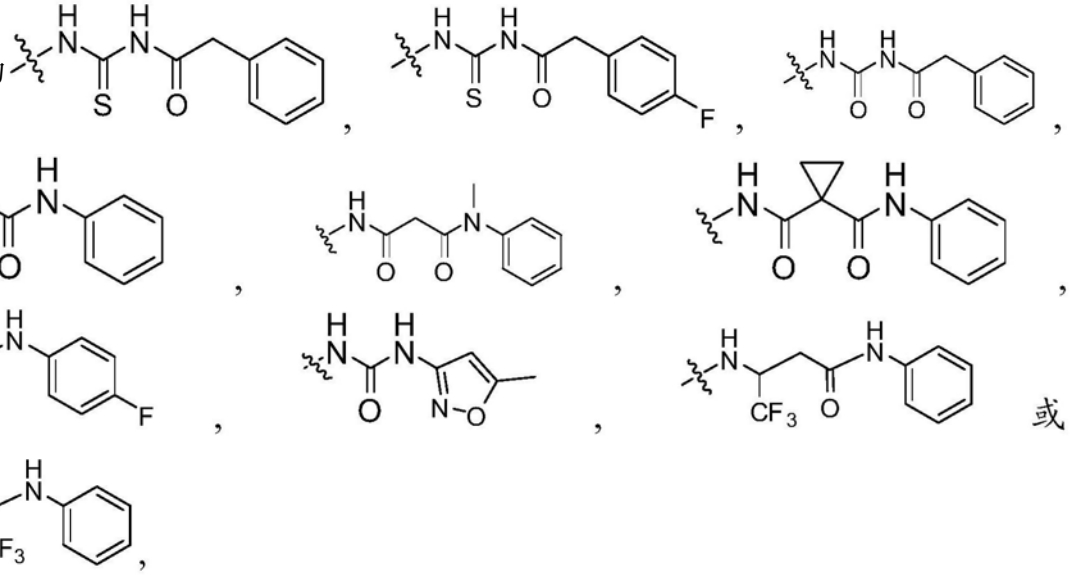
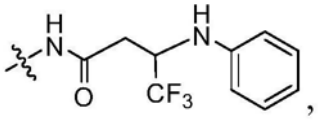
[0485] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-C(O)$NR^{36}R^{39}$、-C(O)O-$(CH_2)_n NR^{36}R^{39}$、-

$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(C_1-C_6$烷基$)$、$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$和$-C(O)(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$，(例如$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$)，其中每个j为独立选自0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，i为2或3，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-(CH_2)_{n3}(C_6-C_{10}$芳基$)$、$-(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和$-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如，$-(CH_2)_{n3}OR^{37}$或$-(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中n3为0-6的整数(优选0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如，C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基；

[0486] M为  ；

[0487] Z为-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2-$或$-N(R^5)-$，例如-O-；

[0488] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

[0489] G为  或  ；

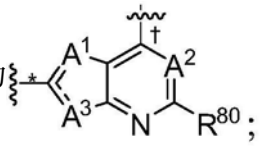
[0490] 其中所述G的苯基任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0491] 在本发明的另一个实施方案中，

[0492] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中

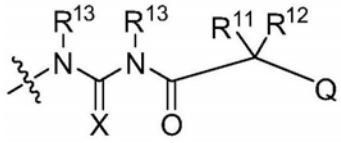
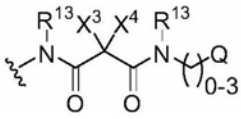
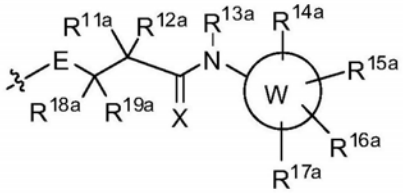
[0493] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、$-(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-$芳基$P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$和$-NR^{13}C(X^1)NR^{13}-$杂芳基$P(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$(例如$-(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1-C_6$烷基$)_2$)，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-(CH_2)_{n3}(C_6-C_{10}$芳基$)$、$-(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和$-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如$-(CH_2)_{n3}OR^{37}$或$-(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中n3为0-6的整数(或者0-

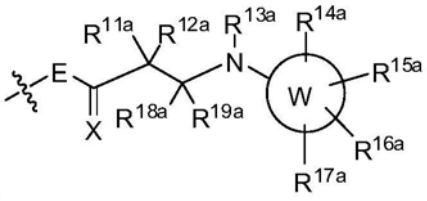
4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基；

[0494] M为  ；

[0495] Z为-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2-$或$-N(R^5)-$，例如-O-；

[0496] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

[0497] G为  ，  ， 

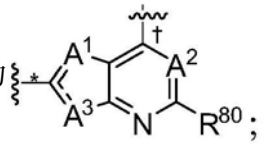
或  ，

[0498] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0499] 在本发明的另一个实施方案中，

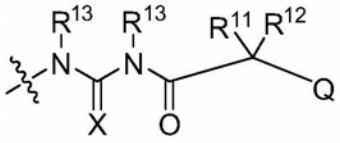
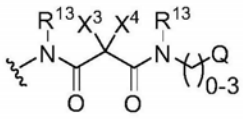
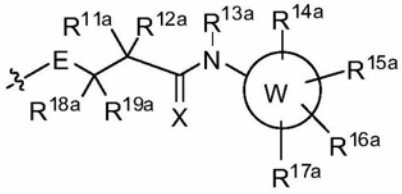
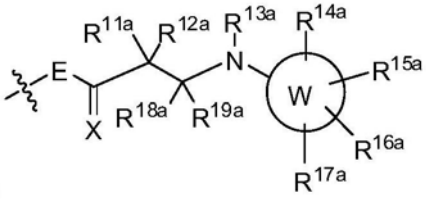
[0500] D为苯基或吡啶基(例如吡啶基)，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中

[0501] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、$-(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、$-NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$和$-NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$(例如，$-(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$)，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、$-(CH_2)_{n3}(C_6$-C_{10}芳基)、$-(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和$-(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如$-(CH_2)_{n3}OR^{37}$或$-(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中n3为0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如，C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基；

[0502] M为  ；

[0503] Z为-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2-$或$-N(R^5)-$，例如-O-；

[0504] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

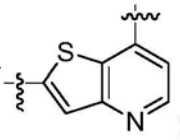
[0505] G为  ，  ，  或  ，

[0506] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0507] 在本发明的另一个实施方案中，

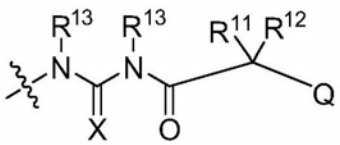
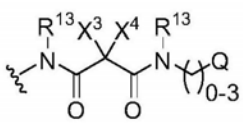
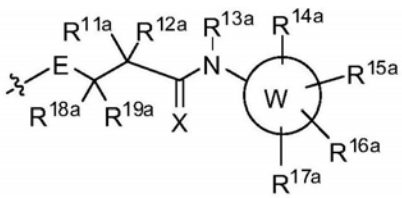
[0508] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中

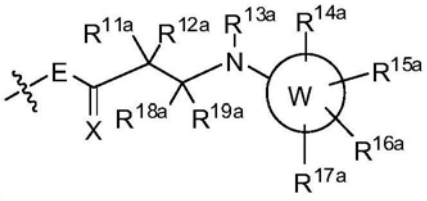
[0509] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基$)_2$(例如，-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$)，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$或-$(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中n3为0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基；

[0510] M为  ；

[0511] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-，例如-O-；

[0512] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

[0513] G为  ，  ，  ，



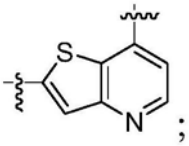
或 ，

[0514] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0515] 在本发明的另一个实施方案中，

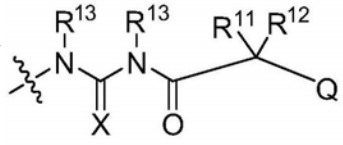
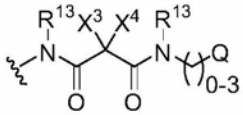
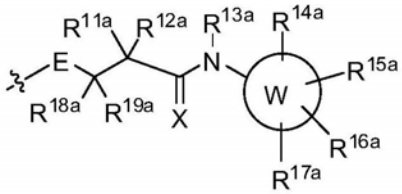
[0516] D为苯基或吡啶基(例如吡啶基)，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中

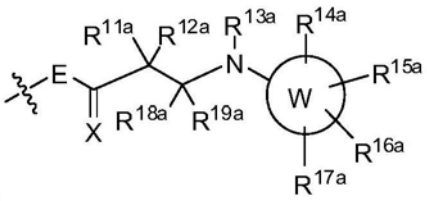
[0517] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基$P(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$(例如、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$)，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$或-$(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中n3为0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基；

[0518] M为  ；

[0519] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-，例如-O-；

[0520] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

[0521] G为  ，  ， 



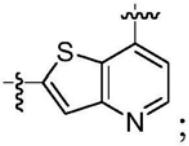
或 ，

[0522] 其中Q任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0523] 在本发明的另一个实施方案中，

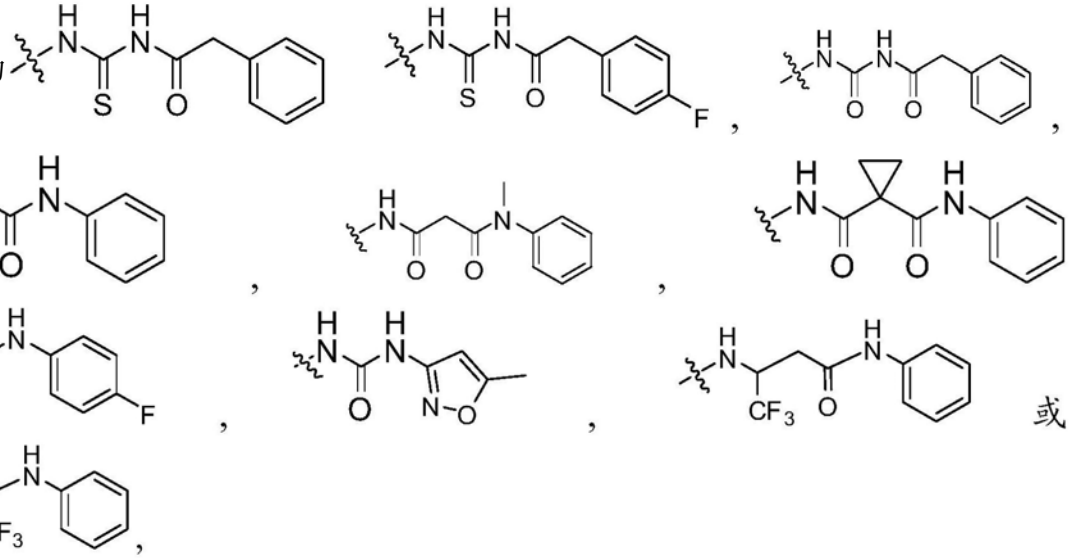
[0524] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中

[0525] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基$)_2$(例如，-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$)，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，R^{39}为H或C_1-C_6烷基，且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$，例如-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$或-$(CH_2)_{n3}SR^{37}$，其中n3为0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，且R^{37}为H或C_1-C_6烷基，例如C_1-C_6烷基，或者C_1-C_2烷基；

[0526] M为  ；

[0527] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-，例如-O-；

[0528] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶，每个任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代；且

[0529] G为 

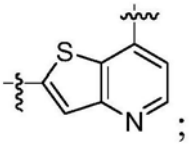
[0530] 其中所述G的苯基任选被0-4个(或者0-2个，或者1个)独立选择的R^{20}取代，其中每个R^{20}选自，例如，卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中，R^{20}为卤素。在一些实施方案中，Ar为苯基，其任选被0-4个R^2基团取代，例如被0-4个卤素取代。

[0531] 在本发明的另一个实施方案中，

[0532] D为苯基或吡啶基(例如吡啶基)，每个任选被1-5个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1-3个独立选择的R^{38}基团取代，或者任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中

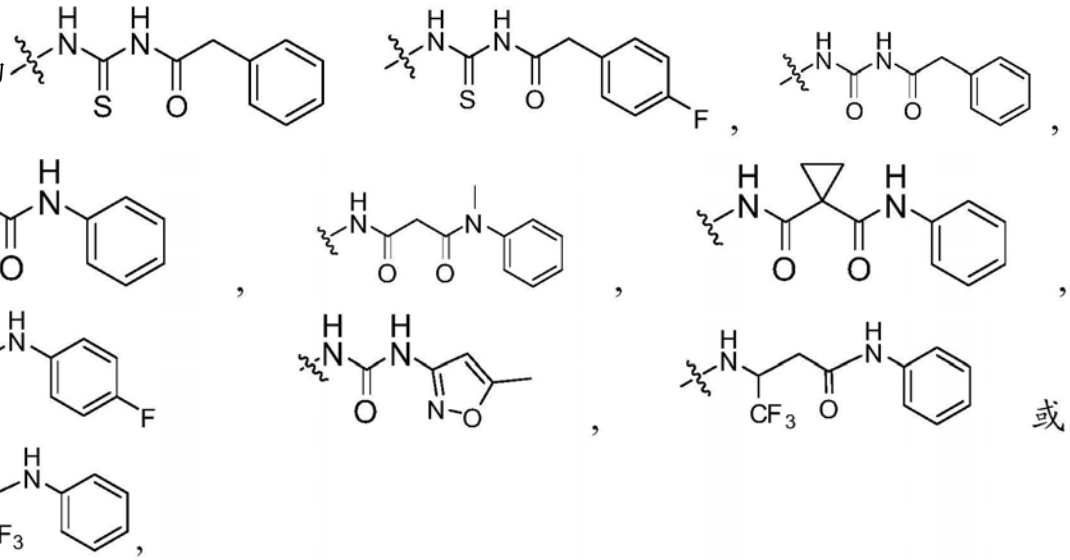
[0533] 每个所述R^{38}独立地选自卤素、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_nP(=O)(C_1$-C_6烷基$)_2$、-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$、-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基$)_2$和-$NR^{13}C(X^1)NR^{13}$-杂芳基P(=O)($C_1$-$C_6$烷基$)_2$(例如，-$(CH_2)_jNR^{39}CH_2(CH_2)_nP(=O)(C_1$-$C_6$烷基$)_2$)，其中j为

0-4的整数(或者1-4,或者1或2,或者1),n为0-6的整数(或者2-6,或者2-4,或者1或2),R^{39}为H或C_1-C_6烷基,且R^{36}选自H、-OH、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、-$(CH_2)_{n3}$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_{n3}$(5-10元杂环基)和-$(CH_2)_{n3}A^4R^{37}$,例如-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$或-$(CH_2)_{n3}SR^{37}$,其中n3为0-6的整数(或者0-4,或者0-2,或者1或0,或者0),且R^{37}为H或C_1-C_6烷基,例如C_1-C_6烷基,或者C_1-C_2烷基;

[0534] M为  ;

[0535] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-,例如-O-;

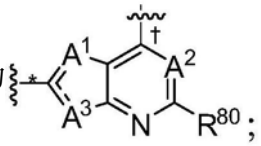
[0536] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,例如选自苯基、吡嗪、哒嗪、嘧啶和吡啶,每个任选被0-4个R^2基团取代,例如被0-4个卤素取代;且

[0537] G为 

[0538] 其中所述G的苯基任选被0-4个(或者0-2个,或者1个)独立选择的R^{20}取代,其中每个R^{20}选自,例如,卤素、三卤代甲基、烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基或任选取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中,R^{20}为卤素。在一些实施方案中,Ar为苯基,其任选被0-4个R^2基团取代,例如被0-4个卤素取代。

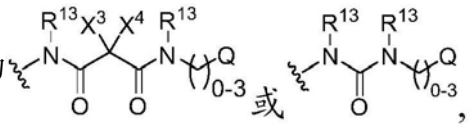
[0539] 在本发明的另一个实施方案中,

[0540] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基,每个任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代;

[0541] M为  ;

[0542] Z为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2-或-N(R^5)-;

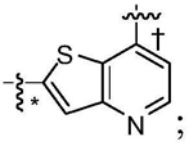
[0543] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基,每个任选被0-4个R^2基团取代;且

[0544] G为 

[0545] 其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

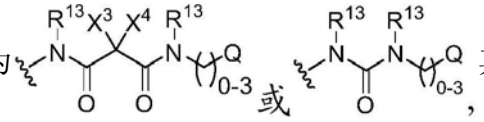
[0546] 在本发明的另一个实施方案中,

[0547] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代；

[0548] M为  ；

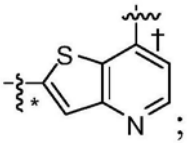
[0549] Z为-O-；

[0550] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

[0551] G为  其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

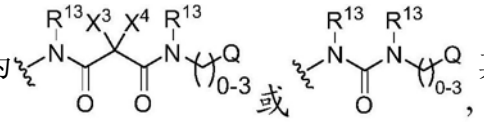
[0552] 在本发明的另一个实施方案中，

[0553] D为5-或6-元芳基或5-或6-元杂芳基，每个任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中R^{38}为C_1-C_6烷基或-$(CH_2)_j$$NR^{39}$$(CH_2)_n$$R^{36}$，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且-$(CH_2)_n$-基团任选被C_1-C_6烷基(例如Me)取代，R^{36}为-$(CH_2)_{n3}$$A^4$$R^{37}$，例如-$(CH_2)_{n3}$$OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H或-C(O)-C_1-C_3烷基(例如，-C(O)-CH_3)；

[0554] M为  ；

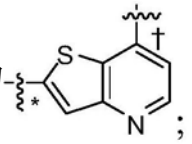
[0555] Z为-O-；

[0556] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

[0557] G为  其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

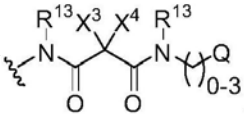
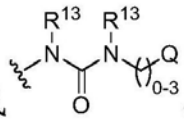
[0558] 在本发明的另一个实施方案中，

[0559] D为咪唑基、吡啶基或苯基，每个任选被1或2个独立选择的R^{38}基团取代，其中R^{38}为C_1-C_6烷基或-$(CH_2)_j$$NR^{39}$$(CH_2)_n$$R^{36}$，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且-$(CH_2)_n$-基团任选被C_1-C_6烷基，例如Me取代，R^{36}为-$(CH_2)_{n3}$$A^4$$R^{37}$，例如-$(CH_2)_{n3}$$OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H或-C(O)-C_1-C_3烷基(例如，-C(O)-CH_3)；

[0560] M为  ；

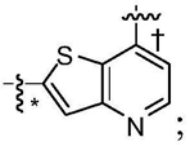
[0561] Z为-O-；

[0562] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

[0563] G为  或  ，其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

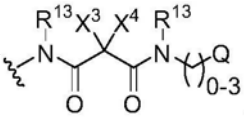
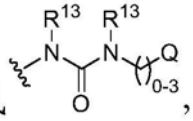
[0564] 在本发明的另一个实施方案中，

[0565] D为咪唑基，其被C_1-C_6烷基(例如Me)和-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H；

[0566] M为  ；

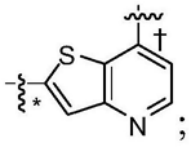
[0567] Z为-O-；

[0568] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

[0569] G为  或  ，其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

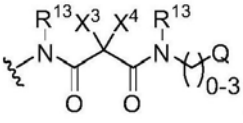
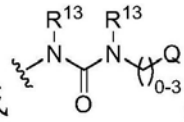
[0570] 在本发明的另一个实施方案中，

[0571] D为咪唑基，其在氮原子上被C_1-C_6烷基(例如Me)取代，且在碳原子上被-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H；

[0572] M为  ；

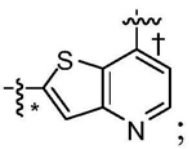
[0573] Z为-O-；

[0574] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

[0575] G为  或  ，其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

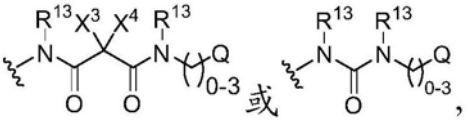
[0576] 在本发明的另一个实施方案中，

[0577] D为咪唑基，其被C_1-C_6烷基(例如Me)和-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H；

[0578] M为  ；

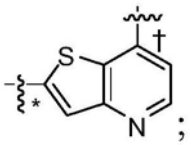
[0579] Z为-O-；

[0580] Ar为苯基，其被至少一个卤素，例如1个F取代；且

[0581] G为  ，其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

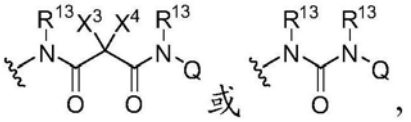
[0582] 在本发明的另一个实施方案中，

[0583] D为咪唑基，其被C_1-C_6烷基(例如Me)和$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且R^{36}为$-(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H；

[0584] M为  ；

[0585] Z为-O-；

[0586] Ar为苯基，其被至少一个卤素，例如，1个F取代；

[0587] G为  ，

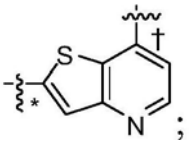
[0588] 其中

[0589] R^{13}为H；且

[0590] Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

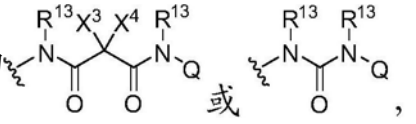
[0591] 在本发明的另一个实施方案中，

[0592] D为咪唑基，其被C_1-C_6烷基(例如Me)和$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且R^{36}为$-(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H；

[0593] M为  ；

[0594] Z为-O-；

[0595] Ar为苯基，其被至少一个卤素，例如1个F取代；

[0596] G为  ，

[0597] 其中

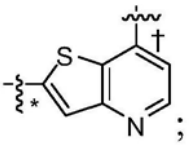
[0598] R^{13}为H；

[0599] X^3和X^4每个为H或与和它们相连的碳一起为环丙基；且

[0600] Q为环烷基、杂芳基或苯基，其任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

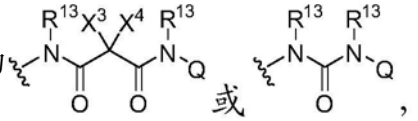
[0601] 在本发明的另一个实施方案中，

[0602] D为咪唑基，其被C_1-C_6烷基(例如Me)和-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基(例如Me)，且R^{39}为H；

[0603] M为  ；

[0604] Z为-O-；

[0605] Ar为苯基，其被至少一个卤素，例如1个F取代；

[0606] G为  ，

[0607] 其中

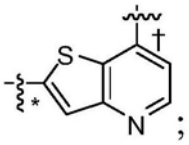
[0608] R^{13}为H；

[0609] X^3和X^4每个为H或与和它们相连的碳一起为环丙基；且

[0610] Q为环丙基、异噁唑或苯基，其任选被0-2个独立选择的R^{20}，例如卤素(例如F)、C_1-C_6烷基或-CF_3取代。

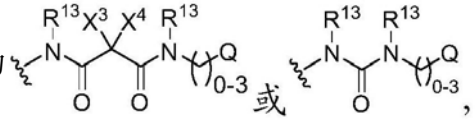
[0611] 在本发明的另一个实施方案中，

[0612] D为吡啶基，其被-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H；

[0613] M为  ；

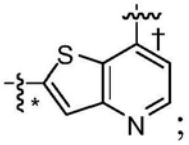
[0614] Z为-O-；

[0615] Ar为6-元芳基或6-元杂芳基，每个任选被0-4个R^2基团取代；且

[0616] G为  其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

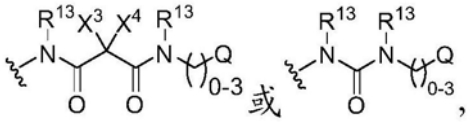
[0617] 在本发明的另一个实施方案中，

[0618] D为吡啶基，其被-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H；

[0619] M为  ；

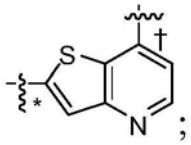
[0620] Z为-O-；

[0621] Ar为苯基，其被至少一个卤素，例如1个F取代；且

[0622] G为  ，其中Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

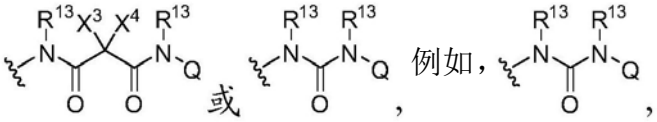
[0623] 在本发明的另一个实施方案中，

[0624] D为吡啶基，其被$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且R^{36}为$-(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H；

[0625] M为  ；

[0626] Z为-O-；

[0627] Ar为苯基，其被至少一个卤素，例如1个F取代；

[0628] G为  ，例如，，

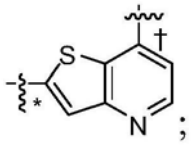
[0629] 其中

[0630] R^{13}为H；且

[0631] Q任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

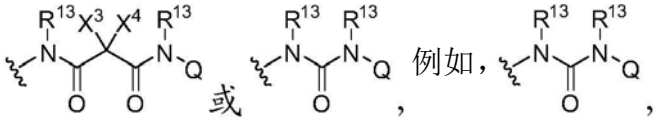
[0632] 在本发明的另一个实施方案中，

[0633] D为吡啶基，其被$-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且R^{36}为$-(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基，且R^{39}为H；

[0634] M为  ；

[0635] Z为-O-；

[0636] Ar为苯基，其被至少一个卤素，例如1个F取代；

[0637] G为  ，例如，，

[0638] 其中

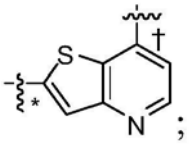
[0639] R^{13}为H；

[0640] X^3和X^4每个为H或与和它们相连的碳一起为环丙基；且

[0641] Q为环烷基、杂芳基或苯基，其任选被0-4个独立选择的R^{20}取代。

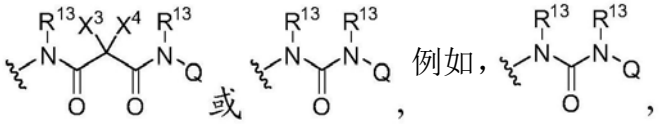
[0642] 在本发明的另一个实施方案中，

[0643] D为吡啶基，其被-$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数(或者1-4，或者1或2，或者1)，n为0-6的整数(或者2-6，或者2-4，或者1或2)，且R^{36}为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中每个n3为独立地选自0-6的整数(或者0-4，或者0-2，或者1或0，或者0)，其中R^{37}为任选取代的C_1-C_6烷基(优选Me)，且R^{39}为H；

[0644] M为  ；

[0645] Z为-O-；

[0646] Ar为苯基，其被至少一个卤素，例如1个F取代；

[0647] G为 

[0648] 其中

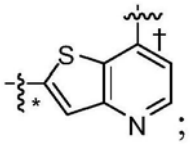
[0649] R^{13}为H或C_1-C_6烷基；

[0650] X^3和X^4每个为H或与和它们相连的碳一起为环丙基；且

[0651] Q为环丙基、环戊基、环己基、吡啶或苯基，其任选被0-2个独立选择的R^{20}，例如卤素(例如F)、C_1-C_6烷基、-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-C(O)NH_2、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-CF_3取代。

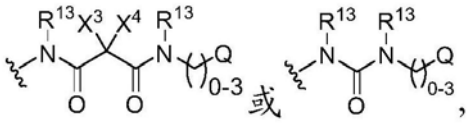
[0652] 在本发明的另一个实施方案中，

[0653] D为四氢吡啶，其被-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数，n为0-6的整数，且$R^{36}$为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中n3为0-6的整数，其中$R^{37}$为任选取代的$C_1$-$C_6$烷基，且$R^{39}$为H；

[0654] M为  ；

[0655] Z为-O-；

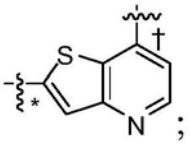
[0656] Ar为苯基，其被至少一个卤素取代；且

[0657] G为 

[0658] Q为环烷基、杂芳基或苯基(例如环丙基、苯基或异噁唑)，其任选被0-4个独立选择的R^{20}(例如卤素、-CF_3或-C_1-C_6烷基)取代。

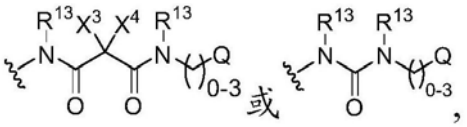
[0659] 在本发明的另一个实施方案中，

[0660] D为四氢吡啶，其在氮上被-C(O)$(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$取代，其中j为0-4的整数，n为0-6的整数，且$R^{36}$为-$(CH_2)_{n3}OR^{37}$，其中n3为0-6的整数，其中$R^{37}$为任选取代的$C_1$-$C_6$烷基，且$R^{39}$为H；

[0661] M为  ；

[0662] Z为-O-；

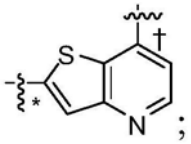
[0663] Ar为苯基，其被至少一个卤素取代；且

[0664] G为  或；

[0665] Q为环烷基、杂芳基或苯基(例如环丙基、苯基或异噁唑)，其任选被0-4个独立选择的R^{20}(例如卤素、-CF_3或-C_1-C_6烷基)取代。

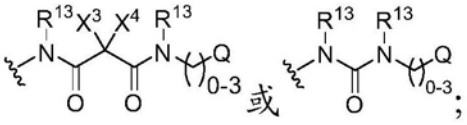
[0666] 在本发明的另一个实施方案中，

[0667] D为苯基，其被-$(CH_2)_j$$NR^{39}$$(CH_2)_n$$R^{36}$取代，其中j为0-4的整数，n为0-6的整数，且-$(CH_2)_n$-基团任选被C_1-C_6烷基取代，R^{36}为-$(CH_2)_{n3}$$OR^{37}$，其中n3为0-6的整数，$R^{37}$为任选取代的$C_1$-$C_6$烷基，且$R^{39}$为H或-C(O)-$C_1$-$C_3$烷基；

[0668] M为  ；

[0669] Z为-O-；

[0670] Ar为苯基，其被至少一个卤素取代；且

[0671] G为  或；其中

[0672] Q为苯基或异噁唑，其任选被0-4个独立选择的卤素或C_1-C_6烷基取代；

[0673] R^{13}为H；且

[0674] X^3和X^4每个为H或与和它们相连的碳一起为环丙基。

[0675] 上式的一些化合物总体上可根据下述反应方程式制备。上式化合物的互变异构体和溶剂合物(如，水合物)也在本发明的范围内。溶剂化的方法是本领域中公知的。因此，本发明的化合物可以为游离的、水合物或盐形式，且可以通过下述反应方程式示例的方法得到。

[0676] 下述实施例和制备描述了制备和使用本发明的方式和方法，且是说明性的而不用于限制。应该理解可以由其它实施方案，其也落入所附权利要求限定的本发明的精神和范围内。

[0677] 本发明化合物的实例包括在下面实施例中描述的那些。化合物使用Chemdraw Ultra 10.0版或8.0.3版命名，该软件购自Cambridgesoft.com,100Cambridge Park Drive,Cambridge,MA 02140或从其演变而来。

[0678] 本文中的数据证明了本发明激酶抑制剂的抑制效果。这些数据使人们能够合理地认为本发明化合物不仅用于抑制激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性或其其它实施方案，如VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导，而且用作治疗增生性疾病(包括癌症和肿瘤生长)的治疗剂。

[0679] 合成反应方程式和实验方法

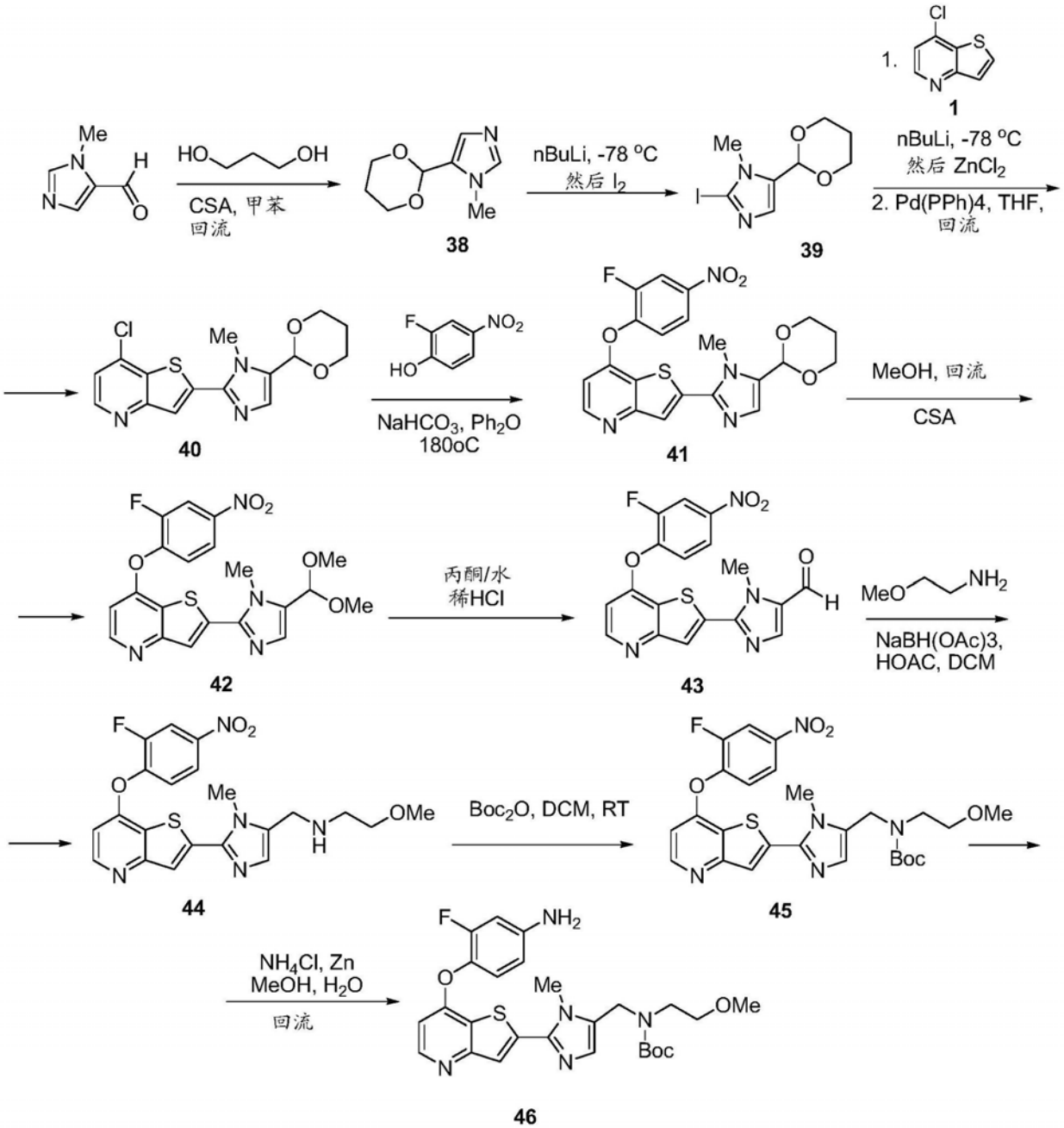
[0680] 本发明化合物根据反应反应方程式或下述实施例使用本领域普通技术人员已知

的方法制备。这些反应方程式用于示例用于制备本发明化合物的一些方法。本领域技术人员将识别可以使用其它一般合成方法。本发明化合物可以从市售的起始成分制备。根据本领域技术人员已知方法，任何种类的取代可以用于起始成分以得到本发明的化合物。

具体实施例

[0681] 反应方程式1

[0682]



[0683] (2-(7-(4-氨基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(46)

[0684] 步骤1. 5-(1,3-二噁烷-2-基)-1-甲基-1H-咪唑(38)[Shafiee A.,Rastkary N.,Jorjani M.,Shafaghi B.,Arch.Pharm.Pharm.Med.Chem.2002,2,69-76]

[0685] 向1-甲基-1H-咪唑-5-甲醛(2.9g,26.3mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中加入丙烷-1,3-二醇(4.01g,52.7mmol)和CSA(0.306g,1.317mmol),且反应混合物加热至回流,同时共沸移除生成的水,保持24小时。将反应混合物冷却至室温,用DCM稀释,并用$NaHCO_3$溶液洗涤。然后用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过柱层析纯化(80%EtOAc/己烷至EtOAc),得到38(2.53g,57%产率),为黄色油状物,其静置固化得到黄色固体。MS(m/z):169.2(M+H)。

[0686] 步骤2. 5-(1,3-二噁烷-2-基)-2-碘-1-甲基-1H-咪唑(39)

[0687] 于-78℃,向38(295g,1.754mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中加入n-BuLi(0.772mL,1.929mmol,2.5M己烷溶液),并将反应混合物搅拌20分钟。于-78℃缓慢滴加碘(445mg,1.754mmol)/THF(2mL),同时保持温度,并将反应混合物在搅拌30分钟,并通过添加水终止,然后用EtOAc萃取。有机相用硫代硫酸钠溶液洗涤,分离,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过柱层析纯化(20%EtOAc/己烷),得到39(305mg,59%产率),为白色固体。MS(m/z):294.1(M+H)。

[0688] 步骤3. 2-(5-(1,3-二噁烷-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(40)

[0689] 于-78℃,向7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(1)[Klemm,L.H.;Louris,J.N.;Boisvert,W.;Higgins,C.;Muchiri,D.R.;J.Heterocyclic Chem.,22,1985,1249-1252](11.7g,,69.0mmol)在THF(300mL)中的溶液中加入n-BuLi溶液(30.46mL,76mmol,2.5M己烷溶液),并将反应混合物搅拌10分钟。加入$ZnCl_2$溶液(76.15mL,76mmol,1.0M的Et_2O溶液),并将混合物于室温搅拌10分钟。将$Pd(PPh_3)_4$(2.287mg,0.104mmol)加入到39(5.82g,19.79mmol)在THF(20mL)中的溶液中,并将反应混合物在N_2气氛下加热至回流,保持4小时。然后将反应冷却至室温,并用氢氧化铵和EtOAc稀释。合并有机相,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。所得物质用Et_2O研磨,得到标题化合物40(5.79g,87%产率),为白色固体。MS(m/z):336.1(M+H)。

[0690] 步骤4. 2-(5-(1,3-二噁烷-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶(41)

[0691] 将40(5.9g,17.57mmol),2-氟-4-硝基苯酚(5.52g,35.1mmol)和$NaHCO_3$(1.346g,16.02mmol)在Ph_2O(7mL)中的混合物加热至180℃,保持4小时。反应混合物冷却至室温,并用DCM稀释,过滤并浓缩。通过柱层析纯化残余物(洗脱液EtOAc),得到41(2.5g,31%产率),为黄色固体。MS(m/z):457.1(M+H)。

[0692] 步骤5. 2-(5-(二甲氧基甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶(42)

[0693] 向41(2.5g,5.48mmol)在MeOH(200mL)中的溶液加入CSA(127mg,0.548mmol),并将反应混合物加热至回流保持5小时。然后将其冷却至室温,并加入固体$NaHCO_3$。将混合物过滤,且将滤液浓缩至干。将残余固体溶于DCM中,用水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。所得固体用Et_2O研磨,得到42(1.8g,74%产率),其没有进一步纯化就使用。MS(m/z):445.1(M+H)。

[0694] 步骤6. 2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲醛(43)

[0695] 向42(1.8g,4.05mmol)在丙酮(100mL)和水(100mL)中的溶液中加入稀HCl(20mL,2M,40.0mmol),并将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将其浓缩至干。将残余固体溶解于

DCM中，用水洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。所得固体用Et_2O研磨，得到43(1.3g,81％产率)，其没有进一步纯化就使用。MS(m/z)：399.2(M+H)。

[0696] 步骤7.N-((2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲氧基乙胺(44)

[0697] 于室温，向43(1.3g,3.26mmol)在无水DCM(50mL)中的悬浮液中加入2-甲氧基乙胺(1.226g,16.32mmol)，乙酸(0.98g,16.32mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(3.46g,16.32mmol)，并将反应混合物在室温搅拌24小时。然后用另一些DCM稀释，并用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩至干，得到44(1.5g,100％产率)，为黄色油状物，其在下一步骤中以粗品使用，而没有进一步纯化。MS(m/z)：458.2(M+H)。

[0698] 步骤8.(2-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(45)

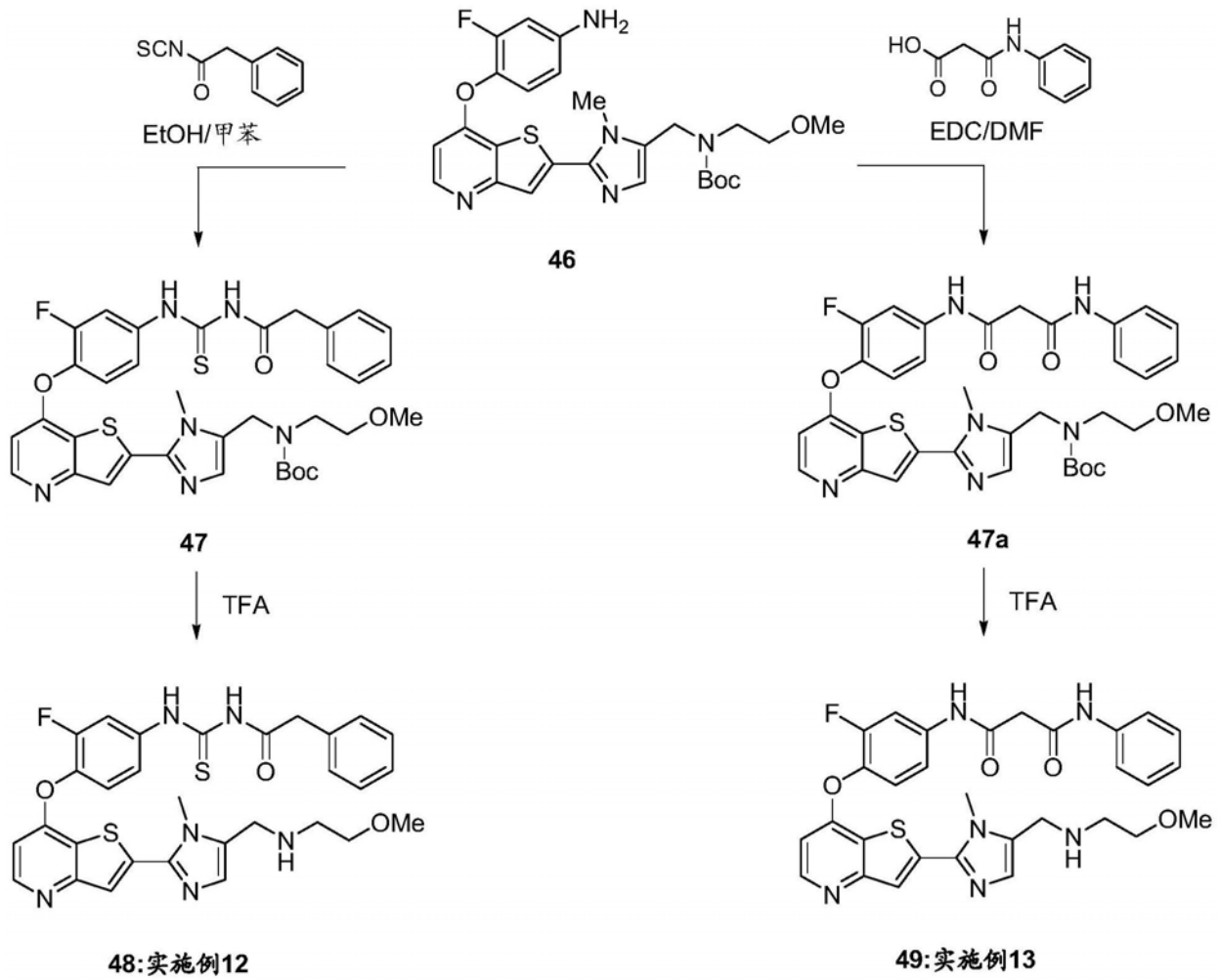
[0699] 于室温下，向44(1.5g,3.28mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入Boc_2O(1.073mg,4.92mmol)，并将反应混合物在室温搅拌过夜。混合物浓缩至干，且残余物通过柱层析纯化(洗脱液EtOAc)，得到45(1.3g,71％产率)，为黄色固体。MS(m/z)：558.2(M+H)。

[0700] 步骤9.(2-(7-(4-氨基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(46)

[0701] 向45(1.1g,0.717mmol)在MeOH(30mL)和水(10mL)中的溶液中加入氯化铵(211mg,3.95mmol)和锌(1.61g,17.76mmol)，并将反应混合物加热至回流，保持24小时。将反应混合物冷却至室温，然后浓缩至干。残余物分配于DCM和水之间，并合并有机相，用Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，得到标题化合物46(1.04g,100％产率)，其在下一步骤中以粗品使用，而没有进一步纯化。MS(m/z)：528.1(M+H)。

[0702] 反应方程式2

[0703]



[0704] 实施例12

[0705] N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺(48)

[0706] 步骤10.(2-(7-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(47)

[0707] 于室温,向46(375mg,0.711mmol)在EtOH(5mL)和甲苯(5mL)中的混合物中的溶液中加入苯基乙酰基异硫氰酸酯(phenylacetyl isothiocyanate)(189mg,1.066mmol),并将反应混合物在室温搅拌3小时。混合物浓缩至干,然后通过柱层析纯化(洗脱液,80%EtOAc/己烷至EtOAc的梯度),得到47(400mg,80%),为红色固体。MS(m/z):705.2(M+H)。

[0708] 步骤11.N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基(carbamothioyl))-2-苯基乙酰胺(48)

[0709] 向47(400mg,0.568mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中加入TFA(0.874mL,11.35mmol),并将反应混合物在室温搅拌过夜。混合物浓缩至干,且残余物通过Gilson反相HPLC纯化(Aquasil C_{18},洗脱液,35%MeOH/水至95%MeOH/水,含0.05%甲酸的线性梯度,60分钟运行),得到48,为白色固体(305mg,65%产率),为三氟乙酸盐。MS(m/z):605.3(M+H)。

[0710] 实施例13

[0711] N^1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-苯基丙二酰胺(49)

[0712] 步骤1.(2-(7-(2-氟-4-(3-氧代-3-(苯基氨基)丙酰胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(47a)

[0713] 于室温,向46(333mg,0.631mmol)在DMF(8mL)中的溶液中加入3-氧代-3-(苯基氨基)丙酸(226mg,2eq,1.262mmol)和EDC(242mg,2eq,1.262mmol),并将反应混合物在室温搅拌24小时。然后浓缩至干,然后通过柱层析纯化(洗脱液,80%EtOAc/己烷至EtOAc的梯度),得到47a(357mg,82%产率),为白色固体。MS(m/z):689.4(M+H)。

[0714] 步骤2.N^1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-苯基丙二酰胺(49)

[0715] 向47(357mg,0.518mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中加入TFA(0.799mL,20eq,10.36mmol),并将反应混合物在室温搅拌5小时。混合物浓缩至干,且残余物通过Gilson反相HPLC纯化(Aquasil C_{18},洗脱液,35%MeOH/水至95%MeOH/水,含0.05%甲酸的线性梯度,60分钟运行),得到49,为黄色固体(270mg,88%产率),为三氟乙酸盐。化合物49的表征列于表1中。

[0716] 实施例14

[0717] N^1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-甲基-N^3-苯基丙二酰胺(50)

[0718] 标题化合物50类似于化合物49,从化合物46起始获得(反应方程式2),但使用3-(甲基(苯基)氨基)-3-氧代丙酸[US 2007/0004675A-1]代替3-氧代-3-(苯基氨基)丙酸。50的表征列于表1中。

[0719] 实施例15

[0720] N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺(51)

[0721] 标题化合物51类似于化合物49,从化合物46起始获得(反应方程式2),但使用1-(苯基氨基甲酰基)环丙烷羧酸[US 2007/0004675A-1]代替3-氧代-3-(苯基氨基)丙酸。51的表征列于表1中。

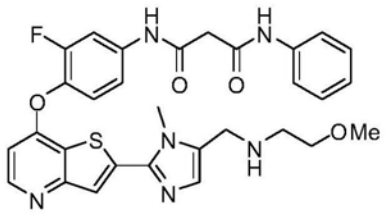
[0722] 实施例16

[0723] N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-氧代-3-苯基咪唑烷-1-甲酰胺(52)

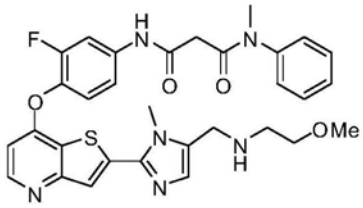
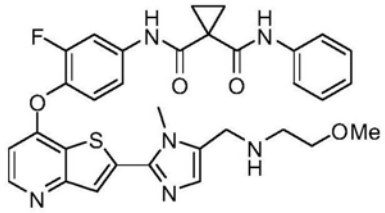
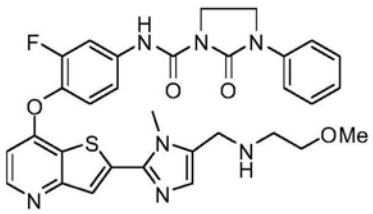
[0724] 标题化合物52类似于化合物49,从化合物46起始获得(反应方程式2),但使用2-氧代-3-苯基咪唑烷-1-甲酰氯[US 2007/0004675A-1]在Hunig's碱/DCM的存在下代替3-氧代-3-(苯基氨基)丙酸。52的表征列于表1中。

[0725] 表1

[0726]

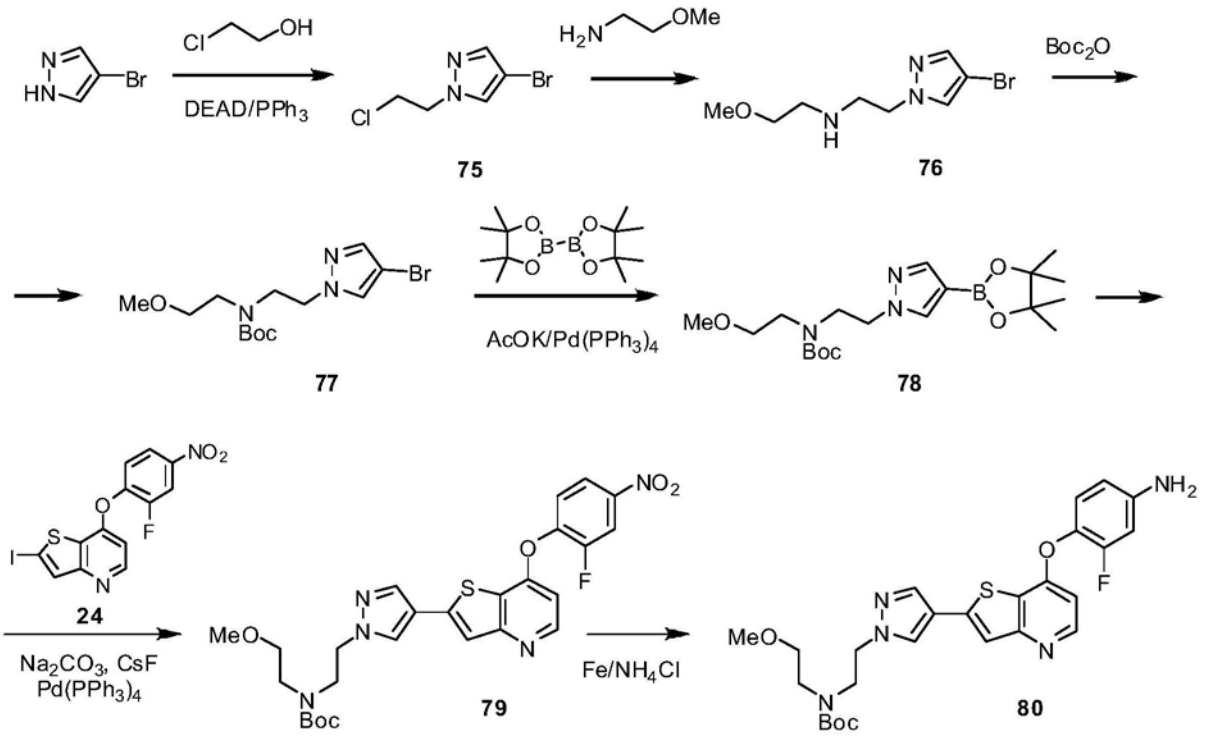
化合物#	实施例#	结构	表征
49	13		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.60 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.56 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.21 (m, 2H)。LCMS: 589.3 (M+H)。(单甲酸盐) MS (m/z): 589.3 (M+H).

[0727]

50	14		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.29 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.46 (m, 10H), 3.91 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), (单甲酸盐)。MS (m/z): 603.3 (M+H).
51	15		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.46 (s, 1H),10.01 (s, 1H), 9.5 (s, 2H), 8.70 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 1.47 (s, 4H) (三-三氟乙酸盐)。MS (m/z): 615.3 (M+H).
52	16		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.51 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.47 (m, 5H), 7.16 (t, J = 7.04, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.68 (m, 3H)。(三-三氟乙酸盐)。MS (m/z): 616.3 (M+H).

[0728] 反应方程式3

[0729]



[0730] 2-(4-(7-(4-氨基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(80)

[0731] 步骤1. 4-溴-1-(2-氯乙基)-1H-吡唑(75)

[0732] 于0℃,向4-溴-1H-吡唑(5g,34.02mmol),2-氯乙醇(2.7mL,40.82mmol)和PPh_3(10.71g,40.82mmol)在THF(68mL)中的溶液中加入DEAD(6.4mL,40.8mmol)。将混合物温热至室温,并搅拌过夜。然后在减压下浓缩,残余物用乙醚处理,且过滤所得悬浮液。收集滤液并在减压下浓缩,得到标题化合物75,其没有进一步纯化就用于下一步骤中。MS(m/z):209.0(M+H)。

[0733] 步骤2. 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙胺(76)

[0734] 将2-甲氧基乙胺(8.9mL,102.06mmol)和氯化物75(7.13g,34.02mmol)在DMSO(20mL)中的溶液于60℃加热5小时。然后将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用碳酸氢钠水溶液,水和盐水洗涤。有机相进一步用1N HCl萃取,且收集酸萃取液,并用2N NaOH碱化(pH~11)。碱性水溶液用DCM萃取,DCM萃取液用无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,得到标题化合物76(8.44g,99%),为褐色泡沫。MS(m/z):248.04(M+H)。

[0735] 步骤3. 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(77)

[0736] 将76(8.44g,34.02mmol)和Boc_2O(8.91g,40.82mmol)在THF(68mL)中的溶液于室温搅拌过夜。将反应混合物转移至快速色谱柱上,并用EtOAc/己烷1:3洗脱,得到标题化合物77(4.2g,35%),为透明浆液。MS(m/z):349.08(M+1)。

[0737] 步骤4. 2-甲氧基乙基(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(78)

[0738] 将77(369.3mg,1.06mmol),联硼酸频那醇酯(323.2mg,1.27mmol),$Pd(PPh_3)_4$(61.3mg,0.05mmol)和AcOK(312.3mg,3.18mmol)在THF(2.1mL)中的混合物在氮气下加热至

回流过夜。然后用DCM稀释，用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，并在减压下浓缩得到粗制78(～1.06mmol，100％产率)，其没有进一步纯化就用于下一步骤。MS(m/z)：396.2(M+H)。

[0739] 步骤5：2-(4-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(79)

[0740] 在氮气下，78(369.3mg，0.93mmol)，7-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(24)[US 2006/0287343A1](466.6mg，1.12mmol)，$Pd(PPh_3)_4$(54mg，0.05mmol)和Na_2CO_3(305mg，2.8mmol)在DME(1.9mL)中的混合物加热至回流过夜。然后用DCM稀释，用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，洗脱液EOAc/Hex 1:1，EtOAc，5％MeOH/DCM，得到标题化合物79(203mg，39％)，为褐色透明浆液。MS(m/z)：558.2(100％)(M+H)。

[0741] 步骤6. 2-(4-(7-(4-氨基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(80)

[0742] 从硝基化合物79起始，根据合成化合物126下所述的方法(反应方程式6，步骤4，实施例49)，得到标题化合物80，100％产率。MS(m/z)：528.3(100％)(M+H)。

[0743] 实施例24

[0744] N-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺(81)

[0745] 标题化合物81类似于化合物48(实施例12)获得，但从胺80(反应方程式3)起始。81的表征列于表2中。

[0746] 实施例25

[0747] N-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(82)

[0748] 标题化合物82类似于化合物51(实施例15)获得，但从胺80(反应方程式3)起始，且使用1-(4-氟苯基氨基甲酰基)环丙烷-羧酸代替1-(苯基氨基甲酰基)环丙烷羧酸。82的表征列于表2中

[0749] 实施例26

[0750] N-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺(83)

[0751] 标题化合物83类似于化合物51(实施例15)获得，但从胺80(反应方程式3)起始，且使用1-(苯基氨基甲酰基)环丙烷羧酸。83的表征列于表2中。

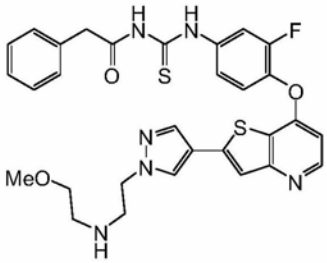
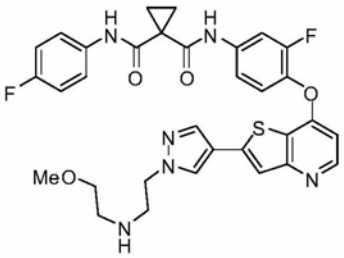
[0752] 实施例27

[0753] N^1-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-甲基-N^3-苯基丙二酰胺(84)

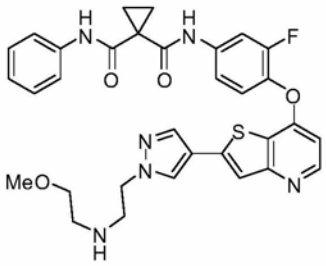
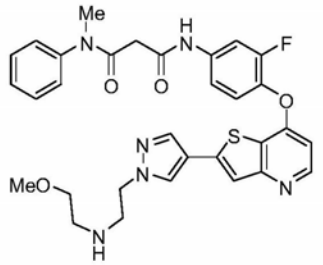
[0754] 标题化合物84类似于化合物50(实施例14)获得，但从胺80(反应方程式3)起始，并使用3-(甲基(苯基)氨基)-3-氧代丙酸。84的表征列于表2中。

[0755] 表2

[0756]

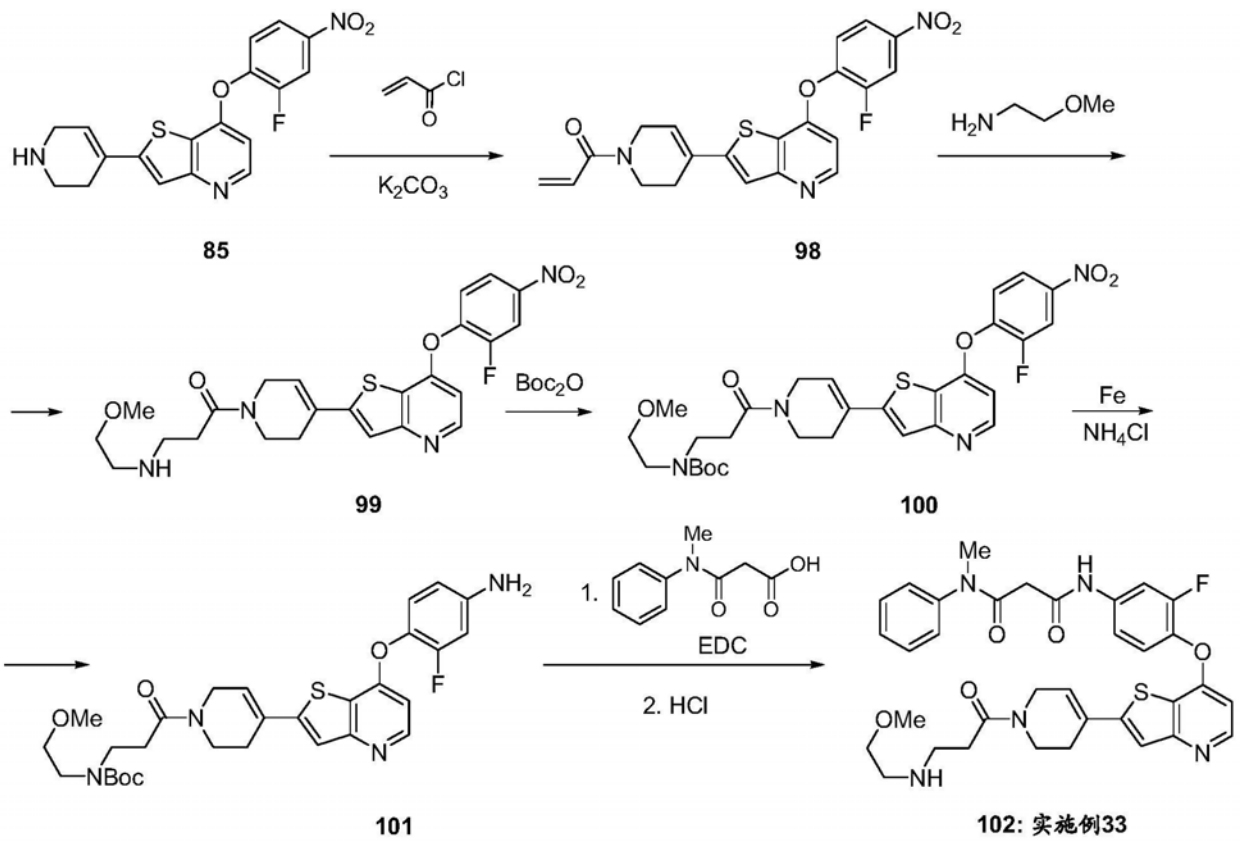
化合物 No.	实施例 No.	结构	表征
81	24		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) 12.5 (br, 1H), 11.85 (br, 1H), 8.48 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.11(dd, J=0.6Hz, 1H), 8.07(d, J=12.13Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.74-7.50 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 5H), 6.62 (dd, J=5.5Hz, J=0.8Hz, 1H), 4.45(t, J=6.26Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.36-3.33 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.04 (t, J=5.1Hz, 2H) (推测为二盐酸盐)。MS (m/z): 605.2 (M+1)。
82	25		^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ (ppm): 10.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 6.3, 6.0 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 4H) (推测为二-三氟乙酸盐)。MS (m/z): 633.2 (M+1)。

[0757]

83	26		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 10.06 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.87 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 5.5, 5.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 5.3, 4.9 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 5.3, 4.9 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 5.3, 4.7 Hz, 2H), 1.65-1.62 (m, 4H) 二三氟乙酸盐. MS (m/z): 615.2 (M+1)。
84	27		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.37 (s, 1H), 8.79 (br, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.4Hz, 1H), 7.82 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50-7.33 (m, 7H), 6.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 6.3, 6.1 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 5.3, 4.9 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.18 (m, 2H) (推测为二盐酸盐)。MS (m/z): 603.3 (M+1)。

[0758] 反应方程式4

[0759]



[0760] 实施例33

[0761] N^1-(3-氟-4-(2-(1-(3-(2-甲氧基乙基氨基)丙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-甲基-N^3-苯基丙二酰胺(102)

[0762] 步骤1. 1-(4-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(98)

[0763] 将丙烯酰氯(131.3mL,1.62mmol)加入到7-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶(85)[US 2007/0004675 A1](150mg,0.40mmol)和K_2CO_3(223.4 1.62mmol)的悬浮液中,并将混合物于室温搅拌过夜。然后过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物98(172mg,100%产率),其没有进一步纯化就用于下一步骤中。MS(m/z):426.1(M+1)。

[0764] 步骤2. 1-(4-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-3-(2-甲氧基乙基氨基)丙烷-1-酮(99)

[0765] 将化合物98(171.0mg,0.4mmol)和2-甲氧基乙胺(0.14mL,1.62mmol)在THF(98.1mL)中的溶液于室温搅拌过夜。然后用DCM稀释,用碳酸氢钠水溶液和水洗涤。有机相用1N HCl萃取,酸性水相通过加入1N NaOH碱化(pH～11),并用DCM萃取。DCM萃取液用无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,得到标题化合物99(89.0mg,45%产率),为膏状泡沫。MS(m/z):501.2(M+1)。

[0766] 步骤3:3-(4-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-3-氧代丙基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(100)

[0767] 向化合物99(89mg,0.178mmol)在THF(1.778mL)中的溶液中加入焦碳酸二叔丁酯

(46.6mg,0.213mmol)。反应混合物在室温搅拌过夜,倒入硅胶柱上,并用5%MeOH/CH_2Cl_2洗脱,得到标题化合物100(106mg,99%产率),为红色透明浆液。MS(m/z):601.3(M+1)。

[0768] 步骤4:3-(4-(7-(4-氨基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-3-氧代丙基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(101)

[0769] 从硝基化合物100起始,标题化合物101通过与对于下述合成化合物126(反应方程式6,步骤4)所述相同的方法获得。MS(m/z):571.3(M+1)。

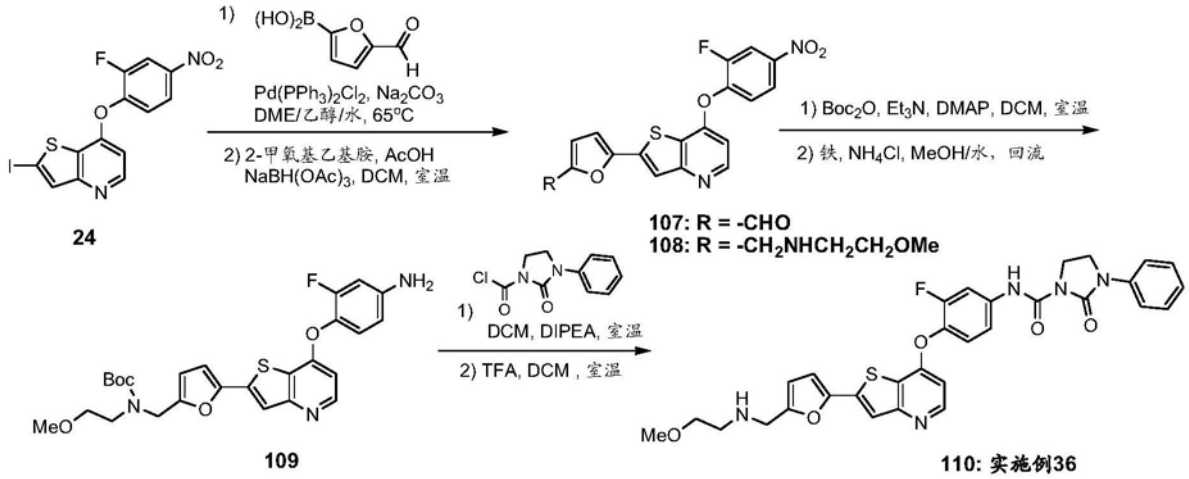
[0770] 步骤5和6.N^1-(3-氟-4-(2-(1-(3-(2-甲氧基乙基氨基)丙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-甲基-N^3-苯基丙二酰胺(102)

[0771] 标题化合物102类似于化合物84(实施例27,表2)获得。

[0772] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ(ppm):8.72(dd,J=6.6,1.6Hz,,1H),7.87(dd,J=12.5,1.6Hz,1H),7.68(s,1H),7.52-7.36(m,7H),7.12(dd,J=6.8,1.6Hz,1H),6.77-6.73(m,1H),4.95-4.34(m,2H),3.91(t,J=5.7Hz,0.9H),3.82(t,J=5.7Hz,1.1H),3.69-3.66(m,2H),3.43(s,3H),3.38-3.35(m,2H),3.34(s,2H),3.33(s,3H),3.28(m,2H),2.98(t,J=6.0Hz,1.1H),2.91(t,J=6.0Hz,0.9H),2.84(m,1.1H),2.74(m,0.9H)(推断为二盐酸盐)。MS(m/z):646.3(M+1)。

[0773] 反应方程式5

[0774]



[0775] 实施例36

[0776] N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-氧代-3-苯基咪唑烷-1-甲酰胺(110)

[0777] 步骤1. 5-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)呋喃-2-甲醛(107)

[0778] 将7-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(24)[US 2006/0287343 A1](5.00g,12.01mmol,反应方程式4)],5-甲酰基-2-呋喃硼酸(2.19g,15.19mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(422mg,0.6mmol),Na_2CO_3(8.53g,80.50mmol)在DME/乙醇/水(60mL/40mL/40mL)混合物中的搅拌的悬浮液用氮气脱气15分钟,并于65℃氮气下加热5小时小时。反应混合物冷却至室温,并过滤。滤饼连续用水和AcOEt洗涤。合并滤液和洗涤液,用AcOEt萃取。萃取液连续用水,饱和氯化铵溶液,水和盐水洗涤,并浓缩。残余物与滤饼合并,吸收到硅胶上,并进行快速硅胶柱层析(洗脱液AcOEt/DCM:10/90至20/90,然后MeOH/DCM:5/95),然后用AcOEt研磨,

得到醛107(3.886g,84%产率),为淡土色固体。MS(m/z):385.0(M+H)。

[0779] 步骤2.N-((5-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)呋喃-2-基)甲基)-2-甲氧基乙胺(108)

[0780] 将107(2.00g,5.20mmol),2-甲氧基乙基胺(1.954g,26.02mmol),$NaBH(OAc)_3$(5.52g,26.02mmol)和乙酸(1.49ml,26.02mmol)在无水二氯甲烷中的悬浮液于室温氮气下搅拌5天。然后反应混合物小心用饱和$NaHCO_3$溶液(pH 8-9)终止,并用DCM萃取。萃取液经无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩得到标题化合物108,为橙黄色粘稠油状物。该物质没有进一步纯化就用于下一步骤。MS(m/z):444.2(M+H)。

[0781] 步骤3和4.(5-(7-(4-氨基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)呋喃-2-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(109)

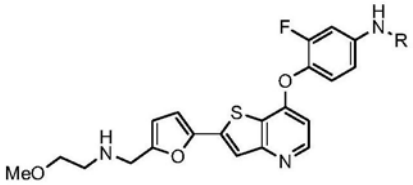
[0782] 标题化合物109以2步从108根据与化合物45(反应方程式1)和化合物126(反应方程式6)相似的方法得到,为黄色粘稠泡沫。MS(m/z):514.3(M+H)。

[0783] 步骤5和6.N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-氧代-3-苯基咪唑烷-1-甲酰胺(110)

[0784] 标题化合物110以2步根据与合成化合物52(实施例16,表1)所用相似的方法得到,为灰白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):10.59(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),7.86(dd,J=12.9,2.3Hz,1H),7.77(s,1H),7.67-7.61(m,2H),7.50(t,J=8.7Hz,1H),7.48-7.40(m,3H),7.18(tt,J=7.4,1.1Hz,1H),7.09(d,J=3.1Hz,1H),6.64(dd,J=5.5,1.0Hz,1H),6.47(d,J=3.5Hz,1H),4.02-3.91(m,4H),3.78(s,2H),3.40(t,J=5.7Hz,2H),3.24(s,3H),2.71(t,J=5.7Hz,2H),2.26-2.06(m,1H)。MS(m/z):602.3(M+H)。

[0785] 化合物111-113(实施例37-39)以2步从胺109以与化合物48(反应方程式2,实施例12,)个51(表2)相似的方法制备。化合物111-113(实施例37-39)的表征列于表3中。

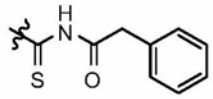
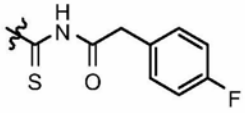
[0786]



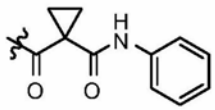
111-113: 实施例37-39

[0787] 表3

[0788]

化合物	实施例	R	名称	表征
111	37		*N*-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.55-12.30 (m, 1H), 12.05-11.60 (m, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 12.3, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 5H), 7.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1个NH没有检测到。MS (m/z): 591.2 (M+H).
112	38		*N*-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.56-12.38 (m, 1H), 11.94-11.74 (m, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 12.3, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.09 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1个NH没有检测到。MS (m/z): 609.2 (M+H).

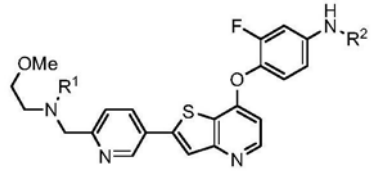
[0789]

化合物	实施例	R	名称	表征
113	39		*N*-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.38 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.52-1.44 (m, 4H)。MS (m/z): 601.3 (M+H).

[0790] 化合物114-115(实施例40-41)从5-溴甲基吡啶醛(Wang X.,Rabbat P.,O'Shea

P.,Tillyer R.,Grabovski E.J.J.,Reider P.S.,Tetrahedron Lett.2000,41,4335)和7-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(24)[US 2006/0287343 A1]起始,根据与反应方程式5中所示相似的方法制备。化合物114-115(实施例40-41)的表征列于表4中。

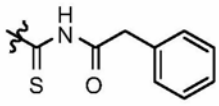
[0791]



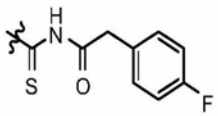
114-115: 实施例40-41

[0792] 表4

[0793]

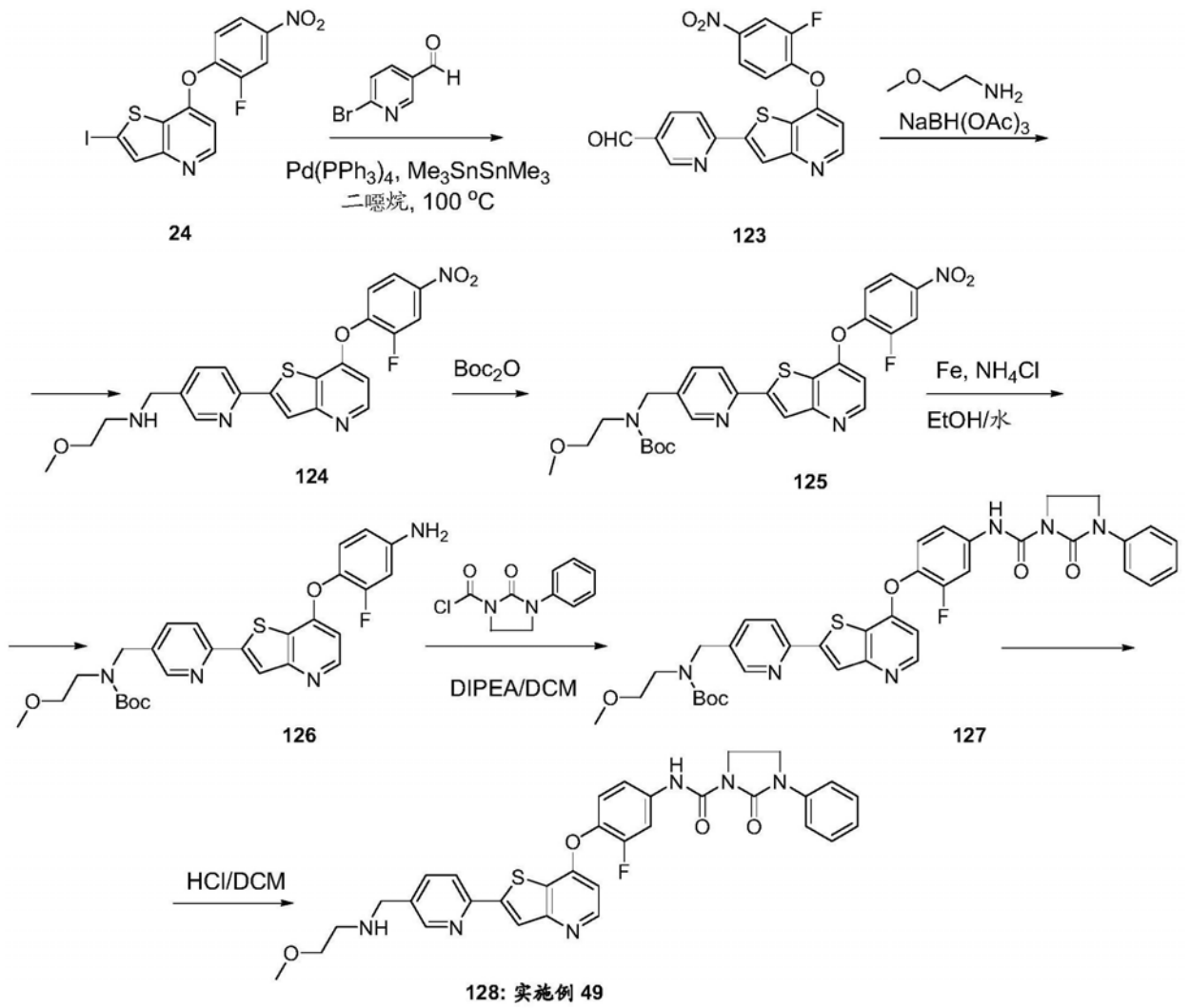
化合物	实施例	R^1	R^2	名称	表征
114	40	H		*N*-(3-氟-4-(2-(6-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-3-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12.50 (bs, 1H), 11.84 (bs, 1H), 9.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.68 (bd, J = 5.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.91 (m, 2H)。MS (m/z): 602.3 (M+H).

[0794]

化合物	实施例	R^1	R^2	名称	表征
115	41	H		*N*-(3-氟-4-(2-(6-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-3-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12.47 (bs, 1H), 11.83 (bs, 1H), 9.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.35-7.39(m, 2H), 7.15- 7.20 (m, 2H), 6.69 (bd, J = 5.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.03 (m, 2H)。MS (m/z): 620.3 (M+H).

[0795] 反应方程式6

[0796]



[0797] 实施例49

[0798] N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-氧代-3-苯基咪唑烷-1-甲酰胺(128)

[0799] 步骤1. 6-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-甲醛(nicotinaldehyde)(123)

[0800] 向7-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶(24)[US 2006/0287343A1](6g,14.42mmol)在二噁烷(40mL)中的溶液中加入6-溴吡啶-3-甲醛(3.22g,17.30mmol),四(三苯基膦)合钯(0.500g,0.433mmol)和六甲基二锡烷(3.29mL,15.86mmol)。混合物于100℃加热20小时。然后浓缩,并在硅胶上吸附,转移到硅胶柱上,并用DCM/MeOH(100/0,99/1,98/2,97/3)洗脱,得到标题化合物123(2.864g,50%产率)。MS(m/z):396.1(M+H)。

[0801] 步骤2:N-((6-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙胺(124)

[0802] 将123(700mg,1.77mmol)和2-甲氧基乙胺(185μL,160mg,2.12mmol)在DCM(7mL)中的混合物于室温搅拌10分钟。然后用$NaBH(OAc)_3$(526mg,2.48mmol)处理,并在室温搅拌过夜。反应混合物用DCM(20mL)稀释,并用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)洗涤。合并有机相,用无水

Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，使用4-8％MeOH/DCM的梯度，得到124(675mg,65％产率)。MS(m/z)：455.2(M+H)。

[0803] 步骤3：(6-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(125)

[0804] 将124(470mg,1.03mmol)和Boc酸酐(338mg,1.55mmol)在THF(10mL)中的溶液在室温搅拌过夜。然后浓缩反应混合物，且残余物通过快速色谱法纯化，使用EtOAc作为洗脱液，得到125(443mg,77％产率。MS(m/z)：555.2(M+H)。

[0805] 步骤4：(6-(7-(4-氨基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(126)

[0806] 将125(443mg,0.80mmol)和NH_4Cl(37mg,0.68mmol)在2:1EtOH/水混合物(10.5mL)中的溶液用铁粉(380mg,6.79mmol)处理，并在回流搅拌1小时。然后反应混合物经硅藻土垫过滤并浓缩，得到标题化合物126，其没有进一步纯化就使用(440mg,100％产率)。MS(m/z)：525.2(M+H)。

[0807] 步骤5.(6-(7-(2-氟-4-(2-氧代-3-苯基咪唑烷-1-羧酰胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(127)

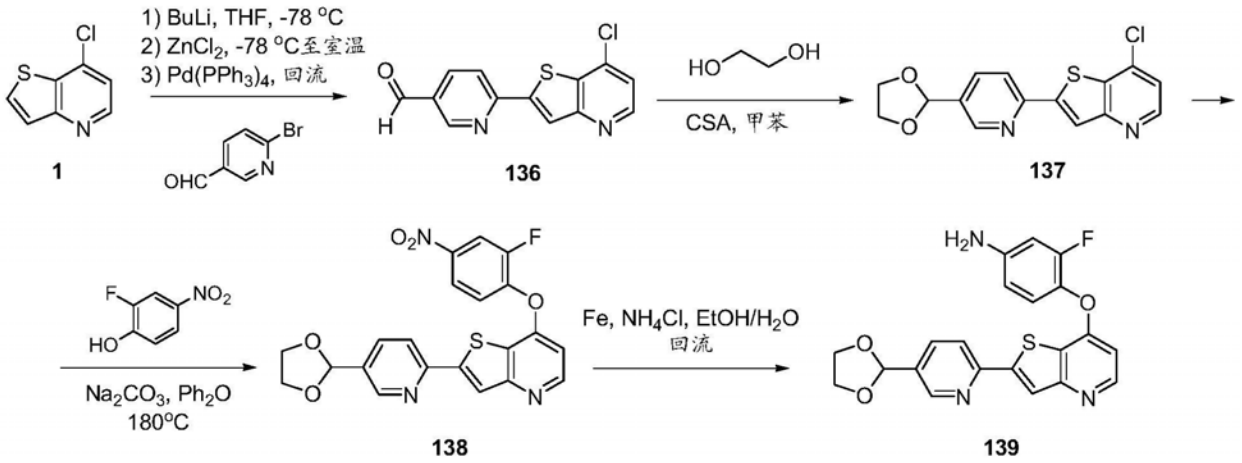
[0808] 将126(100mg,0.19mmol)和异-Pr_2NEt(133μL,99mg,0.76mmol)在DCM(2mL)中的溶液于0℃用3-氧代-3-苯基咪唑啉-1-甲酰氯(51mg,0.23mmol)处理，并在室温搅拌2小时。然后浓缩反应混合物，并分配于EtOAc(5mL)和饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)之间。合并有机相，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，使用0-5％MeOH/EtOAc梯度作为洗脱液，得到127(61mg,44％)。MS(m/z)：713.3(M+H)。

[0809] 步骤6.N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-氧代-3-苯基咪唑烷-1-甲酰胺(128)

[0810] 将HCl气体鼓入127(61mg,0.08mmol)在DCM中的溶液中。盖上烧瓶，并将混合物于室温搅拌30分钟。通过过滤收集形成的沉淀，并用DCM洗涤，得到128(52mg,84％产率)，推测为三盐酸盐。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)：10.59(s,1H),9.34(br.s,2H),8.75(s,1H),8.62(d,J＝5.7Hz,1H),8.43(s,1H),8.38(d,J＝8.5Hz,1H),8.15(dd,J＝8.2,2.1Hz,1H),7.86(dd,J＝12.9,2.4Hz,1H),7.62(d,J＝7.6Hz,2H),7.4-7.6(m,4H),7.17(t,J＝7.3Hz,1H),6.81(d,J＝5.5Hz,1H),4.25(m,2H),3.95(m,4H),3.62(m,2H),3.29(s,3H),3.13(br.s,2H)。MS(m/z)：613.3(M+H)。

[0811] 反应方程式7

[0812]



[0813] 4-(2-(5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(139)

[0814] 步骤1. 6-(7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-甲醛(136)

[0815] 将7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(1)(4.02g,23.70mmol)在THF(150mL)[Klemm,L.H.;Louris,J.N.;Boisvert,W.;Higgins,C.;Muchiri,D.R.;J.Heterocyclic Chem.,22,1985,1249-1252]中的溶液在乙腈/干冰浴中冷却至-40℃。通过注射器滴加n-BuLi(9.95mL,24.88mmol,2.5M的己烷溶液)。将暗色混合物搅拌15分钟。通过注射器加入氯化锌(24.88mL,24.88mmol,1M的乙醚溶液)。将混合物温热至0℃,然后加入四(三苯基膦)合钯(1.095g,0.948mmol)。将该暗色混合物搅拌10分钟,并加入6-溴吡啶-3-甲醛(4.41g,23.70mmol)。混合物加热至回流,并迅速形成沉淀。3小时后,反应混合物冷却至室温,用2mL NH_4Cl停止,并放置过夜。固体通过抽滤分离,用少量THF洗涤,并悬浮在水(200mL)和EtOAc(100mL)的混合物中,通过抽滤分离,且最后用乙酸(100mL)研磨,并在真空中干燥,得到标题化合物136(4.95g,76%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):10.13(s,1H),9.14(d,J=1.4Hz,1H),8.70(d,J=5.1Hz,1H),8.65(s,1H),8.53(d,J=8.4Hz,1H),8.39(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.65(d,J=4.9Hz,1H)。MS(m/z):275.1(M+H)。

[0816] 步骤2. 2-(5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(137)

[0817] 将136(2.69g,9.79mmol),乙二醇(2.184mL,39.2mmol),和(1R)-(-)-10-樟脑磺酸(0.227g,0.979mmol)在甲苯(150mL)中的悬浮液用Dean-Stark分水器加热至回流。3小时后,混合物冷却,并通过硅藻土过滤(通式仍保持温的)。滤液用水,$NaHCO_3$(饱和水溶液),NaOH(aq)和盐水洗涤。然后溶液通过$MgSO_4$干燥,并浓缩,得到化合物137(2.77g,89%产率),为灰白色固体。MS(m/z):319.1(M+H)。

[0818] 步骤3:2-(5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶(138)

[0819] 根据上述合成化合物41(反应方程式1)所述的方法,但是化合物40替换为化合物137,得到标题化合物138,72%产率。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):8.68(d,J=1.8Hz,1H),8.64(d,J=5.5Hz,1H),8.49(dd,J=10.4,2.5Hz,1H),8.47(s,1H),8.35(d,J=8.4Hz,1H),8.23-8.21(m,1H),8.00(dd,J=8.2,2.0Hz,1H),7.73(t,J=8.5Hz,1H),6.99(d,J=

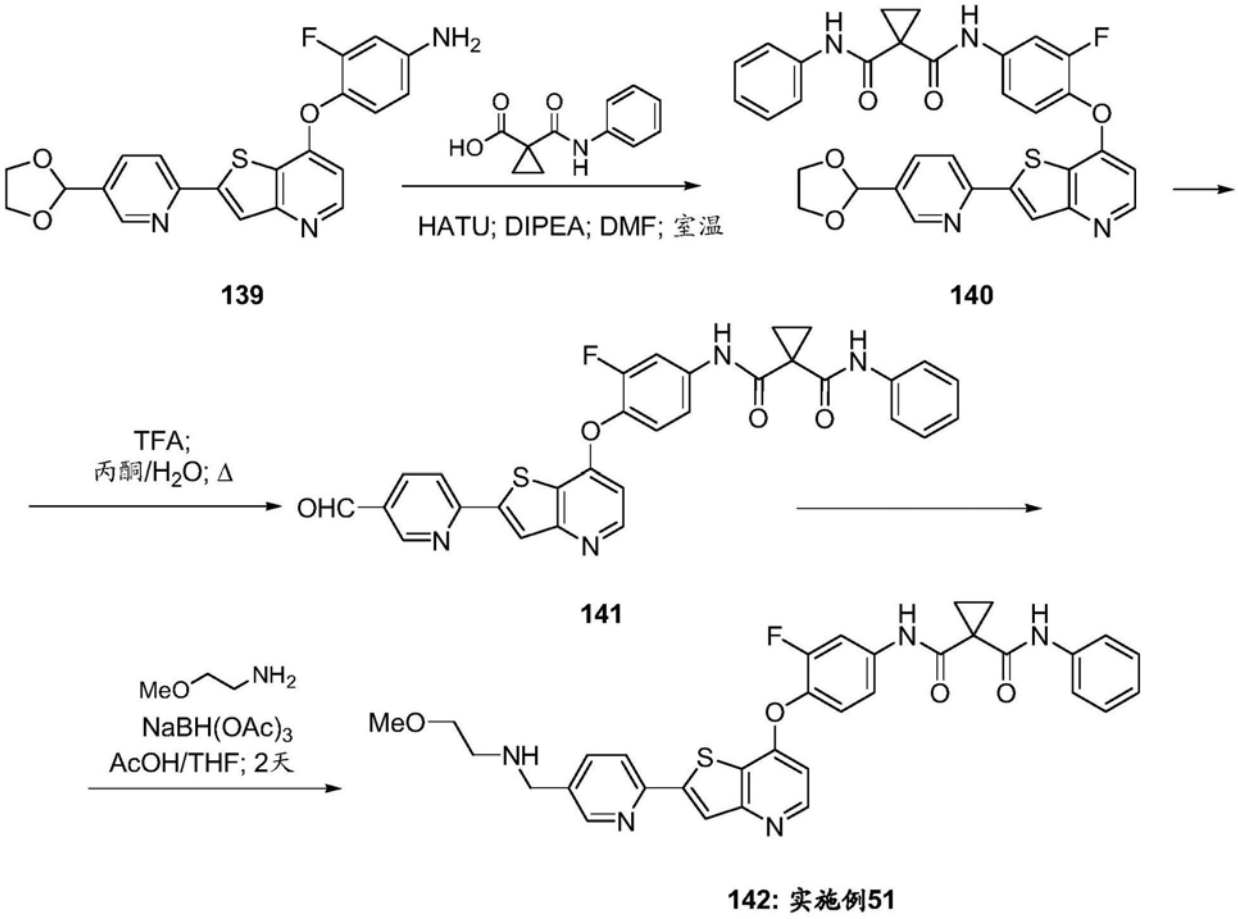
5.5Hz,1H),5.89(s,1H),4.12-4.06(m,2H),4.04-3.98(m,2H)。MS(m/z):440.1(M+H)。

[0820] 步骤4:4-(2-(5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯胺(139)

[0821] 根据上述合成化合物126(反应方程式6)的方法,但是化合物125替换为化合物138,得到标题化合物139,95%产率。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):8.68(d,J=1.8Hz,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.36(s,1H),8.29(d,J=8.2Hz,1H),7.96(dd,J=8.2,2.0Hz,1H),7.11(t,J=9.0Hz,1H),6.60(d,J=5.3Hz,1H),6.53(dd,J=13.1,2.5Hz,1H),6.44(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),5.87(s,1H),5.55(s,2H),4.11-4.07(m,2H),4.00-3.97(m,2H)。MS(m/z):410.2(M+H)。

[0822] 反应方程式8

[0823]



139 140 141 142: 实施例51

[0824] 实施例51

[0825] N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺(142)

[0826] 步骤1.N-(4-(2-(5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺(140)

[0827] 向苯胺139(反应方程式7)(0.46g,1.1mmol)在无水DMF(20mL)中的混合物中加入酸1-(苯基氨基甲酰基)环丙烷羧酸(0.46g,2.2mmol),DIPEA(0.98mL,5.6mmol)和HATU(1.07g,2.81mmol),并将混合物于室温搅拌18小时。然后分配在乙酸乙酯和水之间;合并有

机相，用水，1M NaOH，饱和NH_4Cl，和盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。残余物进行硅胶色谱法(洗脱液2％甲醇/乙酸乙酯)，得到140(0.23g，34％产率)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ(ppm)：10.37(s，1H)，9.98(s，1H)，8.68(s，1H)，8.53(d，J＝5.3Hz，1H)，8.40(s，1H)，8.31(d，J＝8.2Hz，1H)，7.97(dd，J＝8.2，2.0Hz，1H)，7.90(dd，J＝13.1，2.0Hz，1H)，7.62(d，J＝7.6，2H)，7.53-7.46(m，2H)，7.30(t，J＝7.4Hz，2H)，7.06(t，J＝7.4Hz，1H)，6.66(d，J＝5.3Hz，1H)，5.88(s，1H)，4.11-3.97(m，4H)，1.47(br s，4H)。MS(m/z)：597.2(M+H)。

[0828] 步骤2.N-(3-氟-4-(2-(5-甲酰基吡啶-2-基)噻吩并[3，2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1，1-二甲酰胺(141)

[0829] 将化合物140(0.22g，0.37mmol)溶解于丙酮(50mL)中得到无色溶液。反应混合物用水(20mL)和TFA(2mL)稀释，并加热至回流，保持2小时。然后冷却并浓缩。沉淀的产物通过抽滤分离。将少量甲苯(5mL)加入到湿固体中，且混合物浓缩以共沸移除水。残余物在真空中干燥，得到醛141(0.21g，103％产率)。MS(m/z)：553.2(M+H)。

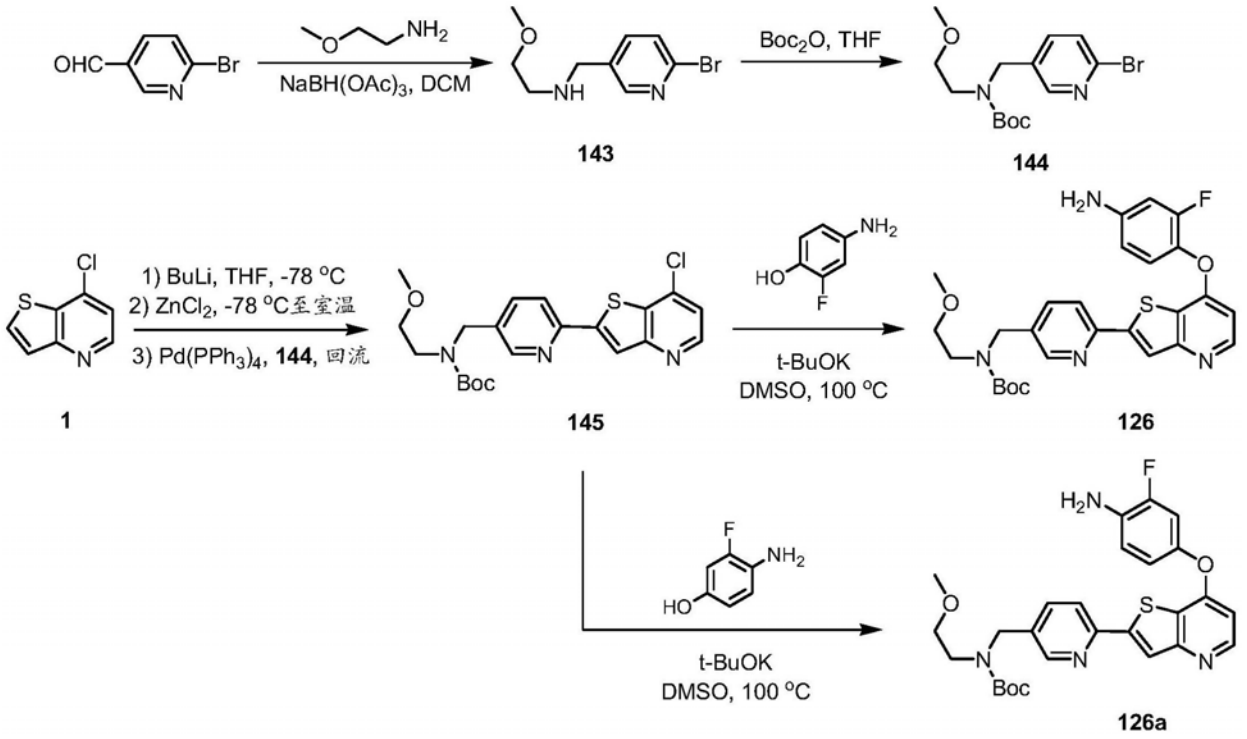
[0830] 步骤3：N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3，2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1，1-二甲酰胺(142)

[0831] 将醛141(0.20g，0.362mmol)和2-甲氧基乙基胺(0.158mL，1.810mmol)溶解于THF(50mL)中得到无色溶液。加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.384g，1.810mmol)，并将混合物于室温搅拌20小时。加入额外的2-甲氧基乙基胺(0.158mL，1.810mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.384g，1.810mmol)，且混合物再搅拌20小时。然后浓缩，分配在水和二氯甲烷之间。合并有机相，用H_2O，1M NaOH和盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。残余物通过Gilson反相HPLC纯化(Aquasil C_{18}，40-90％MeOH/水，30分钟，洗脱～20分钟)，并冻干，得到标题化合物142。也分离起始物质(50mg)。

[0832] 回收的起始物质再次进行反应条件，但是在乙酸(5mL)中，使用1mL甲氧基乙基胺和0.030g三乙酰氧基硼氢化钠。搅拌5分钟后，浓缩混合物。残余物如上所述通过Gilson反相HPLC纯化。分离的产物-标题化合物142与上述的合并(0.13g，59％产率)，为无色固体。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ(ppm)：10.38(s，1H)，9.99(s，1H)，8.55(s，1H)，8.51(d，J＝5.5Hz，1H)，8.31(s，1H)，8.22(d，J＝9.4Hz，1H)，7.92-7.87(m，2H)，7.62(d，J＝7.5Hz，2H)，7.52-7.43(m，2H)，7.34-7.27(m，2H)，7.08-7.04(m，1H)，6.64(d，J＝5.5，2H)，3.77(s，2H)，3.40(t，J＝5.7Hz，2H)，3.23(s，3H)，2.64(t，J＝5.7Hz，2H)，1.47(s，4H)。MS(m/z)：612.3(M+H)。

[0833] 反应方程式9

[0834]



[0835] 步骤1.N-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基乙胺(143)

[0836] 向6-溴吡啶-3-甲醛(5g,26.9mmol)在DCM(40mL)中的溶液中加入2-甲氧基乙基胺(2.80mL,32.3mmol)。10分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(7.98g,37.6mmol)加入到混合物中,并于室温搅拌17小时。将DCM(100mL水(50mL和NH_4Cl(50mL)加入到反应混合物中。合并有机相,且水层用DCM(3x100mL)萃取。合并的有机溶液用盐水洗涤,并在减压下浓缩。残余物通过快速柱层析纯化,洗脱液98/2至95/5DCM/MeOH,得到标题143(2.958g,45%产率),为褐色油状物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):8.31(dd,J=2.6,0.6Hz,1H),7.70(dd,J=8.2,2.6Hz,1H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),3.69(s,2H),3.37(t,J=5.8Hz,2H),3.22(s,3H),2.60(t,J=5.8Hz,2H)。MS(m/z):245.1(M+H)。

[0837] 步骤2.(6-溴吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(144)

[0838] 向143(13.072g,53.3mmol)在THF(40mL)中的溶液中加入焦碳酸二叔丁酯(14.86mL,64.0mmol)。将混合物于室温搅拌16小时,并在减压下浓缩。残余物通过快速柱层析纯化,洗脱液己烷/EtOAc:7/3,6/4,5/5,得到标题化合物144(16.196g,88%产率),为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):8.26(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),7.64-7.58(m,2H),4.39(s,2H),3.40-3.33(m,4H),3.20(s,3H),1.41-1.31(m,9H)。MS(m/z):345.2(M+H)。

[0839] 步骤3.(6-(7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(145)

[0840] 于-78℃,向7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(1)(8.84g,52.1mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入正-丁基锂(20.86mL,52.1mmol)。30分钟后,于-78℃加入氯化锌(52.1mL,52.1mmol)(1M的乙醚溶液),且反应混合物温热至室温。1小时后,加入四(三苯基膦)合钯(1.004g,0.869mmol)和144(6g,17.38mmol)在THF(25mL)中的混合物,且将混合物加热至回流,保持1小时。然后分配在饱和$NaHCO_3$水溶液和EtOAc之间。收集有机层,且水层用EtOAc萃

取(3x100mL)。合并的有机层用盐水洗涤,并在减压下蒸发。残余物通过快速柱层析纯化,洗脱液己烷/EtOAc:5/5,3/7,0/10,得到化合物145(5.41g,72%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):8.65(d,J=5.1Hz,1H),8.52(d,J=1.6Hz,1H),8.39(s,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),7.80(dd,J=8.1,2.1Hz,1H),7.58(d,J=5.1Hz,1H),4.48(s,2H),3.43-3.35(m,4H),3.22(s,3H),1.43-1.33(m,9H)。MS(m/z):434.2(M+H)。

[0841] 步骤4.(6-(7-(4-氨基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(126)

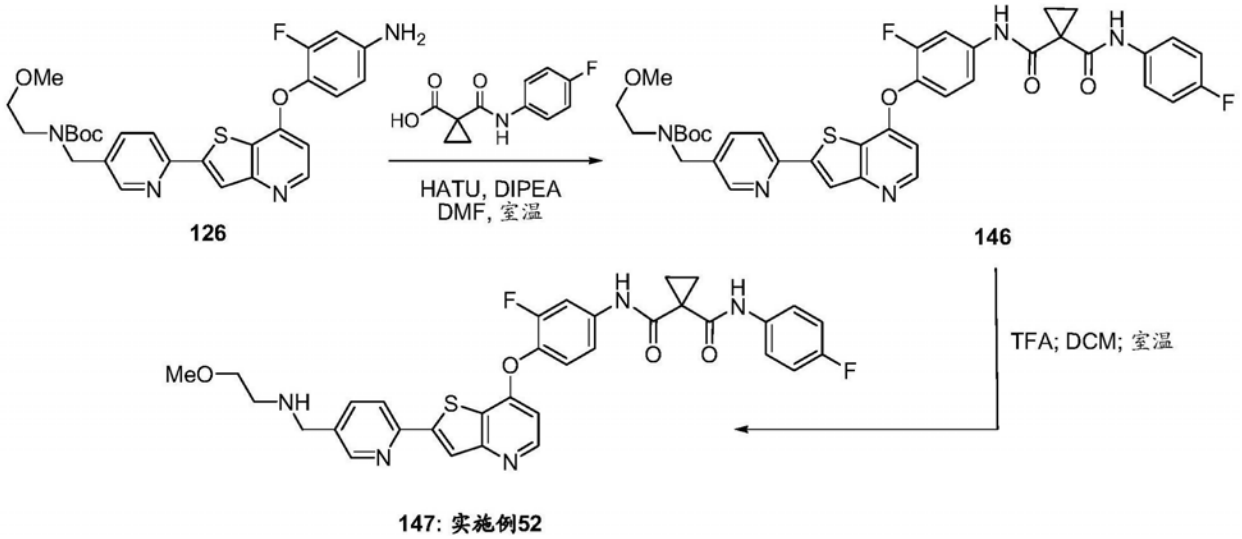
[0842] 向4-氨基-2-氟苯酚(1.933g,15.21mmol)在DMSO(30mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(2.017g,17.97mmol)。30分钟后,加入氯化物145(6g,13.83mmol),且反应混合物于100℃加热45分钟。混合物冷却,然后倒入40-45℃的水(250mL)中,并搅拌30分钟。通过过滤收集沉淀,用水(2x 30mL)洗涤,并干燥过夜。粗制固体用Et_2O研磨(50mL)1小时,得到标题化合物126(4.18g,58%产率),为褐色固体。MS(m/z):525.2(M+H)。

[0843] 步骤5.(6-(7-(4-氨基-3-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(126a)

[0844] 向4-氨基-3-氟苯酚在DMSO(12mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.824g,7.34mmol)。30分钟后,加入中间体145(2.451g,5.65mmol),且反应混合物于100℃加热1.5小时。然后冷却,倒入40-45℃的水(50mL)中,并搅拌30分钟。加入EtOAc(40mL),DCM(40mL)和水(40ml),并通过加入HCl调节pH至7。通过纸过滤器过滤移除固体,且分离2相。收集有机层,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过快速柱层析纯化,洗脱液DCM/MeOH:99/1,98/2,95/5,得到中间体126a(0.952g,32%产率)。MS(m/z):525.2(M+H)。

[0845] 反应方程式10

[0846]



147: 实施例52

[0847] 实施例52

[0848] N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0849] 步骤1:(6-(7-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酰胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(146)

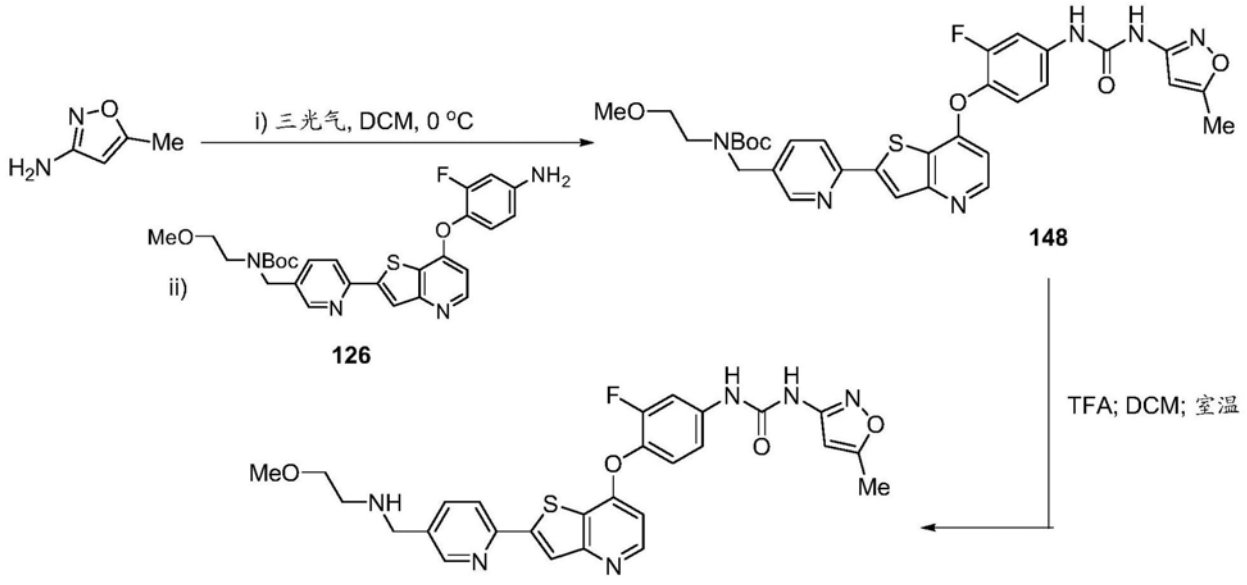
[0850] 向苯胺126(0.58g,1.1mmol)和DIPEA(0.58mL,0.43g,3.3mmol)在无水DMF(20mL)中的混合物中加入1-(4-氟苯基氨基甲酰基)环丙烷羧酸(0.35g,1.5mmol)和HATU(0.72g,1.9mmol),并将混合物于室温搅拌18小时。然后分配于乙酸乙酯和水之间,有机相用水,1M NaOH,盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤,并浓缩。通过硅胶色谱法(乙酸乙酯),得到标题化合物146(0.60g,74%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):10.40(s,1H),10.01(s,1H),8.52-8.49(m,2H),8.33(s,1H),8.27-8.24(m,1H),7.92-7.88(m,1H),7.78(dd,J=8.2,2.1Hz,1H)7.65-7.60(m,2H),7.52-7.42(m,2H),7.14(t,J=8.8Hz,2H),6.65(d,J=5.1Hz 1H),4.47(s,2H),3.42-3.30(m,4H),3.22(s,3H),1.46-1.30(m,13H)。MS(m/z):730.1(M+H)。

[0851] 步骤2.N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(147)

[0852] 向在二氯甲烷(50mL)中的化合物146(0.59g,0.81mmol)中加入TFA(3mL)。搅拌溶液18小时,然后浓缩。将残余物分配于二氯甲烷和1M NaOH之间,然后过滤移除不溶物。合并有机相,用1M NaOH,盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤,并浓缩,得到标题化合物147(0.35g,69%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):10.40(s,1H),10.01(s,1H),8.55(d,J=1.6Hz,1H),8.51(d,J=5.3Hz,1H),8.31(s,1H),8.22(d,J=8.0Hz,1H),7.92-7.87(m,2H),7.65-7.61(m,2H),7.52-7.43(m,2H),7.17-7.12(m,2H),6.64(d,J=5.5Hz,1H),3.77(s,2H),3.40(t,J=5.7Hz,2H),3.23(s,3H),2.64(t,J=5.7Hz,2H),1.46(br s,4H)。MS(m/z):630.1(M+H)。

[0853] 反应方程式11

[0854]



[0855] 实施例53

[0856] 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲

[0857] 步骤1.(6-(7-(2-氟-4-(3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲基)苯氧基)-噻吩并[3,2-b]

吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(148)

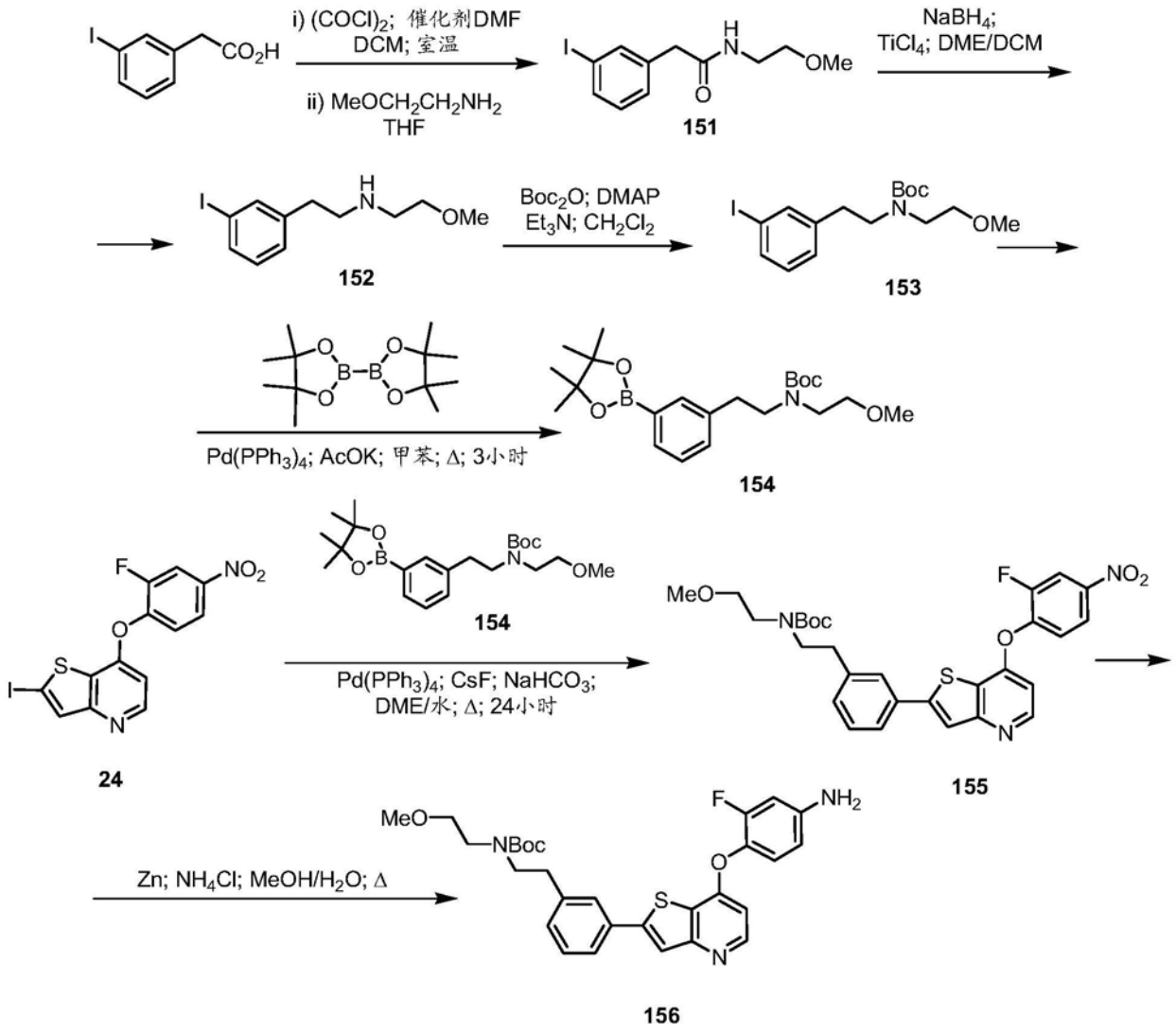
[0858] 于0℃,向三光气(1.00g,3.4mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入3-甲基-5-氨基异噁唑(1.0g,10.2mmol)。将混合物温热至室温,并搅拌1小时。加入DIPEA(3.6mL,20.4mmol),得到氨基甲酰氯(carbamyl chloride)悬浮液。将一半该悬浮液分小份加入到苯胺126(0.26g,0.50mmol)溶液中。将混合物加热至回流2小时,然后冷却。然后用,1M NaOH,和盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。残余物进行硅胶色谱法(5%甲醇/乙酸乙酯),得到148(0.28g,87%产率)。MS(m/z):649.2(M+H)。

[0859] 步骤2:1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲(149)

[0860] 向在二氯甲烷(75mL)中的化合物148(0.27g,0.42mmol)中加入TFA(3mL)。搅拌溶液18小时,然后浓缩。将残余物分配于二氯甲烷和1M NaOH之间,并过滤移除不溶物。合并有机相,用1M NaOH,盐水洗涤,干燥(无水$MgSO_4$),过滤,并浓缩。残余物用乙醚研磨,得到标题化合物149(0.10g,45%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):9.67(s,1H),9.23(s,1H),8.56(d,J=1.4Hz,1H),8.51(d,J=5.3Hz,1H),8.31(s,1H),8.22(d,J=8.0Hz,1H),7.88(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.73(dd,J=12.9,2.3Hz,1H),7.46(t,J=9.0Hz,1H),7.29-7.26(m,1H),6.65(d,J=5.5Hz,1H),6.55(s,1H),3.77(s,2H),3.40(t,J=5.7Hz,2H),3.23(s,3H),2.64(t,J=5.7Hz,2H),2.36(s,3H)。MS(m/z):549.1(M+H)。

[0861] 反应方程式12

[0862]



[0863] 3-(7-(4-氨基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯乙基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(156)

[0864] 步骤1:2-(3-碘苯基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺(151)

[0865] 向3-碘苯基乙酸(1.12g,4.3mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入草酰氯(0.75mL,8.6mmol)和DMF(0.05mL)。将混合物于室温搅拌1小时并浓缩。残余物溶解于无水THF(40mL)中,并加入2-甲氧基乙基胺(2.0mL,23mmol)。将混合物搅拌2小时,并浓缩。残余物分配于水和乙酸乙酯之间,合并有机相,用1M HCl,水,饱和$NaHCO_3$,盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩,得到纯的151(1.23g,89%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):7.64-7.61(m,2H),7.26-7.24(m,1H),7.10-7.06(m,1H),5.81(br s,1H),3.49(s,2H),3.44-3.40(m,4H),3.32(s,1H)。MS(m/z):320.1(M+H)。

[0866] 步骤2和3. 3-碘苯乙基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(153)

[0867] 在室温,向$TiCl_4$(1M的二氯甲烷溶液,7.5mL,7.5mmol)加入硼氢化钠(0.60g,15mmol),得到深蓝色溶液。将其加入到酰胺151(1.22g,3.8mmol)在DME(70mL)中的溶液中,且将所得深色混合物搅拌20小时。浓缩混合物,将残余物分配于二氯甲烷和$NH_4OH_{(aq)}$之间,并过滤。分离滤液,有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩得到粗制胺152。将该物质

溶解于二氯甲烷(100mL)中,并加入Boc_2O(1.06g,4.8mmol),DMAP(0.055g,0.63mmol)和三乙胺(0.80mL,5.6mmol),并将混合物于室温搅拌3小时。然后用水,饱和$NaHCO_3$,盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。硅胶色谱法(15%乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物153(0.95g,79%产率)。MS(m/z):305.9(M-Boc+H)。

[0868] 步骤4. 2-甲氧基乙基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯乙基)氨基甲酸叔丁基酯(154)

[0869] 将化合物153(0.95g,2.3mmol),联硼酸频那醇酯(0.65g,2.6mmol),乙酸钾(0.80g,8.2mmol)和四(三苯基膦)合钯(0.20g,0.17mmol)悬浮于甲苯(75mL)中。混合物用N_2流脱气,并在回流下加热3小时。然后将混合物冷却,并在减压下移除甲苯。残余物分配于水和乙酸乙酯之间,合并有机相,用盐水洗涤,并干燥($MgSO_4$),过滤,并浓缩得到标题化合物154,其没有进一步纯化就用于下一步骤。

[0870] 步骤5. 3-(7-(2-氟-4-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯乙基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(155)

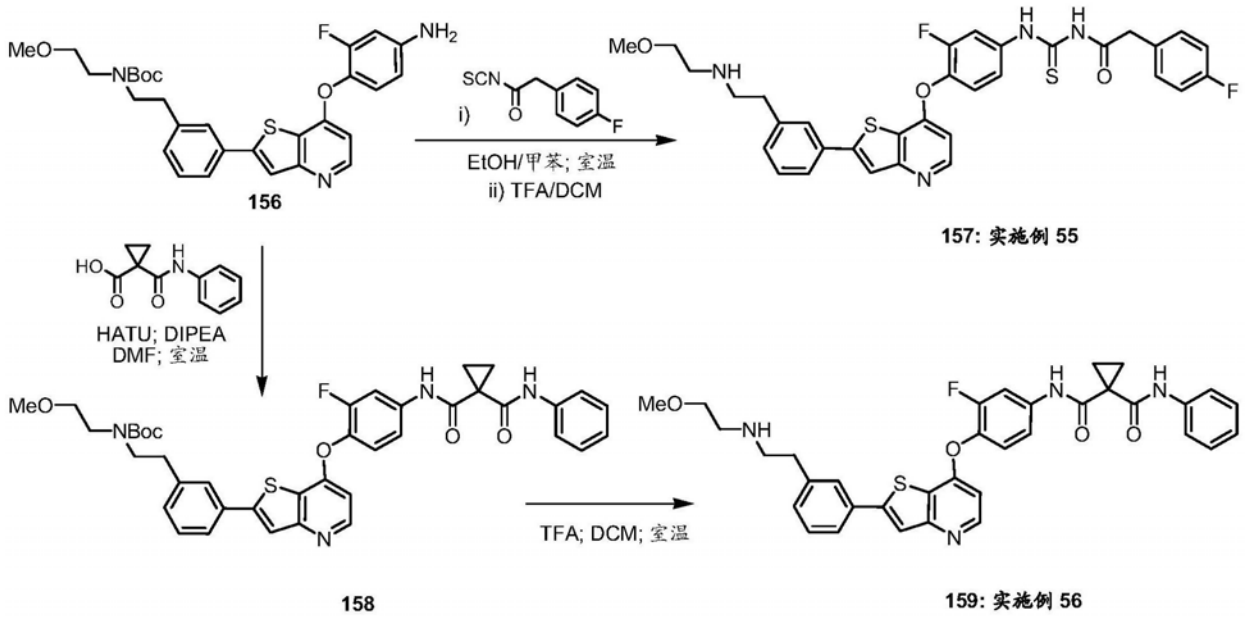
[0871] 将碘噻吩并吡啶24(反应方程式4)(0.89g,2.1mmol)和硼酸酯154(2.3mmol)溶于无水DME(100mL)中。将氟化铯(0.96g,6.3mmol)和碳酸氢钠(0.60g,7.1mmol)溶于水(每个5ml)中,并加入到反应混合物中。加入四(三苯基膦)合钯(0.10g,0.086mmol),然后将混合物加热至回流,保持18小时,并冷却。将混合物分配于乙酸乙酯和水之间,用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤,并浓缩。通过硅胶色谱法(25-75%乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物155(0.44g,37%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):8.60(d,J=5.3Hz,1H),8.47(dd,J=10.6,2.7Hz,1H),8.22-8.18(m,1H),8.10-8.06(m,1H),7.75-7.67(m,3H),7.43(t,J=7.8Hz,1H),7.29-7.25(m,1H),6.94(d,J=5.3Hz,1H),3.45-3.25(m,6H),3.23(s,3H),2.83(t,J=7.2Hz,2H),1.35-1.25(m,9H)。MS(m/z):568.3(M+H)。

[0872] 步骤6. 3-(7-(4-氨基-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯乙基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(156)

[0873] 向硝基化合物155(0.44g,0.78mmol)和锌粉(0.65g,10mmol)在甲醇(50mL)中的混合物中加入氯化铵(0.075g,1.4mmol)/水(6mL)。所得混合物加热至回流,保持2小时,然后冷却,通过硅藻土过滤,并浓缩。通过硅胶色谱法(70%乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物156(0.36g,88%产率)。MS(m/z):538.3(M+H)。

[0874] 反应方程式13

[0875]



[0876] 实施例55

[0877] N-(3-氟-4-(2-(3-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺(157)

[0878] 步骤1和2.N-(3-氟-4-(2-(3-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺(157)

[0879] 向156(0.17g,0.32mmol)在1:1无水乙醇/甲苯(20mL)中的溶液中加入对氟苯基乙酰基异硫氰酸酯(p-fluorophenylacetyl isothiocyanate)(0.11g,0.56mmol)在1:1无水乙醇/甲苯(5mL)中的混合物,且反应于室温搅拌2小时。减压下移除溶剂,且残余物通过硅胶色谱法纯化(75%EtOAc/己烷),得到中间体Boc-保护的产物[反应方程式中未示出],为白色固体。将该物质溶解于二氯甲烷(20mL)和三氟乙酸(3mL)中,并于室温搅拌6小时。然后浓缩混合物,且残余物通过Gilson反相HPLC纯化(Aquasil C-18column,35-85%MeOH/H_2O+HCO_2H,30分钟,线性梯度洗脱)并冻干,得到标题化合物157(0.100g,50%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):8.55(d,J=5.3Hz,1H),8.24(s,1H),8.06(s,1H),8.03-8.00(m,1H),7.76(s,1H),7.73(d,J=7.8Hz,1H),7.57-7.53(m,2H),7.43(t,J=7.6Hz,1H),7.40-7.35(m,2H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.21-7.16(m,2H),6.67(d,J=5.5Hz,1H),3.84(s,2H),3.43(t,J=5.5Hz,2H),3.24(s,3H),2.92-2.82(m,4H),2.79(t,J=5.5Hz,2H)(推测为甲酸盐)。MS(m/z):633.2(M+H)。

[0880] 实施例56

[0881] N-(3-氟-4-(2-(3-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺(159)

[0882] 步骤1. 3-(7-(2-氟-4-(1-(苯基氨基甲酰基)环丙烷羧酰胺基)苯氧基)-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苯乙基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(158)

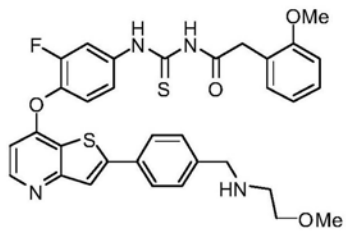
[0883] 向在无水DMF(6mL)中的苯胺156(0.17g,0.32mmol)中加入1-(苯基氨基甲酰基)环丙烷羧酸(0.22g,1.1mmol),DIPEA(0.3mL,0.2g,1.5mmol),和HATU(0.50g,1.3mmol),并将混合物于室温搅拌18小时。然后分配于乙酸乙酯和水之间,合并有机相,用水,$NaHCO_{3(aq)}$,盐

水洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤，并浓缩。通过硅胶色谱法(75％乙酸乙酯/己烷)，得到标题化合物158(0.14g,62％产率)。MS(m/z)：725.3(M+H)。

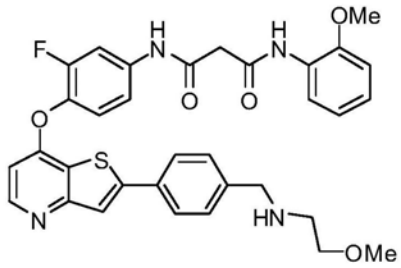
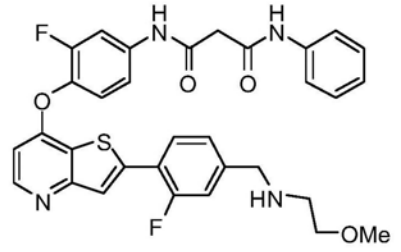
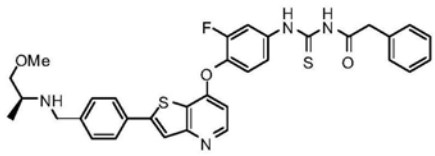
[0884] 步骤2.N-(3-氟-4-(2-(3-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺(159)

[0885] 将化合物158(0.14g,0.20mmol)溶解于二氯甲烷(20mL)和三氟乙酸(2mL)中，并于室温搅拌6小时。浓缩混合物，通过反相HPLC(Aquasil C-18柱,35-85％MeOH/H_2O+HCO_2H,30分钟，线性梯度洗脱)纯化，并冻干，得到标题化合物159(0.080g,65％产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)：10.37(s,1H),9.98(s,1H),8.50(d,J＝5.3Hz,1H),8.26(s,1H),8.04(s,1H),7.90(d,J＝12.9Hz,1H),7.76-7.74(m,1H),7.72-7.68(m,1H),7.63-7.60(m,2H),7.53-7.39(m,3H),7.32-7.27(m,3H),7.08-7.03(m,1H),6.59(d,J＝5.5Hz,1H),3.38(t,J＝5.7Hz,2H),3.22(s,3H)；2.84-2.78(m,4H)；2.72(t,J＝5.7Hz,2H)；1.48-1.46(m,4H)(推测为甲酸盐)。MS(m/z)：625.3(M+H)。

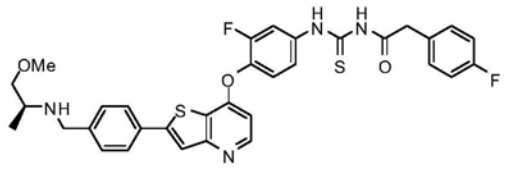
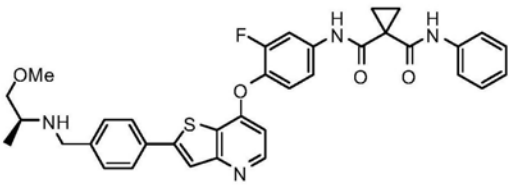
[0886]

化合物#	实施例#	结构	表征
166	59	 N-(3-氟-4-(2-(4-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.56 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.54 (d, J = 5.5, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.11 (m, 2H) (推测为二-三氟乙酸盐)。MS (m/z): 631.2 (M+H).

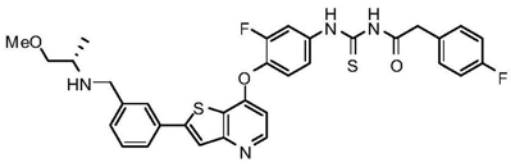
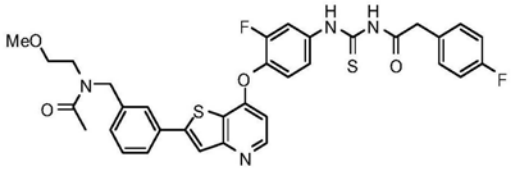
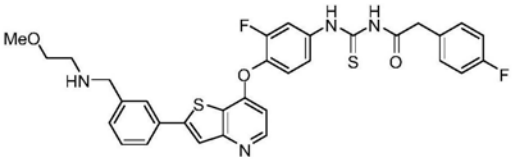
[0887]

167	60	 N^1-(3-氟-4-(2-(4-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-(2-甲氧基苯基)丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.6 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.52 (m, 1H), 8.06 (m, 1H),7.99 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 3.12 (m, 2H) (推测为二-三氟乙酸盐)。MS (m/z): 615.3 (M+H).
168	61	 N^1-(3-氟-4-(2-(2-氟-4-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-苯基丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.59 (s,1H), 10.21 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), (推测为单甲酸盐)。MS (m/z): 603.3 (M+H).
170	63	 (S)-N-(3-氟-4-(2-(4-((1-甲氧基丙-2-基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 12.00-11.70 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (bd, J = 12.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.26 (m, 5H), 6.65 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.83 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2个NH 未测到. MS (m/z): 615.3 (M+H).

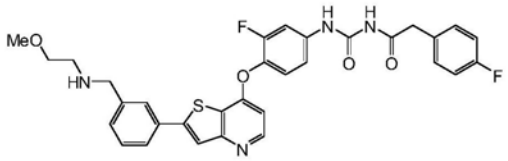
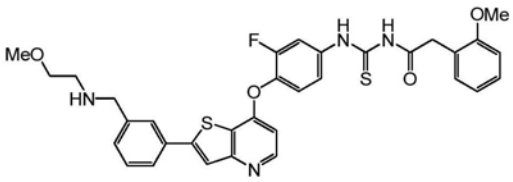
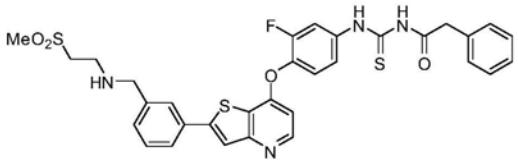
[0888]

171	64	 (S)-N-(3-氟-4-(2-(4-((1-甲氧基丙-2-基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (bd, J = 12.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), AB 体系 (δ_A = 3.83, δ_B = 3.75, J_{AB} = 14.2 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 3 个 NH 未测到. MS (m/z): 633.2 (M+H)。
172	65	 (S)-N-(3-氟-4-(2-(4-((1-甲氧基丙-2-基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.39 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 13.1, 2.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.07 (tt, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 5.4, 0.9 Hz, 1H), AB 体系 (δ_A = 3.90, δ_B = 3.83, J = 14.0 Hz, 2H), 1 个 CH_2 与残余水的峰重叠, 3.26 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 4H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1 个 NH 未测到. MS (m/z): 625.3 (M+H)。(推测为单甲酸盐)。

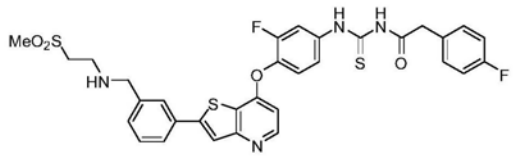
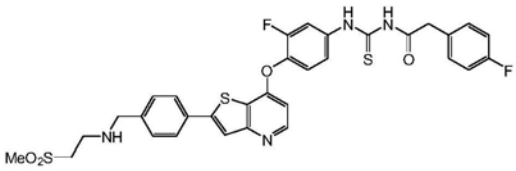
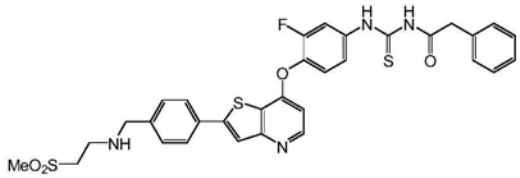
[0889]

174	67	 (S)-N-(3-氟-4-(2-(3-((1-甲氧基丙-2-基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (bs, 2H), 7.49-7.34 (m, 4H), 7.19 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 4H), 3.32-3.16 (m, 5H), 2.79 (hex, J = 6.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3 个 NH 未测到. MS (m/z): 633.2 (M+H).
175	68	 N-(3-氟-4-(2-(3-((N-(2-甲氧基乙基)乙酰氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 12.46 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 12.3, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 17.6, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.69 和 4.60 (2s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.48-3.41 (m, 4H), 3.21 和 3.19 (2s, 3H), 2.12 和 2.02 (2s, 3H)。MS (m/z): 661.2 (M+H).
178	71	 N-(3-氟-4-(2-(3-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) δ (ppm): 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。MS (m/z): 619.2 (M+H)

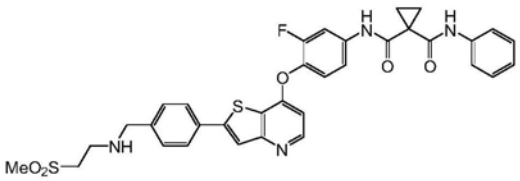
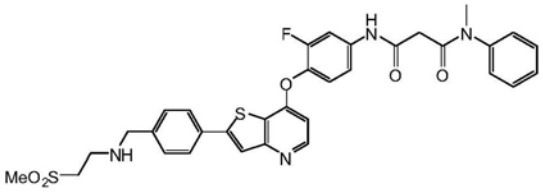
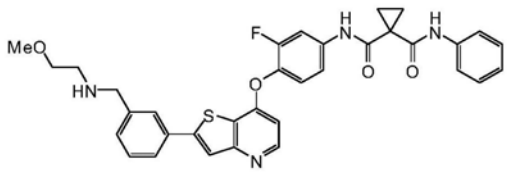
[0890]

179	72	 N-(3-氟-4-(2-(3-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) δ (ppm): 11.07 (s, 1H), 10.63s, 1H), 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.83 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.39-7.34 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。MS (m/z): 603.2 (M+H).
180	73	 N-(3-氟-4-(2-(3-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) δ (ppm): 12.56 (bs, 1H), 11.76 (bs, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.43 (m, 4H), 7.28 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。MS (m/z): 631.4 (M+H).
181	74	 N-(3-氟-4-(2-(3-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.50 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 4H), 7.39-7.26 (m, 4H), 6.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (bs, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.45-3.25 (m, 2H, 隐藏在水信号下), 3.15-3.00 (m, 5H)。MS (m/z): 649.4 (M+H).

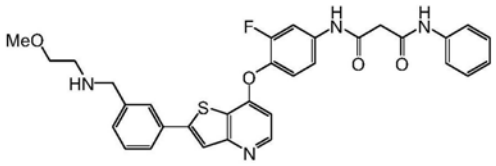
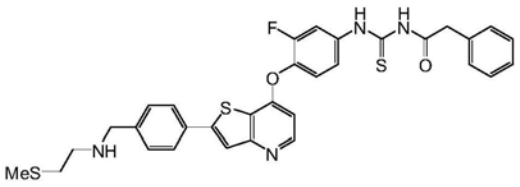
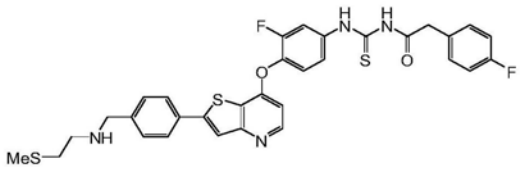
[0891]

182	75	 N-(3-氟-4-(2-(3-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。MS (m/z): 667.2 (M+H).
183	76	 N-(3-氟-4-(2-(4-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。MS (m/z): 667.2 (M+H).
184	77	 N-(3-氟-4-(2-(4-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.50 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.26 (m, 5H), 6.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。MS (m/z): 649.2 (M+H).

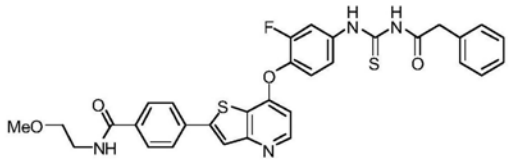
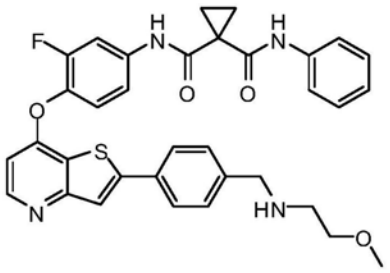
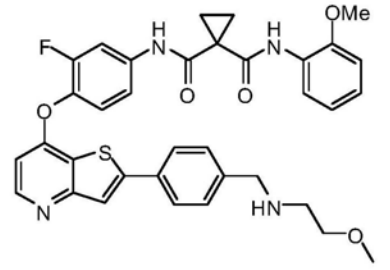
[0892]

186	79	 N-(3-氟-4-(2-(4-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.45 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.65 (bs, 2H), 8.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 4H) (推测为盐酸盐)。MS (m/z): 659.2 (M+H).
187	80	 N^1-(3-氟-4-(2-(4-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-甲基-N^3-苯基丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.31 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.55-7.28 (m, 10H), 6.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.24-3.19 (m, 5H), 3.03 (s, 3H), 2.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H) (推测为甲酸盐)。MS (m/z): 647.2 (M+H).
192	85	 N-(3-氟-4-(2-(3-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.41 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.5H, 甲酸盐), 8.08 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.44 (m, 6H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.13 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.53-1.44 (m, 4H) (半-甲酸盐)。MS (m/z): 611.3 (M+H).

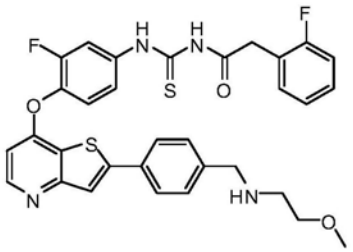
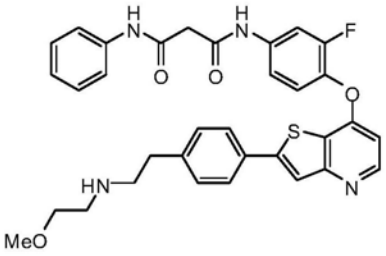
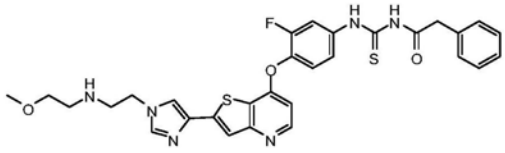
[0893]

193	86	 N[1]-(3-氟-4-(2-(3-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N[3]-苯基丙二酰胺	[1]H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.59 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.01 (bs, 2H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.64-7.54 (m, 4H), 7.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 2H) (可能为甲酸盐)。MS (m/z): 585.3 (M+H).
194	87	 N-(3-氟-4-(2-(4-((2-(甲硫基)乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺	[1]H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 12.51 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.90 (bs, 2H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06-7.99 (m, 3H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 5H), 6.69 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H) (推测为甲酸盐)。MS (m/z): 617.2 (M+H).
195	88	 N-(3-氟-4-(2-(4-((2-(甲硫基)乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	[1]H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H) (推测为甲酸盐)。MS (m/z): 635.2 (M+H).

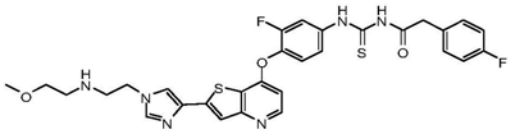
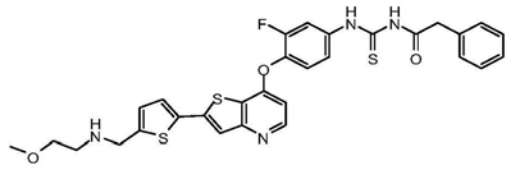
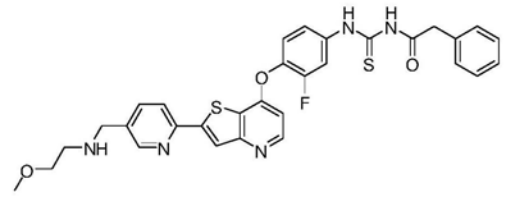
[0894]

205	98	 4-(7-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.50 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06-7.94 (m, 5H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.51-3.42 (m, 4H), 3.28 (s, 3H)。MS (m/z): 615.2 (M+H).
207	100	 N-(3-氟-4-(2-(4-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.42 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.58 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (dd, ,J = 13.1, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 1.48 (m, 4H) (推测为盐酸盐)。MS (m/z): 611.3 (M+H).
208	101	 N-(3-氟-4-(2-(4-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(2-甲氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.28 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.22 (s, 宽峰, 2H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 3H), 7.86 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 1.58 (m, 4H) (推测为盐酸盐)。MS (m/z): 641.3 (M+H).

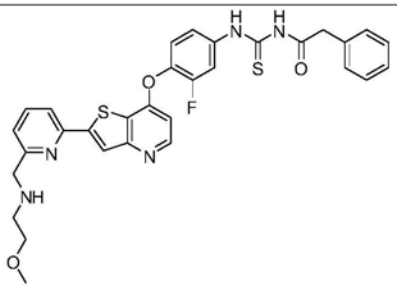
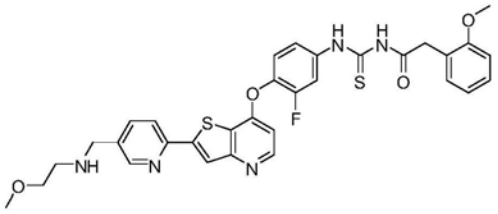
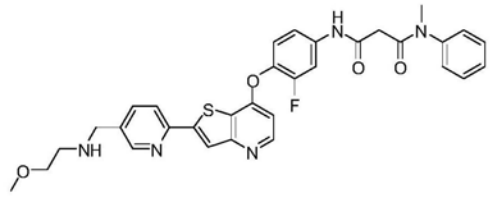
[0895]

209	102	 N-(3-氟-4-(2-(4-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(2-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.41 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 9.12 (s, 宽峰, 2H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H),7.54 (m, 2H), 7.38 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.91 (S, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.29 (s, 3), 3.10 (m, 4H) (推测为盐酸盐)。MS (m/z): 619.1 (M+H)。
211	104	 N^1-(3-氟-4-(2-(4-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-苯基丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.60 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88-7.10 (m, 3H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.00-2.86 (m, 6H) (推测为甲酸盐)。MS (m/z): 599.3 (M+H)$^+$
212	105	 N-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.50 (s, 1H),11.84 (s, 1H), 8.68 (s, br, 2H), 8.45 (d, J =5.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 12.5, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.15 (m, 4H) (推测为甲酸盐)。MS (m/z): 605.3 (M+H)。

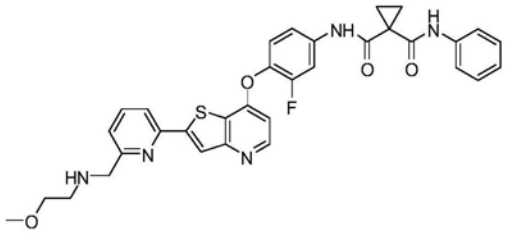
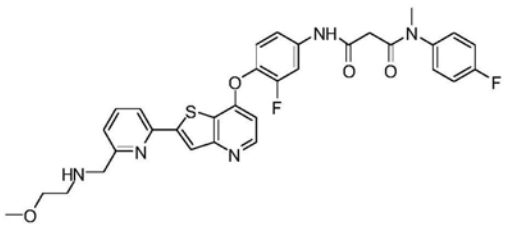
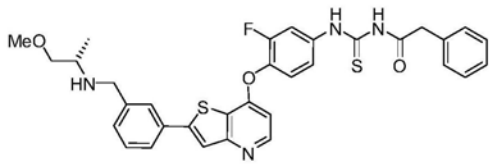
[0896]

213	106	 N-(3-氟-4-(2-(1-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.70 (s, br, 2H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.9, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56-7.38 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 5.7, 0.6 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.56 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.12 (m,2H) (推测为三氟乙酸盐)。MS (m/z): 623.2 (M+H).
215	108	 N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)噻吩-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 9.03 (s br, 2H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 13.3, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.54-53 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 5H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.57 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.14-3.12 (m, 2H) (推测为三氟乙酸盐)。MS (m/z): 607.1 (M+H).
218	111	 N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CH3CN-d_3) δ (ppm): 12.51 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 9.3 (br.s, 1H), 8.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.13 (m, 2H) (推测为 HCl 三盐)。MS (m/z): 602.2 (M+H)。

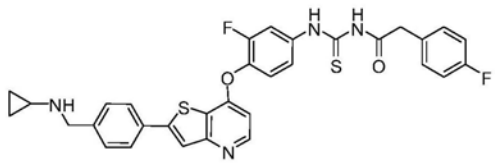
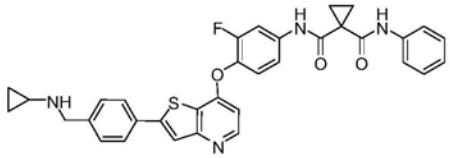
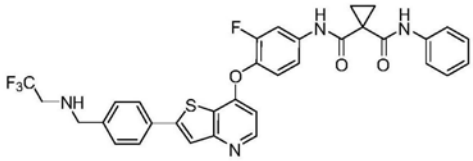
[0897]

219	112	 N-(3-氟-4-(2-(6-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.53 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 9.48 (br.s, 2H), 8.69 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 7H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.55 (s, 2H) (推测为 HCl 三盐). MS (m/z): 602.2 (M+H)。
220	113	 N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.59 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 9.61 (br.s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.78 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.2-7.3 (m,, 2H), 7.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.6-4.0 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.12 (s, 2H) (推测为 HCl 三盐)。MS (m/z): 632.3 (M+H)。
223	116	 N^1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-甲基-N^3-苯基丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.25-7.5 (m, 7H), 3.88 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.81 (t, 2H) (推测为 HCl 盐)。MS (m/z): 600.3 (M+H).

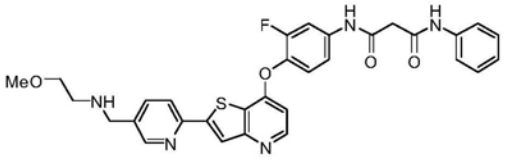
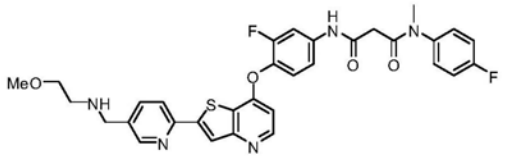
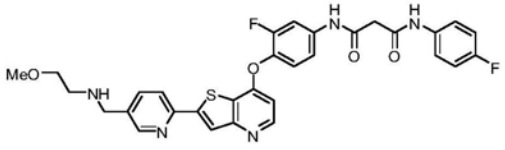
[0898]

224	117	 N-(3-氟-4-(2-(6-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.38 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (br.s, 0.6H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.75 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 4H) (推测为甲酸盐)。 MS (m/z): 612.2 (M+H).
225	118	 N^1-(3-氟-4-(2-(6-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-(4-氟苯基)-N^3-甲基丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.37 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.39 (m, 3H), 6.72 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.82 (t, J = 5.5 Hz, 3H) 。 MS (m/z): 618.2 (M+H).
229	122	 (S)-N-(3-氟-4-(2-(3-((1-甲氧基丙-2-基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-苯基乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.40 (s, J = 5.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.16-3.11 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H) 。 MS (m/z): 615.2 (M+H).

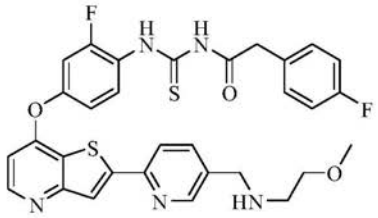
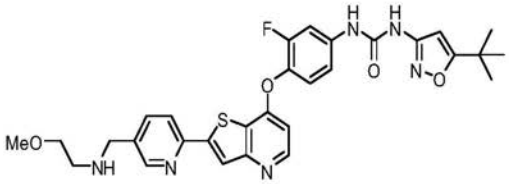
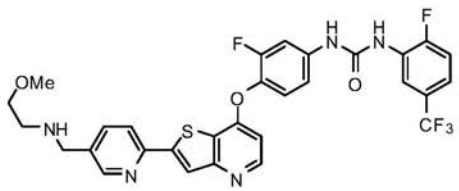
[0899]

230	123	 N-(4-(2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.48 (br s, 1H), 11.85 (br s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.19 (七重峰, J = 3.7 Hz, 1H), 0.45-0.38 (m, 4H) (推测为甲酸盐)。MS (m/z): 601.2 (M+H).
231	124	 N-(4-(2-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.39 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 4H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.60 (d, J=5.5, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.06 (sept, J=3.5, 1H), 0.39-0.27 (m, 4H) (推测为甲酸盐). MS (m/z): 593.2 (M+H).
233	126	 N-(3-氟-4-(2-(4-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.37 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.02 (五重峰, J=6.7, 1H), 1.46 (br s, 4H)。MS (m/z): 635.2 (M+H).

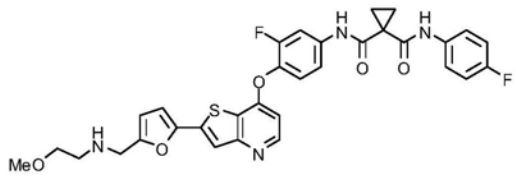
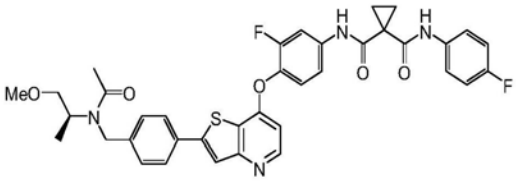
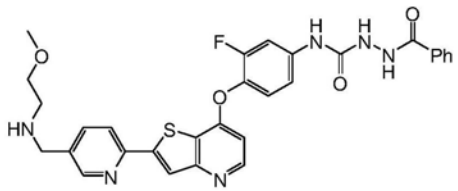
[0900]

235	128	 N^1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-苯基丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.64 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.50 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 6.9, 0.8 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.5 Hz, 2H)。MS (m/z): 586.3 (M+H).
236	129	 N^1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-(4-氟苯基)-N^3-甲基丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.28 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 12.9, 2.0 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 3H), 6.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.69 (t, J = 5.5 Hz, 2H)。MS (m/z): 618.3 (M+H).
237	130	 N^1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-(4-氟苯基)丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.61 (s, 1H); 10.32 (s, 1H); 8.57 (s, J=1.4, 1H); 8.52 (d, J=5.5, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.91 (d, J=2.2, 1H); 7.89-7.86 (m, 1H); 7.66-7.60 (m, 2H); 7.51 (t, J=8.8, 1H); 7.44 (dd, J=9.0, 2.0, 1H); 7.20-7.14 (m, 2H); 6.68 (d, J=5.5, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.51 (s, 2H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.24 (s, 3H); 2.65 (t, J=5.7, 2H)。MS (m/z): 604.2 (M+H).

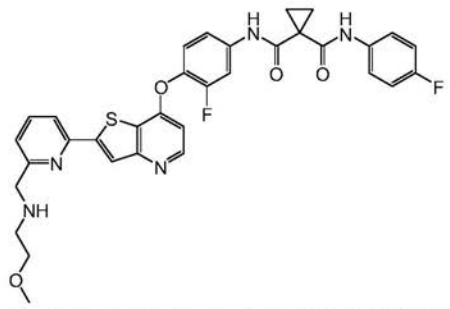
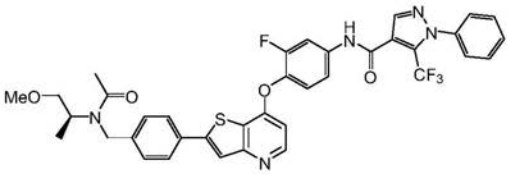
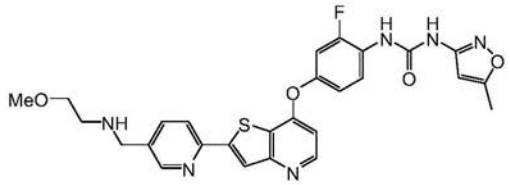
[0901]

244	137	 N-(2-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.13 (m, 2H) (推测为三盐酸盐)。MS (m/z): 620.1 (M+H).
252	145	 1-(5-叔丁基异噁唑-3-基)-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	1H NMR (DMSO-d6) d(ppm) 1H: 9.89 (s, 1H); 9.41 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.89 (dd, J=10.0, 1.8, 1H); 7.75 (dd, J=13.1, 2.3, 1H); 7.46 (t, J=9.0, 1H); 7.30-7.27 (m, 1H); 6.66 (d, J=5.3, 1H); 6.51 (s, 1H); 3.77 (s, 2H); 3.40 (t, J=5.7, 2H); 3.23 (s, 3H); 2.65 (t, J=5.5, 2H); 1.29 (s, 9H)。LRMS(ESI): (计算) 591.2 (实测) 591.2 (MH)+
253	146	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 13.1, 2.5 Hz, 1H), 7.58-7.40 (m, 3H), 7.28 (bd, J = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.13 (bs, 2H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.08-12.96 (m, 2H), 1个NH 没有观察到(推测为三氟乙酸盐)。MS (m/z): 630.2 (M+H).

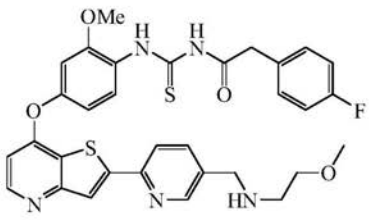
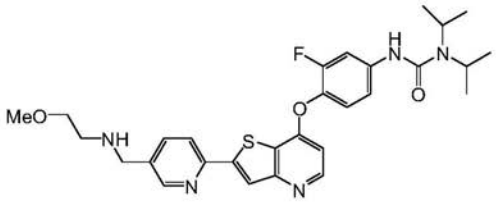
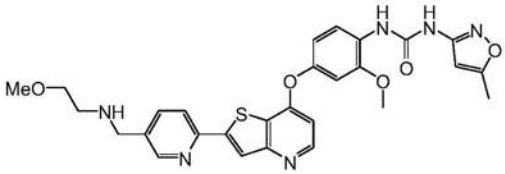
[0902]

254	147	 *N*-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.42 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H, 甲酸盐), 7.90 (dd, *J* = 13.3, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 1 个 CH_2 被水峰掩蔽, 3.24 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.51-1.43 (m, 4H), 1 个 NH 没有观察到. MS (m/z): 619.2 (M+H).
255	148	 (S)-N-(3-氟-4-(2-(4-((N-(1-甲氧基丙-2-基)乙酰氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) (ppm): 旋转异构体混合物, 10.42 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 8.06 和 8.02 (2s, 1H), 7.95-7.77 (m, 3H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.41 和 7.35 (2d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.73-4.17 (m, 3H), 3.42-3.23 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.16 和 1.93 (2s, 3H), 1.53-1.42 (m, 4H), 1.09-1.00 (m, 3H). MS (m/z): 685.3 (M+H)
256	149	 2-苯甲酰基-N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)肼甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.36 (br, 1H), 9.37 (br, 1H), 8.57-8.49 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 3H), 7.78(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 6.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.28 (br, 1H) 。 MS (m/z): 587.3 (M+H).

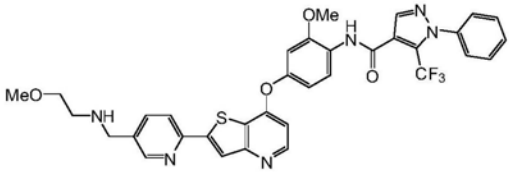
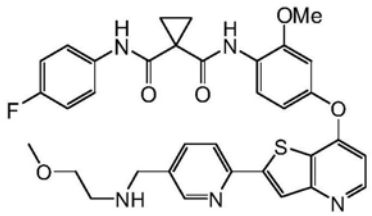
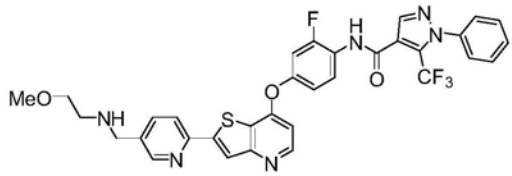
[0903]

257	150	 N-(3-氟-4-(2-(6-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.41 (br.s, 4H)。MS (m/z): 630.3 (M+H).
258	151	 (S)-N-(3-氟-4-(2-(4-((N-(1-甲氧基丙-2-基)乙酰氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 10.92 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 5.5, 3.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 和 8.03 (2s, 1H), 7.96 (dd, J = 13.7, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67-7.51 (m, 7H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.74-4.16 (m, 3H), 3.42-3.24 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.16 和 1.93 (2s, 3H), 1.09-1.01 (m, 3H)。MS (m/z): 718.3(M+H).
259	152	 1-(2-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.92 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24-8.17 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 11.6, 2.7, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.74 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。MS (m/z): 549.1 (M+H).

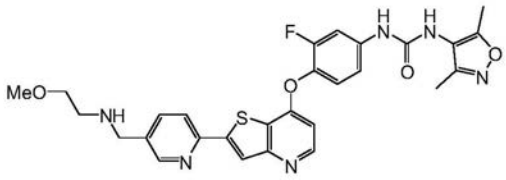
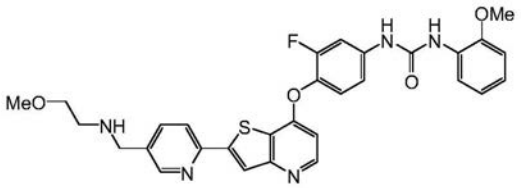
[0904]

260	153	 2-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基硫代氨基甲酰基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.70 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.7 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.82 (m, 5H),3.58 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15 (m, 2H)。MS (m/z): 632.1 (M+H).
261	154	 3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1,1-二异丙基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 13.0, 2.3 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 3.83 (七重峰, J = 6.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.39 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 12H)。MS (m/z): 552.2 (M+H).
262	155	 1-(2-甲氧基-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.01 (s, 1H), 8.76 (bs, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。MS (m/z): 561.1 (M+H).

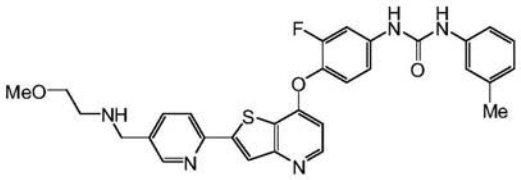
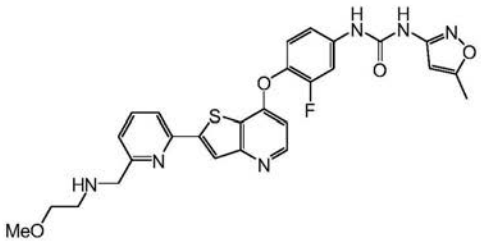
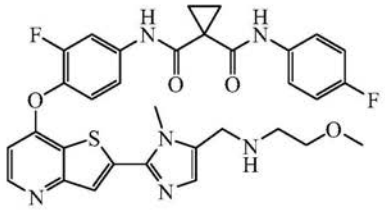
[0905]

263	156	 N-(2-甲氧基-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.86 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (bs, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65-7.51 (m, 5H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.93-3.81 (m, 5H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.76 (bt, J = 5.1 Hz, 2H)。MS (m/z): 675.2 (M+H).
264	157	 N-(4-氟苯基)-N-(2-甲氧基-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.67 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26-8.17 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, , 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.64-2.62 158(m, 2H), 1.61-1.56 (m, 4H)。MS (m/z): 642.2 (M+H).
265	158	 N-(2-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.50 (s, 1H), 8.60-8.55 (m, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 5H), 7.47 (dd, J = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H)。MS (m/z): 663.2 (M+H).

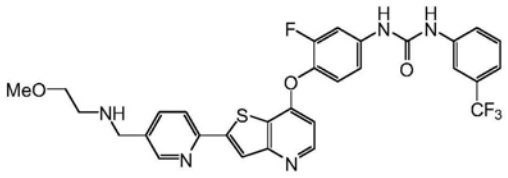
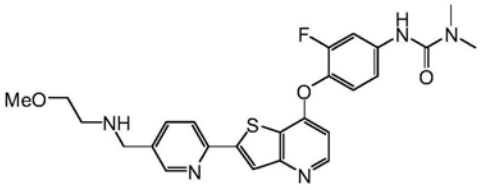
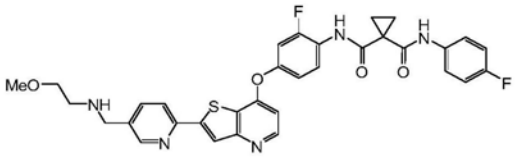
[0906]

266	159	 1-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) (ppm): 9.26 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。MS (m/z): 563.2 (M+H).
267	160	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-甲氧基苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) (ppm): 9.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。MS (m/z): 574.2 (M+H).

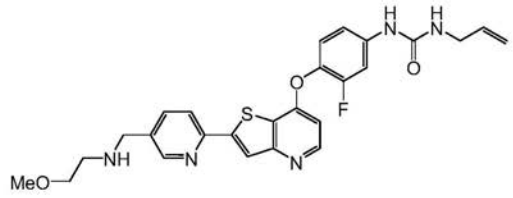
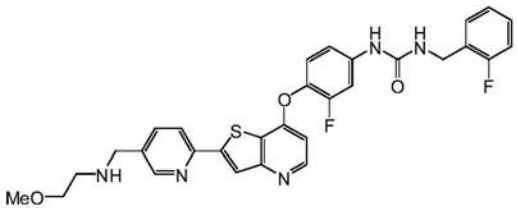
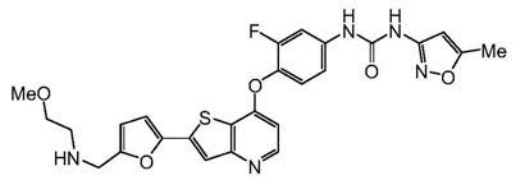
[0907]

268	161	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-间甲苯基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.68 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 13.5, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。MS (m/z): 558.1 (M+H).
269	162	 1-(3-氟-4-(2-(6-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.63 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, , J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.46 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)。MS (m/z): 549.1 (M+H).
270	163	 N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) (ppm): 10.40 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.80, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.67 (d, J = 5.28 Hz, 1H)k, 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.40 (t, J =5.68 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (t, J = 5.68 Hz, 2H), 1.46 (s, 4H)。MS (m/z): 633.7 (M+H).

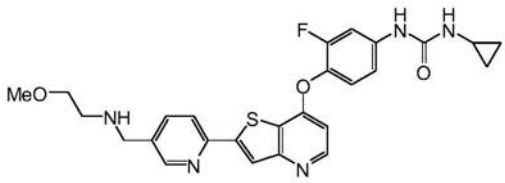
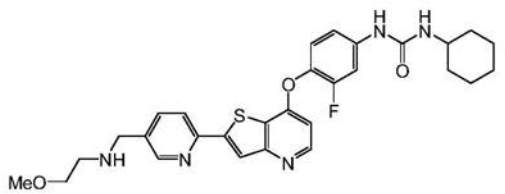
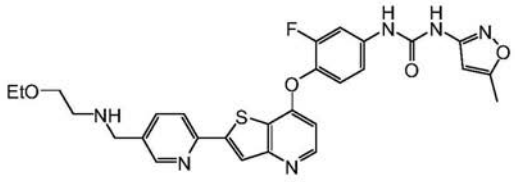
[0908]

271	164	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.24 (bs, 2H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.91 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (bd, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H)。MS (m/z): 612.3 (M+H).
272	165	 3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1,1-二甲基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.65 (s, 1H); 8.57 (d, J=1.6, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.6, 1H); 7.90 (dd, J=8.2, 2.4, 1H); 7.74-7.71 (m, 1H); 7.40-7.37 (m, 2H); 6.64 (d, J=5.5, 1H); 3.79 (s, 2H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.24 (s, 3H); 2.95 (s, 6H); 2.67 (t, J=5.7, 2H)。MS (m/z): 496.3 (M+H)
273	166	 N-(2-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.66 (s, 1H); 9.95 (s, 1H); 8.55-8.53 (m, 2H); 8.32 (s, 1H); 8.23-8.21 (m, 1H); 7.99 (t, J=8.8, 1H); 7.88 (dd, J=8.0, 2.2, 1H); 7.61-7.58 (m, 2H); 7.43-7.40 (m, 1H); 7.19-7.13(m, 3H); 6.75 (d, J=5.3, 1H); 3.77 (s, 2H); 3.40 (t, J=5.7, 2H); 3.23 (s, 3H); 2.64 (t, J=5.3, 2H); 1.60-1.55 (m, 4H)。MS (m/z): 630.3 (M+H)

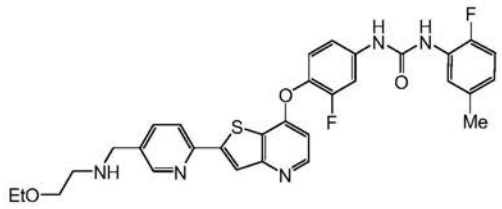
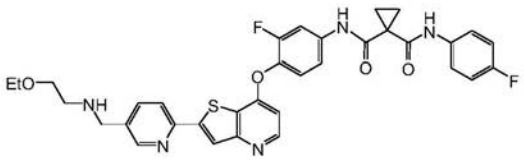
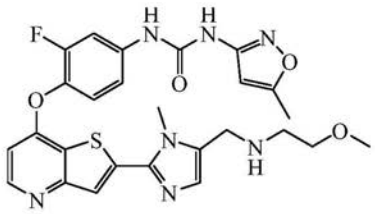
[0909]

274	167	 1-烯丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.93 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=1.3 Hz), 8.51 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.89 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.0 Hz), 7.72 (dd, 1H, J=2.6 Hz, J=13.5 Hz), 7.37 (t, 1H, J=9.2 Hz), 7.16 (m, 1H), 6.63 (d, 1H, J=5.9 Hz), 6.43 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.17 (dd, 1H, J=1.8 Hz, J=17.2 Hz), 5.08 (dd, 1H, J=1.6 Hz, J=10.2 Hz), 3.77 (s, 2H), 7.74 (t, 2H, J=5.5 Hz), 3.40 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.23 (s, 2H), 2.64 (t, 2H, J=5.6 Hz)。MS (m/z): 508.3 (M+H)。
275	168	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-氟苄基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.03 (s, 1H0, 8.56 (m, 1H), 8.50 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.89 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.0 Hz), 7.71 (dd, 1H, J=2.4 Hz, J=13.5 Hz), 7.1-7.4 (m, 6H), 6.81 (t, 1H, J=6.0 Hz), 6.63 (dd, 1H, J=1.0 Hz, J=5.5 Hz), 4.36 (d, 2H, J=6.0 Hz), 3.77 (s, 2H), 3.40 (t, 2H, J=5.5 Hz), 3.23 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, J=5.6 Hz)。MS (m/z): 576.3 (M+H)。
276	169	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 13.0, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.09 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1个NH没有观察到. MS (m/z): 538.3 (M+H)。

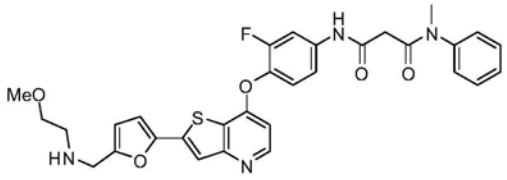
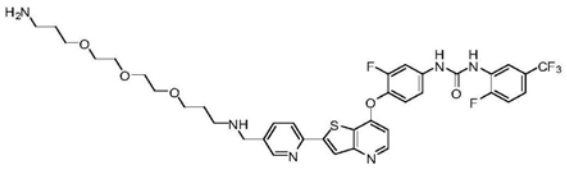
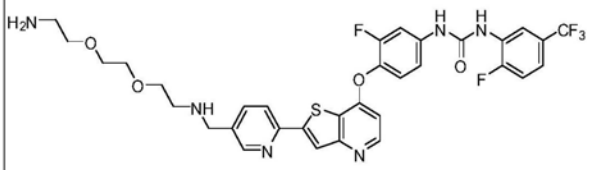
[0910]

277	170	 1-环丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.80 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.89 (dd, J=8.0, 1.5, 1H); 7.73 (dd, J=-13.5, 2.2, 1H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.20 (d, J=8.2, 1H); 6.66-6.62 (m, 2H); 3.78 (s, 2H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.24 (s, 3H); 2.65 (d, J=5.7, 2H); 2.57-2.51 (m, 1H); 0.66-0.62 (m, 2H); 0.44-0.41 (m, 2H)。MS (m/z): 508.3 (M+H)。
278	171	 1-环己基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=0.6 Hz), 8.51 (d, 1H, J=5.2 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.89 (dd, 1H, J=1.9 Hz, J=6.1 Hz), 7.36 (t, 1H, J=9.0 Hz), 7.12 (m, 1H), 6.63 (d, 1H, J=5.5 Hz), 6.26 (d, 1H, J=8.0 Hz), 3.79 (s, 2H), [3.44 (2H)], 3.23 (s, 3H), 2.66 (t, 2H, 5.5 Hz), 1.80 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 6H)。MS (m/z): 550.4 (M+H)。
279	172	 1-(4-(2-(5-((2-乙氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.77 (s, 1H); 9.35 (s, 1H); 9.00 (s, 2H); 8.73 (d, J=1.4, 1H); 8.55 (d, J=5.5, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.38 (d, J=8.0, 1H); 8.08 (dd, J=8.2, 2.2, 1H); 7.75 (dd, J=13.1, 2.5, 1H); 7.47 (t, J=9.0, 1H); 7.31-7.28 (m, 1H); 6.70 (dd, J=5.5, 0.7, 1H); 6.56 (d, J=1.0, 1H); 4.28 (s, 2H); 3.63 (t, J=5.0, 2H); 3.50 (q, 7.0, 2H); 3.16 (br s, 2H); 2.38 (d, J=0.7, 3H); 1.16 (t, J=7.1, 3H)。MS (m/z): 563.3 (M+H)。

[0911]

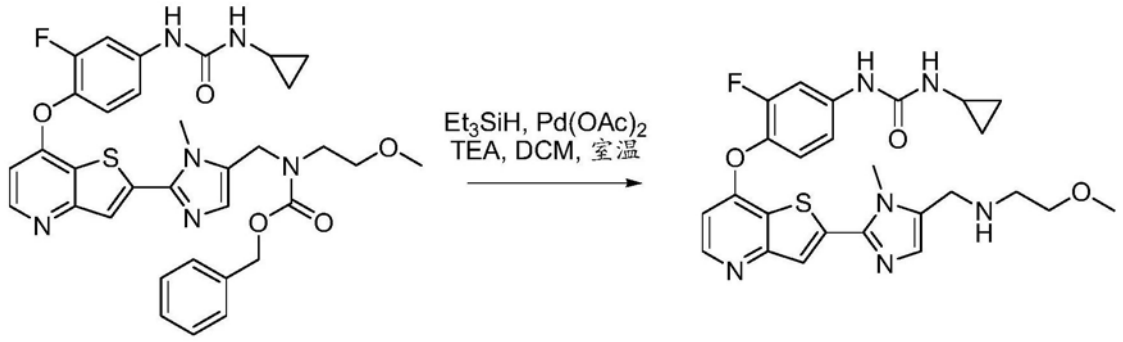
280	173	 1-(4-(2-(5-((2-乙氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.45 (s, 1H), 8.97 (br,s,2H), 8.72 (d, 1H, (dd, 1H, J=J=1.4 Hz), 8.62 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.42 (s, H) 8.38 (d, 1H, J=8. Hz), 8.08 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.2 Hz), 7.93 (dd, 1H, J=2.0 Hz, J=7.8 Hz), 7.78 (dd, 1H, J=2.6 Hz, J=13.3 Hz), 7.46 (t, 1H, J=9.0 Hz), 7.24 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H, J=8.4 Hz, J=11.1 Hz), 6.84 (m, 1H), 6.74 (d, 1H, J=5.5 Hz), 4.27 (m, 2H), [3.2-3.6 (9H)], 2.27 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J=7.0 Hz)。MS (m/z): 590.4 (M+H)。
281	173	 N-(4-(2-(5-((2-乙氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.41 (s, 1H); 10.02 (s, 1H); 8.57 (d, J=1.4, 1H); 8.52 (d, J=5.5, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.21 (d, J=9.8, 1H); 7.94-7.88 (m, 2H); 7.67-7.62 (m, 2H); 7.54-7.44 (m, 2H); 7.17-7.12 (m, 2H); 6.65 (d, J=5.5, 1H); 3.79 (s, 2H); 3.44 (t, J=5.9, 2H); 3.41 (q, J=7.7, 2H); 2.66 (t, J=5.7, 2H); 1.10 (t, J=7.0, 3H)。MS (m/z): 644.4 (M+H)。
282	175	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.67 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.46 (t, J = 8.99 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.7 (s, 2H), 3.4- (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.68 (t, J = 5.67 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。MS (m/z): 552.3 (M+H)。

[0912]

283	176	 N^1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-甲基-N^3-苯基丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.30 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H, 甲酸盐), 7.80 (bd, J = 13.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52-7.28 (m, 7H), 7.09 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 1个 CH2 被水掩蔽, 3.24 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 5H), 2.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1个NH没有观察到(为甲酸盐)。MS (m/z): 589.3 (M+H).
284	177	 1-(4-(2-(5-(15-氨基-6,9,12-三氧杂-2-氮杂十五烷基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.52 (s, 1H); 8.58 (d, J=1.6, 1H); 8.53 (d, J=5.5, 1H) ; 8.52-8.48 (m, 1H); 8.35 (s, 2H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.88 (dd, J=8.0, 1.8, 1H); 7.81 (dd, J=13.1, 2.4, 1H); 7.52-7.40 (m, 3H); 7.36-7.33 (m, 1H); 6.68 (d, J=5.3, 1H); 3.76 (s, 2H); 3.50-3.40 (m, ~12H, 在水峰上); 2.80 (t, J=7.4, 2H); 2.54 (t, J=7.1, 2H); 1.73 (五重峰, J=7.4, 2H); 1.68 (五重峰, J=7.4, 2H) (甲酸盐)。MS (m/z): 775.5 (M+H).
285	178	 1-(4-(2-(5-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.39 (s, 1H); 8.58 (d, J=1.6, 1H); 8.53 (d, J=5.5, 1H) ; 8.52-8.50 (m, 1H); 8.33 (s, 3H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.89 (dd, J=8.0, 1.8, 1H); 7.80 (dd, J=13.1, 2.4, 1H); 7.52-7.40 (m, 3H); 7.35-7.32 (m, 1H); 6.68 (d, J=5.5, 1H); 3.79 (s, 2H); 3.56-3.48 (m, ~8H, 在水峰上); 2.91 (t, J=5.3, 2H); 2.66 (t, J=5.6, 2H) (为甲酸盐)。MS (m/z): 703.4 (M+H).

[0913] 反应方程式14

[0914]



286 287: 实施例 179

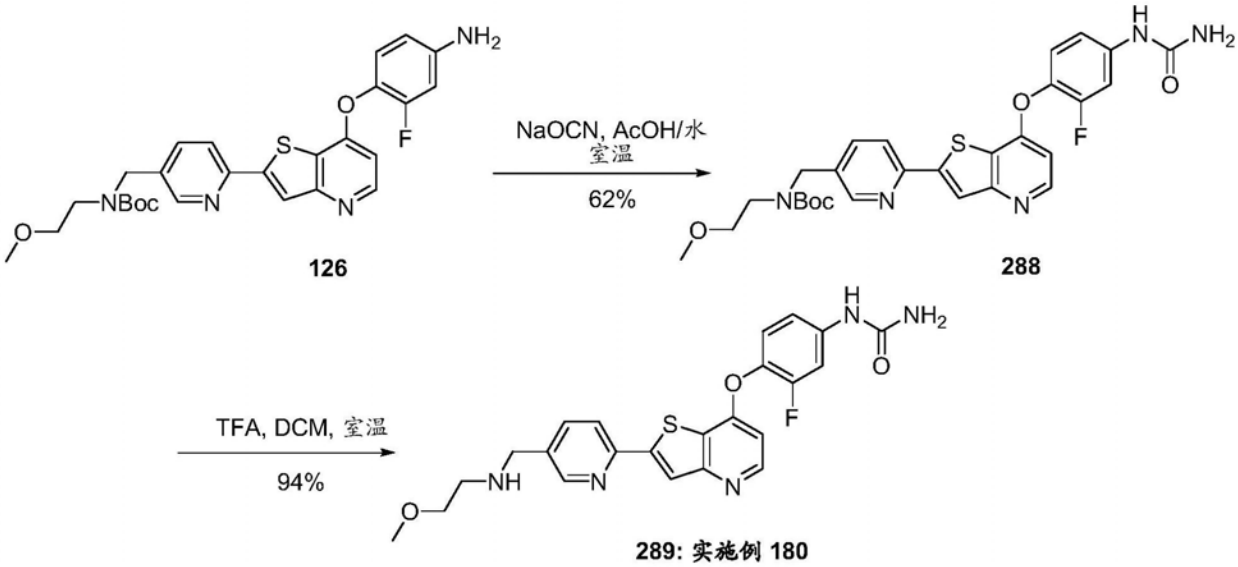
[0915] 实施例179

[0916] 1-环丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(287)

[0917] 向286(150mg,0.233mmol,以与化合物47或47a,反应方程式2相似的方法得到)在DCM(1ml)中的溶液中加入三乙基硅烷(37.9mg,0.326mmol,1.4eq.),TEA(3.3mg,0.0033mmol,0.14eq,)和Pd(OAc)2(2.089mg,0.04eq,9.31μM),并将反应混合物加热至回流,保持3天。3天后(未完全)停止反应,且反应混合物用EtOAc和水萃取。合并有机相,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过柱层析纯化(30%MeOH/EtOAc),得到标题化合物287(21mg,18%产率),为黄色固体。化合物287的表征列于表6。

[0918] 反应方程式15

[0919]



126 288 289: 实施例 180

[0920] 实施例180

[0921] 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(289)

[0922] 步骤1:(6-(7-(2-氟-4-脲基苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(288)

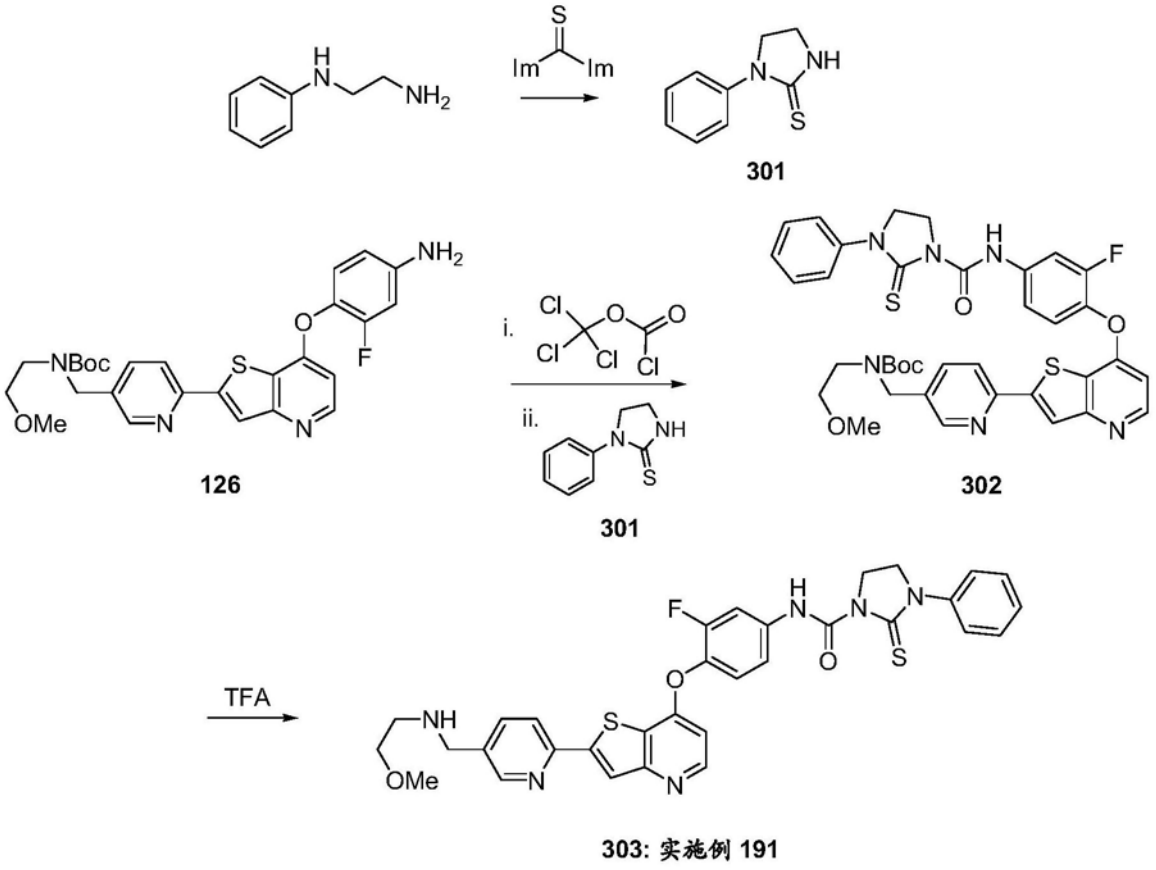
[0923] 于0℃,向化合物126(3.0g,5.72mmol)在AcOH(13.6mL)中的溶液中加入氰酸钠(sodium cyanate)(0.743g,11.44mmol,2eq.)在水(5.2mL)中的溶液。将混合物于室温搅拌20小时。加入水(100mL),且反应混合物变为悬浮液。30分钟后,通过过滤收集固体,且产物滤饼用水(2x 20mL)洗涤,真空中干燥并通过Biotage SP1快速纯化体系纯化(洗脱液,EA/MeOH,100/0至90/10梯度),得到288,为白色固体(2.0g,3.52mmol,62%产率)。MS(m/z):568.4(M+H)。

[0924] 步骤2:1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲(289)

[0925] 向化合物288(0.33g,0.581mmol)于DCM(11.6mL)中的溶液中加入TFA(0.53mL,6.98mmol,12eq.)。反应混合物于室温搅拌24小时,浓缩,且残余物通过Biotage SP1快速纯化体系纯化(洗脱液,梯度DCM/MeOH/NH_4OH,95/5/0.1至9/1/0.2),得到289,为白色固体(0.256g,0.548mmol,94%产率)。化合物289的表征列于表6。

[0926] 反应方程式16

[0927]



[0928] 实施例191

[0929] N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-苯基-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺(303)

[0930] 步骤1. 1-苯基咪唑烷-2-硫酮(301)

[0931] 将1,1'-硫代羰基二咪唑(4.51g,25.3mmol)加入到N-苯基乙二胺(3mL,23.02mmol)在THF(230mL)中的溶液中,并将混合物于室温搅拌2小时。加入DCM,且溶液用1N

HCl洗涤，用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩，得到标题化合物301(1.45g,8.13mmol,35.3%产率)。m/z:179.1(M+H)+。

[0932] 步骤2.(6-(7-(2-氟-4-(3-苯基-2-硫代咪唑烷-1-羧酰胺基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸叔丁基酯(302)

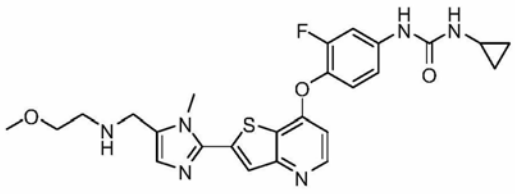
[0933] 将双光气(0.023ml,0.191mmol)一次性加入到126(反应方程式6或9)(0.200g,0.381mmol)在THF(3.81ml)中的溶液中，并剧烈搅拌反应混合物2小时。依次加入1-苯基咪唑烷-2-硫酮(301,0.102g,0.572mmol)和氢化钠(60%在矿物油中)(0.046g,1.143mmol)，且混合物再于室温搅拌1小时。然后粗制混合物悬浮于EtOAc中，用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，并在减压下浓缩。残余物通过制备HPLC纯化(柱:Luna C18(2),5.0cm ID;梯度:80%MeOH至95%MeOH/水,60分钟)，得到标题化合物302(0.068g,0.093mmol,24.5%产率)，为奶油色固体。m/z:(M+1)+729.4(100%)。

[0934] 步骤2.N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-苯基-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺(303)

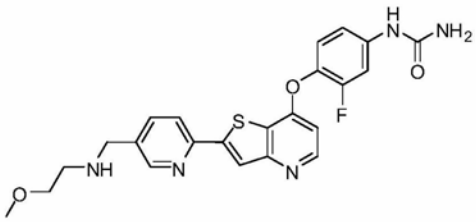
[0935] 将TFA(1ml,12.98mmol)加入到302(0.093g,0.128mmol)在DCM(1.000ml)中的悬浮液中，并将混合物于室温搅拌2小时。然后反应混合物在减压下浓缩，残余物溶解于DCM，用1N NaOH溶液，水洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩，得到标题化合物303(0.0714g,0.109mmol,85%产率)，为白色固体。

[0936] 表6

[0937]

化合物 No.	实施例 No.	结构	表征
287	179	 1-环丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.75 (bs, 1H), 8.69 (bs, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 9.19 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.28 (m, 2H), 3.92 (bs, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 5.09 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 0.24 (m, 2H), 0.05 (m, 2H). LRMS(ESI):(计算)510.58(实测)511.4(MH)+

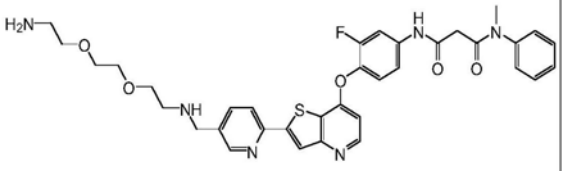
[0938]

289	180	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.97 (s, 1H); 8.68 (d, J=1.6, 1H); 8.52 (d, J=5.5, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.33 (d, J=7.8, 1H); 8.02 (dd, J=8.2, 2.2, 1H); 7.73 (dd, J=14.2, 2.3, 1H); 7.37 (t, J=9.0, 1H); 7.17-7.15 (m, 1H); 6.65 (d, J=4.5, 1H); 6.05 (s, 2H); 4.14 (s, 2H); 3.54 (t, J=5.1, 2H); 3.29 (s, 3H); 3.03 (t, J=5.1, 2H). LRMS(ESI): (计算) 467.5 (实测) 468.3 (MH)+

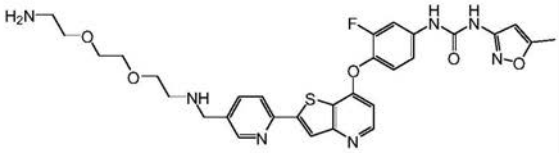
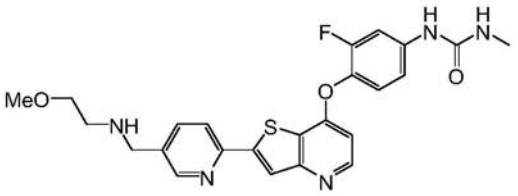
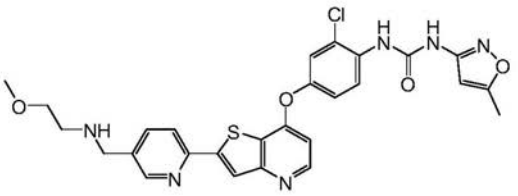
[0939] 本发明其它化合物示于表7。

[0940] 表7

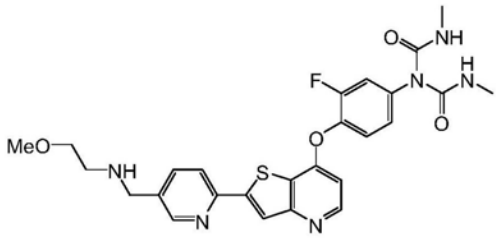
[0941]

化合物 No.	实施例 No.	结构	表征
293	183	 N^1-(4-(2-(5-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-N^3-甲基-N^3-苯基丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1H: 10.38 (s, 1H); 8.57 (d, J=1.6, 1H); 8.51 (d, J=5.5, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=8.0, 1H); 7.89 (dd, J=8.1, 2.1, 1H); 7.80 (d, J=13.2, 1H); 7.50-7.42 (m, 3H); 7.41-7.32 (m, 4H); 6.67 (d, J=5.3, 1H); 3.79 (s, 2H); 3.55-3.47 (m, 8H); 3.23-3.21 (m, 5H); 2.83 (t, J=5.5, 2H); 2.66 (t, J=5.7, 2H)。MS (M/Z): (计算) 673.3 (实测) 673.4

[0942]

294	184	 1-(4-(2-(5-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1H: 10.66 (1H), 8.60 (s, 1H); 8.55-8.53 (m, 1H); 8.40-8.34 (m, 2H); 8.28-8.24 (m, 1H); 7.93-7.90 (m, 1H); 7.82-7.78 (m, 1H); 7.45-7.35 (m, 2H); 6.70-6.68 (m, 1H); 6.60-6.57 (m, 1H); 3.81 (s, 2H); 3.60-3.50 (m, 8H); 2.93-2.90 (m, 2H); 2.70-2.65 (m, 2H); 2.37 (s, 3H)。MS (M/Z): (计算.) 622.2 (实测) 622.4
298	188	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-甲基脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1H: 8.96 (s, 1H); 8.69 (d, J=1.4, 1H); 8.53 (d, J=5.3, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.34 (d, J=8.2, 1H); 8.04 (dd, J=8.2, 2.0, 1H); 7.72 (dd, J=13.7, 2.5, 1H); 7.37 (t, J=9.2, 1H); 7.19-7.16 (m, 1H); 6.65 (d, J=5.4, 1H); 6.20 (q, J=4.6, 1H); 4.18 (s, 1H); 3.56 (t, J=5.3, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.10-3.06 (m, 2H); 2.66 (d, J=4.5, 3H)。MS: (计算) 482.2 (实测) 482.3 (MH)+
298a	188a	 1-(2-氯-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.3 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.89 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.59 (d, 1H, J=2.9 Hz), 7.31 (dd, 1H, J=2.7 Hz, J=8.8 Hz), 6.74 (d, 1H, J=5.3 Hz), 5.97 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, 2H, J=5.7 Hz), 2.17 (s, 3H) MS: (计算) 564.1 (实测) 565.3 (MH)+

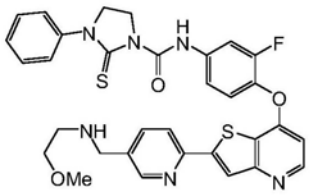
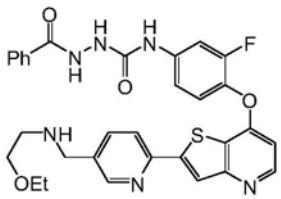
[0943]

299	189	 3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)双缩脲(biuret)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1H: 8.58-8.56 (m, 2H); 8.36 (s, 1H); 8.25 (d, J=8.0, 1H); 7.90 (dd, J=8.2, 1.8); 7.68 (q, J=4.5, 2H); 7.59-7.50 (m, 2H); 7.22-7.18 (m, 1H); 6.84 (d, J=5.3, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.41 (t, J=5.7, 2H); 3.24 (s, 3H); 2.67 (d, J=4.5, 6H); 2.65 (t, J=5.7, 2H)。MS: (计算) 539.3 (实测) 539.3 (MH)+

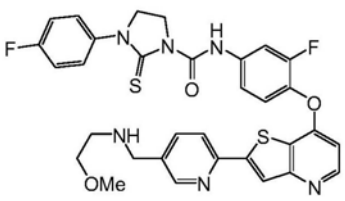
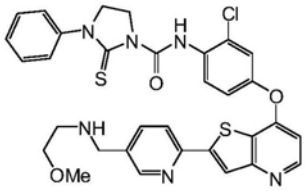
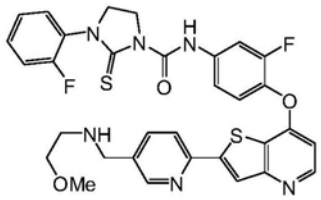
[0944] 本发明其它化合物示于表8中。

[0945] 表8

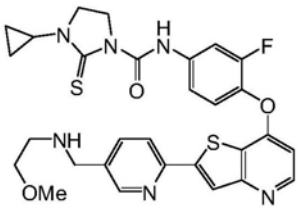
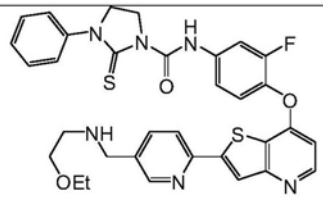
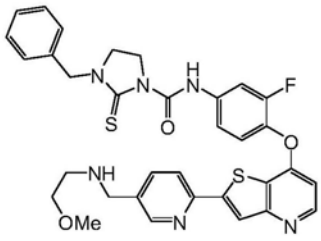
[0946]

化合物#	实施例#	结构	表征
303	191	 N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-苯基-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.572 (s, 1H), 9.22 br, 2H), 8.75 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.57 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.13 (dd, J=2.1Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.3Hz, J=11.7Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 2H), 6.75 (dd, J=0.8Hz, J=4.7Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 4H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.62 (t, J=4.9Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (m, 2H)。MS (m/z): (M+2)+2 /2 315.2 (73%), (M+1)+ 629.4 (100%)。
304	192	 2-苯甲酰基-N-(4-(2-(5-((2-乙氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)肼甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.36 (s, 1H), 9.42 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 3H), 7.77 (d, J=13.7Hz, 1H), 7.61-7.36 (m, 5H), 6.67 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.52-3.42 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.0Hz, 3H) . MS (m/z): (M+2)+2 /2 301.2 (100%), (M+1)+ 601.4 (64%).

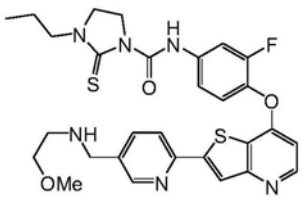
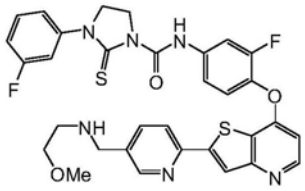
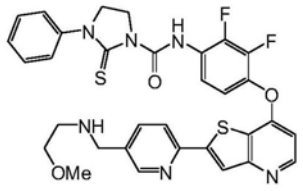
[0947]

305	193	 N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.52 (s, 1H), 8.57 (br, 1H), 8.53 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.9 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.8 (dd, J=12.7 Hz, J=1.7 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 3H), 6.7 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.23 (dd, J=8.7Hz, J=7.1Hz, 1H), 4.09 (dd, J=8.7Hz, J=7.1Hz, 1H), 3.41 (t, J=3.41 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 4.09 (t, J=3.41Hz, 2H)。MS (m/z): (M+2)+2 /2 324.2 (73%), (M+1)+ 647.4 (100%)
306	194	 N-(2-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-苯基-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.40 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 2H), 8.32-8.28 (m, 2H), 8.23 (d, J=8.3Hz, 1H), 1.89 (dd, J=8.2Hz, J=2.2Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.77 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 5.49 (t, J=5.49Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.49Hz, 2H)。MS (m/z): (M+2)+2 /2 323.1 (58%), 324 (39%)； (M+1)+ 645.4 (100%), 647.4 (48%).
307	195	 N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-氟苯基)-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.39 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.53 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (dd, J=0.6Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.90 (dd, J=2.1Hz, J=8.1Hz, 1H), 7.83 (dd, J=2.6Hz, J=12.7Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.46-7.34 (m, 3H), 6.7 (dd, J=0.9Hz, J=5.4Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.04 (m, 2H) 3.80 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.42 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.68 (t, J=5.6Hz, 2H)。MS (m/z): (M+2)+2 /2 324.2 (89%), (M+1)+ 647.4 (100%)。

[0948]

308	196	 3-环丙基-N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 12.60 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.52 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.2Hz, J=0.8Hz, 1H), 7.89 (dd, J=7.7Hz, J=1.9Hz, 1H), 7.80 (dd J=12.8Hz, 2.3Hz, 1H), 7.51 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 6.99 (dd, J=5.4Hz, J=0.8Hz, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.41 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.64 (t, J=5.7Hz, 2H), 0.87-0.84 (m 4H)。MS (m/z): (M+2)+2 /2 297.2 (100%), (M+1)+ 593.3 (32%)。
309	197	 N-(4-(2-(5-((2-乙氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-3-氟苯基)-3-苯基-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 12.57 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 5H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.7 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.43 (q, J=5.8Hz, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.11 (t, J=5.8Hz, 3H)。MS (m/z)： (M+2)+2 /2 322.3 (89%), (M+1)+ 643.4 (100%)。
310	198	 3-苄基-N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm)： 12.5 (s, 1H), 8.57 (dd, J=0.7Hz, J=2.1Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (dd, J=0.7Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.89 (dd, J=2.2Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.82 (dd, J=2.5Hz, J=12.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 6H), 6.70 (dd, J=0.7Hz J=5.5Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.41 (t, H=5.7Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.7Hz, 2H)。MS (m/z)： (M+2)+2 /2 322.3 (100%), (M+1)+ 643.4 (51%)。

[0949]

311	199	 N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-丙基-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.52 (s, 1H), 8.57 (dd, J=0.7 Hz, J=2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (dd, J=0.7 Hz, J=8.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, 2.1Hz, 8.2Hz, 1H), 7.81 (dd, J=2.6Hz, J=12.7Hz, 1H), 7.51 (t, J=9.2Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 6.69 (dd, J=0.8Hz, J=5.4Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.41 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.7Hz, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.5Hz, 3H)。MS (m/z): (M+2)+2 /2 298.2 (100%), (M+1)+ 595.4 (51%).
312	200	 N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(3-氟苯基)-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 12.48 (s, 1H), 8.57 (dd, J=0.7Hz, J=2.2Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.53Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (dd, J=0.7Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.90 (dd, J=2.1Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.83 (dd, J=2.5Hz, J=12.6Hz, 1H), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.70 (dd, J=0.9Hz, J=5.5Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.7Hz, 2H)。MS (m/z): (M+2)+2 /2 324.2 (100%), (M+1)+ 647.3 (46%).
313	201	 N-(2,3-二氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-苯基-2-硫代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 12.62 (s, 1H), 8.57 (dd, J=0.6Hz, J=2.0Hz, 1H), 8.54 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.90 (dd, J=2.2Hz, J=8.2Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 2H), 6.83 (dd, J=0.8Hz, J=5.5Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J=5.8Hz, 2H)。MS (m/z): (M+2)+2 /2 324.2 (100%), (M+1)+ 647.3 (55%)

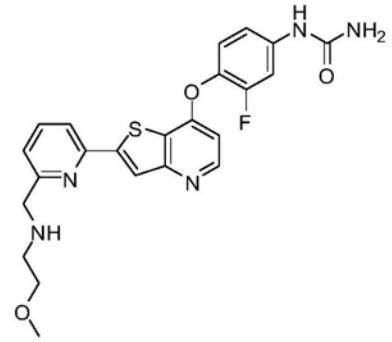
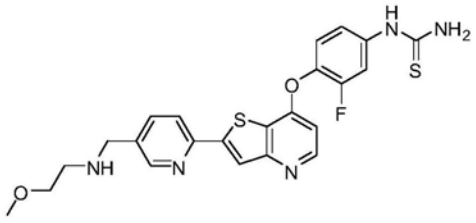
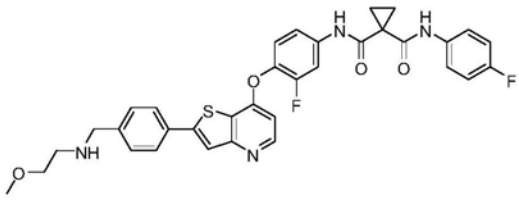
[0950] 本发明其它化合物示于表9中。

[0951] 表9

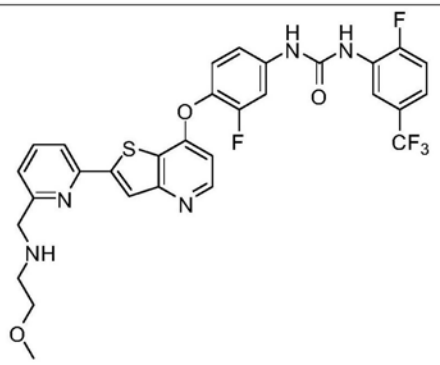
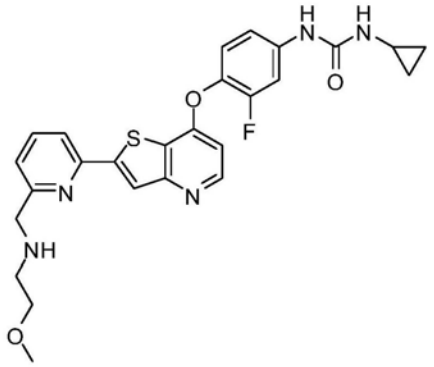
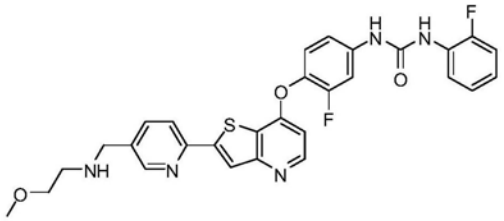
[0952]

化合物 No.	实施例 No.	结构	表征

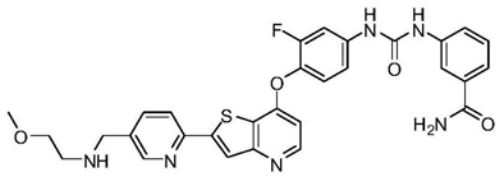
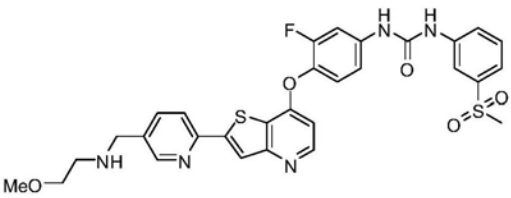
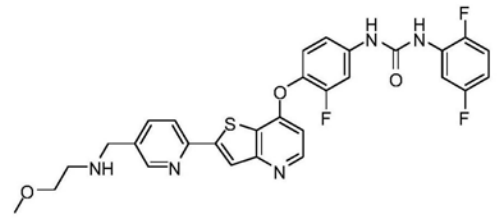
[0953]

318	204	 1-(3-氟-4-(2-(6-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.44 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.27 (br.s, 2H), 8.11 (d, 1H, J=6.2 Hz), 7.90 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=13.7 Hz), 7.45 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.33 (t, 1H, J=9.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.58 (d, 1H, J=5.1 Hz), 6.17 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.76 (br.s, 2H) LRMS(ESI): (计算) 467.1 (实测) 468.3 (MH)+
319	205	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)硫脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.96 (s, 1H); 8.56 (d, J=1.6, 1H); 8.52 (d, J=5.5, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.23 (d, J=7.8, 1H); 7.89 (dd, J=8.0, 2.0, 1H); 7.81 (dd, J=12.5, 2.0, 1H); 7.47 (t, J=9.0, 1H); 7.29-7.26 (m, 1H); 6.67 (d, J=4.7, 1H); 3.77 (s, 2H); 3.40 (t, J=5.7, 2H); 3.23 (s, 3H); 2.65 (t, J=5.5, 2H). LRMS(ESI): (计算) 483.1 (实测) 484.3 (MH)+
320	206	 N-(3-氟-4-(2-(4-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.42(s, 1H), 10.01(s, 1H), 8.51(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.91(dd, J = 2.4 和 13.6 Hz, 1H), 7.87-7.83(m, 2H), 7.65-7.61(m, 2H), 7.54-7.44(m, 4H), 7.19-7.12(m, 2H), 6.60(dd, J = 0.8 和 5.6 Hz, 1H), 3.81(s, 2H), 3.42(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25(s, 3H), 2.70(t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.50-1.43(m, 4H). LRMS(ESI): (计算) 628.2 (实测) 629.5 (MH)+

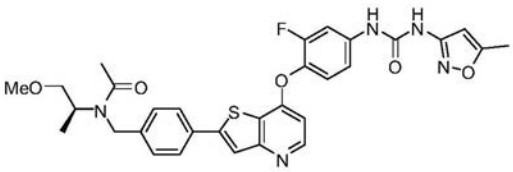
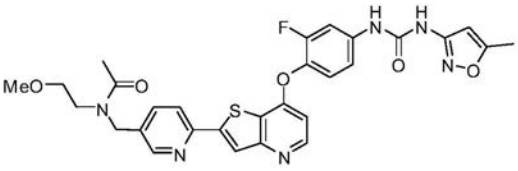
[0954]

322	208	 1-(3-氟-4-(2-(6-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.50 (s, 1H), 9.00 (d, 1H, J=2.7 Hz), 8.57 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=7.3 Hz), 8.51 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.89 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=2.6 Hz, J=12.9 Hz), 7.4-7.6 (4H), 7.24 (m, 1H), 6.63 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.85 (s, 2H), 3.41 (t, 2H, J=5.5 Hz), 3.22 (s, 3H), 2.71 (t, 2H, J=5.5 Hz) LRMS(ESI): (计算) 629.1 (实测) 630.5 (MH)+
329	215	 1-环丙基-3-(3-氟-4-(2-(6-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.18 (d, 1H, J=5.3 Hz0, 7.99 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.59 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J=15.3 Hz), 7.14 (d, 1H, J=7.4 Hz), 6.70 (t, 1H, J=9.0 Hz), 6.61 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.25 (d, 1H, J=4.9 Hz), 3.57 (d, 2H, J=6.5 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 0.20 (d, 2H, J=5.1 Hz), 0.00 (s, 2H). LRMS(ESI): (计算) 507.2 (实测) 508.4 (MH)+
332	218	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-氟苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.09 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.87 (dd, 1H, J=1.7 Hz, J=8.0 Hz), 7.75 (dd, 1H, J=2.6 Hz, J=13.1 Hz), 7.44 (t, 1H, J=9.0 Hz), 7.24 (m, 2H), 7.14 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.65 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.75 (s, 2H), 3.38 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.21 (s, 3H), 2.62 (t, 2H, J=5.7 Hz) LRMS(ESI): (计算) 561.2 (实测) 562.5 (MH)+

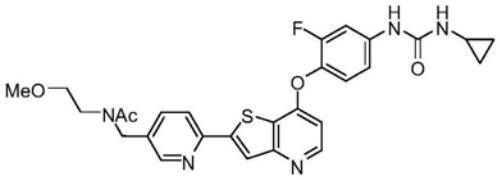
[0955]

333	219	 3-(3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.20 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03-7.89 (m, 3H), 7.78 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.98 (bs, 2H), 3.49 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 2H), 1个NH未测到(可能由于信号与溶剂信号重叠) LRMS(ESI): (计算) 586.64 (实测) 587.5 (MH)+
336	222	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(3-(甲基磺酰基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1个NH未测到(可能由于信号与溶剂信号重叠) LRMS(ESI): (计算) 621.7 (实测) 622.4(MH)+
337	223	 1-(2,5-二氟苯基)-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=5.3 Hz), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.74 (d, 1H, J=13.1 Hz), 7.43 (t, 1H, J=9.0 Hz0, 7.25 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, J=5.3 Hz), 3.75 (s, 2H), [3.34 (2H)], 3.21 (s, 3H), 2.62 (br.s, 2H), 2.22 (br.s, 1H) LRMS(ESI): (计算) 579.2 (实测) 580.4 (MH)+

[0956]

338	224	 (S)-N-(4-(7-(2-氟-4-(3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)苄基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 9.64 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 8.06 和 8.02 (2s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 13.0, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 4.74-4.16 (m, 3H), 3.42-3.23 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 3H), 2.16 和 1.93 (2s, 3H), 1.09-1.00 (m, 3H). LRMS(ESI): (计算) 603.66 (实测) 604.5 (MH)+
339	225	 N-((6-(7-(2-氟-4-(3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.66 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.50-8.45 (m, 2H); 8.32 (s, 0.3H); 8.28 (s, 0.7H); 8.24 (d, J=8.0, 0.3H); 8.18 (d, J=8.0, 0.7H); 7.78-7.68 (m, 2H); 7.42 (t, J=9.0, 1H); 7.25-7.21 (m, 1H); 6.64-6.61 (m, 1H); 6.51 (s, 1H); 4.67 (s, 0.6H); 4.54 (s, 1.4H); 3.50-3.40 (m, 4H); 3.19 (s, 1.9H); 3.16 (s, 1.1H); 2.33 (s, 3H); 2.08 (s, 2.2H); 2.00 (s, 0.8H) (2.3:1 旋转异构体混合物) LRMS(ESI): (计算) 591.2 (实测) 591.3 (MH)+

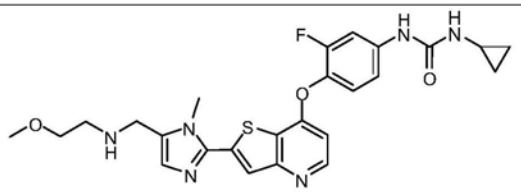
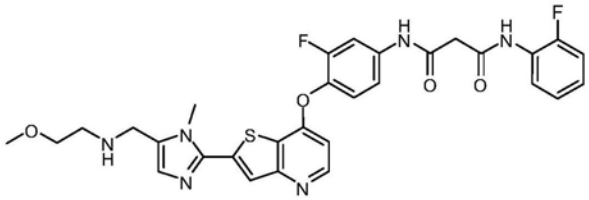
[0957]

340	226	 N-((6-(7-(4-(3-环丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.74 (s, 1H); 8.55-8.49 (m, 2H); 8.35 (s, 0.3H); 8.32 (s, 0.7H); 8.28 (d, J=8.6, 0.3H); 8.22 (d, J=0.7H, 0.7H); 7.80-7.68 (m, 2H); 7.38 (t, J=9.0, 1H); 7.24-7.19 (m, 1H); 6.66-6.56 (m, 2H); 4.71 (s, 0.6H); 4.59 (s, 1.4H); 3.53-3.41 (m, 4H); 3.24 (m, 2.2H); 3.20 (m, 0.8H); 2.57-2.50 (m, 1H); 2.13 (s, 2.2H); 2.05 (s, 0.8H); 0.67-0.63 (m, 2H); 0.41-0.40 (m, 2H)。(3:1 旋转异构体混合物) LRMS(ESI): (计算) 550.2 (实测) 550.5 (MH)+

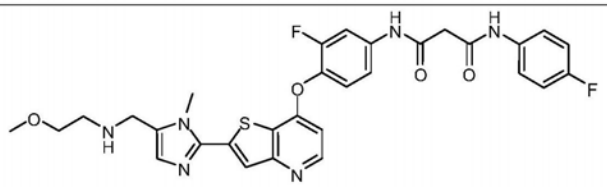
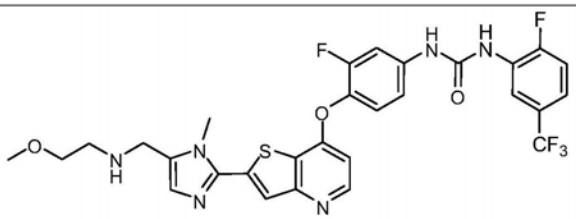
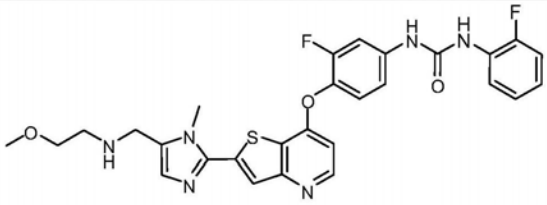
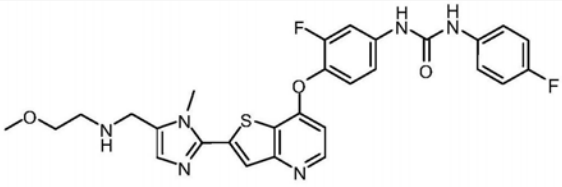
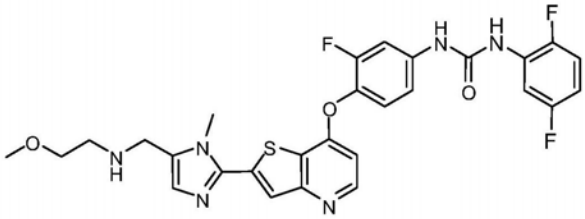
[0958] 本发明其它化合物示于表10中。

[0959] 表10

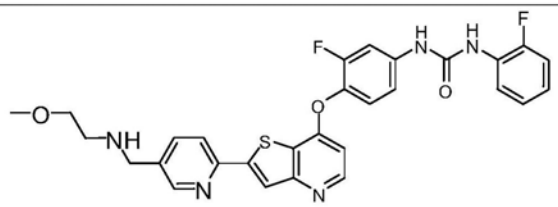
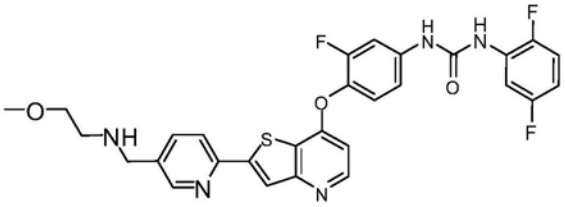
[0960]

化合物 No.	实施例 No.	结构	表征
341	227	 1-环丙基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	
342	228	 N^1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-(2-氟苯基)丙二酰胺	

[0961]

343	229	 N^1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-N^3-(4-氟苯基)丙二酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): LRMS(ESI): (计算) 606.2 (实测) 607.5 (MH)+
344	230	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲	
345	231	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-氟苯基)脲	
346	232	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)脲	
347	233	 1-(2,5-二氟苯基)-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	

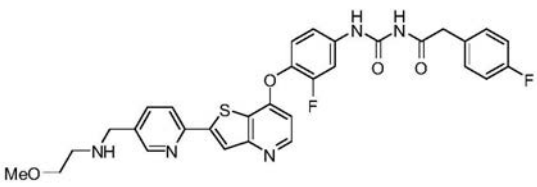
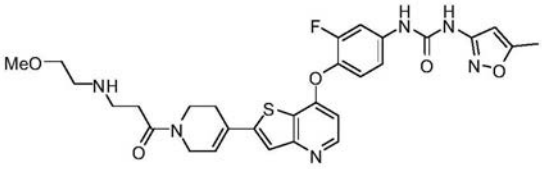
[0962]

348	234	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-氟苯基)脲	
349	235	 1-(2,5-二氟苯基)-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	

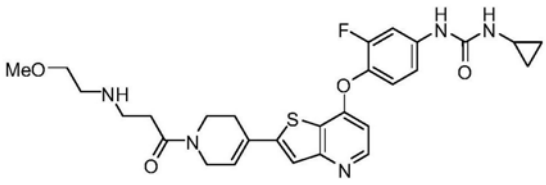
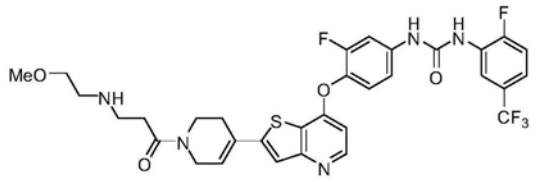
[0963] 本发明其它化合物示于表11中

[0964] 表11

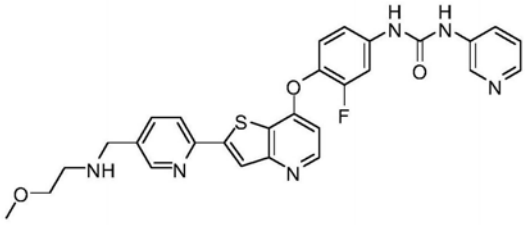
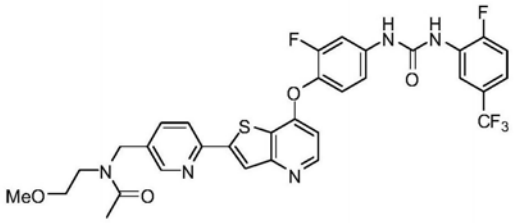
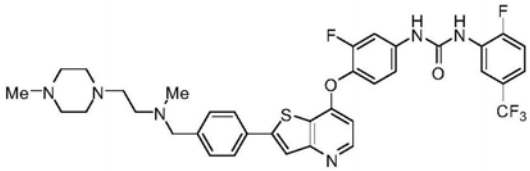
[0965]

化合物 No.	实施例 No.	结构	表征
350	236	 N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基氨基甲酰基)-2-(4-氟苯基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.09(s, 1H), 10.64(s, 1H),9.16(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.38(d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.09(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84(d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.51-7.42(m, 2H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.20-7.15(m, 2H), 6.72(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.28(s, 2H), 3.75(s, 2H), 3.62-3.58(m, 2H), 3.31(s, 3H), 3.22-3.12(m, 2H). LRMS(ESI): (计算) 603.6 (实测) 604.4 (MH)+
351	237	 1-(3-氟-4-(2-(1-(3-(2-甲氧基乙基氨基)丙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.72 (br, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.73 (dd, J=2.0Hz, J=12.9Hz, 1H), 7.57 (d, H=6.2Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.62 (t, J=4.5Hz, 1H), 6.55 (d, J=1 Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.37 (d, J=0.8Hz, 3H) LRMS(ESI): (计算) 594.7 (实测) 595.5 (MH)+

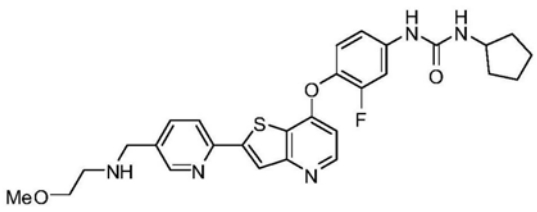
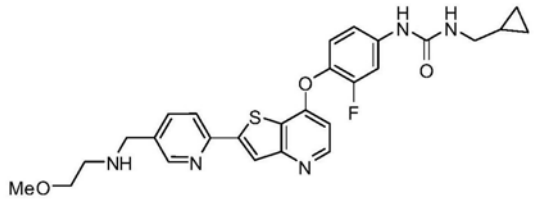
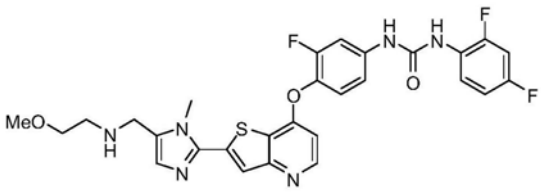
[0966]

352	238	 1-环丙基-3-(3-氟-4-(2-(1-(3-(2-甲氧基乙基氨基)丙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 1H: 8.79 (br, 1H), 8.45 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.71 (dd, J=2.3Hz, J=13.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.35 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.63 (br, 1H), 6.58 (t, J=4.5Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 4H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H) LRMS(ESI): (计算) 553.7 (实测) 554.5 (MH)+
353	239	 1-(3-氟-4-(2-(1-(3-(2-甲氧基乙基氨基)丙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.08 (br, 1H), 9.24 (br, 1H), 8.59 (dd, J=2.3Hz, J=7.3Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.2 Hz, J=13.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.27 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.64 (t, J=5.0Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 4H), 2.81-2.72 (m, 3H), 2.62 (m, 1H) LRMS(ESI): (计算) 675.7 (实测) 676.5 (MH)+

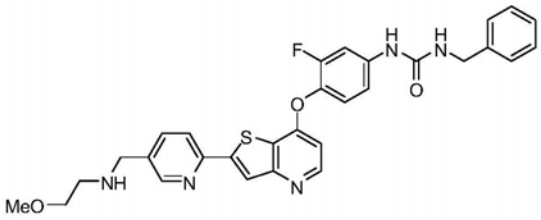
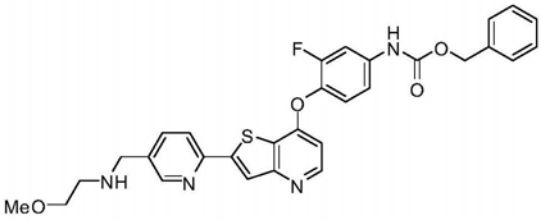
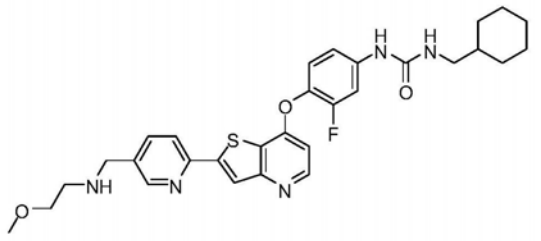
[0967]

354	240	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.24 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.53 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.48 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.10 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.0), 7.71 (dd, 1H, J=2.5 Hz, J=13.3 Hz), 7.41 (t, 1H, J=9.0 Hz), 7.30 (dd, 1H, J=5.1 Hz, J=8.2 Hz), 7.25 (m, 1H), 6.63 (d, 1H, J=5.1 Hz), 3.73 (s, 2H), [3.3 2H], 3.19 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, J= 5.7 Hz) LRMS(ESI): (计算) 544.2 (实测) 545.5 (MH)+
355	241	 N-((6-(7-(2-氟-4-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 旋转异构体混合物; 9.52 (s, 1H), 9.02 和 9.01 (2s, 1H), 8.59 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.37 和 8.34 (2s, 1H), 8.29 和 8.23 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 4.71 和 4.59 (2s, 2H), 3.53-3.38 (m, 4H), 3.24 和 3.21 (2s, 3H), 2.13 和 2.05 (2s, 3H). LRMS(ESI): (计算) 671.16 (实测) 672.5 (MH)+
356	242	 1-(3-氟-4-(2-(4-((甲基(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.49(s, 1H), 8.98(s, d, 1H, J=2.4Hz), 8.56(dd, 1H, J1=7.0Hz, J2=2.0Hz),8.48(d, 1H, J=5.5Hz), 8.00(s, 1H), 7.81(d, 2H, J=8.2Hz), 7.74(dd, J1=2.4Hz, J2=12.9Hz), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.23(d, 1H, J=9.0Hz), 6.59(d, 1H, J=5.5Hz), 3.50(s, 2H), 2.50-2.28 (m, 12H), 2.13(s, 3H), 2.11(s, 3H). LRMS(ESI): (计算) 710.2 (实测) 711.5 (MH)+

[0968]

357	243	 1-环戊基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.47(d, 1H, J=5.3 Hz), 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.85 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=8.2 Hz), 7.67 (dd, 1H, J=2.6 Hz, J=13.5 Hz), 7.32 (t, 1H, J=9.0 Hz), 7.09 (m, 1H), 6.59 (d, 1H, J=5.4 Hz), 6.28 (d, 1H, J=7.1 Hz) LRMS(ESI): (计算) 535.2 (实测) 536.4 (MH)+
358	244	 1-(环丙基甲基)-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) : DMSO-d69.20 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J=5.3 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.71 (dd, 1H, J=1.7 Hz, J=8.2 Hz), 7.55 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=13.7 Hz), 7.17 (t, 1H, J=9.2 Hz), 7.00 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.70 (m, 1H), 6.45 (d, 1H, J=5.4 Hz), 3.59 (s, 2H), 3.22 (t, 2H, 5.7 Hz), 3.05 (s, 3H), 2.79 (t, 2H, J=6.2 Hz), 1.54 (s, 1H), 0.76 (m, 1H), 0.23 (m, 2H), 0.01 (m, 2H) LRMS(ESI): (计算) 521.2 (实测) 522.4 (MH)+
359	245	 1-(2,4-二氟苯基)-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m,3H), 7.04 (m, 1H), 6.68 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.13 (m, 2H) LRMS(ESI): (计算) 582.60 (实测) 583.5 (MH)+

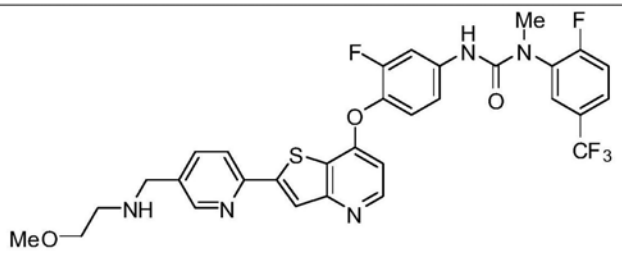
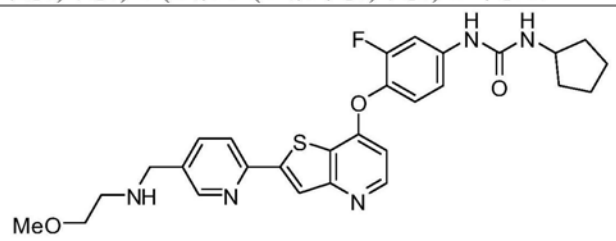
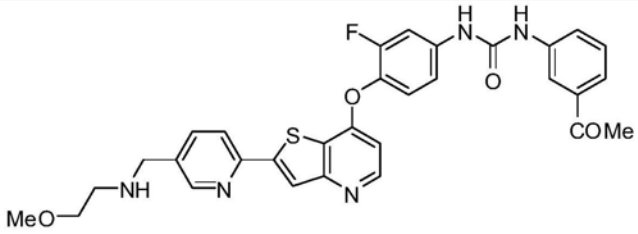
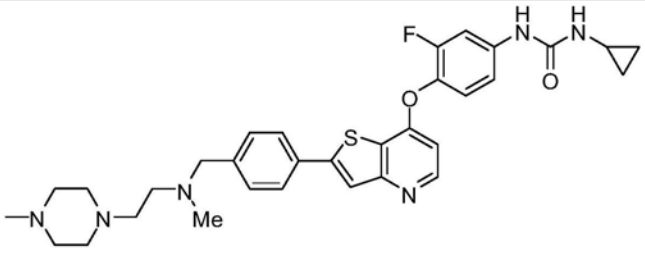
[0969]

360	246	 1-苄基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.0 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.89 (dd, J=1.8Hz, J=8.1Hz, 1H), 7.73 (dd, J=2.6Hz, J=13.5Hz, 1H), 7.41- 7.24 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.28 (d, J=5.28Hz, 1H), 4.32 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.8Hz, 2H) LRMS(ESI): (计算) 557.6 (实测) 558.5 (MH)+
361	247	 3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基氨基甲酸苄基酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.2 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.90 (dd, J=1.9Hz, J=8.1Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.3Hz, J=8.1Hz, 1H), 7.49-7.33 (m, 7H), 6.65 (dd, J=0.6Hz, J=5.5Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (t, J=5.7Hz, 2H) LRMS(ESI): (计算) 558.6 (实测) 559.4 (MH)+
362	248	 1-(环己基甲基)-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) : DMSO-d6 8.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=5.3 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.83 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.67 (d, 1H, J=13.5 Hz), 7.31 (t, 1H, J=9.0 Hz), 7.09 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.58 (d, 1H, J=5.0 Hz), 6.33 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.35 (t, 2H, J=5.3 Hz), 3.19 (s, 3H), 2.90 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.59 (t, 2H, J=5.3 Hz0, 1.62 (m, 5H), 1.34 (m, 1H), 1.11 (m, 3H), 0.86 (m, 2H) LRMS(ESI): (计算) 563.2 (实测) 564.5 (MH)+

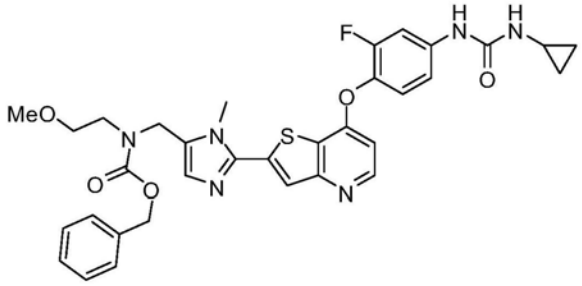
[0970] 本发明其它化合物示于表12。

[0971] 表12

[0972]

化合物 No.	实施例 No.	结构
363	249	 3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1-甲基脲
364	250	 1-环戊基-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲
365	251	 1-(3-乙酰基苯基)-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲
366	252	 1-环丙基-3-(3-氟-4-(2-(4-((甲基(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲

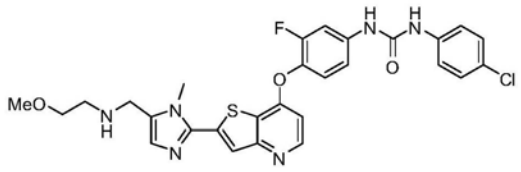
[0973]

367	253	 (2-(7-(4-(3-环丙基脲基)-2-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基(2-甲氧基乙基)氨基甲酸苄基酯

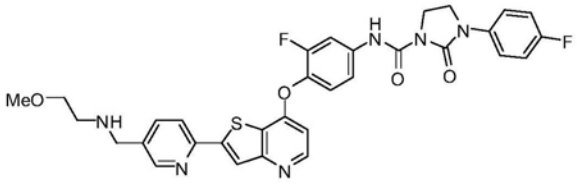
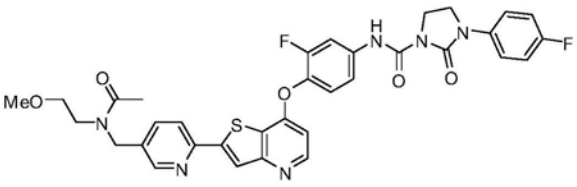
[0974] 本发明其它化合物示于表13中

[0975] 表13

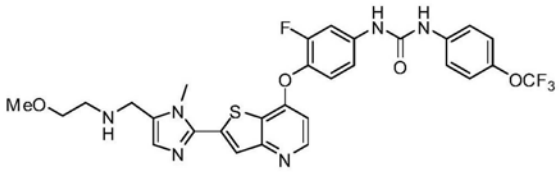
[0976]

化合物 No.	实施例 No.	结构	表征
368	254	 1-(4-氯苯基)-3-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.27 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.46 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.65 (d, J = 5.28 H, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.71 (m, 2H) LRMS(ESI): (计算) 581.06 (实测) 581.4 (MH)+

[0977]

369	255	 N-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2-氧代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.56 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.96 (bs, 4H), 3.78 (s, 2H), 1个CH2被水掩蔽, 3.33 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1个NH未测到. LRMS(ESI): (计算) 630.66 (实测) 631.5 (MH)+
370	256	 N-(3-氟-4-(2-(5-((N-(2-甲氧基乙基)乙酰氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2-氧代咪唑烷-1-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 旋转异构体混合物, 10.56 (s, 1H), 8.58-8.46 (m, 2H), 8.40-8.20 (m, 2H), 7.90-7.74 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.29 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.73-6.66 (m,1H), 4.71 和 4.59 (2s, 2H), 3.96 (bs, 4H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.24 和 3.20 (2s, 3H), 2.13 和 2.05 (2s, 3H)。 LRMS(ESI): (计算) 672.7 (实测) 673.3 (MH)+

[0978]

371	257	 1-(3-氟-4-(2-(5-((2-甲氧基乙基氨基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基氧基)苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.12 (s, 1H), 0.02 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.53 (d, J = 9.19 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8.99 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.65 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)(, 3.73 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.62 (t, J = 5.67 Hz, 2H)。 LRMS(ESI): (计算) 630.6 (实测) 632.5 (MH)+

[0979] 药物组合物

[0980] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含本发明的化合物和可药用载体、赋形剂或稀释剂。本发明的组合物可通过本领域已知的方法配制,且可以制备用于通过任何途径给药,包括,但不限于,胃肠外、口服、舌下、经皮、局部、鼻内、气管内或直肠内。在一些实施方案中,本发明的组合物在医院环境中静脉给药。在一些其它实施方案中,可通过例如,口服途径给药。

[0981] 载体的特征将根据给药的途径。本文所用的术语"可药用"是指无毒材料,其与生物体系(如细胞、细胞培养、组织或生物体)相容,且不干扰活性成分的生物活性的有效性。因此,本发明的组合物除抑制剂外可包含稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、助溶剂和其它本领域已知的材料。可药用制剂的制备描述于,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,A.Gennaro,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1990。

[0982] 本文所用的术语"可药用盐"是指保持上述确证的化合物的所需生物活性的盐,且表现出最小或没有不希望的毒性作用。这些盐的实施例包括,但不限于,与无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)形成的盐,和与有机酸(如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、棕榈酸、海藻酸、多谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸和多半乳糖醛酸)形成的盐。化合物可作为本领域技术人员已知的可药用季铵盐给药,其具体包括式--NR+Z--的季铵盐,其中R为氢、烷基或苄基,且Z为抗衡离子,包括氯离子、溴离子、碘离子、-O-烷基、甲苯磺酸根、甲磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、乙醇酸根、马来酸根、苹果酸根、柠檬酸根、酒石酸根、抗坏血酸根、苯甲酸根、桂皮酸根、扁桃酸根、苄甲酸根和二苯基乙酸根)。

[0983] 活性化合物包括在可药用载体或稀释剂中,其含量足以向患者递送治疗有效量而不引起所治疗的患者中的严重毒性作用。可药用衍生物的有效剂量范围可根据待递送的母体化合物的重量计算。如果衍生物本身表现出活性,有效剂量可以使用衍生物的肿瘤如上估算,或通过本领域技术人员已知的方法估算。

[0984] VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导的抑制

[0985] 在本发明的另一个实施方案中提供了一种抑制细胞中VEGF受体信号传导和HGF受

体信号传导的方法，包括使需要抑制VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导的细胞与本发明的VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导抑制剂接触。由于本发明化合物抑制VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导，因此他们用于研究VEGF受体信号传导和HGF受体信号传导在生物学过程中的研究工具。在该实施方案的一个实施例中，该方法抑制所接触的细胞的细胞增殖。

[0986] 分析实施例

[0987] c-met和VEGF活性的抑制

[0988] 下述方法用于分析本发明的化合物。

[0989] 分析实施例1

[0990] 体外受体酪氨酸激酶分析(c-Met/HGF受体和VEGF受体KDR)

[0991] 这些测试测量了化合物抑制重组人c-Met/HGF受体和VEGF受体酶活性的能力。

[0992] 将对应于c-Met或c-Met IC(Genbank登记号NP000236-1氨基酸1078-1337)的胞内区域的1.3-kb cDNA克隆到pBlueBacHis2A载体(Invitrogen)的BamHI/XhoI位点，用于制备该酶的组氨酸-标记的模型。按照制造商的说明书(Invitrogen)，使用Bac-N-Blue™体系，将这种结构用于产生重组杆状病毒。

[0993] 通过用重组杆状病毒结构感染，将c-Met IC蛋白在Hi-5细胞(Trichoplusia Ni)中表达。简言之，在72小时期间并在27℃下，在120rpm的旋转振荡器的振荡下，将Hi-5细胞用以上所述病毒、以0.2的感染多重性(MOI)进行感染，其中该Hi-5细胞以大约2X 10^6细胞/ml的细胞密度生长在悬浮液中，并保持在无血清培养基(Sf900II，补充有庆大霉素)中。通过在398g下离心15分钟来采集已感染的细胞。细胞颗粒在-80℃冷冻直到进行纯化。

[0994] 在细胞提取和纯化中所述的所有步骤在4℃进行。将冷冻的用C-Met IC重组杆状病毒感染的Hi-5细胞颗粒解冻，并平缓地再悬于缓冲液A(20mM Tris pH 8.0,10％甘油,1μg/ml胃酶抑素,2μg/ml抑肽酶和亮肽素,50μg/ml PMSF,50μg/ml TLCK和10μM E64,0.5mM DTT和1mM左旋咪唑)中，每克细胞使用3ml缓冲液。将悬浮液进行Dounce匀化，之后于4℃将其以22500g离心30分钟。上清液(细胞提取液)用作c-Met IC纯化的起始原料。

[0995] 将上清液置于QsepharoseFF柱(Amersham Biosciences)上，该柱用补充有0.05M NaCl的缓冲液B(20mM Tris pH 8.0,10％甘油)平衡。用平衡缓冲液洗涤10柱体积(CV)后，将结合的蛋白质用5CV盐/缓冲液B洗脱，线性梯度为0.05至1M NaCl。通常，所选择级分的电导率为6.5至37mS/cm。该Qsepharose洗脱液具有0.33M的估算NaCl浓度，且补充有5M NaCl溶液以使NaCl浓度增加至0.5M，还补充有5M咪唑(pH 8.0)溶液使得最终咪唑浓度为15mM。将该物质置于HisTrap亲和柱(GE Healthcare)上，该柱用补充有15mM咪唑的缓冲液C(50mM $NaPO_4$pH 8.0,0.5M NaCl,10％甘油)平衡。用平衡缓冲液10CV洗涤并用缓冲液C+40mM咪唑8CV洗涤后，使用8CV线性梯度(15-500mM)的咪唑/缓冲液C洗脱结合的蛋白质。根据SDS-PAGE分析，收集来自该色谱步骤的富含C-Met IC的级分。将该集中的酶使用PD-10柱(GE Healthcare)进行缓冲液更换为缓冲液D(25mM HEPES pH 7.5,0.1M NaCl,10％甘油和2mM β-巯基乙醇)。最终的C-Met IC蛋白制剂浓度为约0.5mg/ml，纯度为约80％。在酶测试使用前，将纯化的c-Met IC蛋白储备液以1mg/ml补充BSA，等分并于-80℃冷冻。

[0996] 在VEGF受体KDR的情况下，将对应于VEGFR2或KDR(Genbank登记号AF035121氨基酸806-1356)的催化区域的1.6-kb cDNA克隆到pDEST20 Gateway载体(Invitrogen)的Pst I

位点，用于制备GST-标记的酶。按照制造商的说明书(Invitrogen)，使用Bac-to-Bac™体系，将这种结构用于产生重组杆状病毒。

[0997] 通过用重组杆状病毒结构感染，将GST-VEGFR2806-1356蛋白表达在Sf9细胞(Spodoptera frugiperda)中。简言之，在72小时期间并在27℃下，在120rpm在旋转振荡器的振荡下，将Sf9细胞用以上所述病毒、以0.1的感染多重性(MOI)进行感染，该Sf9细胞以约2X 10^6细胞/ml的细胞密度生长在悬浮液中，并保持在无血清培养基(Sf900II，补充有庆大霉素)中。通过在398g下离心离心15分钟来采集感染的细胞。细胞颗粒在-80℃冷冻直到进行纯化。

[0998] 在细胞提取和纯化中所述的所有步骤在4℃进行。将冷冻的用GST-VEGFR2806-1356重组杆状病毒感染的Sf9细胞颗粒解冻，并平缓地再悬于缓冲液A(PBS pH 7.3，补充有1μg/ml胃酶抑素，2μg/ml抑肽酶和亮肽素，50μg/ml PMSF，50μg/ml TLCK和10μM E64和0.5mM DTT)中，每克细胞使用3ml缓冲液。将悬浮液进行Dounce匀化，并向匀浆液中加入1％Triton X-100，之后于4℃以22500g离心30分钟。上清液(细胞提取液)用作纯化GST-VEGFR2806-1356的起始原料。

[0999] 将上清液置于GST-琼脂糖柱(Sigma)上，该柱用PBS pH 7.3平衡。用PBS pH 7.3+1％Triton X-100洗涤4柱体积(CV)，并用缓冲液B(50mM Tris pH 8.0，20％甘油和100mM NaCl)洗涤4CV后，用5CV的缓冲液B(补充有5mM DTT和15mM谷胱甘肽)洗脱结合的蛋白质。根据U.V.示踪，收集来自该色谱步骤的富含GST-VEGFR2806-1356的级分，即高O.D.280的级分。最终GST-VEGFR2806-1356蛋白制剂浓度为约0.7mg/ml，纯度为约70％。在酶测试使用前，将纯化的GST-VEGFR2806-1356蛋白储备液等分，并于-80℃冷冻。

[1000] 在DELFIA™分析(Perkin Elmer)中测定c-Met/HGF受体和VEGFR/KDR的抑制。将基质聚(Glu4，Tyr)固定到黑色高度结合的聚苯乙烯96-孔板中。洗涤该涂覆的板并储存在4℃。在测试中，将酶用抑制剂和Mg-ATP在冰上、在聚丙烯96-孔板中预培养4分钟，然后转移到涂覆的板中。随后在30℃进行10-30分钟激酶反应。测试中ATP浓度对于C-Met为10uM(5X Km)，且对于VEGFR/KDR为0.6uM(2X Km)。酶浓度为25nM(C-Met)或5nM(VEGFR/KDR)。培养后，激酶反应用EDTA终止，并洗涤板。磷酸化的产物通过用铕-标记的抗-磷酸酪氨酸MoAb培养检测。洗涤板后，在Gemini SpectraMax读数器(Molecular Devices)上，利用时间分辨荧光中检测结合的MoAb。在一定浓度范围内评价化合物，并测定IC50's(产生50％抑制酶活性的化合物的浓度)。结果示于表2，B栏和C栏中。

[1001] 分析实施例2

[1002] MKN45细胞中c-Met磷酸化的抑制

[1003] 下述分析用于测定c-Met磷酸化的抑制。

[1004] c-Met受体在来自上皮源的肿瘤的许多癌性细胞系中表达。在MKN45胃癌细胞中，放大c-Met基因，得到7倍过表达的受体及其组成活化(constitutive activation)。由于该原因，在这些细胞中也检测到了高组成水平的ERK1/2，与所加入的HGF刺激无关(Smolen GA，Sordella R，Muir B，Mohapatra G，Barmettler A，Archibald H，等人.Amplification of MET may identify a subset of cancers with extreme sensitivity to the selective tyrosine kinase inhibitor PHA-665752.Proc Natl Acad Sci U S A 2006)。我们已经开发了灵敏地在这些细胞中示踪c-Met磷酸化的方法。在使用早期c-Met抑

制剂的先前研究中，我们建立了使用新ELISA方法和标准蛋白质印迹方法鉴定抑制c-Met磷酸化的IC_{50}，在这些方法中抗体直接抵抗活化c-MET的自催化酪氨酸残基(Tyr Y1230-34-35)。

[1005] 细胞处理：将MKN45细胞接种于96-孔板的孔中，密度为$3x10^4$细胞/孔，细胞处于补充有10％FBS的RPMI培养基中。表达HA-TPR-RON的293T(克隆18)细胞接种在96-孔板的孔中，密度为$3x10^4$细胞/孔，细胞处于补充有10％FBS的DMEM培养基中。细胞生长48小时，然后用感兴趣的化合物处理。将抑制剂以所示剂量加入到培养基中，一式三份。处理3小时后，抽吸培养基，且细胞通过一个冷冻-解冻循环在50μL/孔低渗溶解缓冲液中溶解，所述缓冲液为25mM HEPES pH 7.5,10mM NaCl，含1mM 4-(2-氨基乙基)苯磺酰氟盐酸盐,200μM原钒酸钠,1mM氟化钠,10μg/mL亮肽素,10μg/mL抑肽酶/mL,1μg/mL胃酶抑素和50μg/mL Na-对甲苯磺酰基-L-赖氨酸氯甲基酮盐酸盐。

[1006] 通过直接ELISA检测磷酸化的c-Met：将来自处理的板的孔中的溶胞产物样品(5μL)转移到80μL结合缓冲液(25mM HEPES pH 7.5,200mM NaCl)中，其处于高度结合的白色聚苯乙烯96-孔板(Corning)的孔中。结合的蛋白质于4℃培养过夜后，抽吸溶胞产物，并将板在补充有5％BSA的TBST中于37℃封闭1小时。板用一抗抗-磷酸-酪氨酸(Millipore,4G10)(在补充有5％BSA的TBST中稀释1/15000)在室温培养1小时。板在板洗涤器(SkanWasher,Molecular Devises)上洗涤3次，并用报道抗体抗-兔-辣根过氧化物酶(Sigma)(在补充有5％BSA的TBST中稀释1/15000)在室温培养1小时。板用TBST在板洗涤器上洗涤3次，随后用化学发光底物溶液(ECL,Roche)培养。在Polar Star Optima设备(BMG LabTech)上捕捉发光信号。

[1007] 使用4-参数拟合模型，一式三份的样品的平均值用于制作IC_{50}曲线。使用例如，GraFit 5.0软件计算这些曲线。为了分析标准化的目的，在每个实验检测板中加入内标对照。结果示于表2,F栏中。

[1008] 分析实施例3

[1009] c-MET依赖型活动力的抑制

[1010] c-Met受体通过其配体HGF的活化诱导细胞迁移调节中涉及的信号传导途径。前列腺癌细胞DU145已经表现出表达高水平的c-Met受体，且在基于通过细胞分散(cell scattering)的细胞中对HGF有应答(Miura H,Nishimura K,Tsujimura A,Matsumiya K,Matsumoto K,Nakamura T,等人.Effects of hepatocyte growth factor on E-cadherin-mediated cell-cell adhesion in DU145prostate cancer cells.Urology 2001;58(6):1064-9)。A549细胞是肺癌细胞，其也已经表现出表达高水平的c-Met，且在基于创伤愈合细胞的分析中在被HGF刺激后表现出活动力(Nakamura T,Matsumoto K,Kiritoshi A,Tano Y,Nakamura T.Induction of hepatocyte growth factor in fibroblasts by tumor-derived factors affects invasive growth of tumor cells:in vitro analysis of tumor-stromal interactions.Cancer Res 1997;57(15):3305-13)。

[1011] 在DU145中的分散分析(Scatter assays)。对于具有所示变体的DU145前列腺癌细胞，分散分析如以前所述进行(Miura H,Nishimura K,Tsujimura A,Matsumiya K,Matsumoto K,Nakamura T,等人.Effects of hepatocyte growth factor on E-

cadherin-mediated cell-cell adhesion in DU145prostate cancer cells.Urology 2001;58(6):1064-9)。简言之,将DU145细胞(ATCC)接种于24-孔板中,密度为7x 10^3细胞/孔,在补充有10%FBS的MEM培养基中,并培养48小时,形成小部分紧缩的细胞群落。然后以剂量范围(0.00032-10uM)加入抑制剂,保持3小时。然后通过加入HGF(来自过表达人HGF基因的293T细胞的调节的培养基形式)刺激细胞迁移,并继续培养24小时。IC_{50}值定义为对分散产生抑制作用的最后剂量。为了标准化的目的,对DU145分散分析的每个检测板采用对照。结果示于表2,E栏中。

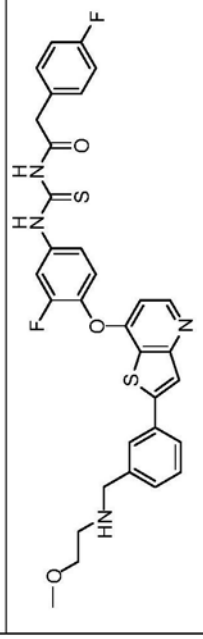
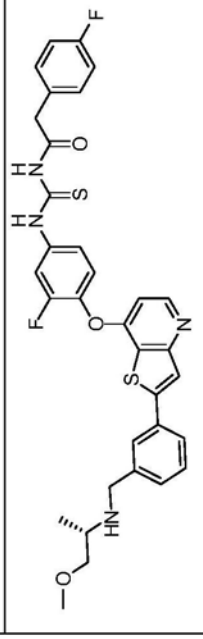
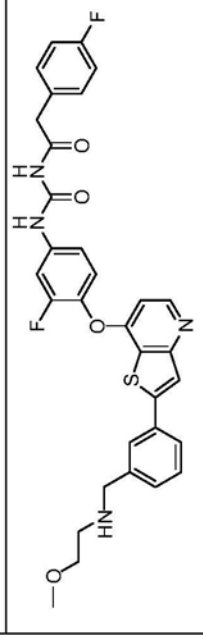
[1012] A549细胞中的创伤愈合分析。将A549细胞(ATCC)接种于补充有10%FBS的DMEM低葡萄糖培养基中,置于24-孔板中,密度为7.5x 10^4细胞/孔,并生长至融合(48小时)。向培养基中加入剂量范围(0.00032-10uM)的抑制剂,保持3小时,此时用P1000吸管尖划细胞产生划痕。然后通过加入HGF(来自过表达人HGF基因的293T细胞的调节的培养基形式)刺激细胞迁移,并继续培养24小时。IC_{50}值定义为抑制划痕闭合多于25%的最后剂量。为了标准化的目的,对于每个分析板使用对照。结果示于表2,D栏中。

[1013] 生物学分析结果

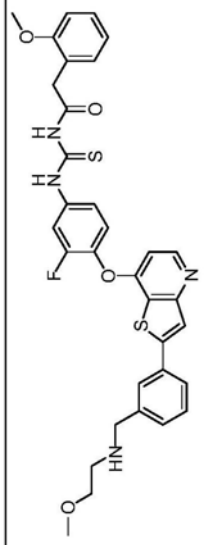
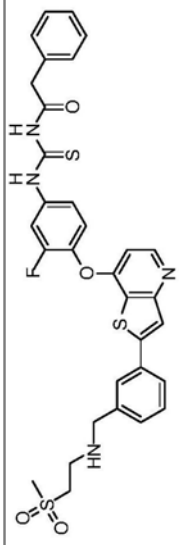
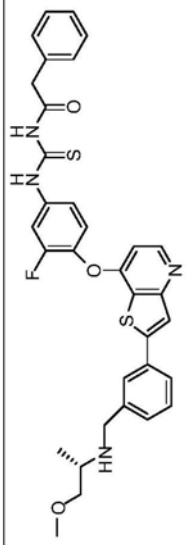
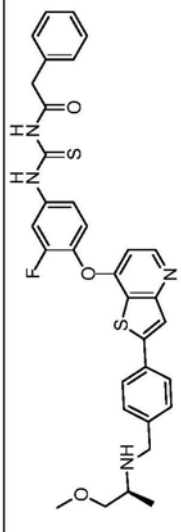
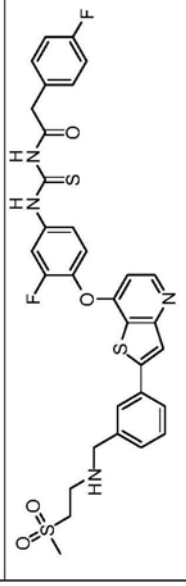
[1014] 一些本发明化合物通过上述分析检测的活性示于表2中。在表中,"a"表示在小于250纳摩尔浓度具有抑制活性;"b"表示在≥250但<500纳摩尔浓度的浓度具有抑制活性;"c"表示在≥500但<1000纳摩尔浓度具有抑制活性;且"d"表示在≥1000纳摩尔浓度具有抑制活性。

[1015]

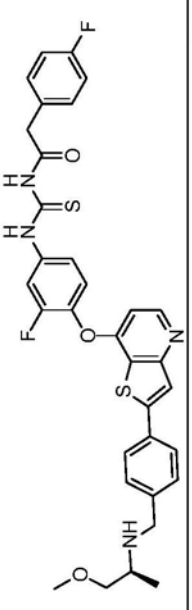
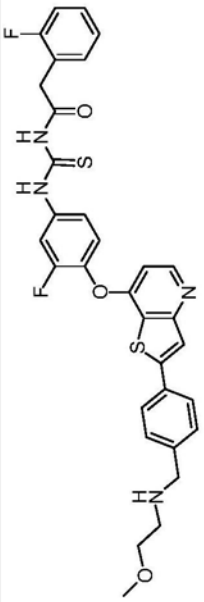
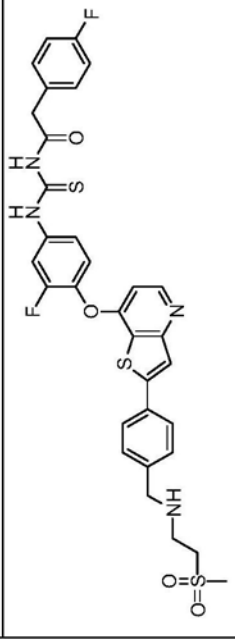
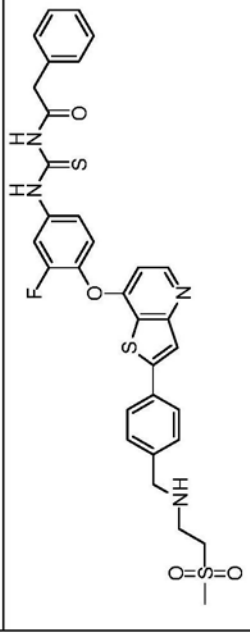
表 2

A	B	C	D	E	F
结构	CMET IC50 (μM)	VEGFR IC50 (μM)	A549 创伤愈合 IC50 (μM)	DU145 SCATT. INHIB IC50 (μM)	CMET ELISA IN MKN45 IC50 (μM)
	a	a	b	b	a
	a	a	b	a	a
	a	b	d	b	b

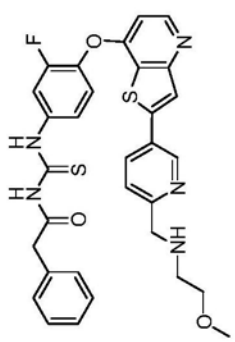
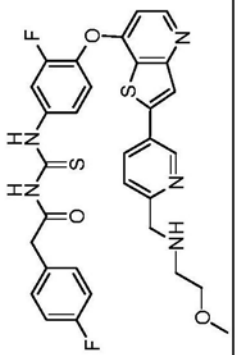
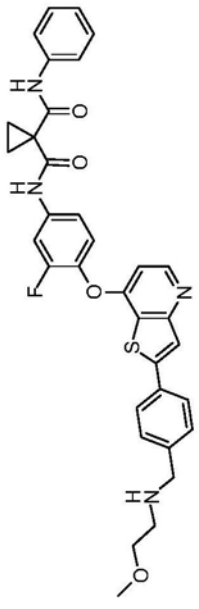
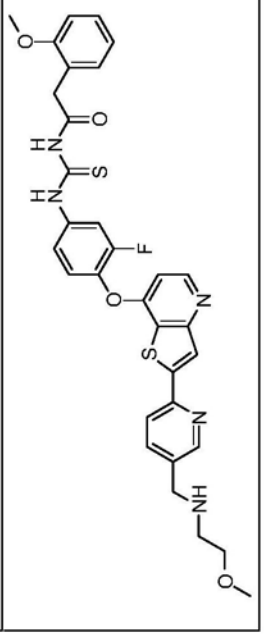
[1016]

	a	a	b	a
	a	a	b	d
	a	a	b	d
	a	a	b	d
	a	a	b	d

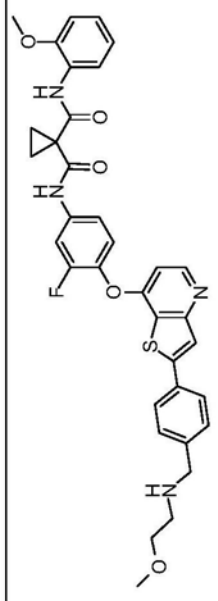
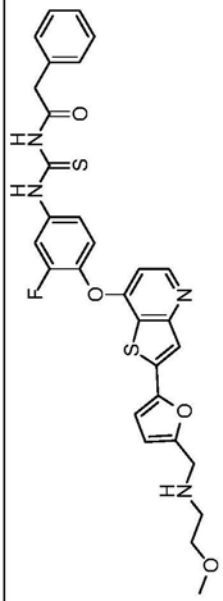
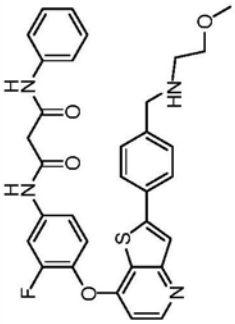
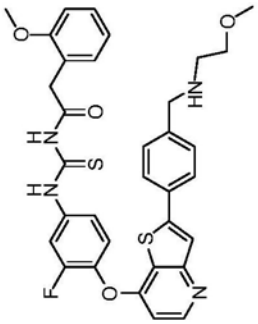
[1017]

	a	a	b	b	a
	a	a	b	b	a
	a	a	b	b	a
	a	a	b	b	a

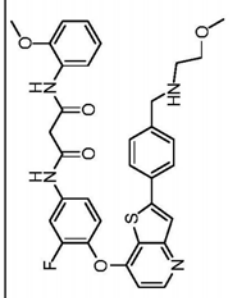
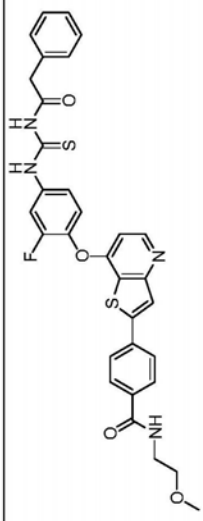
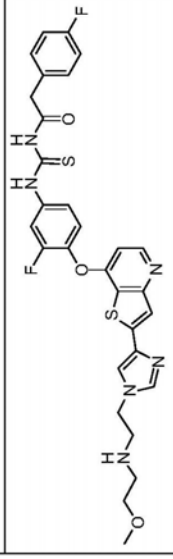
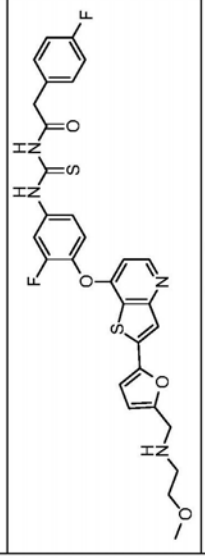
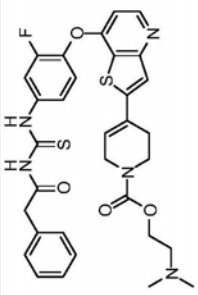
[1018]

	a	b	b	a
	a	a	b	a
	a	a	a	a
	a	b	b	a

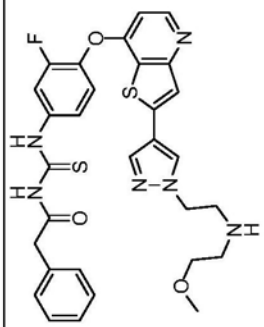
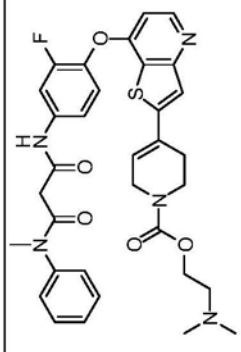
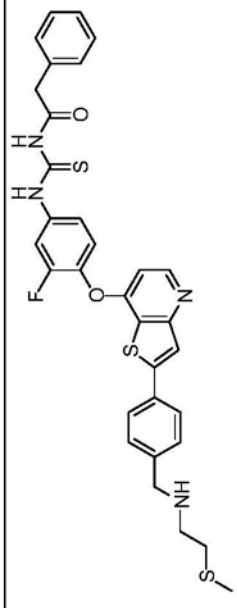
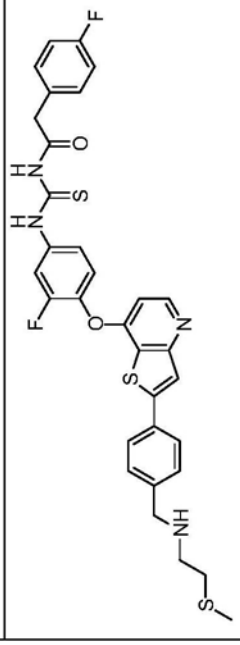
[1019]

	a	a	b	c
	a	a	d	b
	a	a	b	b
	a	a	d	b

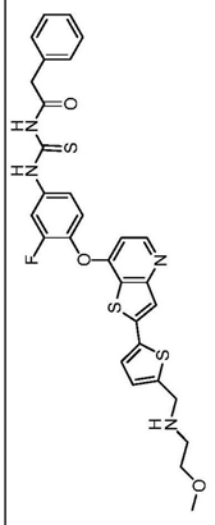
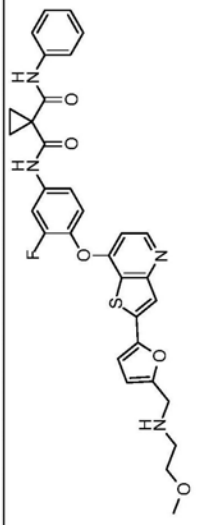
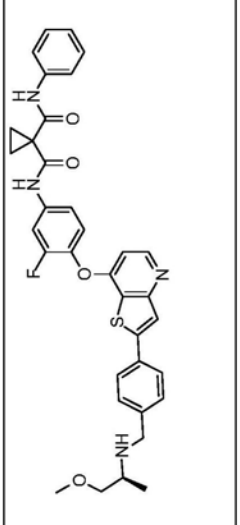
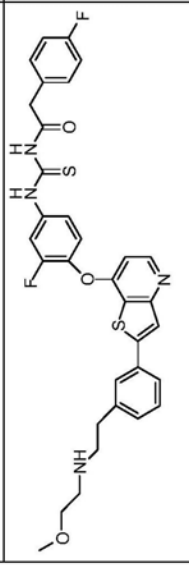
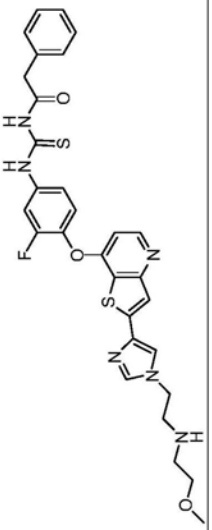
[1020]

	a	a	c	c
	a	a	b	c
	a	a	b	d
	a	a	d	d
	a	a	a	a

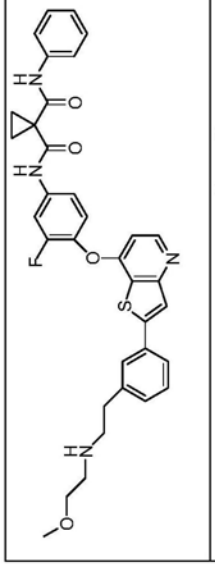
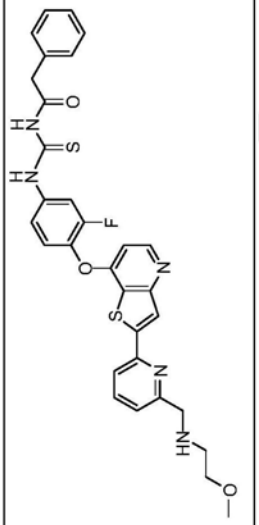
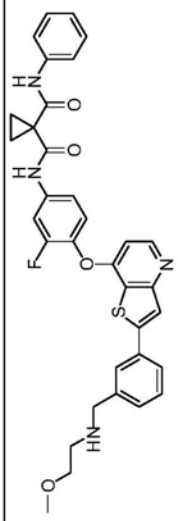
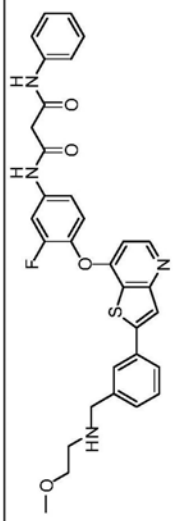
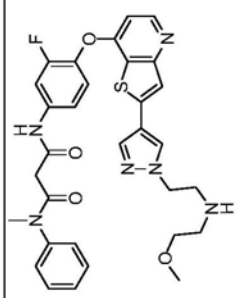
[1021]

	a	a	b	a	a
	a	a	d	a	a
	a	a	b	a	a
	a	a	d	a	a

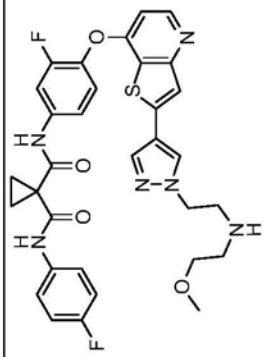
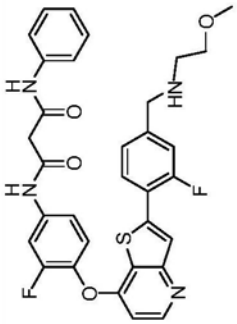
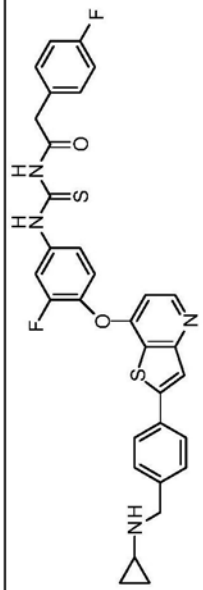
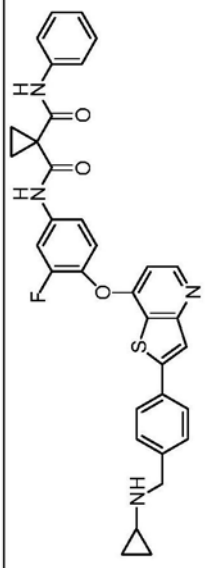
[1022]

	a	a	d	b	a
	a	a	b	b	a
	a	a	a	a	a
	a	a	b	a	a
	a	a	a	a	a

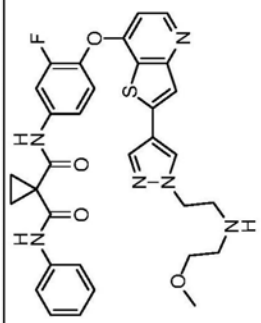
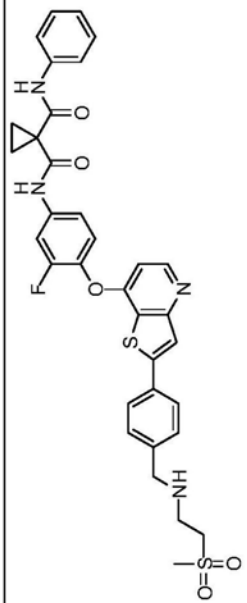
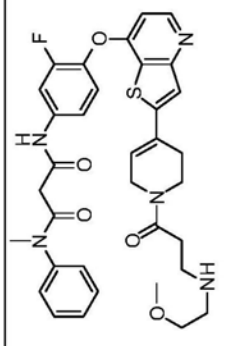
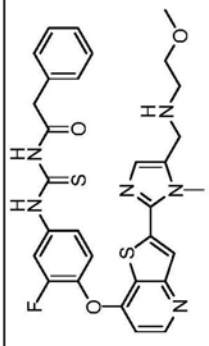
[1023]

	a	a	a	a
	a	a	a	a
	a	a	a	a
	a	a	b	b
	a	b	a	a

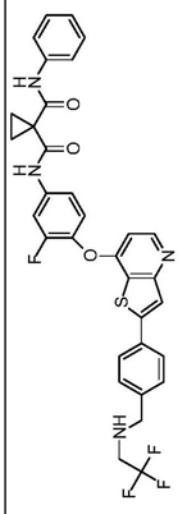
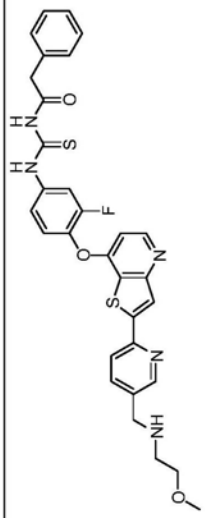
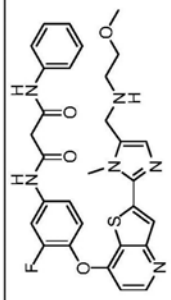
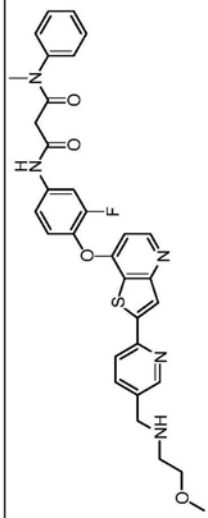
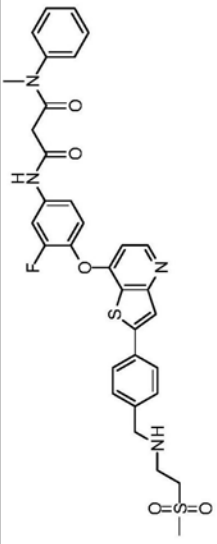
[1024]

	a	a	a	a
	a	a	b	a
	a	a	b	b
	a	a	b	b

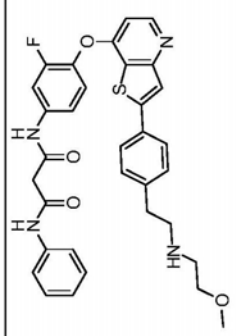
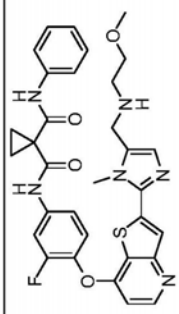
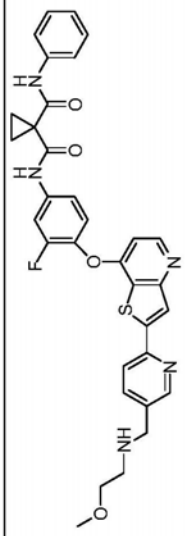
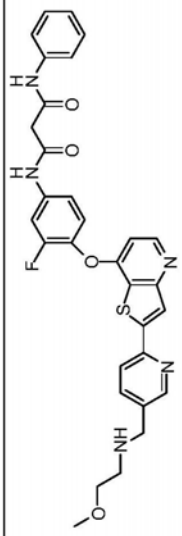
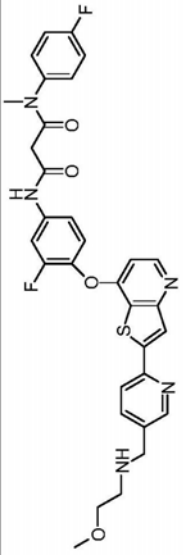
[1025]

a	a	a	a
a	a	a	a
a	a	b	a
a	a	a	a
a	a	a	a
			

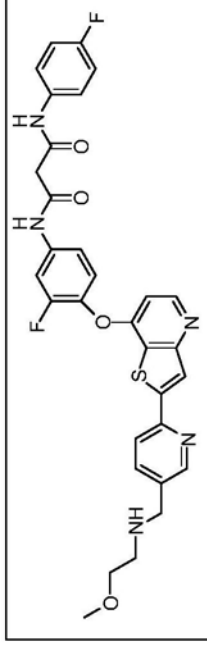
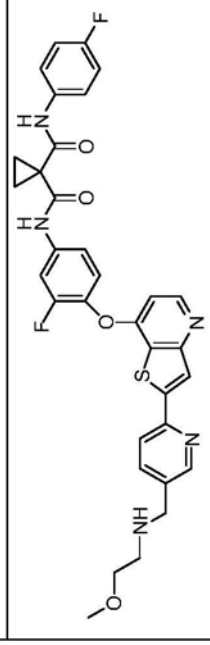
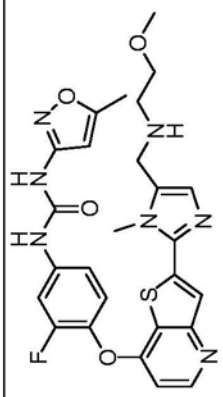
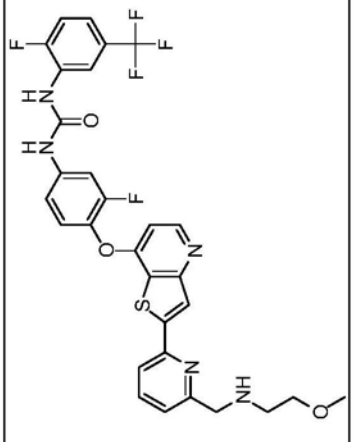
[1026]

a	a	a	a	a
a	a	b	b	b
a	a	b	b	b
a	a	a	a	a
a	a	a	a	a
				

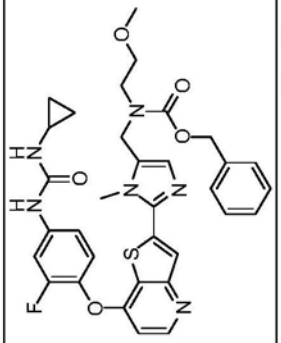
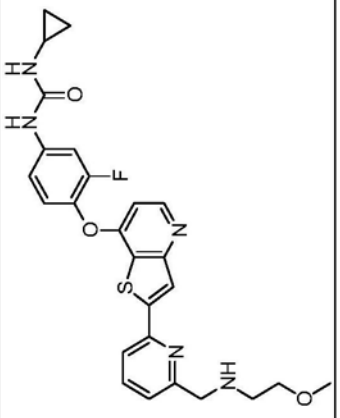
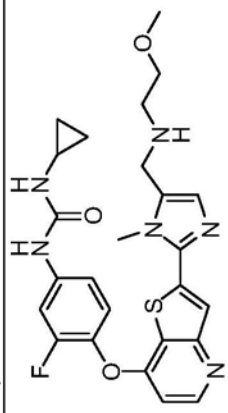
[1027]

	a	a	b	b
	a	a	a	a
	a	a	a	a
	a	a	a	a
	a	a	b	b

[1028]

a	a	a	a	
a	a	a	a	
a	a			
b	a			
A				
a				

[1029]

B	b	a
d	b	b
		

[1030] 分析实施例4

[1031] 体内实体瘤疾病模型

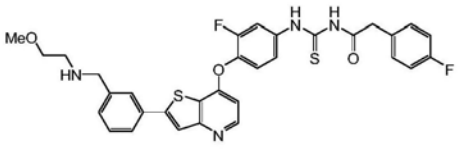
[1032] 该测试测定了化合物抑制实体瘤生长的能力。

[1033] 肿瘤异种移植物建立在雌性无胸腺CD1小鼠(Charles River Inc.)的腹侧,其通过皮下注射1X10^{6}U87,A431或SKLMS细胞/小鼠建立。一旦建立后,肿瘤在裸小鼠宿主中连续传代。来自这些宿主动物的肿瘤碎片用于随后的化合物评价实验中。对于化合物评价实验,通过外科植入用～30mg来自供体肿瘤的肿瘤碎片皮下移植到称重约20g的雌性裸小鼠。当肿瘤大约为100mm^{3}大小时(移植后的～7-10天),将动物随机分到治疗和对照组中。每组含6-8个有肿瘤的小鼠,每个是耳朵标记的,随后独立地完成整个实验。

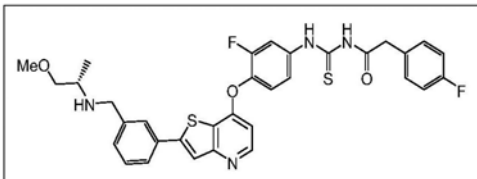
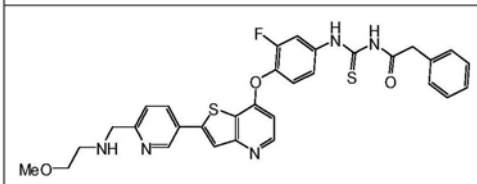
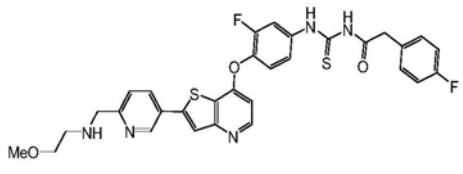
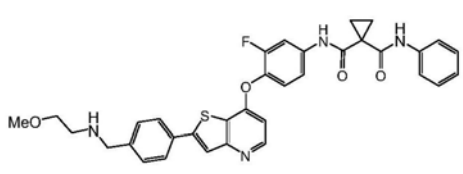
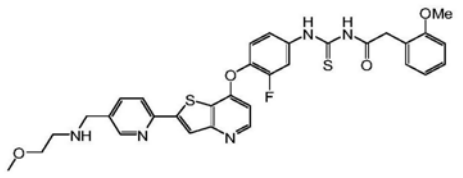
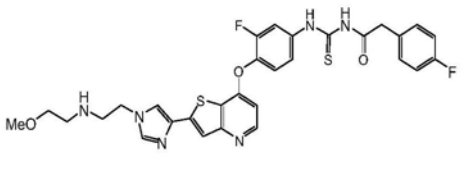
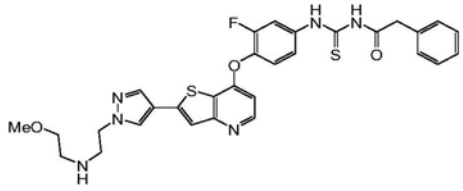
[1034] 称重小鼠,从第1天开始,每周三次通过卡钳检测肿瘤。按照已知的方程$(L+W/4)^3$ 4/3π,将这些肿瘤测量数据转化为肿瘤体积。当对照肿瘤的大小达到1500mm^{3}时,终止实验。在该模型中,从100中减去治疗组化合物平均肿瘤体积的改变/对照组平均肿瘤体积的改变(未治疗的或溶媒治疗)x 100(ΔT/ΔC),得到每个检测化合物的百分肿瘤生长抑制(%TGI)。除肿瘤体积外,每周监测动物体重,持续3周。结果示于表3中。在表中,"A"表示小于25%的肿瘤生长抑制;"B"表示≥25%但<50%的肿瘤生长抑制;"C"表示≥50%但<75%的肿瘤生长抑制;且"D"表示≥75%的肿瘤生长抑制。

[1035] 表3.每天口服给药所选化合物的体内效力,使用PEG 400/0.1N HCl/盐水(40/60)作为溶媒。

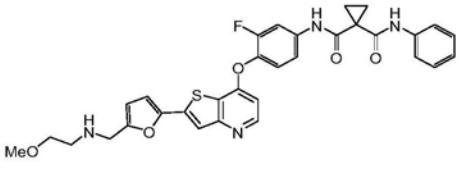
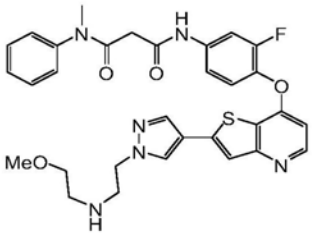
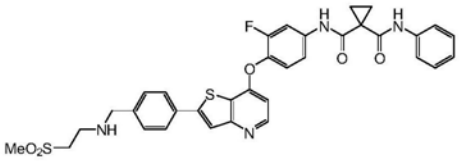
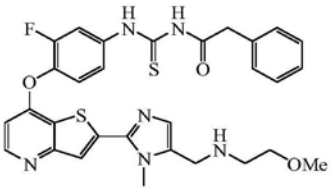
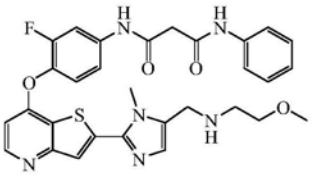
[1036]

结构	剂量 (mg/kg)	肿瘤类型	实验持续时间 (天)	肿瘤生长抑制 (%)
	20	MNNG HOS	6	A
		MKN45	7	C

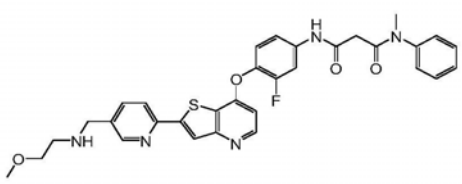
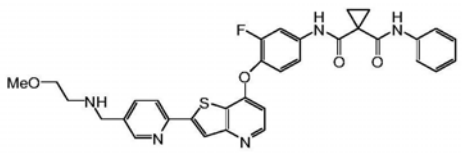
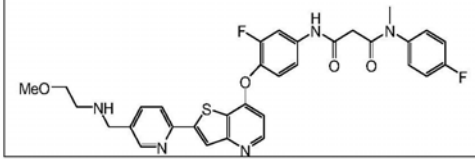
[1037]

	20	MKN45	7	B
	20	MKN45	8	A
	20	MKN45	8	B
	20	MKN45	8	D
	20	MKN45	8	B
	20	U87MG	12	A
	20	U87MG	10	B

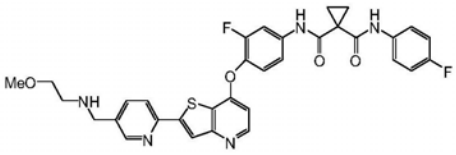
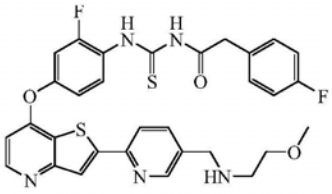
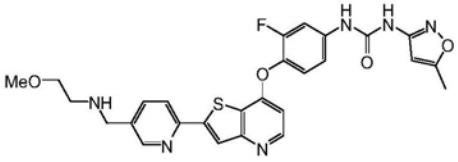
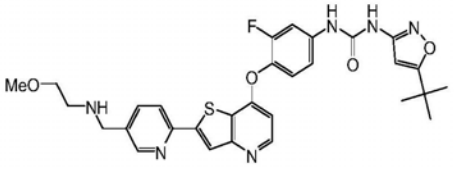
[1038]

	20	SKLMS40	13	C
	40	MKN45	14	A
	20	U87MG	10	C
	20	MKN45	13	C
		A549	12	B
		SKLMS40	13	A
	40	MKN45	14	B
	20		13	B

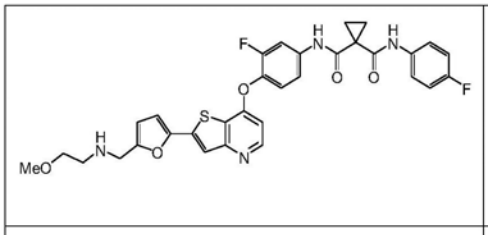
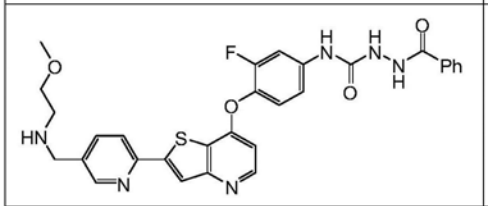
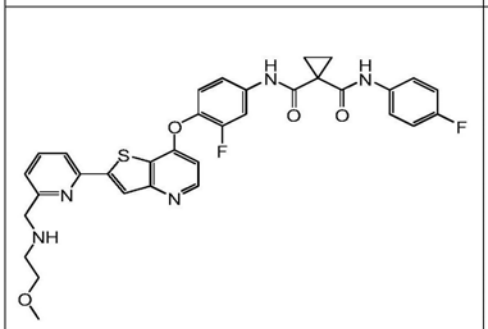
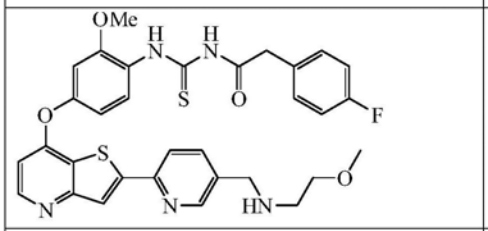
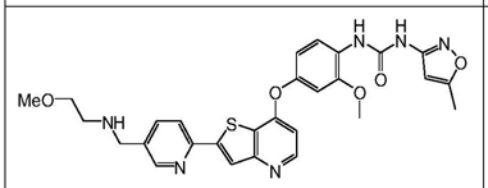
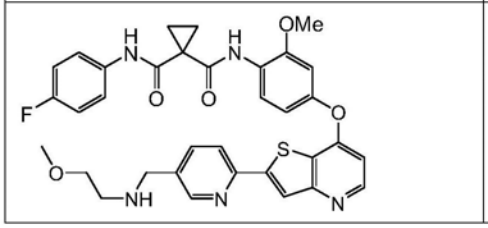
[1039]

	20	MKN45	13	C
		A549	12	C
		U87MG	12	B
		SKLMS40	13	A
	20	MKN45	13	D
		A549	12	C
		U87MG	12	D
		SKLMS40	13	C
	20	MKN45	13	B

[1040]

		A549	12	A
	20	U87MG	12	D
		SKLMS40	13	D
		MDAMB231	13	D
	15	H1437	16	A
	20	U87MG	13	D
		SKLMS	15	D
		Panc-1	13	D
	20	HCT116	13	C

[1041]

	20	Panc-1	13	D
	20	Panc-1	13	A
	20	U87MG	13	D
	20	SKLMS40	15	B
	20	SKLMS40	15	D
	20	SKLMS40	15	B

[1042] 分析实施例5

[1043] 体内胶体新生血管形成(colloidal neovascularization,CNV)模型

[1044] 该测试测定了化合物抑制CNV进程的能力。CNV为患有与年龄相关的黄斑变性(AMD)的患者中严重视觉损失的主要因素。

[1045] 雄性Brown-Norway大鼠(Japan Clea Co.,Ltd.)用于这些研究中。

[1046] 大鼠通过腹膜内注射戊巴比妥麻醉,且右侧瞳孔用0.5%托吡卡胺和0.5%盐酸去氧肾上腺素扩瞳。在视网膜脉管之间使用Green laser Photocoagulator(Nidex Inc.,Japan)的裂隙灯递送体系,使右眼接受6个激光烧伤,且使用具有Healon™(AMO Inc)的载玻

片玻璃(microscope slide glass)作为接触透镜(contact lens)。0.1秒的激光能量为100或200mW,且点直径为100μm。激光烧伤时,观察到产生水泡(bubble),这是对于CNV产生非常重要的Bruch's膜破裂的指征。

[1047] 激光照射(第0天)后,根据大鼠的体重使用SAS软件(SAS institute Japan,R8.1)将大鼠分到各组中。动物被麻醉,且右侧瞳孔扩瞳(如上所述)后,动物的右眼通过玻璃体内注射(5或10μL/眼)接受化合物或溶媒,剂量为30和/或100nmol/眼,在第1天和/或第3天和/或第7天进行。注射前,将化合物溶解或悬浮在CBS、PBS或其它适当的溶媒中。

[1048] 在第10天,动物用乙醚麻醉,且通过尾静脉注射高分子量的荧光素异硫氰酸酯(FITC)-葡聚糖(SIGMA,2×10^6MW)(20mg/大鼠)。FITC-葡聚糖注射后约30分钟,动物用乙醚或二氧化碳处死,并移出眼睛,且用10%福尔马林中性缓冲溶液固定。固定1小时后,通过从眼球中移出角膜、晶状体和视网膜,得到RPE-脉络膜-巩膜平顶(flat mounts)。将该平顶置于50%甘油中,放到载玻片上,且使用荧光显微镜(Nikon Corporation,激发滤光片:465-495nm,吸收滤光片:515-555nm)成像激光烧伤的部分。通过检测使用Scion成像的照片上观察到的高-荧光区域,得到CNV面积。

[1049] 6个烧伤的平均CNV面积用作CNV面积的个体值,且将化合物治疗组的平均CNV面积与溶媒治疗组的相比。一些本发明化合物的结果示于表4中,且以CNV进程的%抑制表示("A"表示大于或等于30%抑制,且"B"表示≥10%至<30%抑制)。

[1050] 表4

[1051]

化合物 No. (实施例 No.)	CNV 进程的%抑制

[1052]

13(49)	A
116(223)	B
80(187)	A
14(50)	B
146(253)	A
145(252)	B
148(255)	A
161(268)	B
162(269)	A
163(270)	A
167(274)	A
170(277)	A
173(280)	A
177(284)	A