(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 102015707 A
(43)申请公布日 2011.04.13

(21)申请号 200980115452.1
(22)申请日 2009.02.27
(30)优先权数据
61/032,839 2008.02.29 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2010.10.29
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2009/035380 2009.02.27
(87)PCT申请的公布数据
WO2009/111278 EN 2009.09.11
(71)申请人 阵列生物制药公司
地址 美国科罗拉多州
申请人 健泰科生物技术公司
(72)发明人 凯特里·A·阿伦特
亚历山大·J·巴克梅尔特
乔纳斯·格里纳 乔舒亚·D·汉森
埃伦·R·莱尔德 戴维·莫雷诺
布拉德·纽豪斯 任力
史蒂文·M·温格洛夫斯基 冯柏年
珍妮特·冈兹纳 金·马莱斯基
西蒙·马蒂厄 乔基姆·鲁道夫
文朝阳 温迪·B·扬
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 陈桉
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07C 311/08(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)

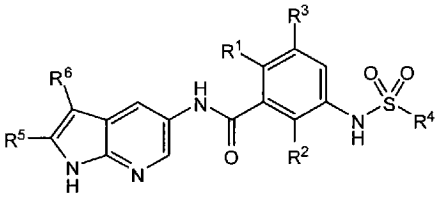
权利要求书 16 页 说明书 145 页

(54)发明名称

RAF抑制剂化合物及其使用方法

(57)摘要

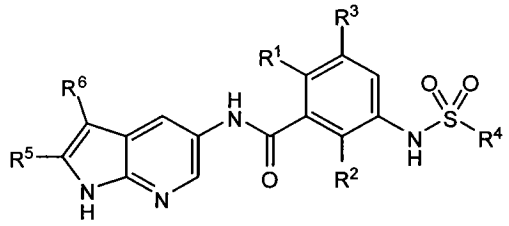
式I的化合物可用于抑制Raf激酶。公开了使用式I的化合物和其立体异构体、互变异构体、前药和药学上可接受的盐进行体外、原位和体内诊断、预防或治疗哺乳动物细胞中的这类病症或相关病理学病症的方法。



I

CN 102015707 A

1. 选自式 I 的化合物和其立体异构体、互变异构体、前药和药学上可接受的盐：



I

其中：

R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；

R^3 是氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；

R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、苯基、5-6 元杂芳基或 NR^nR^o，其中所述环烷基、烷基、烯基、炔基、苯基和杂芳基任选地被下述取代基取代：OR^g、卤素、苯基、C_3-C_4 环烷基或任选地被卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

R^5 是：

氢，

卤素，

CN，

NR^kR^l，

任选地被卤素、氧代、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_6 烷基，

任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基，

任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，

任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，

任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，

任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，

任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂环基，

任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基或

任选地被 R^d 取代的苯基；

R^6 是：

氢，

卤素，

CN，

NR^kR^l，

OR^m，

任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，

任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，

任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，

任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，

任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基，

任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，或

任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基；

每个 R^a 独立地选自卤素、CN、CF_3、OH、(C_1-C_4 烷基)O-、5-6 元杂环基或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

每个 R^b 独立地选自卤素、OH、OCH_3、氧代、$-NR^eR^f$、任选地被卤素取代的苯基、C_3-C_6 环烷基或任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基；

R^c 是 $-NR^hR^j$、C_1-C_4 烷基或任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基；

R^d 是卤素、CN、NR^gR^h、苯基、5-6 元杂环基、(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素、OH、氧代、$-O(C_1$-C_3 烷基)、NR^gR^h 或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基；

R^e 和 R^f 独立地选自氢、C_1-C_4 烷基或苯基；

每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^j 是氢或任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

每个 R^k 和 R^l 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

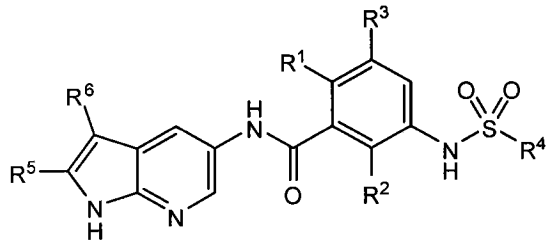
R^m 选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^n 和 R^o 独立地选自氢或 C_1-C_5 烷基或

R^n 和 R^o 与它们结合的氮一起，形成 4-6 元杂环；且

p 是 0 或 1。

2. 选自式 I 的化合物和其立体异构体、互变异构体和药学上可接受的盐：



I

其中：

R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；

R^3 是氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；

R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代；

R^5 是氢、卤素、CN、任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基、任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基、任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基、任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基、任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基、9-10 元二环杂环基、任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基或任选地被 R^d 取代的苯基；

R^6 是氢、卤素、CN、任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基、饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基、任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 $-O(CH_2)_m$4-6 元杂环基、任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基、任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基、任选地被 OR^g 取代的 C_1-C_4 烯基、任选地被 OR^g 取代的 C_3-C_6 炔基或任选地被

1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基；

每个 R^a 独立地选自卤素、CN、CF_3、OH、(C_1-C_4 烷基)O-、5-6 元杂环基或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

每个 R^b 独立地选自卤素、OH、OCH_3、氧代、$-NR^eR^f$、任选地被卤素取代的苯基、C_3-C_6 环烷基或任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基；

R^c 是 $-NR^hR^j$、C_1-C_4 烷基或任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基；

R^d 是卤素、CN、NR^gR^h、苯基、5-6 元杂环基、(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素、OH、氧代、$-O(C_1$-C_3 烷基)、NR^gR^h 或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基；

R^e 和 R^f 独立地选自氢、C_1-C_4 烷基或苯基；

每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^j 是氢或任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

m 是 0，1，2，或 3；且

p 是 0 或 1。

3. 权利要求 2 的化合物，其中：

R^1，R^2 和 R^3 独立地选自氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；

R^4 是 C_3-C_4 环烷基或任选地被 OH、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代的 C_1-C_6 烷基；

R^5 是氢、卤素、CN、任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基、任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基、饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基、任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基、任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基、9-10 元二环杂环基、任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基或任选地被 R^d 取代的苯基；

R^6 是氢、卤素、CN、饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基、(2，2-二甲基-1，3-二氧戊环-4-基)甲氧基、任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基、任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基、C_1-C_4 烯基、任选地被 OR^g 取代的 C_3-C_6 炔基或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基；

每个 R^a 独立地选自卤素、CN、CF_3、(C_1-C_4 烷基)O-、5-6 元杂环基或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

每个 R^b 独立地选自卤素、OH、OCH_3、氧代、$-NR^eR^f$、任选地被卤素取代的苯基、C_3-C_6 环烷基或任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基；

R^c 是 $-NR^hR^j$、C_1-C_4 烷基或任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基；

R^d 是卤素、CN、NR^gR^h、苯基、5-6 元杂环基、(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素、OH、氧代、$-O(C_1$-C_3 烷基)、NR^gR^h 或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基；

R^e 和 R^f 独立地选自氢、C_1-C_4 烷基和苯基；

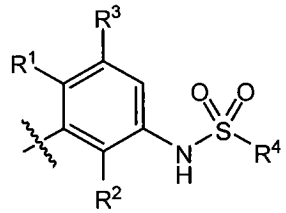
每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基；

R^j 是氢或任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；且

p 是 0 或 1。

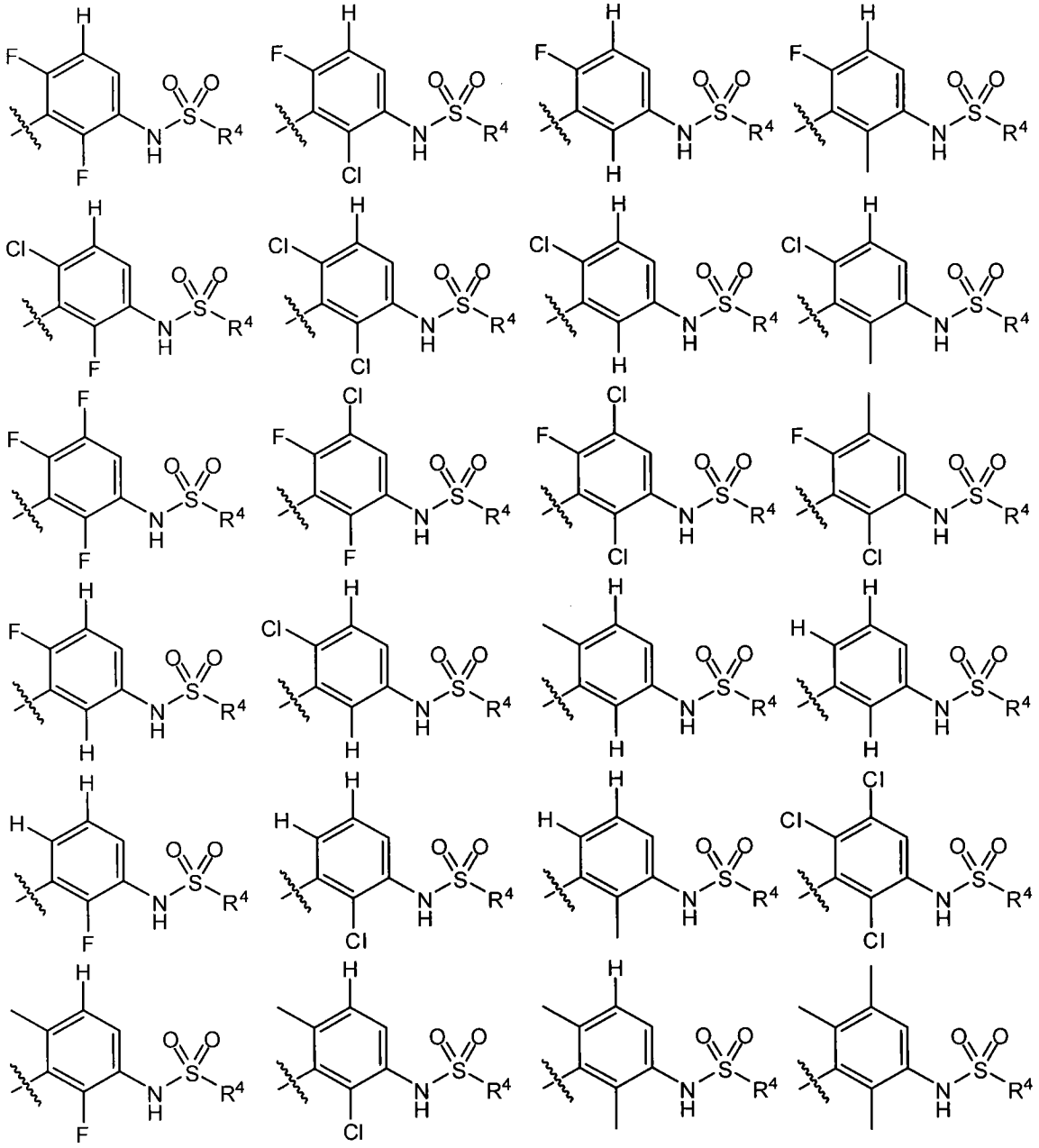
4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R^1，R^2 和 R^3 独立地选自氢、卤素或 C_1-C_3 烷基。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物，其中式 I 中的残基：



其中波浪线代表式 I 的残基的结合点，

选自：



。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^1 和 R^2 是 F，且 R^3 是氢。

7. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^1，R^2 和 R^3 是 F。

8. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^1 是 F，且 R^2 是 Cl，且 R^3 是氢。

9. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^1 是 Cl，且 R^2 是 F，且 R^3 是氢。

10. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^1 是 F，且 R^2 是甲基，且 R^3 是氢。

11. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^1 是甲基，且 R^2 是 F，且 R^3 是氢。

12. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^1 是 F，且 R^2 和 R^3 是氢。

13. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^1 是 Cl，且 R^2 和 R^3 是氢。

14. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^2 是 F，且 R^1 和 R^3 是氢。

15. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^2 和 R^3 是 F，且 R^1 是氢。

16. 权利要求 1 或 4-15 中任一项的化合物，其中 R^4 是环丙基、乙基、丙基、丁基、异丁基、$-CH_2Cl$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CF_3$、苯基甲基、环丙基甲基、苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、2，5- 二氟苯基、4- 氯 -3- 三氟甲基苯基、1- 甲基 -1H- 咪唑 -4- 基、呋喃 -2- 基、吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基、噻吩 -2- 基、$-NHCH_2CH_3$、$-NHCH_2CH_2CH_3$、$-N(CH_3)CH_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$ 或吡咯烷。

17. 权利要求 1 或 4-16 中任一项的化合物，其中 R^4 是环丙基、丙基、丁基、异丁基、$-CH_2Cl$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CF_3$、环丙基甲基、$-NHCH_2CH_2CH_3$、$-N(CH_3)CH_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$ 或吡咯烷。

18. 权利要求 1-17 中任一项的化合物，其中 R^4 是丙基、丁基、异丁基、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CF_3$ 或环丙基甲基。

19. 权利要求 1-18 中任一项的化合物，其中 R^4 是丙基。

20. 权利要求 1-15 中任一项的化合物，其中 R^4 是 $-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CF_2CF_3$ 或 $-CF_2CF_2CF_3$。

21. 权利要求 1-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是氢。

22. 权利要求 1-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是卤素或 CN。

23. 权利要求 1-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是选自下述的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基：环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基。

24. 权利要求 1 或 4-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。

25. 权利要求 1-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基，其中每个 R^b 独立地选自卤素、OH、OCH_3、氧代、$-NR^eR^f$、任选地被卤素取代的苯基、C_3-C_6 环烷基和任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基。

26. 权利要求 1-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是任选地被 1-3 个 F 取代的 C_1-C_2 烷基、任选地被氧和 $-NR^eR^f$ 取代的 C_1-C_2 烷基、任选地被氧和任选地被卤素取代的苯基取代的 C_1-C_2 烷基、任选地被氧和 OCH_3 取代的 C_1-C_2 烷基、任选地被 OH 和任选地被卤素取代的苯基取代的 C_1-C_2 烷基、任选地被氧和任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_2 烷基或任选地被 OCH_3 或 OH 取代的 C_1-C_3 烷基。

27. 权利要求 1-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基或任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基。

28. 权利要求 1 或 4-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是 NR^kR^l。

29. 权利要求 1 或 4-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是 OR^m。

30. 权利要求 1 或 4-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是饱和的或部分不饱和的 4-6 元

杂环基。

31. 权利要求 1 或 4-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基。

32. 权利要求 1 或 4-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是 C_2-C_4 烯基。

33. 权利要求 1 或 4-20 中任一项的化合物，其中 R^6 是任选地被 OR^g 取代的 C_2-C_6 炔基。

34. 权利要求 1-20 中任一项的化合物，其中 R^6 选自氢、Cl、Br、I、CN、环己基、环戊基、环丁基、环丙基、环戊烯基、(2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基）甲氧基、苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、3- 氯苯基、4- 氯苯基、3- 甲基苯基、3- 甲氧基苯基、3- 异丙基苯基、3- 异丙氧基苯基、3- 三氟甲基苯基、4- 三氟甲基苯基、3- 吗啉代苯基、2，5- 二氟苯基、3，4- 二氟苯基、3- 氯 -4- 氟苯基、3，5- 二氟苯基、3-（（二甲氨基）甲基）苯基、3-（吗啉代甲基）苯基、吡啶 -3- 基、呋喃 -3- 基、噻吩 -3- 基、2- 甲基噻唑 -4- 基、1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基、1H- 吡唑 -5- 基、1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基、$-CH=CH_2$、$-C\equiv CCH_2OH$、$-C\equiv CCH_2OCH_3$、甲基、乙基、叔丁基、环丙基甲基、$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2$-4- 氯苯基、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)CH_2N(CH_3)_2$、$-C(=O)NH$（苯基）、$-C(=O)NH(CH_3)$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-C(=O)$ 环丙基、$-CH(OH)$-4- 氯苯基、$-C(=O)$-4- 氯苯基、$-C(=O)$-3，4- 二氯苯基、$-C(=O)CH_2$- 哌啶 -1- 基、$-C(=O)CH_2$-3- 氟哌啶 -1- 基、$-C(=O)OCH_3$ 和 CF_3。

35. 权利要求 1 或 4-20 中任一项的化合物，其中 R^6 选自氢、C1、Br、I、CN、环己基、环戊基、环丁基、环丙基、环戊烯基、苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、3- 氯苯基、4- 氯苯基、3- 甲基苯基、3- 甲氧基苯基、3- 异丙基苯基、3- 异丙氧基苯基、3- 三氟甲基苯基、4- 三氟甲基苯基、3- 吗啉代苯基、2，5- 二氟苯基、3，4- 二氟苯基、3- 氯 -4- 氟苯基、3，5- 二氟苯基、3-（（二甲氨基）甲基）苯基、3-（吗啉代甲基）苯基、吡啶 -3- 基、呋喃 -3- 基、噻吩 -3- 基、2- 甲基噻唑 -4- 基、1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基、1H- 吡唑 -5- 基、1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基、$-CH=CH_2$、$-C\equiv CCH_2OH$、$-C\equiv CCH_2OCH_3$、甲基、乙基、叔丁基、环丙基甲基、$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2$-4- 氯苯基、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)CH_2N(CH_3)_2$、$-C(=O)NH$（苯基）、$-C(=O)NH(CH_3)$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-C(=O)$ 环丙基、$-CH(OH)$-4- 氯苯基、$-C(=O)$-4- 氯苯基、$-C(=O)$-3，4- 二氯苯基、$-C(=O)CH_2$- 哌啶 -1- 基、$-C(=O)CH_2$-3- 氟哌啶 -1- 基、$-C(=O)OCH_3$ 和 CF_3。

36. 权利要求 1-35 中任一项的化合物，其中 R^5 是任选地被卤素、NR^gR^h、苯基、5-6 元杂环基、(C_1-C_4 烷基）O- 或 C_1-C_4 烷基取代的苯基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素、OH、氧代、$-O(C_1$-C_3 烷基）、NR^gR^h 或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基。

37. 权利要求 1-35 中任一项的化合物，其中 R^5 是选自吡啶基、吡唑基和咪唑基的 5-6 元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被下述取代基取代：$-NR^hR^j$、C_1-C_4 烷基或任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 5-6 元杂环基。

38. 权利要求 1-35 中任一项的化合物，其中 R^5 是任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基。

39. 权利要求 1-35 中任一项的化合物，其中 R^5 是任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基或饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基。

40. 权利要求 1 或 4-35 中任一项的化合物，其中 R^5 是任选地被卤素、 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_6 烷基。

41. 权利要求 1 或 4-35 中任一项的化合物，其中 R^5 是任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基。

42. 权利要求 1 或 4-35 中任一项的化合物，其中 R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂环基杂芳基或任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基。

43. 权利要求 42 的化合物，其中 R^5 是选自下述的 9-10 元二环杂环基：2，3- 二氢苯并呋喃基、1，3- 二氢异苯并呋喃基、1，3- 二氢苯并 [c] 噻吩基、1，3- 二氢苯并 [c] 噻吩基、二氢吲哚基和异二氢吲哚基，其中所述杂环基任选地被 C_1-C_4 烷基取代。

44. 权利要求 42 的化合物，其中 R^5 是选自下述的 9-10 元二环杂芳基：吲哚基、苯并呋喃基和苯并 [b] 噻吩基，其中所述杂芳基任选地被 C_1-C_4 烷基取代。

45. 权利要求 1-35 中任一项的化合物，其中 R^5 是氢。

46. 权利要求 1 或 4-35 中任一项的化合物，其中 R^5 是 NR^kR^l。

47. 权利要求 1 或 4-35 中任一项的化合物，其中 R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基。

48. 权利要求 1-35 中任一项的化合物，其中 R^5 选自氢、I、CN、甲基、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-C\equiv CCH_2OH$、$-C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$、环丙基、1- 甲基 -1，2，3，6- 四氢吡啶 -4- 基、1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基、吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基、6-（二甲氨基）吡啶 -3- 基、6-（哌嗪 -1- 基）吡啶 -3- 基、6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）吡啶 -3- 基、2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）吡啶 -4- 基、6- 氨基吡啶 -3- 基、6-(2- 吗啉代乙氨基）吡啶 -3- 基、6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基）吡啶 -3- 基、6-(4-（环丙基甲基）哌嗪 -1- 基）吡啶 -3- 基、1H- 吡唑 -4- 基、1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基、2，3- 二氢苯并呋喃 -5- 基、1H- 吲哚 -5- 基、1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基、苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、2- 氯苯基、3- 氯苯基、4- 氯苯基、3-（二甲氨基）苯基、3-$(OCH_2CH_2OCH_2CH_3)$ 苯基、3-$(OCH_2CH(OH)CH_2OH)$ 苯基、3-$(OCH_2CH_2N(CH_3)_2)$ 苯基、4-$(OCH_2CH_2N(CH_3)_2)$ 苯基、4- 吗啉代苯基、3-((二甲氨基）甲基）苯基、3- 氰基苯基、4- 乙酰基苯基、联苯 -4- 基和 4-(4- 甲基哌嗪 -1- 羰基）苯基。

49. 权利要求 1 或 4-35 中任一项的化合物，其中 R^5 选自氢、Br、I，、CN、二甲氨基、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH(OH)CH_3$、$-C(=O)CH_3$、$-C\equiv CH$、$-C\equiv CCH_2OH$，、$-C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$、环丙基、1- 甲基 -1，2，3，6- 四氢吡啶 -4- 基、1- 甲基哌啶 -4- 基、1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基、吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基、6-（二甲氨基）吡啶 -3- 基、6-（哌嗪 -1- 基）吡啶 -3- 基、6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）吡啶 -3- 基、2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）吡啶 -4- 基、6- 氨基吡啶 -3- 基、6-(2- 吗啉代乙氨基）吡啶 -3- 基、6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基）吡啶 -3- 基、6-(4-（环丙基甲基）哌嗪 -1- 基）

吡啶 -3- 基、1H- 吡唑 -4- 基、1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基、6- 吗啉代吡啶 -3- 基、2，3- 二氢苯并呋喃 -5- 基、1H- 吲哚 -5- 基、1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基、苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、2- 氯苯基、3- 氯苯基、4- 氯苯基、3-(二甲氨基) 苯基、3-($OCH_2CH_2OCH_2CH_3$) 苯基、3-($OCH_2CH(OH)CH_2OH$) 苯基、3-((2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基) 甲氧基) 苯基、3-($OCH_2CH_2N(CH_3)_2$) 苯基、4-($OCH_2CH_2N(CH_3)_2$) 苯基、4- 吗啉代苯基、3-((二甲氨基) 甲基) 苯基、4- 乙酰基苯基、联苯 -4- 基、4-(4- 甲基哌嗪 -1- 羰基) 苯基和 4-(二甲氨基) 苯基。

50. 在权利要求 1 中定义的且在说明书的实施例 1-173 任一个中命名的式 I 的化合物。

51. 药物组合物，其包含权利要求 1-50 中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂。

52. 预防或治疗受 b-Raf 调节的疾病或障碍的方法，其包含，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的权利要求 1-50 中任一项的化合物。

53. 预防或治疗癌症的方法，其包含，单独地或与一种或多种具有抗癌性质的其它化合物组合地，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的权利要求 1-50 中任一项的化合物。

54. 权利要求 53 的方法，其中所述癌症是肉瘤。

55. 权利要求 53 的方法，其中所述癌症是癌。

56. 权利要求 55 的方法，其中所述癌是鳞状细胞癌。

57. 权利要求 55 的方法，其中所述癌是腺瘤或腺癌。

58. 权利要求 53 的方法，其中所述癌症是：乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道癌、食道癌、喉癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡性癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆管癌、肾癌、骨髓样障碍、淋巴样障碍、毛细胞癌、口腔和咽 (口) 癌、唇癌、舌癌、嘴癌、咽癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌、何杰金氏病或白血病。

59. 治疗哺乳动物的过度增生性疾病的方法，其包含，给所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1-50 中任一项的化合物。

60. 用于治疗的权利要求 1-50 中任一项的化合物。

61. 用于治疗过度增生性疾病的权利要求 1-50 中任一项的化合物。

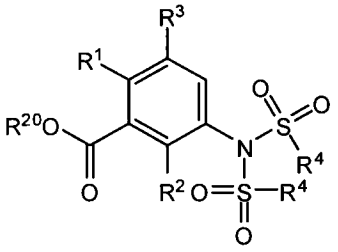
62. 权利要求 1-50 中任一项的化合物在生产用于治疗过度增生性疾病的药剂中的应用。

63. 权利要求 1-50 中任一项的化合物在生产药剂中的应用，所述药剂用作接受癌症治疗的患者的治疗中的 b-Raf 抑制剂。

64. 用于治疗过度增生性疾病的药物组合物，其包含权利要求 1-50 中任一项的化合物。

65. 用于治疗癌症的药物组合物，其包含权利要求 1-50 中任一项的化合物。

66. 选自式 III 的化合物：



III

R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；

R^3 是氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；

R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代；

R^{20} 是氢、C_1-C_6 烷基、苄基或苯基；且

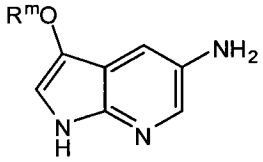
R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基。

67. 权利要求 60 的化合物，其中：

R^1，R^2 和 R^3 独立地选自氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；且

R^4 是 C_1-C_6 烷基。

68. 选自式 IV 的化合物：



IV

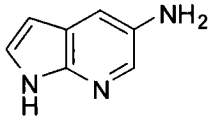
其中 R^m 选自氢和 C_1-C_4 烷基。

69. 权利要求 68 的化合物，其中式 IV 选自 3- 甲氧基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺和 3- 乙氧基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺。

70. 制备式 I 的化合物（或其子集，包括式 15，式 19，式 20，式 26，式 27 和式 28）的方法，其包含：

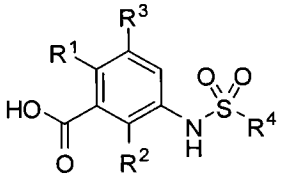
(a) 使式 1 化合物与式 2 化合物偶联，生成式 I 的化合物，

式 1 化合物：



1

式 2 化合物：

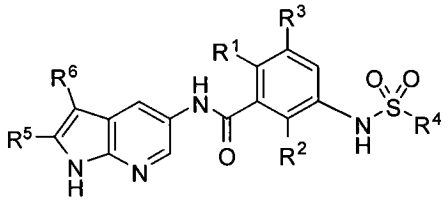


2

其中 R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；R^3 是氢、卤

素或 C_1-C_3 烷基；R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代；且 R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基；

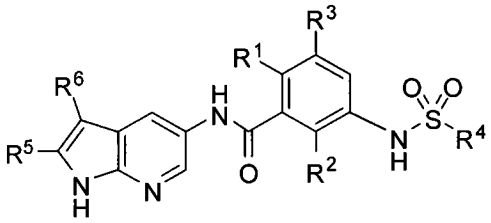
式 I 的化合物：



I

其中 R^5 和 R^6 是氢；

(b) 卤化式 I 的化合物：



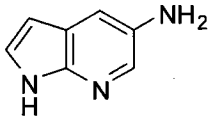
I

其中 R^5 和 R^6 是氢；

以生成式 I 的另一种化合物，其中 R^5 是氢，且 R^6 是卤素；

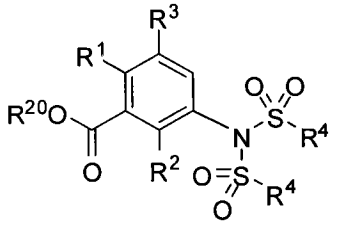
(c) 使式 1 的化合物与式 III 的化合物偶联，生成式 8 的化合物，

式 1 的化合物：



1

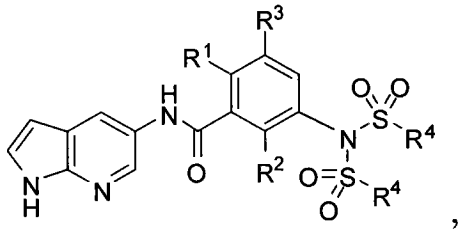
式 III 的化合物：



III

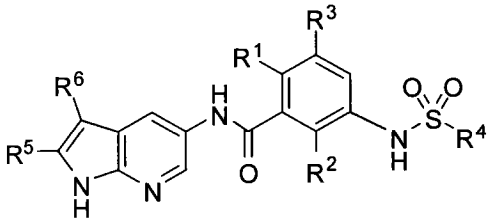
其中 R^{20} 是氢、C_1-C_6 烷基、苄基或苯基；R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；R^3 是氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代；且 R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基；

式 8 的化合物：



8

随后水解，生成式 I 的化合物：

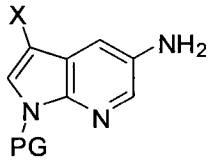


I

其中 R^5 和 R^6 是氢；

(d) 使式 13 的化合物与式 2 的化合物偶联，生成式 14 的化合物，

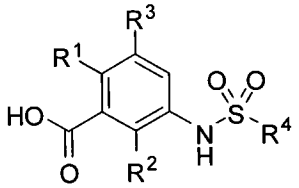
式 13 的化合物：



13

其中 X 是卤素，且 PG 是胺保护基；

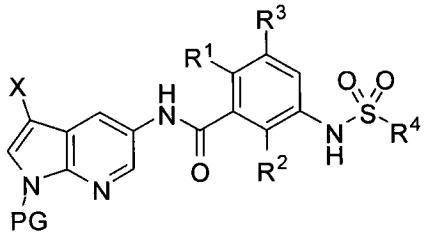
式 2 的化合物：



2

其中 R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；R^3 是氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基，、C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代；且 R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基；

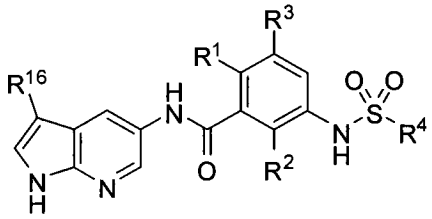
式 14 的化合物：



,

14

随后进行交叉偶联反应和去保护，生成式 15 的化合物：

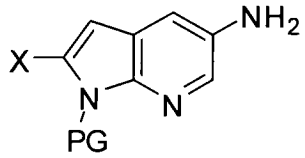


15

其中 R^{16} 是任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基、任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基；每个 R^a 独立地选自卤素、CN、CF_3、(C_1-C_4 烷基)O-、5-6 元杂环基或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；每个 R^b 独立地选自卤素、OH、OCH_3、氧代、$-NR^eR^f$、任选地被卤素取代的苯基、C_3-C_6 环烷基、任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基；且 R^e 和 R^f 独立地选自氢、C_1-C_4 烷基或苯基；

(e) 使式 17 的化合物与式 2 的化合物偶联，生成式 18 的化合物，

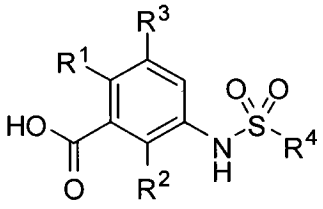
式 17 的化合物



17

其中 X 是卤素，且 PG 是胺保护基；

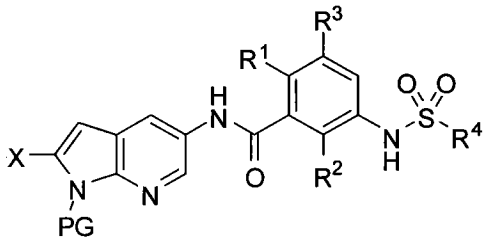
式 2 的化合物：



2

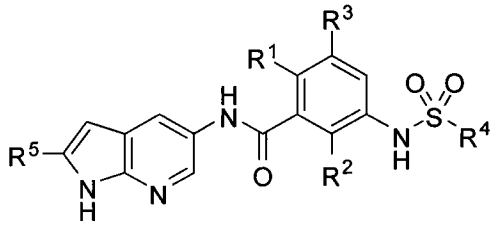
其中 R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；R^3 是氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代；且 R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基；

式 18 的化合物：



18

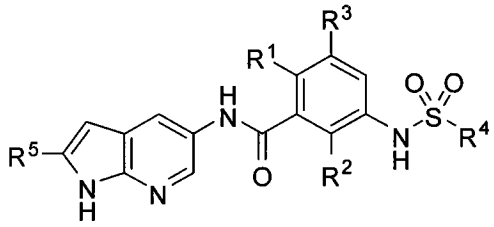
随后连接 R^5 基团和去保护，生成式 19 的化合物：



19

其中 R^5 是氢、卤素、CN、任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基、任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基、饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基、任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基、任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基、9-10 元二环杂环基、任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基或任选地被 R^d 取代的苯基；R^c 是 $-NR^hR^j$、C_1-C_4 烷基、任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 5-6 元杂环基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基；R^d 是卤素、CN、NR^gR^h、苯基、5-6 元杂环基、(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素、OH、氧代、-O(C_1-C_3 烷基)、NR^gR^h 或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基；R^g 和 R^h 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；R^j 是氢或任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；且 p 是 0 或 1；

(f) 卤化式 19 的化合物：

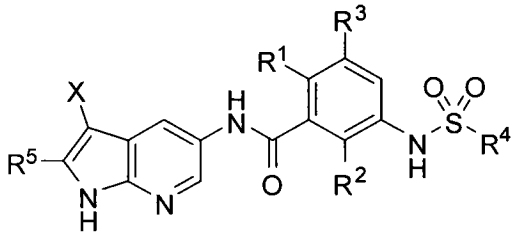


19

其中 R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；R^3 是氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代；R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基；R^5 是氢、卤素、CN、任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基、任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基、饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基、任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基、任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基、9-10 元二环杂环基、任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基或任选地被 R^d 取代的苯基；R^c 是 $-NR^hR^j$、C_1-C_4 烷基、任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 5-6 元杂环基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基；R^d 是卤素、CN、NR^gR^h、苯基、5-6 元杂环基、(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其

中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素、OH、氧代、-O(C_1-C_3烷基)、NR^gR^h或任选地被C_1-C_3烷基取代的5-6元杂环基；R^g和R^h独立地选自氢或C_1-C_4烷基；R^j是氢或任选地被5-6元杂环基取代的C_1-C_4烷基；且p是0或1；

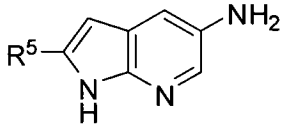
以生成式20的化合物：



20

其中X是卤素；

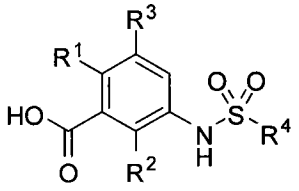
(g) 使式24的化合物与式2的化合物偶联，生成式19的化合物，



24

其中R^5是氢、卤素、CN、任选地被OR^g或NR^gR^h取代的C_1-C_4烷基、任选地被OR^g或NR^gR^h取代的C_3-C_6炔基、饱和的或部分不饱和的C_3-C_6环烷基、任选地被C_1-C_4烷基取代的饱和的或部分不饱和的4-6元杂环基、任选地被R^c取代的5-6元杂芳基、9-10元二环杂环基、任选地被C_1-C_4烷基取代的9-10元二环杂芳基或任选地被R^d取代的苯基；R^c是$-NR^hR^j$、C_1-C_4烷基、任选地被C_1-C_4烷基取代的5-6元杂环基或$-(CH_2)_pC_3$-C_6环烷基；R^d是卤素、CN、NR^gR^h、苯基、5-6元杂环基、(C_1-C_4烷基)O-或C_1-C_4烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素、OH、氧代、-O(C_1-C_3烷基)、NR^gR^h或任选地被C_1-C_3烷基取代的5-6元杂环基；R^g和R^h独立地选自氢或C_1-C_4烷基；R^j是氢或任选地被5-6元杂环基取代的C_1-C_4烷基；且p是0或1；

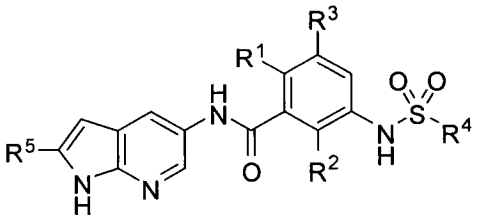
式2的化合物：



2

其中R^1和R^2独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基；R^3是氢、卤素或C_1-C_3烷基；R^4是C_3-C_5环烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被OR^g、卤素或C_3-C_4环烷基取代；且R^g是氢或C_1-C_4烷基；

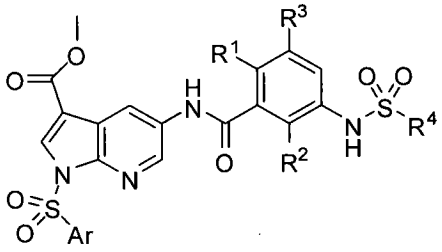
式19的化合物：



;

19

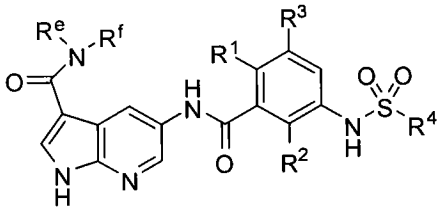
(h) 在三甲基铝存在的情况下，使化合物 25 与胺反应，生成化合物 26，



25

其中 Ar 是 5 或 6 元芳基；R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；R^3 是氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代；且 R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基；

化合物 26：

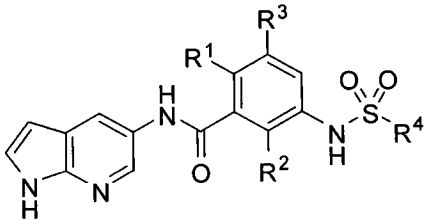


26

其中 R^e 和 R^f 独立地选自氢、C_1-C_4 烷基或苯基；

(i) 在溶剂中，用路易斯酸和酰基氯处理化合物 3，生成化合物 27，

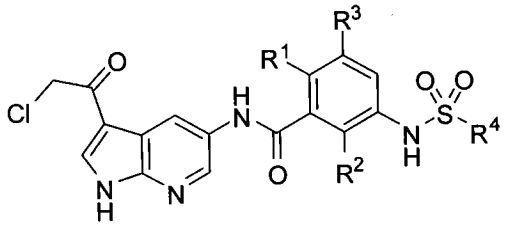
化合物 3：



3

其中 R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；R^3 是氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代；且 R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基；

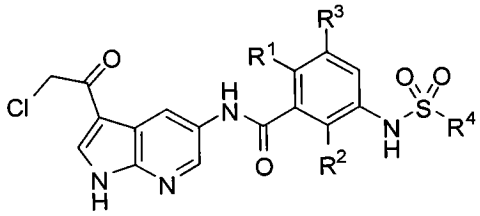
化合物 27：



;或

27

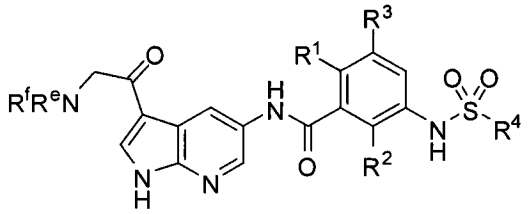
(j) 在合适的溶剂中，对化合物 27 进行亲核取代：



27

其中 R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、CN、C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；R^3 是氢、卤素或 C_1-C_3 烷基；R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代；且 R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基；

以生成式 28 的化合物：



28

其中 R^e 和 R^f 独立地选自氢，C_1-C_4 烷基或苯基。

RAF 抑制剂化合物及其使用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖的化合物，包含所述化合物的药物组合物，制备所述化合物的方法，和所述化合物在治疗中的应用。 更具体地，涉及某些取代的 1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶化合物，其可以用于抑制 Raf 激酶和用于治疗由其介导的障碍。

背景技术

[0002] Raf/MEK/ERK 途径对于细胞存活、生长、增殖和肿瘤发生而言是关键性的。 Li， Nanxin， 等 人“B-Raf kinase inhibitors for cancer treatment.” Current Opinion in Investigational Drugs.Vol.8， No.6(2007)：452-456。 Raf 激酶存在 3 种亚型：A-Raf，B-Raf 和 C-Raf。 在这 3 种亚型中，研究已经证实，B-Raf 起主要的 MEK 激活剂的功能。 B-Raf 是人癌症中最常突变的基因之一。 B-Raf 激酶代表抗癌治疗的一种优良靶标，这基于临床前靶标确认、流行病学和成药能力。

[0003] 正在为抗癌治疗开发 B-Raf 的小分子抑制剂。 Nexavar®（甲苯磺酸索拉非尼）是一种多激酶抑制剂，包括对 B-Raf 的抑制，且其被批准用于治疗具有晚期肾细胞癌和不能切除的肝细胞癌的患者。 其它 Raf 抑制剂也已经被公开或已经进入临床试验，例如 SB-590885， RAF-265， PLX-4032 和 XL-281。 也已知其它 B-Raf 抑制剂，参见例如，美国专利申请公开 2006/0189627，美国专利申请公开 2006/0281751，美国专利申请公开 2007/0049603，国际专利申请公开 WO 2007/002325 和国际专利申请公开 WO 2007/002433。

[0004] 吡咯并吡啶是已知的，参见例如，国际专利申请公开 WO 2005/062795 和国际专利申请公开 WO 2007/013896。

[0005] 国际专利申请公开 WO 2008/079906 和国际专利申请公开 WO2008/079909 也公开了吡咯并吡啶。

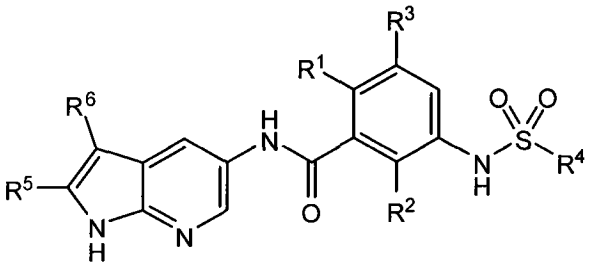
[0006] 国际专利申请公开 WO 2006/066913，国际专利申请公开 WO2008/028617 和国际专利申请公开 WO 2009/012283 也公开了激酶抑制剂。

发明内容

[0007] 在一个方面，本发明涉及化合物，它们是 Raf 激酶的抑制剂，尤其是 B-Raf 抑制剂。 某些过度增殖的障碍以 Raf 激酶功能的过度激活，例如由突变或蛋白的过度表达为特征。 因此，本发明的化合物可以用于治疗过度增殖的障碍，例如癌症。

[0008] 更具体地，本发明的一个方面提供了式 I 的化合物：

[0009]

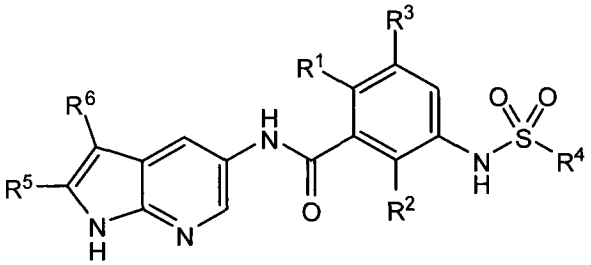


I

[0010] 和其立体异构体、互变异构体、前药和药学上可接受的盐，其中 R^1， R^2， R^3， R^4， R^5 和 R^6 如本申请所定义。

[0011] 更具体地，本发明的一个方面提供了式 I 的化合物：

[0012]

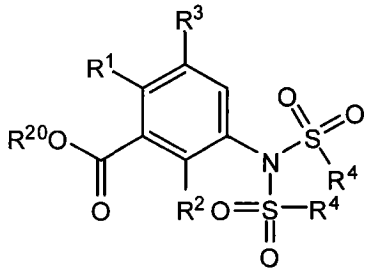


I

[0013] 和其立体异构体、互变异构体和药学上可接受的盐，其中 R^1， R^2， R^3， R^4， R^5 和 R^6 如本申请所定义。

[0014] 本发明的另一个方面提供了式 III 的中间体化合物：

[0015]



III

[0016] 其中 R^1， R^2， R^3， R^4 和 R^{20} 如本申请所定义。

[0017] 本发明的另一个方面提供了预防或治疗受 B-Raf 调节的疾病或障碍的方法，其包含，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的本发明的化合物或其立体异构体、前药或药学上可接受的盐。 这样的疾病和障碍的实例包括、但不限于，过度增殖的障碍（例如癌症，包括黑素瘤和其它皮肤癌），神经变性，心脏肥大，疼痛，偏头痛和神经创伤病。

[0018] 本发明的另一个方面提供了预防或治疗受 B-Raf 调节的疾病或障碍的方法，其包含，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的本发明的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。 这样的疾病和障碍的实例包括、但不限于，过度增殖的障碍（例如癌症，包括黑素瘤和其它皮肤癌），神经变性，心脏肥大，疼痛，偏头痛和神经创伤病。

[0019] 本发明的另一个方面提供了预防或治疗癌症的方法，其包含，单独地或与一种或多种具有抗癌性质的其它化合物组合地，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的本发明的化合物或其立体异构体、前药或药学上可接受的盐。

[0020] 本发明的另一个方面提供了预防或治疗癌症的方法，其包含，单独地或与一种或多种具有抗癌性质的其它化合物组合地，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的本发明的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。

[0021] 本发明的另一个方面提供了治疗哺乳动物的过度增生性疾病的方法，其包含，给所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0022] 本发明的另一个方面提供了预防或治疗肾病的方法，其包含，单独地或与一种或多种其它化合物组合地，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的本发明的化合物或其立体异构体、前药或药学上可接受的盐。 本发明的另一个方面提供了预防或治疗多囊性肾病的方法，其包含，单独地或与一种或多种其它化合物组合地，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的本发明的化合物或其立体异构体、前药或药学上可接受的盐。

[0023] 本发明的另一个方面提供了用于治疗中的本发明的化合物。

[0024] 本发明的另一个方面提供了用于治疗过度增生性疾病的本发明的化合物。 在另一个实施方案中，所述过度增生性疾病可以是癌症（或更进一步，本申请定义的具体癌症）。

[0025] 本发明的另一个方面提供了用于治疗肾病的本发明的化合物。 在另一个实施方案中，所述肾病可以是多囊性肾病。

[0026] 本发明的另一个方面提供了本发明的化合物在用于治疗过度增生性疾病的药剂的生产中的应用。 在另一个实施方案中，所述过度增生性疾病可以是癌症（或更进一步，本申请定义的具体癌症）。

[0027] 本发明的另一个方面提供了本发明的化合物在用于治疗肾病的药剂的生产中的应用。 在另一个实施方案中，所述肾病可以是多囊性肾病。

[0028] 本发明的另一个方面提供了本发明的化合物在药剂的生产中的应用，所述药剂用作接受癌症治疗的患者的治疗中的 B-Raf 抑制剂。

[0029] 本发明的另一个方面提供了本发明的化合物在药剂的生产中的应用，所述药剂用作接受多囊性肾病治疗的患者的治疗中的 B-Raf 抑制剂。

[0030] 本发明的另一个方面提供了包含本发明化合物的药物组合物，其用于治疗过度增生性疾病。

[0031] 本发明的另一个方面提供了包含本发明化合物的药物组合物，其用于治疗癌症。

[0032] 本发明的另一个方面提供了包含本发明化合物的药物组合物，其用于治疗多囊性肾病。

[0033] 本发明的另一个方面提供了药物组合物，其包含本发明化合物、其立体异构体、前药或药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0034] 本发明的另一个方面提供了包药物组合物，其包含本发明化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0035] 本发明的另一个方面提供了用于制备式 I 的化合物的中间体。 式 I 的某些化合物

可以用作式 I 的其它化合物的中间体。

[0036] 本发明的另一个方面包括本发明的化合物的制备方法、分离方法并纯化方法。

具体实施方式

[0037] 现在将详细地参照本发明的某些实施方案，其实例在所附的结构和式中得到说明。 结合所列举的实施方案来描述本发明时，应当理解为其无意将本发明限制为那些实施方案。 相反，本发明意欲包括所有的变化、改良和等价形式，其可如由权利要求所定义的那样包括在本发明的范围内。 本领域技术人员会认识到与本申请所述的那些类似或等同的许多方法和物质，它们可以用于实现本发明。 本发明绝不限于所述的方法和物质。 在一篇或多篇所引入的文献和类似的物质与本申请（包括但不限于定义的术语、术语用法、所述的技术等）有差异或矛盾的情况下，以本申请为准。

[0038] 定义

[0039] 术语″烷基″包括碳原子的直链或支链基团。 在一个实例中，烷基具有 1-6 个碳原子 (C_1-C_6)。 在其它实例中，烷基具有 C_1-C_5，C_1-C_4 或 C_1-C_3。 有些烷基部分已经缩写，例如，甲基（“Me”），乙基（“Et”），丙基（“Pr”）和丁基（“Bu”），其它缩写用于指示化合物的具体异构体，例如，1- 丙基或正丙基（“n-Pr”），2- 丙基或异丙基（“i-Pr”），1- 丁基或正丁基（“n-Bu”），2- 甲基 -1- 丙基或异丁基（“i-Bu”），1- 甲基丙基或仲丁基（“s-Bu”），1，1- 二甲基乙基或叔丁基（“t-Bu”）等。 烷基的其它实例包括 1- 戊基（正戊基，$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$），2- 戊基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)，3- 戊基 ($-CH(CH_2CH_3)_2$)，2- 甲基 -2- 丁基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)，3- 甲基 -2- 丁基 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)，3- 甲基 -1- 丁基 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)，2- 甲基 -1- 丁基 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)，1- 己基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2- 己基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)，3- 己基 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)，2- 甲基 -2- 戊基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)，3- 甲基 -2- 戊基 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)，4- 甲基 -2- 戊基 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)，3- 甲基 -3- 戊基 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)，2- 甲基 -3- 戊基 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)，2，3- 二甲基 -2- 丁基 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$) 和 3，3- 二甲基 -2- 丁基 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)。 所述缩写有时与元素缩写和化学结构结合使用，例如，甲醇（“MeOH”）或乙醇（“EtOH”）。

[0040] 在本申请中使用的其它缩写包括，例如，苄基（“Bn”），苯基（“Ph”）和乙酰基（″ Ac″）。

[0041] 将术语二甲基亚砜缩写（″ DMSO″）。

[0042] 术语″烯基″是指具有至少一个不饱和位点（即碳 - 碳双键）的直链或支链单价烃基，其中所述烯基可以任选地独立地被一个或多个本申请所述的取代基取代，且包括具有″顺式″和″反式″取向或″ E″和″ Z″取向的基团。 在一个实例中，烯基具有 2-6 个碳原子 (C_2-C_6)。 在其它实例中，烯基具有 C_2-C_3。 实例包括、但不限于，乙烯基 ($-CH=CH_2$)，丙 -1- 烯基 ($-CH=CHCH_3$)，丙 -2- 烯基 ($-CH_2CH=CH_2$)，2- 甲基丙 -1- 烯基，丁 -1- 烯基，丁 -2- 烯基，丁 -3- 烯基，丁 -1，3- 二烯基，2- 甲基丁 -1，3- 二烯，己 -1- 烯基，己 -2- 烯基，己 -3- 烯基，己 -4- 烯基，己 -1，3- 二烯基。

[0043] 术语″炔基″是指具有至少一个不饱和位点（即碳 - 碳三键）的直链或支链的单

价烃基，其中所述炔基可以任选地独立地被一个或多个本申请所述的取代基取代。 在一个实例中，炔基具有 2-18 个碳原子 (C_2-C_6)。 在其它实例中，炔基具有 C_2-C_3。 实例包括、但不限于，乙炔基 (-C ≡ CH)，丙 -1- 炔基 (-C ≡ CCH_3)，丙 -2- 炔基（炔丙基，CH_2C ≡ CH)，丁 -1- 炔基，丁 -2- 炔基和丁 -3- 炔基。

[0044] 术语“烯基”和“炔基”也包括含有至少一个不饱和键的碳原子直链或支链基团。

[0045] “环烷基”是指非芳族的、饱和的或部分不饱和的环烃基团，其中环烷基可以任选地独立地被一个或多个本申请所述的取代基取代。 在一个实例中，环烷基具有 3-6 个碳原子 (C_3-C_6)。 在其它实例中，环烷基具有 C_3-C_4 或 C_3-C_5。 在其它实例中，作为单环的环烷基具有 C_3-C_6 或 C_5-C_6。 在另一个实例中，作为二环的环烷基具有 C_7-C_{12}。 单环环烷基的实例包括环丙基，环丁基，环戊基，1- 环戊 -1- 烯基，1- 环戊 -2- 烯基，1- 环戊 -3- 烯基，环己基，1- 环己 -1- 烯基，1- 环己 -2- 烯基，1- 环己 -3- 烯基，环己二烯基，环庚基，环辛基，环壬基，环癸基，环十一烷基，和环十二烷基。 具有 7-12 个环原子的二环环烷基的示例性排列包括、但不限于，[4，4]，[4，5]，[5，5]，[5，6] 或 [6，6] 环系统。 示例性的成桥二环环烷基包括、但不限于，二环 [2.2.1] 庚烷，二环 [2.2.2] 辛烷，和二环 [3.2.2] 壬烷。

[0046] 术语“杂环的”或“杂环”或“杂环基”是指饱和的或部分不饱和的（即，在环中具有一个或多个双键和 / 或三键）环状基团，其中至少一个环原子是独立地选自氮、氧和硫的杂原子，其它环原子是碳。 在一个实施方案中，杂环基包括饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基。 杂环基可以任选地被一个或多个本申请所述的取代基取代。 示例性的杂环基包括、但不限于，环氧乙烷基，氮丙啶基，硫杂丙环基，氮杂环丁基，氧杂环丁基，硫杂环丁基，1，2- 二硫杂环丁基，1，3- 二硫杂环丁基，吡咯烷基，哌啶基，二氢吡啶基，四氢吡啶基，吗啉基，硫吗啉基，噻嗯烷基，哌嗪基，高哌嗪基，高哌啶基，氮杂环庚基，氧杂环庚基，硫杂环庚基，1，4- 氧杂硫杂环己基，1，4- 二氧杂环庚基，1，4- 氧杂硫杂环庚基，1，4- 氧杂氮杂环庚基，1，4- 二硫杂环庚基，1，4- 硫杂氮杂环庚基和 1，4- 二氮杂庚烷 1，4- 二硫杂环己基，1，4- 氮杂硫杂环己基，氧杂氮杂**革**基，二氮杂**革**基，硫杂氮杂**革**基，二氢噻吩基，二氢吡喃基，二氢呋喃基，四氢呋喃基，四氢噻吩基，四氢吡喃基，四氢噻喃基，1- 吡咯啉基，2- 吡咯啉基，3- 吡咯啉基，二氢吲哚基，2H- 吡喃基，4H- 吡喃基，1，4- 二噁烷基，1，3- 二氧戊烷基，吡唑啉基，吡唑啶基，二噻烷基，二硫戊环基，吡唑啶基咪唑啉基，咪唑烷基，嘧啶酮基，1，1- 二氧 - 硫吗啉基，3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷基，3- 氮杂二环 [4.1.0] 庚烷基和氮杂二环 [2.2.2] 己烷基。 杂环包括含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-6 元环。

[0047] 术语″杂芳基″是指芳族环状基团，其中至少一个环原子是独立地选自氮、氧和硫的杂原子，其它环原子是碳。 杂芳基可以任选地被一个或多个本申请所述的取代基取代。 在一个实例中，杂芳基包括 5-6 元杂芳基。 杂芳基的其它实例包括、但不限于，吡啶基，咪唑基，咪唑并吡啶基，嘧啶基，吡唑基，三唑基，吡嗪基，四唑基，呋喃基，噻吩基，异噁唑基，噻唑基，噁唑基，异噻唑基，吡咯基，喹啉基，异喹啉基，吲哚基，苯并咪唑基，苯并呋喃基，噌啉基，吲唑基，吲嗪基，酞嗪基，哒嗪基，三嗪基，异吲哚基，蝶啶基，嘌呤基，1，2，3- 三唑基，1，3，4- 三唑基，1- 氧杂 -2，3- 二

唑基，1- 氧杂 -2，4- 二唑基，1- 氧杂 -2，5- 二唑基，1- 氧杂 -3，4- 二唑基，1- 硫杂 -2，3- 二唑基，1- 硫杂 -2，4- 二唑基，1- 硫杂 -2，5- 二唑基，1- 硫杂 -3，4- 二唑基，呋咱基，苯并呋咱基，苯并噻吩基，苯并噻唑基，苯并噁唑基，喹唑啉基，喹噁啉基，萘啶基，和呋喃并吡啶基。 杂芳基包括含有 1、2 或 3 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-6 元芳族环。

[0048] “卤素”是指 F，Cl，Br 或 I。

[0049] 缩写″ TLC″代表薄层色谱法。

[0050] 术语″治疗″或″治疗方法″是指治疗性的、预防性的、治标的或预防的措施。 在一个实例中，治疗包括治疗性的和治标的疗法。 为了本发明的目的，有益的或希望的临床结果包括、但不限于，症状的缓解、病变范围的减少、疾病的稳定化（即，不恶化）状态、疾病进展的延迟或减慢、疾病状态的改善或减轻、和缓解（无论部分的还是全部的），无论是否可检测。″治疗″也可以指，与不接受治疗时的预期存活时间相比，延长存活时间。 需要治疗的对象包括，已经患有病症或障碍的那些，以及易患病症或障碍的那些，或其中需要预防病症或障碍的那些。

[0051] 短语″治疗有效量″或“有效量”是指，当施用给需要这种治疗的哺乳动物时，足以 (i) 治疗或预防特定疾病、病症或障碍、(ii) 减弱、改善或消除特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状或 (iii) 预防或延迟本申请所述特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作的本发明化合物的量。 与这样的量相对应的化合物的量随诸如具体化合物、疾病状况和它的严重性、需要治疗的哺乳动物的个性（例如，体重）等因素而变化，然而可以由本领域技术人员常规地确定。

[0052] 术语″癌症″和″癌的″是指或描述哺乳动物的生理状况，其典型特征在于异常的或失调的细胞生长。 ″肿瘤″包括一种或多种癌细胞。 癌症的实例包括、但不限于，癌瘤，淋巴瘤，母细胞瘤，肉瘤，和白血病或淋巴恶性肿瘤。 更具体地，这样的癌症的实例包括：鳞状细胞癌（例如，上皮鳞状细胞癌），肺癌包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌（″ NSCLC″）、肺的腺癌和肺的鳞状细胞癌，腹膜癌，肝细胞癌，胃癌包括胃肠癌，胰腺癌，成胶质细胞瘤，子宫颈癌，卵巢癌，肝癌，膀胱癌，肝细胞瘤，乳腺癌，结肠癌，直肠癌，结直肠癌，子宫内膜或子宫癌，唾液腺癌，肾癌，前列腺癌，外阴癌，甲状腺癌，肝癌，肛门癌，阴茎癌，以及头和颈癌。 术语癌症可以一般用于包括各种类型的癌症或特指（如上面列出的）。

[0053] 短语″药学上可接受的″表示，所述物质或组合物在化学上和 / 或毒物学上与组成制剂的其它成分和 / 或用其治疗的哺乳动物相容。

[0054] 本申请使用的短语″药学上可接受的盐″是指本发明化合物的药学上可接受的有机或无机盐。

[0055] 本发明的化合物也包括这些的化合物的其它盐，它们不一定是药学上可接受的盐，且它们可以是用于制备和 / 或纯化本发明化合物和 / 或用于分离本发明化合物的对映体的中间体。

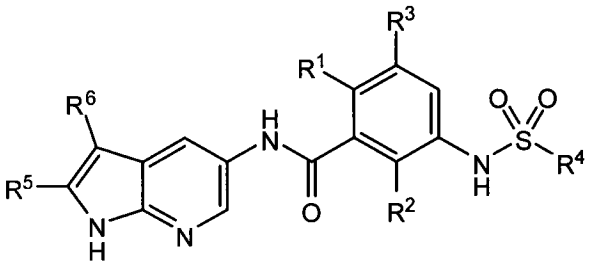
[0056] 术语″哺乳动物″是指患有本申请所述疾病或处于发展本申请所述疾病的危险中的温血动物，包括、但不限于，豚鼠，狗，猫，大鼠，小鼠，仓鼠，和灵长类动物，包括人。

[0057] B-RAF 抑制剂化合物

[0058] 本发明提供了化合物和其药物制剂，其有效用于治疗受 B-Raf 调节的疾病、病症和 / 或障碍。

[0059] 本发明的一个实施方案提供了式 I 的化合物 ：

[0060]



I

[0061] 和其立体异构体、互变异构体、前药和药学上可接受的盐，其中 ：

[0062] R^1 和 R^2 独立地选自氢，卤素， CN， C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基 ；

[0063] R^3 是氢，卤素或 C_1-C_3 烷基 ；

[0064] R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、苯基、5-6 元杂芳基或 NR^nR^o，其中所述环烷基、烷基、烯基、炔基、苯基和杂芳基任选地被下述取代基取代 ：OR^g，卤素，苯基，C_3-C_4 环烷基，或任选地被卤素取代的 C_1-C_4 烷基 ；

[0065] R^5 是 ：

[0066] 氢，

[0067] 卤素，

[0068] CN，

[0069] NR^kR^l，

[0070] 任选地被卤素、氧代、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_6 烷基，

[0071] 任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基，

[0072] 任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，

[0073] 任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，

[0074] 任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，

[0075] 任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，

[0076] 任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂环基，

[0077] 任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或

[0078] 任选地被 R^d 取代的苯基 ；

[0079] R^6 是 ：

[0080] 氢，

[0081] 卤素，

[0082] CN，

[0083] NR^kR^l，

[0084] OR^m，

[0085] 任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，

[0086] 任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，

[0087] 任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，

[0088] 任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，

[0089] 任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基，

[0090] 任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，或

[0091] 任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基；

[0092] 每个 R^a 独立地选自卤素，CN，CF_3，OH，(C_1-C_4 烷基)O-，5-6 元杂环基，或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

[0093] 每个 R^b 独立地选自卤素，OH，OCH_3，氧，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6 环烷基，和任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基；

[0094] R^c 是 $-NR^hR^j$，C_1-C_4 烷基，或任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基；

[0095] R^d 是卤素，CN，NR^gR^h，苯基，5-6 元杂环基，(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素，OH，氧，$-O(C_1$-C_3 烷基)，NR^gR^h，或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基；

[0096] 每个 R^e 和 R^f 独立地选自氢，C_1-C_4 烷基和苯基；

[0097] 每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基；

[0098] R^j 是氢或任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

[0099] 每个 R^k 和 R^l 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基；

[0100] R^m 选自氢和 C_1-C_4 烷基；

[0101] R^n 和 R^o 独立地选自氢和 C_1-C_5 烷基，或

[0102] R^n 和 R^o 与它们连接的氮一起，形成 4-6 元杂环；且

[0103] p 是 0 或 1。

[0104] 式 I 的化合物包括这样的化合物，其中：

[0105] R^1，R^2 和 R^3 独立地选自氢，卤素或 C_1-C_3 烷基；

[0106] R^4 是 C_3-C_4 环烷基；任选地被卤素或 C_3-C_4 环烷基取代的 C_1-C_6 烷基；或 NR^nR^o；

[0107] R^5 是氢，卤素，CN，NR^kR^l，任选地被卤素、氧代、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_6 烷基，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基；

[0108] R^6 是氢，卤素，CN，NR^kR^l，OR^m，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，C_2-C_6 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_2-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基；

[0109] 每个 R^a 独立地选自卤素，CF_3，(C_1-C_4 烷基)O-，5-6 元杂环基，或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

[0110] 每个 R^b 独立地选自 OH，OCH_3，氧，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6

环烷基，和任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基；

[0111] R^c 是 $-NR^hR^j$，C_1-C_4 烷基，或任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基；

[0112] R^d 是卤素，NR^gR^h，苯基，5-6 元杂环基，(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：OH，氧，$-O(C_1$-C_3 烷基)，NR^gR^h，或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基；

[0113] 每个 R^c 和 R^f 独立地选自 C_1-C_4 烷基和苯基；

[0114] 每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基；

[0115] R^j 是氢或任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

[0116] 每个 R^k 和 R^l 独立地是 C_1-C_4 烷基；

[0117] R^m 是 C_1-C_4 烷基；

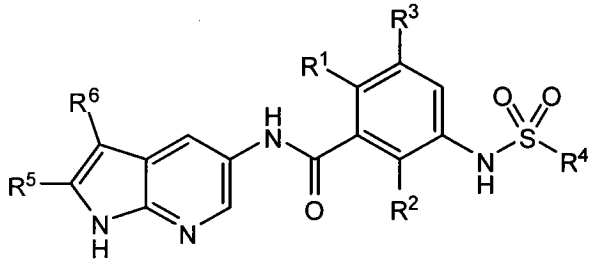
[0118] R^n 和 R^o 独立地选自氢和 C_1-C_5 烷基，或

[0119] R^n 和 R^o 与它们连接的氮一起，形成 4-6 元杂环；且

[0120] p 是 1。

[0121] 本发明的一个实施方案提供了式 I 的化合物：

[0122]



I

[0123] 和其立体异构体、互变异构体和药学上可接受的盐，其中：

[0124] R^1 和 R^2 独立地选自氢，卤素，CN，C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基；

[0125] R^3 是氢，卤素或 C_1-C_3 烷基；

[0126] R^4 是 C_3-C_5 环烷基，C_1-C_6 烷基，C_2-C_6 烯基，或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代；

[0127] R^5 是氢，卤素，CN，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基；

[0128] R^6 是氢，卤素，CN，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 $-O(CH_2)_m$4-6 元杂环基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，任选地被 OR^g 取代的 C_1-C_4 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_3-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基；

[0129] 每个 R^a 独立地选自卤素，CN，CF_3，OH，(C_1-C_4 烷基)O-，5-6 元杂环基，或

任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

[0130] 每个 R^b 独立地选自卤素，OH，OCH_3，氧，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6 环烷基，或任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基；

[0131] R^c 是 $-NR^hR^j$，C_1-C_4 烷基，或任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基；

[0132] R^d 是卤素，CN，NR^gR^h，苯基，5-6 元杂环基，(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素，OH，氧，$-O(C_1$-C_3 烷基)，NR^gR^h，或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基；

[0133] R^e 和 R^f 独立地选自氢，C_1-C_4 烷基和苯基；

[0134] 每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基；

[0135] R^j 是氢或任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

[0136] m 是 0，1，2，或 3；且

[0137] p 是 0 或 1。

[0138] 式 I 的化合物包括这样的化合物，其中：

[0139] R^1，R^2 和 R^3 独立地选自氢，卤素或 C_1-C_3 烷基；

[0140] R^4 是 C_3-C_4 环烷基，或任选地被 OH、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代的 C_1-C_6 烷基；

[0141] R^5 是氢，卤素，CN，任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基，任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基；

[0142] R^6 是氢，卤素，CN，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，(2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基) 甲氧基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，C_1-C_4 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_3-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基；

[0143] 每个 R^a 独立地选自卤素，CN，CF_3，(C_1-C_4 烷基)O-，5-6 元杂环基，或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；

[0144] 每个 R^b 独立地选自卤素，OH，OCH_3，氧，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6 环烷基，或任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基；

[0145] R^c 是 $-NR^hR^j$，C_1-C_4 烷基，或任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基；

[0146] R^d 是卤素，CN，NR^gR^h，苯基，5-6 元杂环基，(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素，OH，氧，$-O(C_1$-C_3 烷基)，NR^gR^h，或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基；

[0147] R^c 和 R^f 独立地选自氢，C_1-C_4 烷基和苯基；

[0148] 每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基；

[0149] R^j 是氢或任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基；且

[0150] p 是 0 或 1。

[0151] 在某些实施方案中，R^1 和 R^2 独立地选自氢，卤素，CN，C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基。

[0152] 在某些实施方案中，R^1，R^2 和 R^3 独立地选自氢，卤素或 C_1-C_3 烷基。

[0153] 在某些实施方案中，R^1，R^2 和 R^3 独立地选自氢，F，Cl 或甲基。

[0154] 在某些实施方案中，R^1 是氢，卤素，CN，C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基。

[0155] 在某些实施方案中，R^1 是氢。

[0156] 在某些实施方案中，R^1 是卤素。 在某些实施方案中，R^1 是 F 或 Cl。

[0157] 在某些实施方案中，R^1 是 C_1-C_3 烷基。 在某些实施方案中，R^1 是甲基。

[0158] 在某些实施方案中，R^2 是氢，卤素，CN，C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基。

[0159] 在某些实施方案中，R^2 是氢。

[0160] 在某些实施方案中，R^2 是卤素。 在某些实施方案中，R^2 是 F 或 Cl。

[0161] 在某些实施方案中，R^2 是 C_1-C_3 烷基。 在某些实施方案中，R^2 是甲基。

[0162] 在式 I 的某些实施方案中，R^2 是 Cl。

[0163] 在式 I 的某些实施方案中，R^2 是氢。

[0164] 在某些实施方案中，R^3 是氢，卤素或 C_1-C_3 烷基。

[0165] 在某些实施方案中，R^3 是氢。

[0166] 在某些实施方案中，R^3 是卤素。 在某些实施方案中，R^3 是 F 或 Cl。

[0167] 在某些实施方案中，R^1 和 R^2 是 F，且 R^3 是氢。

[0168] 在某些实施方案中，R^1 是 F，且 R^2 是 Cl，且 R^3 是氢。

[0169] 在某些实施方案中，R^1 是 Cl，且 R^2 是 F，且 R^3 是氢。

[0170] 在某些实施方案中，R^1 是 F，且 R^2 和 R^3 是氢。

[0171] 在某些实施方案中，R^1 和 R^3 是氢，且 R^2 是 F。

[0172] 在某些实施方案中，R^2 和 R^3 是 F，且 R^1 是氢。

[0173] 在某些实施方案中，R^1 是 Cl，且 R^2 和 R^3 是氢。

[0174] 在某些实施方案中，R^1，R^2 和 R^3 是 F。

[0175] 在某些实施方案中，R^1 是 F，且 R^2 是甲基，且 R^3 是氢。

[0176] 在某些实施方案中，R^1 是甲基，且 R^2 是 F，且 R^3 是氢。

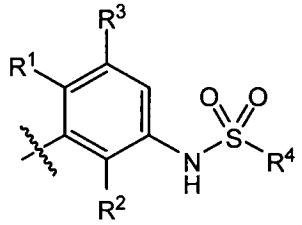
[0177] 在某些实施方案中，R^1 是 F，且 R^2 和 R^3 是氢。

[0178] 在某些实施方案中，R^1 是 Cl，且 R^2 和 R^3 是氢。

[0179] 在某些实施方案中，R^2 是 F，且 R^1 和 R^3 是氢。

[0180] 在某些实施方案中，式 I 的残基：

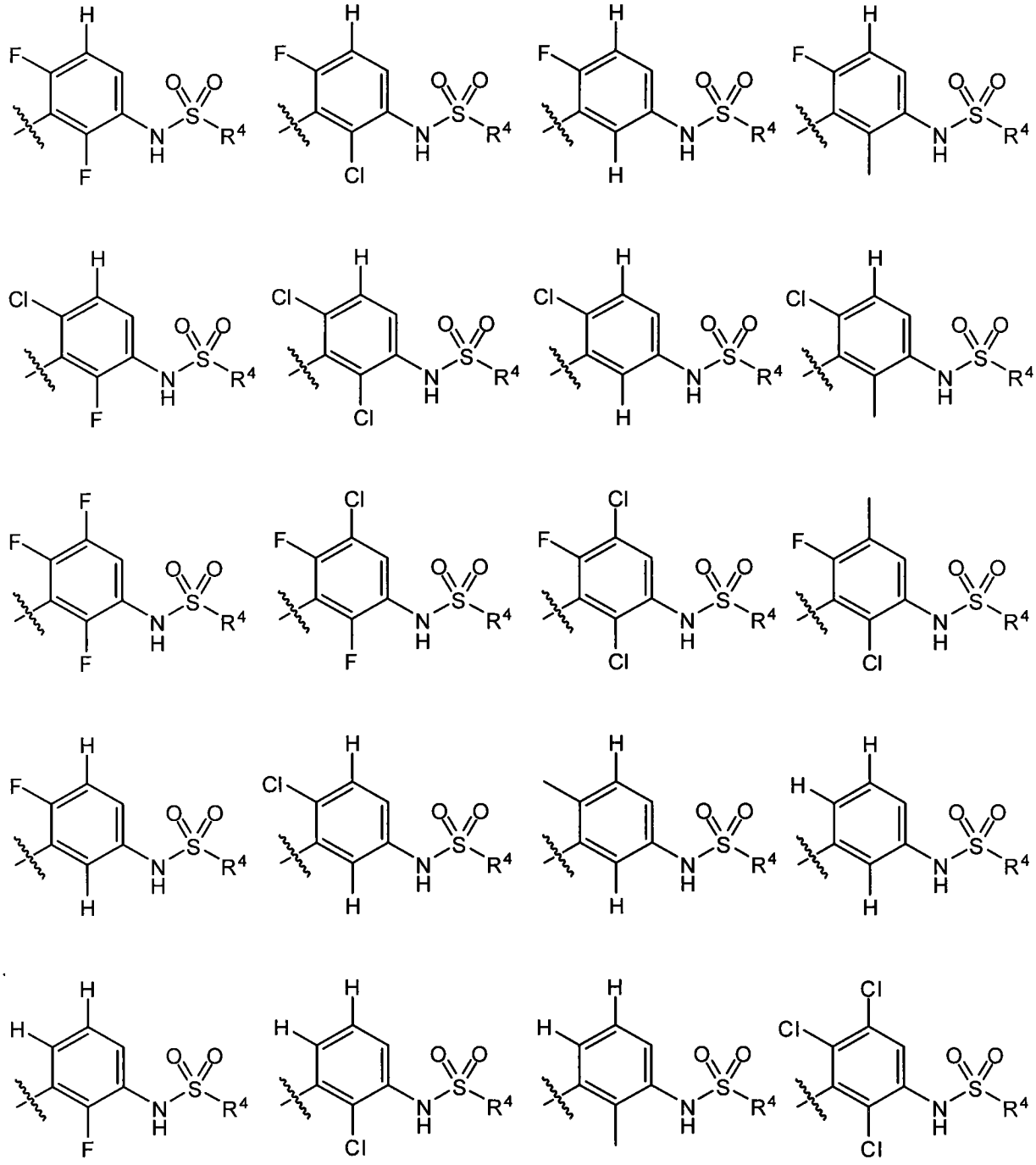
[0181]



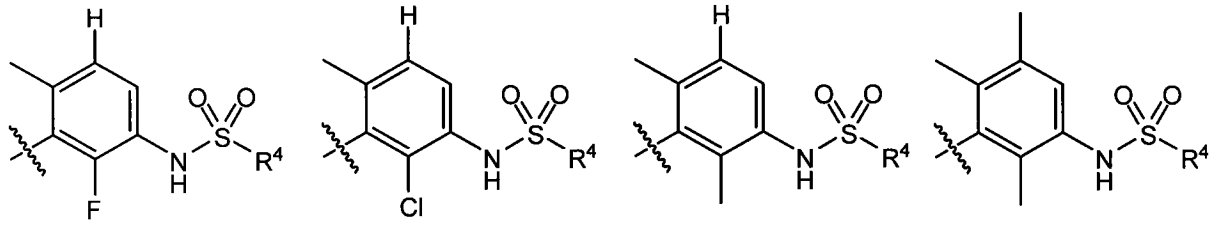
[0182] 其中波浪线代表式 I 的残基的结合点，

[0183] 选自：

[0184]



[0185]



。

[0186] 在某些实施方案中，R^4 是 C_3-C_5 环烷基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、苯基、5-6 元杂芳基或 NR^nR^o，其中所述环烷基、烷基、烯基、炔基、苯基和杂芳基任选地被下述取代基取代：OR^g，卤素，苯基，C_3-C_4 环烷基，或任选地被卤素取代的 C_1-C_4

烷基。

[0187] 在某些实施方案中，R^4 是 C_3-C_4 环烷基；任选地被卤素或 C_3-C_4 环烷基取代的 C_1-C_6 烷基；或 NR^nR^o。在某些实施方案中，R^n 和 R^o 独立地选自氢和 C_1-C_5 烷基。

[0188] 在某些实施方案中，R^4 是 C_3-C_5 环烷基，C_1-C_6 烷基，C_2-C_6 烯基，或 C_2-C_6 炔基，其中所述环烷基、烷基、烯基和炔基任选地被 OR^g、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代。

[0189] 在某些实施方案中，R^4 是环丙基，乙基，丙基，丁基，异丁基，$-CH_2Cl$，$-CH_2CF_3$，$-CH_2CH_2CH_2F$，$-CH_2CH_2CF_3$，苯基甲基，环丙基甲基，苯基，2-氟苯基，3-氟苯基，4-氟苯基，2，5-二氟苯基，4-氯-3-三氟甲基苯基，1-甲基-1H-咪唑-4-基，呋喃-2-基，吡啶-2-基，吡啶-3-基，噻吩-2-基，$-NHCH_2CH_3$，$-NHCH_2CH_2CH_3$，$-N(CH_3)CH_2CH_3$，$-N(CH_3)_2$，或吡咯烷。

[0190] 在某些实施方案中，R^4 是环丙基，丙基，丁基，异丁基，$-CH_2Cl$，$-CH_2CF_3$，$-CH_2CH_2CH_2F$，$-CH_2CH_2CF_3$，环丙基甲基，$-NHCH_2CH_2CH_3$，$-N(CH_3)CH_2CH_3$，$-N(CH_3)_2$，或吡咯烷。

[0191] 在某些实施方案中，R^4 是环丙基，丙基，丁基，异丁基，$-CH_2Cl$，$-CH_2CF_3$，$-CH_2CH_2CH_2F$，$-CH_2CH_2CF_3$，环丙基甲基或 $-NHCH_2CH_2CH_3$。

[0192] 在某些实施方案中，R^4 是丙基，丁基，异丁基，$-CH_2CH_2CH_2F$，$-CH_2CH_2CF_3$ 或环丙基甲基。

[0193] 在某些实施方案中，R^4 是任选地被 OH、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代的 C_3-C_5 环烷基或 C_1-C_6 烷基。

[0194] 在某些实施方案中，R^4 是 C_3-C_5 环烷基。在某些实施方案中，R^4 是 C_3-C_4 环烷基。在某些实施方案中，R^4 是环丙基或环丁基。

[0195] 在某些实施方案中，R^4 是 C_3-C_5 环烷基。在某些实施方案中，R^4 是 C_3-C_4 环烷基。在某些实施方案中，R^4 是环丙基。

[0196] 在某些实施方案中，R^4 是 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中，R^4 是乙基，丙基，丁基或异丁基。

[0197] 在某些实施方案中，R^4 是 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中，R^4 是丙基，丁基或异丁基。

[0198] 在某些实施方案中，R^4 是任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中，R^4 是 $-CF_3$，$-CH_2Cl$，$-CH_2CF_3$，$-CH_2CH_2CH_2F$，$-CH_2CH_2CF_3$，$-CF_2CF_3$ 或 $-CF_2CF_2CF_3$。

[0199] 在某些实施方案中，R^4 是任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中，R^4 是 $-CF_3$，$-CH_2CF_3$，$-CH_2CH_2CH_2F$，$-CH_2CH_2CF_3$，$-CF_2CF_3$ 或 $-CF_2CF_2CF_3$。在某些实施方案中，R^4 是 $-CH_2CH_2CH_2F$ 或 $-CH_2CH_2CF_3$。

[0200] 在某些实施方案中，R^4 是任选地被 OH、卤素或 C_3-C_4 环烷基取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中，R^4 是环丙基甲基（$-CH_2$-环丙基）或环丁基甲基（$-CH_2$-环丁基）。在某些实施方案中，R^4 是环丙基甲基（$-CH_2$-环丙基）。

[0201] 在某些实施方案中，R^4 是任选地被苯基取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中，R^4 是苯基甲基。

[0202] 在某些实施方案中，R^4 是任选地被下述取代基取代的苯基：OR^g，卤素，C_3-C_4

环烷基，或任选地被卤素取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^4 是任选地被卤素取代的苯基。 在某些实施方案中，R^4 是任选地被下述取代基取代的苯基：任选地被卤素取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^4 是任选地被下述取代基取代的苯基：卤素和任选地被卤素取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^4 是苯基。 在某些实施方案中，R^4 是苯基，2- 氟苯基，3- 氟苯基，4- 氟苯基，2，5- 二氟苯基或 4- 氯 -3- 三氟甲基苯基。

[0203] 在某些实施方案中，R^4 是任选地被下述取代基取代的 5-6 元杂芳基：OR^g，卤素，C_3-C_4 环烷基或任选地被卤素取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^4 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 5-6 元杂芳基。 在某些实施方案中，R^4 是 5-6 元杂芳基，其中所述杂芳基含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。 在某些实施方案中，R^4 是 5-6 元杂芳基，其中所述杂芳基是咪唑基，呋喃基，吡啶基或噻吩基。 在某些实施方案中，R^4 是 1- 甲基 -1H- 咪唑 -4- 基，呋喃 -2- 基，吡啶 -2- 基，吡啶 -3- 基或噻吩 -2- 基。

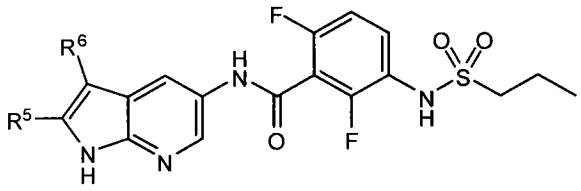
[0204] 在某些实施方案中，R^4 是 NR^nR^o。 在某些实施方案中，R^n 和 R^o 独立地选自氢和 C_1-C_5 烷基。 在某些实施方案中，R^o 是氢。 在某些实施方案中，R^n 是 C_1-C_5 烷基。 在某些实施方案中，R^n 是乙基或丙基。 在某些实施方案中，R^4 选自：$-NHCH_2CH_3$，$-NHCH_2CH_2CH_3$，$-N(CH_3)CH_2CH_3$ 和 $-N(CH_3)_2$。

[0205] 在某些实施方案中，R^n 和 R^o 与它们结合的氮一起，形成 4-6 元杂环。 在某些实施方案中，R^n 和 R^o 与它们结合的氮一起，形成 4-6 元杂环，其中所述杂环含有 1 个氮杂原子。 在某些实施方案中，R^4 是吡咯烷。

[0206] 在某些实施方案中，R^4 选自丙基，环丙基甲基，$-CH_2CH_2CH_2F$ 和苯基。 在另一个实施方案中，R^4 选自丙基，环丙基甲基和 $-CH_2CH_2CH_2F$。

[0207] 在式 I 的某些实施方案中，R^1 和 R^2 是 F，R^3 是氢，且 R^4 是丙基，使得所述化合物具有式 Ia 的结构：

[0208]

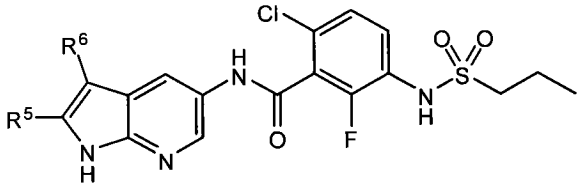


。

Ia

[0209] 在式 I 的某些实施方案中，R^1 是 Cl，且 R^2 是 F，R^3 是氢，且 R^4 是丙基，使得所述化合物具有式 Ia1 的结构：

[0210]

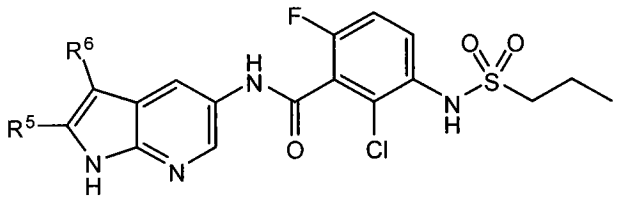


。

Ia1

[0211] 在式 I 的某些实施方案中，R^1 是 F，且 R^2 是 Cl，R^3 是氢，且 R^4 是丙基，使得所述化合物具有式 Ia2 的结构：

[0212]



。

Ia2

[0213] 在某些实施方案中，R^6 是氢，卤素，CN，NR^kR^l，OR^m，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 $-O(CH_2)_m$4-6 元杂环基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。 在某些实施方案中，m 是 0，1，2，或 3。

[0214] 在某些实施方案中，R^6 是氢，卤素，CN，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 $-O(CH_2)_m$4-6 元杂环基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，任选地被 OR^g 取代的 C_1-C_4 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_3-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，m 是 0，1，2，或 3。

[0215] 在某些实施方案中，R^6 是氢，CN，NR^kR^l，OR^m，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 $-O(CH_2)_m$4-6 元杂环基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。 在某些实施方案中，m 是 0，1，2，或 3。

[0216] 在某些实施方案中，R^6 是氢，CN，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 $-O(CH_2)_m$4-6 元杂环基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，任选地被 OR^g 取代的 C_1-C_4 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_3-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，m 是 0，1，2，或 3。

[0217] 在某些实施方案中，R^6 是 CN，NR^kR^l，OR^m，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 $-O(CH_2)_m$4-6 元杂环基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。 在某些实施方案中，m 是 0，1，2，或 3。

[0218] 在某些实施方案中，R^6 是 CN，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分

不饱和的 C_3-C_6 环烷基，饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 $-O(CH_2)_m$4-6 元杂环基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，任选地被 OR^g 取代的 C_1-C_4 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_3-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中， m 是 0，1，2，或 3。

[0219] 在某些实施方案中，每个 R^a 独立地选自卤素， CN， CF_3， OH，（C_1-C_4 烷基）O-，5-6 元杂环基，或任选地被 NR^gR^h 和 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。

[0220] 在某些实施方案中，每个 R^a 独立地选自卤素， CN， CF_3， OH，（C_1-C_4 烷基）O-，5-6 元杂环基，或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。

[0221] 在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自卤素，OH，$-OCH_3$，氧，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6 环烷基，和任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基。

[0222] 在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自卤素，OH，$-OCH_3$，氧，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6 环烷基，或任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基。

[0223] 在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自卤素，OH，$-OCH_3$，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6 环烷基，或任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基。

[0224] 在某些实施方案中，R^e 是氢，C_1-C_4 烷基或苯基。

[0225] 在某些实施方案中，R^f 是氢，C_1-C_4 烷基或苯基。

[0226] 在某些实施方案中，R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基。

[0227] 在某些实施方案中，R^h 是氢或 C_1-C_4 烷基。

[0228] 在某些实施方案中，R^k 是氢或 C_1-C_4 烷基。

[0229] 在某些实施方案中，R^l 是氢或 C_1-C_4 烷基。

[0230] 在某些实施方案中，R^m 是氢或 C_1-C_4 烷基。

[0231] 在某些实施方案中， R^6 是氢，卤素， CN， NR^kR^l， OR^m，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基， C_2-C_6 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_2-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。

[0232] 在某些实施方案中， R^6 是氢，卤素， CN，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，（2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基）甲氧基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，C_1-C_4 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_3-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。

[0233] 在某些实施方案中，R^6 是氢，CN，NR^kR^l，OR^m，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，C_2-C_6 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_2-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。

[0234] 在某些实施方案中，R^6 是氢，CN，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，（2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基）甲氧基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，C_1-C_4 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_3-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。

[0235] 在某些实施方案中， R^6 是 CN， NR^kR^l， OR^m，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环

烷基，饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，C_2-C_6 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_2-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。

[0236] 在某些实施方案中，R^6 是 CN，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，(2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基）甲氧基，任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，C_1-C_4 烯基，任选地被 OR^g 取代的 C_3-C_6 炔基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。

[0237] 在某些实施方案中，每个 R^a 独立地选自卤素，CN，CF_3，(C_1-C_4 烷基)O-，5-6 元杂环基，或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。

[0238] 在某些实施方案中，R^6 是氢，Cl，Br，F，I，CN，二甲氨基，乙氧基，环己基，环戊基，环丁基，环丙基，环戊烯基，吗啉代，苯基，2- 氟苯基，3- 氟苯基，4- 氟苯基，3- 氯苯基，4- 氯苯基，3- 甲基苯基，3- 甲氧基苯基，3- 异丙基苯基，3- 异丙氧基苯基，3- 三氟甲基苯基，4- 三氟甲基苯基，3- 吗啉代苯基，2，5- 二氟苯基，3，4- 二氟苯基，3- 氯 -4- 氟苯基，3，5- 二氟苯基，3-((二甲氨基）甲基）苯基，3-(吗啉代甲基）苯基，吡啶 -3- 基，呋喃 -3- 基，噻吩 -3- 基，2- 甲基噻唑 -4- 基，1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基，1H- 吡唑 -5- 基，1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基，-CH=CH_2，-C≡CCH_2OH，-C≡CCH_2OCH_3，甲基，乙基，叔丁基，环丙基甲基，-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$，-$CH_2CH_2CH_2OH$，-CH_2-4- 氯苯基，-C(=O)CH_3，-C(=O)$CH_2N(CH_3)_2$，-C(=O)NH(苯基)，-C(=O)NH(CH_3)，-C(=O)N(CH_3)$_2$，-C(=O) 环丙基，-CH(OH)-4- 氯苯基，-C(=O)-4- 氯苯基，-C(=O)-3，4- 二氯苯基，-C(=O)CH_2- 哌啶 -1- 基，-C(=O)CH_2-3- 氟哌啶 -1- 基，-C(=O)OCH_3，CF_3，异丁酰基，-C(=O)- 环丁基或 -C(=O)- 环戊基。

[0239] 在某些实施方案中，R^6 是氢，Cl，Br，I，CN，环己基，环戊基，环丁基，环丙基，环戊烯基，(2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基）甲氧基，苯基，2- 氟苯基，3- 氟苯基，4- 氟苯基，3- 氯苯基，4- 氯苯基，3- 甲基苯基，3- 甲氧基苯基，3- 异丙基苯基，3- 异丙氧基苯基，3- 三氟甲基苯基，4- 三氟甲基苯基，3- 吗啉代苯基，2，5- 二氟苯基，3，4- 二氟苯基，3- 氯 -4- 氟苯基，3，5- 二氟苯基，3-((二甲氨基）甲基）苯基，3-(吗啉代甲基）苯基，吡啶 -3- 基，呋喃 -3- 基，噻吩 -3- 基，2- 甲基噻唑 -4- 基，1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基，1H- 吡唑 -5- 基，1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基，-CH=CH_2，-C≡CCH_2OH，-C≡CCH_2OCH_3，甲基，乙基，叔丁基，环丙基甲基，-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$，-$CH_2CH_2CH_2OH$，-CH_2-4- 氯苯基，-C(=O)CH_3，-C(=O)$CH_2N(CH_3)_2$，-C(=O)NH(苯基)，-C(=O)NH(CH_3)，-C(=O)N(CH_3)$_2$，-C(=O) 环丙基，-CH(OH)-4- 氯苯基，-C(=O)-4- 氯苯基，-C(=O)-3，4- 二氯苯基，-C(=O)CH_2- 哌啶 -1- 基，-C(=O)CH_2-3- 氟哌啶 -1- 基，-C(=O)OCH_3 或 CF_3。

[0240] 在某些实施方案中，R^6 是氢，Cl，Br，I，CN，环己基，环戊基，环丁基，环丙基，环戊烯基，苯基，2- 氟苯基，3- 氟苯基，4- 氟苯基，3- 氯苯基，4- 氯苯基，3- 甲基苯基，3- 甲氧基苯基，3- 异丙基苯基，3- 异丙氧基苯基，3- 三氟甲基苯基，4- 三氟甲基苯基，3- 吗啉代苯基，2，5- 二氟苯基，3，4- 二氟苯基，3- 氯 -4- 氟苯基，

3，5- 二氟苯基，3-（（二甲氨基）甲基）苯基，3-（吗啉代甲基）苯基，吡啶 -3- 基，呋喃 -3- 基，噻吩 -3- 基，2- 甲基噻唑 -4- 基，1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基，1H- 吡唑 -5- 基，1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基，$-CH=CH_2$，$-C\equiv CCH_2OH$，$-C\equiv CCH_2OCH_3$，甲基，乙基，叔丁基，环丙基甲基，$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$，$-CH_2CH_2CH_2OH$，$-CH_2$-4- 氯苯基，$-C(=O)CH_3$，$-C(=O)CH_2N(CH_3)_2$，$-C(=O)NH$（苯基），$-C(=O)NH(CH_3)$，$-C(=O)N(CH_3)_2$，$-C(=O)$ 环丙基，$-CH(OH)$-4- 氯苯基，$-C(=O)$-4- 氯苯基，$-C(=O)$-3，4- 二氯苯基，$-C(=O)CH_2$- 哌啶 -1- 基，$-C(=O)CH_2$-3- 氟哌啶 -1- 基，$-C(=O)OCH_3$ 或 CF_3。

[0241] 在某些实施方案中，R^6 是氢。

[0242] 在某些实施方案中，R^6 是卤素。在某些实施方案中，R^6 是 Cl，Br，F 或 I。

[0243] 在某些实施方案中，R^6 是卤素。在某些实施方案中，R^6 是 Cl，Br 或 I。

[0244] 在某些实施方案中，R^6 是 CN。

[0245] 在某些实施方案中，R^6 是 NR^kR^l。在某些实施方案中，R^k 和 R^l 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^6 是二甲氨基。

[0246] 在某些实施方案中，R^6 是 OR^m。在某些实施方案中，R^m 是氢或 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^6 是乙氧基。

[0247] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基。在某些实施方案中，R^6 是饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基。在某些实施方案中，R^6 选自：环丙基，环丁基，环戊基，环戊烯基，环己基和环己烯基。

[0248] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的 C_3-C_6 环烷基。在某些实施方案中，R^6 是饱和的 C_3-C_6 环烷基。在某些实施方案中，R^6 是环己基，环戊基，环丁基或环丙基。

[0249] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基。在某些实施方案中，R^6 是部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基。在某些实施方案中，R^6 是环戊烯基。

[0250] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基。在某些实施方案中，R^6 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，其中所述杂环基含有 1 或 2 个选自氮和氧的杂原子。在某些实施方案中，R^6 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，其中所述杂环基含有 2 个选自氮和氧的杂原子。在某些实施方案中，R^6 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，其中所述杂环基是吗啉代。在某些实施方案中，R^6 是吗啉代。

[0251] 在某些实施方案中，R^6 是饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基。

[0252] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 $-O(CH_2)_m$4-6 元杂环基。在某些实施方案中，R^6 是任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 $-O(CH_2)_m$4-6 元杂环基，其中所述杂环基是 1，3- 二氧戊环。在某些实施方案中，m 是 0，1，2，或 3。在某些实施方案中，m 是 1。在某些实施方案中，R^6 是（2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基）甲氧基。

[0253] 在某些实施方案中，R^6 是苯基。

[0254] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基。在某些实施方

案中，每个 R^a 独立地选自卤素， CN， CF_3， OH，（C_1-C_4 烷基）O-，5-6 元杂环基，或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，每个 R^a 独立地选自卤素， CN， CF_3，（C_1-C_4 烷基）O-，5-6 元杂环基，或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中， R^a 是 5-6 元杂环基，其中所述杂环基是吗啉基。 在某些实施方案中， R^a 是任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基，其中所述杂环基是吗啉基。 在某些实施方案中， R^6 是苯基，2- 氟苯基，3- 氟苯基，4- 氟苯基，3- 氯苯基，4- 氯苯基，3- 甲基苯基，3- 甲氧基苯基，3- 异丙基苯基，3- 异丙氧基苯基，3- 三氟甲基苯基，4- 三氟甲基苯基，3- 吗啉代苯基，2，5- 二氟苯基，3，4- 二氟苯基，3- 氯 -4- 氟苯基，3，5- 二氟苯基，3-（（二甲氨基）甲基）苯基或 3-（吗啉代甲基）苯基。

[0255] 在某些实施方案中， R^6 是任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基。 在某些实施方案中， R^6 是被 1 或 2 个 R^a 基团取代的苯基。 在某些实施方案中，每个 R^a 独立地选自卤素，CN，CF_3，OH，（C_1-C_4 烷基）O-，5-6 元杂环基，或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，每个 R^a 独立地选自卤素，CN，CF_3，（C_1-C_4 烷基）O-，5-6 元杂环基，或任选地被 NR^gR^h 或 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中， R^a 是 F 或 Cl。 在某些实施方案中， R_a 是 $-OCH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$。 在某些实施方案中， R^a 是甲基或异丙基。 在某些实施方案中， R^a 是 5-6 元杂环基，其中所述杂环基是吗啉基。 在某些实施方案中， R^a 是任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基，其中所述杂环基是吗啉基。 在某些实施方案中， R^6 是 2- 氟苯基，3- 氟苯基，4- 氟苯基，3- 氯苯基，4- 氯苯基，3- 甲基苯基，3- 甲氧基苯基，3- 异丙基苯基，3- 异丙氧基苯基，3- 三氟甲基苯基，4- 三氟甲基苯基，3- 吗啉代苯基，2，5- 二氟苯基，3，4- 二氟苯基，3- 氯 -4- 氟苯基，3，5- 二氟苯基，3-（（二甲氨基）甲基）苯基或 3-（吗啉代甲基）苯基。

[0256] 在某些实施方案中， R^6 是任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基。 在某些实施方案中， R^6 是任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，其中所述杂芳基含有 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子。 在某些实施方案中， R^6 是任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基，其中所述杂芳基选自呋喃，噻吩，噻唑，吡唑和吡啶。 在某些实施方案中， R^6 是呋喃 -3- 基，噻吩 -3- 基，2- 甲基噻唑 -4- 基，1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基，1H- 吡唑 -5- 基，1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基或吡啶 -3- 基。

[0257] 在某些实施方案中， R^6 是任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基。 在某些实施方案中， R^6 是 6 元杂芳基。 在某些实施方案中， R^6 是吡啶基。 在某些实施方案中， R^6 是吡啶 -3- 基。

[0258] 在某些实施方案中， R^6 是任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5-6 元杂芳基。 在某些实施方案中， R^6 是任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代的 5 元杂芳基。 在某些实施方案中， R^6 是任选地被甲基取代的 5 元杂芳基。 在某些实施方案中， R^6 是任选地被苄基取代的 5 元杂芳基。 在某些实施方案中， R^6 是选自呋喃基、噻吩基、噻唑基和吡唑基的 5 元杂芳基。 在某些实施方案中， R^6 是呋喃 -3- 基，噻吩 -3- 基，2- 甲基噻唑 -4- 基，1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基，1H- 吡唑 -5- 基或 1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基。

[0259] 在某些实施方案中， R^6 是任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基。 在

某些实施方案中，R^6 是任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_4 烯基。 在某些实施方案中，R^6 是 C_2-C_4 烯基。 在某些实施方案中，R^6 是 -CH ＝ CH_2（乙烯基）。

[0260] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 OR^g 取代的 C_1-C_4 烯基。 在某些实施方案中，R^6 是 C_1-C_4 烯基。 在某些实施方案中，R^6 是 -CH ＝ CH_2（乙烯基）。

[0261] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基。 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 OR^g 取代的 C_2-C_6 炔基。 在某些实施方案中，R^6 是任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_4 炔基。 在某些实施方案中，R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^g 是氢或甲基。 在某些实施方案中，R^6 是 -C ≡ CCH_2OH 或 -C ≡ CCH_2OCH_3。

[0262] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 OR^g 取代的 C_3-C_6 炔基。 在某些实施方案中，R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^g 是氢或甲基。 在某些实施方案中，R^6 是 C ≡ CCH_2OH 或 C ≡ CCH_2OCH_3。

[0263] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。 在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自卤素，OH，OCH_3，氧，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6 环烷基，和任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基。 在某些实施方案中，R^b 是任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基，其中所述杂环基含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。 在某些实施方案中，R^b 是任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基，其中所述杂环基是哌啶基。 在某些实施方案中，R6 是甲基，乙基，叔丁基，环丙基甲基，$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$，$-CH_2CH_2CH_2OH$，$-CH_2$-4- 氯苯基，-C（＝O）CH_3，-C（＝O）$CH_2N(CH_3)_2$，-C（＝O）NH（苯基），-C（＝O）NH（CH_3），-C（＝O）$N(CH_3)_2$，-C（＝O）环丙基，-CH（OH）-4- 氯苯基，-C（＝O）-4- 氯苯基，-C（＝O）-3，4- 二氯苯基，-C（＝O）CH_2- 哌啶 -1- 基，-C（＝O）CH_2-3- 氟哌啶 -1- 基，-C（＝O）OCH_3，CF_3，异丁酰基（-C（＝O）$CH(CH_3)_2$），-C（＝O）- 环丁基或 -C（＝O）- 环戊基。

[0264] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自卤素，OH，OCH_3，氧，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6 环烷基，和任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基。 在某些实施方案中，R^6 是甲基，乙基，叔丁基，环丙基甲基，$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$，$-CH_2CH_2CH_2OH$，$-CH_2$-4- 氯苯基，-C（＝O）CH_3，-C（＝O）$CH_2N(CH_3)_2$，-C（＝O）NH（苯基），-C（＝O）NH（CH_3），-C（＝O）$N(CH_3)_2$，-C（＝O）环丙基，-CH（OH）-4- 氯苯基，-C（＝O）-4- 氯苯基，-C（＝O）-3，4- 二氯苯基，-C（＝O）CH_2- 哌啶 -1- 基，-C（＝O）CH_2-3- 氟哌啶 -1- 基，-C（＝O）OCH_3 或 CF_3。

[0265] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自卤素，OH，OCH_3，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6 环烷基，和任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基。 在某些实施方案中，R^6 是甲基，乙基，叔丁基，环丙基甲基，$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$，$-CH_2CH_2CH_2OH$，$-CH_2$-4- 氯苯基，-CH（OH）-4- 氯苯基，或 CF_3。

[0266] 在某些实施方案中，R^6 是 C_1-C_6 烷基。 在某些实施方案中，R^6 是甲基，乙基或叔丁基。

[0267] 在某些实施方案中，R^6 是 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^6 是甲基，乙基或

叔丁基。

[0268] 在某些实施方案中，R^6 是被一个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中，R^b 是 OH，OCH_3，C_3-C_6 环烷基，氧或任选地被卤素取代的苯基。在某些实施方案中，R^6 是 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$，$-CH_2CH_2CH_2OH$，$-CH_2$-4- 氯苯基，环丙基甲基，-C(=O)CH_3 或异丁酰基。

[0269] 在某些实施方案中，R^6 是被一个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^b 是 OH 或 OCH_3。在某些实施方案中，R^6 是 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_2OH$。

[0270] 在某些实施方案中，R^6 是被一个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^b 是任选地被卤素取代的苯基。在某些实施方案中，R^b 是被 Cl 取代的苯基。在某些实施方案中，R^6 是 $-CH_2$-4- 氯苯基。

[0271] 在某些实施方案中，R^6 是被一个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^b 是 C_3-C_6 环烷基。在某些实施方案中，R^6 是环丙基甲基。

[0272] 在某些实施方案中，R^6 是被一个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中，R^6 是被一个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^b 是氧。在某些实施方案中，R^6 是 -C(=O)CH_3 或异丁酰基。

[0273] 在某些实施方案中，R^6 是被一个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^b 是氧。在某些实施方案中，R^6 是 -C(=O)CH_3。

[0274] 在某些实施方案中，R^6 是被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自氧，$-NR^eR^f$，OH，OCH_3，C_3-C_6 环烷基，任选地被卤素取代的苯基，或任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基。在某些实施方案中，每个 R^e 和 R^f 独立地选自 H，C_1-C_4 烷基和苯基。在某些实施方案中，R^6 是被 2 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^6 是 -C(=O)$CH_2N(CH_3)_2$，-C(=O)NH(苯基)，-C(=O)NH(CH_3)，-C(=O)$N(CH_3)_2$，-CH(OH)-4- 氯苯基，-C(=O)-4- 氯苯基，-C(=O)-3，4- 二氯苯基，-C(=O)CH_2- 哌啶 -1- 基，-C(=O)CH_2-3- 氟哌啶 -1- 基，-C(=O)OCH_3，-C(=O)- 环丙基，-C(=O)- 环丁基或 -C(=O)- 环戊基。

[0275] 在某些实施方案中，R^6 是被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自氧或 $-NR^eR^f$。在某些实施方案中，R^d 和 R^e 独立地选自 H，C_1-C_4 烷基或苯基。在某些实施方案中，R^6 是被 2 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^6 是 -C(=O)$CH_2N(CH_3)_2$，-C(=O)NH(苯基)，-C(=O)NH(CH_3) 或 -C(=O)$N(CH_3)_2$。

[0276] 在某些实施方案中，R^6 是被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自 OH 或任选地被卤素取代的苯基。在某些实施方案中，R^b 是被 Cl 取代的苯基。在某些实施方案中，R^6 是被 2 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^6 是 -CH(OH)-4- 氯苯基。

[0277] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，每个 R^b 选自氧和任选地被卤素取代的苯基。在某些实施方案中，R^b 是 4- 氯苯基或 3，4- 二氯苯基。在某些实施方案中，R^6 是被 2 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^6 是 -C(=O)-4- 氯苯基或 -C(=O)-3，4- 二氯苯基。

[0278] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。在某些

实施方案中，每个 R^b 选自氧和任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基。 在某些实施方案中，R^b 是任选地被卤素取代的哌啶基。 在某些实施方案中，R^6 是被 2 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^6 是 -C(= O)CH_2- 哌啶 -1- 基或 -C(= O)CH_2-3- 氟哌啶 -1- 基。

[0279] 在某些实施方案中，R^6 是被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自氧或 OCH_3。 在某些实施方案中，R^6 是被 2 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^6 是 -C(= O)OCH_3。

[0280] 在某些实施方案中，R^6 是被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。 在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自氧和 C_3-C_6 环烷基。 在某些实施方案中，每个 R^b 独立地选自氧和 C_3-C_6 环烷基，其中所述环烷基选自：环丙基，环丁基和环戊基。 在某些实施方案中，R^6 是被 2 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^6 是 -C(= O)- 环丙基，-C(= O)- 环丁基或 -C(= O)- 环戊基。

[0281] 在某些实施方案中，R^6 是被至少一个 R^b 基团取代的 C_1-C_6 烷基。 在某些实施方案中，R^6 是被氧代取代的 C_1-C_6 烷基。 在某些实施方案中，R^6 是 -C(= O)(C_1-C_5 烷基)，其中所述烷基任选地被 1 或 2 个 R^{b1} 基团取代，其中 R^{b1} 独立地选自卤素，OH，$-OCH_3$，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6 环烷基，或任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基。 在某些实施方案中，R^6 是 -C(= O)CH_3，异丁酰基，-C(= O)$CH_2N(CH_3)_2$，-C(= O)NH(苯基)，-C(= O)NH(CH_3)，-C(= O)$N(CH_3)_2$，-C(= O) 环丙基，-C(= O)-4- 氯苯基，-C(= O)-3，4- 二氯苯基，-C(= O)CH_2- 哌啶 -1- 基，-C(= O)CH_2-3- 氟哌啶 -1- 基，-C(= O)OCH_3，-C(= O)- 环丁基或 -C(= O)- 环戊基。

[0282] 在某些实施方案中，R^6 是被至少一个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^6 是被氧代取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 1 或 2 个 R^{b1} 基团取代的 -C(= O)C_1-C_3 烷基，其中 R^{b1} 独立地选自卤素，OH，$-OCH_3$，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，C_3-C_6 环烷基，或任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基。 在某些实施方案中，R^6 是 -C(= O)CH_3，-C(= O)$CH_2N(CH_3)_2$，-C(= O)NH(苯基)，-C(= O)NH(CH_3)，-C(= O)$N(CH_3)_2$，-C(= O) 环丙基，-C(= O)-4- 氯苯基，-C(= O)-3，4- 二氯苯基，-C(= O)CH_2- 哌啶 -1- 基，-C(= O)CH_2-3- 氟哌啶 -1- 基或 -C(= O)OCH_3。

[0283] 在某些实施方案中，R^6 是被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，每个 R^b 是卤素。 在某些实施方案中，R^6 是被 3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^b 是 F。 在某些实施方案中，R^6 是 CF_3。

[0284] 在某些实施方案中，R^6 是任选地被 1-3 个 F 取代的 C_1-C_2 烷基，任选地被氧和 $-NR^eR^f$ 取代的 C_1-C_2 烷基，任选地被氧和任选地被卤素取代的苯基取代的 C_1-C_2 烷基，任选地被氧和 $-OCH_3$ 取代的 C_1-C_2 烷基，任选地被 OH 和任选地被卤素取代的苯基取代的 C_1-C_2 烷基，任选地被氧和任选地被卤素取代的 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_2 烷基，或任选地被 $-OCH_3$ 或 OH 取代的 C_1-C_3 烷基。

[0285] 在某些实施方案中，R^5 是氢，卤素，CN，NR^kR^l，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_6 烷基，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基，任选地被卤素、

OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0286] 在某些实施方案中，R^5 是氢，卤素，CN，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0287] 在某些实施方案中，R^5 是氢，CN，NR^kR^l，任选地被卤素、氧代、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_6 烷基，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0288] 在某些实施方案中，R^5 是氢，CN，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0289] 在某些实施方案中，R^5 是 CN，NR^kR^l，任选地被卤素、氧代、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_6 烷基，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基，任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0290] 在某些实施方案中，R^5 是 CN，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基，任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0291] 在某些实施方案中，R^c 是 $-NR^hR^j$，C_1-C_4 烷基，或任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基。 在某些实施方案中，p 是 0 或 1。

[0292] 在某些实施方案中，R^d 是卤素，CN，NR^gR^h，苯基，5-6 元杂环基，(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素，OH，氧，-O(C_1-C_3 烷基)，NR^gR^h，或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基。

[0293] 在某些实施方案中，R^g 是氢或 C_1-C_4 烷基。

[0294] 在某些实施方案中，R^h 是氢或 C_1-C_4 烷基。

[0295] 在某些实施方案中，R^j 是氢或任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。

[0296] 在某些实施方案中，R^k 是氢或 C_1-C_4 烷基。

[0297] 在某些实施方案中，R^l 是氢或 C_1-C_4 烷基。

[0298] 在某些实施方案中，R^5 是氢，卤素，CN，NR^kR^l，任选地被卤素、氧代、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_6 烷基，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0299] 在某些实施方案中，R^5 是氢，卤素，CN，任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基，任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0300] 在某些实施方案中，R^5 是氢，CN，NR^kR^l，任选地被卤素、氧代、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_6 烷基，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0301] 在某些实施方案中，R^5 是氢，CN，任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基，任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0302] 在某些实施方案中，R^5 是 CN，NR^kR^l，任选地被卤素、氧代、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_6 烷基，任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基，饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0303] 在某些实施方案中，R^5 是 CN，任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基，任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基，饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，9-10 元二环杂环基，任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，或任选地被 R^d 取代的苯基。

[0304] 在某些实施方案中，R^5 是氢，Br，I，CN，二甲氨基，甲基，乙基，二氟甲基，三氟甲基，$-CH_2OH$，$-CH_2OCH_3$，$-CH_2CH_2CH_2OH$，$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$，$-CH_2N(CH_3)_2$，$-CH(OH)CH_3$，$-C(=O)CH_3$，$-C\equiv CH$，$-C\equiv CCH_2OH$，$-C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$，环丙基，1- 甲基 -1，2，3，6- 四氢吡啶 -4- 基，1- 甲基哌啶 -4- 基，1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基，吡啶 -2- 基，吡啶 -3- 基，6-(二甲氨基) 吡啶 -3- 基，6-(哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -4- 基，6- 氨基吡啶 -3- 基，6-(2- 吗啉代乙氨基) 吡啶 -3- 基，6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 吡

啶 -3- 基，6-(4-(环丙基甲基) 哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，1H- 吡唑 -4- 基，1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基，6- 吗啉代吡啶 -3- 基，2，3- 二氢苯并呋喃 -5- 基，1H- 吲哚 -5- 基，1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基，苯基，2- 氟苯基，3- 氟苯基，4- 氟苯基，2- 氯苯基，3- 氯苯基，4- 氯苯基，3-(二甲氨基) 苯基，3-($OCH_2CH_2OCH_2CH_3$) 苯基，3-($OCH_2CH(OH)CH_2OH$) 苯基，3-((2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基) 甲氧基) 苯基，3-($OCH_2CH_2N(CH_3)_2$) 苯基，4-($OCH_2CH_2N(CH_3)_2$) 苯基，4- 吗啉代苯基，3-((二甲氨基) 甲基) 苯基，4- 乙酰基苯基，联苯 -4- 基，4-(4- 甲基哌嗪 -1- 羰基) 苯基或 4-(二甲氨基) 苯基。

[0305] 在某些实施方案中，R^5 是氢，I，CN，甲基，$-CH_2CH_2CH_2OH$，$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$，$-C\equiv CCH_2OH$，$-C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$，环丙基，1- 甲基 -1，2，3，6- 四氢吡啶 -4- 基，1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基，吡啶 -2- 基，吡啶 -3- 基，6-(二甲氨基) 吡啶 -3- 基，6-(哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -4- 基，6- 氨基吡啶 -3- 基，6-(2- 吗啉代乙氨基) 吡啶 -3- 基，6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，6-(4-(环丙基甲基) 哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，1H- 吡唑 -4- 基，1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基，2，3- 二氢苯并呋喃 -5- 基，1H- 吲哚 -5- 基，1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基，苯基，2- 氟苯基，3- 氟苯基，4- 氟苯基，2- 氯苯基，3- 氯苯基，4- 氯苯基，3-(二甲氨基) 苯基，3-($OCH_2CH_2OCH_2CH_3$) 苯基，3-($OCH_2CH(OH)CH_2OH$) 苯基，3-($OCH_2CH_2N(CH_3)_2$) 苯基，4-($OCH_2CH_2N(CH_3)_2$) 苯基，4- 吗啉代苯基，3-((二甲氨基) 甲基) 苯基，3- 氰基苯基，4- 乙酰基苯基，联苯 -4- 基或 4-(4- 甲基哌嗪 -1- 羰基) 苯基。

[0306] 在某些实施方案中，R^5 是氢。

[0307] 在某些实施方案中，R^5 是卤素。在某些实施方案中，R^5 选自 F，Cl，Br 和 I。在某些实施方案中，R^5 是卤素。在某些实施方案中，R^5 选自 Br 和 I。

[0308] 在某些实施方案中，R^5 是卤素。在某些实施方案中，R^5 是 I。

[0309] 在某些实施方案中，R^5 是 CN。

[0310] 在某些实施方案中，R^5 是 NR^kR^l。在某些实施方案中，每个 R^k 和 R^l 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^5 是二甲氨基。

[0311] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被卤素、氧代、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中，每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^g 和 R^h 是氢或甲基。在某些实施方案中，R^5 是甲基，乙基，二氟甲基，三氟甲基，$-CH_2OH$，$-CH_2OCH_3$，$-CH_2CH_2CH_2OH$，$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$，$-CH_2N(CH_3)_2$，$-CH(OH)CH_3$，或 $-C(=O)CH_3$。

[0312] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^g 和 R^h 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^g 和 R^h 是甲基。在某些实施方案中，R^5 是甲基，$-CH_2CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

[0313] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 烯基。

[0314] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基。在某些实施方案

中，R^5 是任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_2-C_6 炔基。在某些实施方案中，每个 R^g 和 R^h 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^5 是 -C ≡ CH，-C ≡ CCH_2OH 或 -C ≡ $CCH_2N(CH_3)_2$。

[0315] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_3-C_6 炔基。在某些实施方案中，R^g 和 R^h 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 OH 或 NR^gR^h 取代的 C_3 炔基。在某些实施方案中，R^5 是 -C ≡ CCH_2OH 或 -C ≡ $CCH_2N(CH_3)_2$。

[0316] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 C_3-C_6 环烷基。

[0317] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被卤素或 C_1-C_4 烷基取代的饱和的 C_3-C_6 环烷基。在某些实施方案中，R^5 是饱和的 C_3-C_6 环烷基。在某些实施方案中，R^5 是环丙基。

[0318] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基。

[0319] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，其中所述杂环基含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，其中所述杂环基含有氮杂原子。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的或部分不饱和的 4-6 元杂环基，其中所述杂环基选自四氢吡啶和哌啶。在某些实施方案中，R^5 是 1- 甲基 -1，2，3，6- 四氢吡啶 -4- 基或 1- 甲基哌啶 -4- 基。

[0320] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的部分不饱和的 4-6 元杂环基。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的部分不饱和的 4-6 元杂环基，其中所述杂环基是 1，2，3，6- 四氢吡啶基。在某些实施方案中，R^5 是 1- 甲基 -1，2，3，6- 四氢吡啶 -4- 基。

[0321] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的 4-6 元杂环基。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的 4-6 元杂环基，其中所述杂环基含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的 4-6 元杂环基，其中所述杂环基含有 1 个氮杂原子。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的饱和的 4-6 元杂环基，其中所述杂环基是哌啶。在某些实施方案中，R^5 是 1- 甲基哌啶 -4- 基。

[0322] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，其中所述杂芳基含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，其中所述杂芳基含有 1 或 2 个氮杂原子。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，其中所述杂芳基选自吡啶基，吡唑基和咪唑基。在某些实施方案中，R^5 选自 1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基，吡啶 -2- 基，吡啶 -3- 基，6-（二甲氨基）吡啶 -3- 基，6-（哌嗪 -1- 基）吡啶 -3- 基，6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）吡啶 -3- 基，2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）吡啶 -4- 基，6- 氨基吡啶 -3- 基，6-(2- 吗啉代乙氨基）吡啶 -3- 基，6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基）吡啶 -3- 基，6-(4-（环丙基甲基）哌嗪 -1- 基）吡啶 -3- 基，1H- 吡唑 -4- 基，

1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基或 6- 吗啉代吡啶 -3- 基。

[0323] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^c 取代的 5-6 元杂芳基，其中所述杂芳基选自咪唑基，吡啶基和吡唑基。在某些实施方案中，R^c 是 $-NR^hR^j$，C_1-C_4 烷基或任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基。在某些实施方案中，p 是 0 或 1。在某些实施方案中，R^h 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^j 是氢或任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^j 是氢或 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^j 是任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^j 是任选地被 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基，其中所述杂环基是吗啉基。在某些实施方案中，R^c 是任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基。在某些实施方案中，R^c 是任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基，其中所述杂环基是哌嗪基。在某些实施方案中，p 是 0 或 1。在某些实施方案中，R^5 选自 1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基，吡啶 -2- 基，吡啶 -3- 基，6-(二甲氨基) 吡啶 -3- 基，6-(哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -4- 基，6- 氨基吡啶 -3- 基，6-(2- 吗啉代乙氨基) 吡啶 -3- 基，6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，6-(4-(环丙基甲基) 哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，1H- 吡唑 -4- 基或 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基。

[0324] 在某些实施方案中，R^5 是选自吡啶基、吡唑基和咪唑基的 5-6 元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被下述取代基取代：$-NR^hR^j$，C_1-C_4 烷基或任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 5-6 元杂环基。

[0325] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^c 取代的 5 元杂芳基。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^c 取代的咪唑基或吡唑基。在某些实施方案中，R^c 是 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^c 是甲基。在某些实施方案中，R^5 是 1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基或 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基。

[0326] 在某些实施方案中，R^5 是 6 元杂芳基。在某些实施方案中，R^5 是吡啶基。在某些实施方案中，R^5 是吡啶 -2- 基或吡啶 -3- 基。

[0327] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^c 取代的 6 元杂芳基。在某些实施方案中，R^c 是 $-NR^hR^j$，C_1-C_4 烷基，或任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基。在某些实施方案中，p 是 0 或 1。在某些实施方案中，R^c 是 $-NR^hR^j$。在某些实施方案中，R^h 和 R^j 是甲基。在某些实施方案中，R^c 是任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的 5-6 元杂环基，其中所述杂环基是任选地被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_pC_3$-C_6 环烷基取代的哌嗪基。在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^c 取代的吡啶基。在某些实施方案中，R^5 是 6-(二甲氨基) 吡啶 -3- 基，6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基，2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -4- 基，6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基或 6-(4-(环丙基甲基) 哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基。

[0328] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂环基。在某些实施方案中，R^5 是 9-10 元二环杂环基，其中所述杂环基含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。在某些实施方案中，R^5 是 9-10 元二环杂环基，其中所述杂环基含有 1 个氧杂原子。在某些实施方案中，R^5 是 9-10 元二环杂环基，其中所述杂环基是二氢苯并呋

喃。 在某些实施方案中，R^5 是 2，3- 二氢苯并呋喃 -5- 基。

[0329] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂环基。 在某些实施方案中，R^5 是 9-10 元二环杂环基。 在某些实施方案中，R5 是 9-10 元二环杂环基，其中所述杂环基选自 2，3- 二氢苯并呋喃基，1，3- 二氢异苯并呋喃基，1，3- 二氢苯并 [c] 噻吩基，1，3- 二氢苯并 [c] 噻吩基，二氢吲哚基和异二氢吲哚基，其中所述杂环基任选地被 C_1-C_4 烷基取代。 在某些实施方案中，R^5 是 9 元二环杂环基，其中所述杂环基是 2，3- 二氢苯并呋喃。 在某些实施方案中，R^5 是 2，3- 二氢苯并呋喃 -5- 基。

[0330] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基。 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，其中所述杂芳基含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，其中所述杂芳基含有 1 个氮杂原子。 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，其中所述杂芳基是吲哚。 在某些实施方案中，R^5 是 1H- 吲哚 -5- 基或 1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基。

[0331] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基。 在某些实施方案中，R^5 是选自吲哚基、苯并呋喃基和苯并 [b] 噻吩基的 9-10 元二环杂芳基，其中所述杂芳基任选地被 C_1-C_4 烷基取代。 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的 9-10 元二环杂芳基，其中所述杂芳基是吲哚基。 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 C_1-C_4 烷基取代的吲哚基。 在某些实施方案中，R^5 是任选地被甲基取代的吲哚基。 在某些实施方案中，R^5 是 1H- 吲哚 -5- 基或 1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基。

[0332] 在某些实施方案中，R^5 是苯基。

[0333] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^d 取代的苯基。 在某些实施方案中，R^d 是卤素，CN，NR^gR^h，苯基，5-6 元杂环基，(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素，OH，氧，-O(C_1-C_3 烷基)，NR^gR^h 或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基。 在某些实施方案中，R^d 是 F 或 Cl。 在某些实施方案中，R^d 是 5-6 元杂环基，其中所述杂环基含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。 在某些实施方案中，R^d 是 5-6 元杂环基，其中所述杂环基含有 1 或 2 个选自氧和氮的杂原子。 在某些实施方案中，R^d 是 5-6 元杂环基，其中所述杂环基是吗啉基。 在某些实施方案中，R^d 是 (C_1-C_4 烷基)O-，其中所述烷氧基任选地被下述取代基取代：OH，-O(C_1-C_3 烷基)，NR^gR^h 或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基。 在某些实施方案中，R^d 是 (C_1-C_4 烷基)O-，其中所述烷氧基任选地被下述取代基取代：任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基，其中所述杂环基含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。 在某些实施方案中，R^d 是 (C_1-C_4 烷基)O-，其中所述烷氧基任选地被下述取代基取代：任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基，其中所述杂环基含有 2 个氧杂原子。 在某些实施方案中，R^d 是 (C_1-C_4 烷基)O-，其中所述烷氧基任选地被下述取代基取代：任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基，其中所述杂环基是 1，3- 二氧戊环。 在某些实施方案中，R^g 和 R^h 是甲基。 在某些实施方案中，R^d 是 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$，$-OCH_2CH(OH)CH_2OH$，(2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基) 甲氧基或 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$。 在某些实施方案中，R^d 是被氧和任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^d 是被氧和任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基，其其中所述

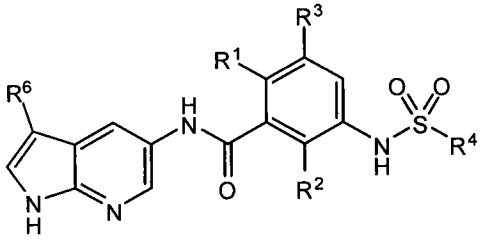
杂环基含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。在某些实施方案中，R^d 是被氧和任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基，其中所述杂环基含有 2 个氮杂原子。在某些实施方案中，R^d 是被氧和任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基，其中所述杂环基是哌嗪基。在某些实施方案中，R^d 是 -C(=O)-4- 甲基哌嗪基。在某些实施方案中，R^5 是 2- 氟苯基，3- 氟苯基，4- 氟苯基，2- 氯苯基，3- 氯苯基，4- 氯苯基，3-(二甲氨基) 苯基，3-($OCH_2CH_2OCH_2CH_3$) 苯基，3-($OCH_2CH(OH)CH_2OH$) 苯基，3-((2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基) 甲氧基) 苯基，3-($OCH_2CH_2N(CH_3)_2$) 苯基，4-($OCH_2CH_2N(CH_3)_2$) 苯基，4- 吗啉代苯基，3-((二甲氨基) 甲基) 苯基，3- 氰基苯基，4- 乙酰基苯基，联苯 -4- 基，4-(4- 甲基哌嗪 -1- 羰基) 苯基或 4-(二甲氨基) 苯基。

[0334] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被 R^d 取代的苯基。在某些实施方案中，R^d 是卤素，CN，NR^gR^h，苯基，5-6 元杂环基，(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素，OH，氧，-O(C_1-C_3 烷基)，NR^gR^h 或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基。在某些实施方案中，R^d 是 F 或 Cl。在某些实施方案中，R^d 是 5-6 元杂环基，其中所述杂环基是吗啉基。在某些实施方案中，R^d 是 (C_1-C_4 烷基)O-，其中所述烷基任选地被 OH、-O(C_1-C_3 烷基) 或 NR^gR^h 取代。在某些实施方案中，R^d 是 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 或 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$。在某些实施方案中，R^g 和 R^h 是甲基。在某些实施方案中，R^d 是 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$。在某些实施方案中，R^d 是被氧和任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基。在某些实施方案中，R^d 是被氧和任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基取代的 C_1-C_4 烷基，其中所述杂环基是哌嗪基。在某些实施方案中，R^d 是 -C(=O)-4- 甲基哌嗪基。在某些实施方案中，R^5 是 2- 氟苯基，3- 氟苯基，4- 氟苯基，2- 氯苯基，3- 氯苯基，4- 氯苯基，3-(二甲氨基) 苯基，3-($OCH_2CH_2OCH_2CH_3$) 苯基，3-($OCH_2CH(OH)CH_2OH$) 苯基，3-($OCH_2CH_2N(CH_3)_2$) 苯基，4-($OCH_2CH_2N(CH_3)_2$) 苯基，4- 吗啉代苯基，3-((二甲氨基) 甲基) 苯基，3- 氰基苯基，4- 乙酰基苯基，联苯 -4- 基或 4-(4- 甲基哌嗪 -1- 羰基) 苯基。

[0335] 在某些实施方案中，R^5 是任选地被下述取代基取代的苯基：卤素，NR^gR^h，苯基，5-6 元杂环基，(C_1-C_4 烷基)O- 或 C_1-C_4 烷基，其中所述烷基或烷氧基任选地被下述取代基取代：卤素，OH，氧，-O(C_1-C_3 烷基)，NR^gR^h，或任选地被 C_1-C_3 烷基取代的 5-6 元杂环基。

[0336] 在式 I 的某些实施方案中，R^5 是氢，使得化合物具有式 Ib 的结构：

[0337]

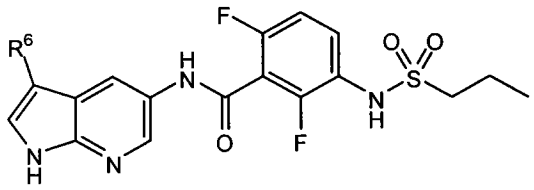


Ib

[0338] 其中 R^1，R^2，R^3，R^4 和 R^6 如本申请所定义。

[0339] 在本发明的另一个实施方案中，R^1 和 R^2 是 F，R^3 是氢，且 R^4 是丙基，使得化合物具有式 Ib1 的结构：

[0340]

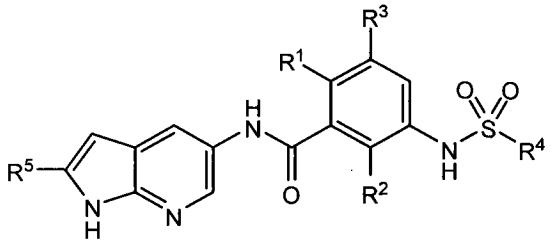


Ib1

[0341] 其中 R^6 如本申请所定义。

[0342] 在式 I 的某些实施方案中，R^6 是氢，使得化合物具有式 Ic 的结构：

[0343]

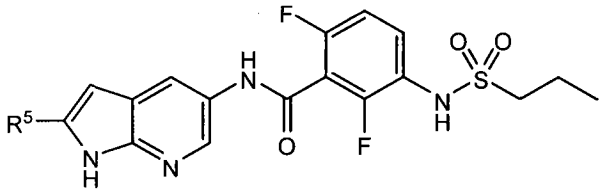


Ic

[0344] 其中 R^1，R^2，R^3，R^4 和 R^5 如本申请所定义。

[0345] 在本发明的另一个实施方案中，R^1 和 R^2 是 F，R^3 是氢，且 R^4 是丙基，使得化合物具有式 Ic1 的结构：

[0346]



Ic1

[0347] 其中 R^5 如本申请所定义。

[0348] 应当理解，本发明的某些化合物可能含有不对称的或手性的中心，并且因此存在不同的立体异构体形式。 本申请意欲将本发明化合物的所有立体异构体形式，包括但不限于非对映体、对映体和阻转异构体，以及它们的混合物例如外消旋混合物，构成本发明的一部分。

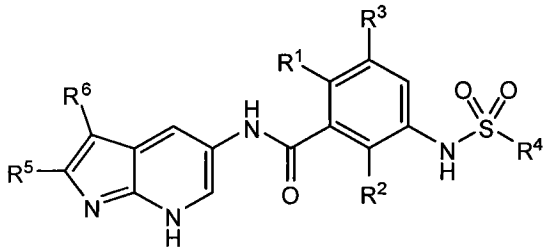
[0349] 在本申请所示的结构中，当没有指出任意特定手性原子的立体化学时，则预见到所有立体异构体，并作为本发明的化合物予以包括。 当用实心楔形或虚线代表特定构型以指示立体化学时，则该立体异构体由此被指定和限定。

[0350] 还应当理解，式 I 的化合物包括互变异构形式。 互变异构体是可通过互变异构作用相互转化的化合物。 这经常因氢原子或质子的迁移而发生，伴有单键和邻近双键的转换。 例如，1H- 吡咯并 (2，3-b) 吡啶是 7- 氮杂吲哚的互变异构形式之一。 7- 氮杂吲哚的另一种互变异构形式是 7H- 吡咯并 (2，3-b) 吡啶。 式 I 的其它互变异构体也可以形

成在其它位置，包括，但不限于，磺酰胺或 R^5/R^6 位置（依赖于取代）。 式 I 的化合物意在包括所有互变异构形式。

[0351] 式 I 的化合物包括式 II 所示的互变异构体 7H- 吡咯并 (2，3-b) 吡啶：

[0352]

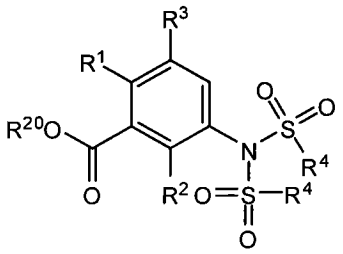


II

[0353] 其中 R^1，R^2，R^3，R^4，R^5 和 R^6 如本申请所定义。

[0354] 在本发明的另一个实施方案中，提供了式 III 的中间体：

[0355]

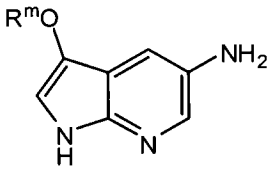


III

[0356] 其中 R^{20} 是氢，C_1-C_6 烷基，苄基或苯基，且 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义。

[0357] 在本发明的另一个实施方案中，提供了式 IV 的中间体：

[0358]



IV

[0359] 其中 R^m 选自氢和 C_1-C_4 烷基。 在某些实施方案中，R^m 是 C_1-C_4 烷基。 式 IV 的化合物包括 3- 甲氧基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺和 3- 乙氧基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺。

[0360] 还应当理解，式 I 的某些化合物可以用作式 I 的其它化合物的中间体。

[0361] 进一步理解，本发明的化合物可以以未溶剂化物形式以及与药学上可接受的溶剂（例如水，乙醇，等）的溶剂化物形式存在，并预见到，本发明包括溶剂化物形式和未溶剂化物形式。

[0362] 在本申请中使用的术语 " 前药 " 是指本发明化合物的前体或衍生物形式，其与母体化合物或药物相比活性更低或无活性，且能在体内代谢成更有活性的母体形式。 参见，例如， Wilman， " Prodrugs in Cancer Chemotherapy " Biochemical Society Transactions，14，375-382 页，615th Meeting Belfast(1986) 和 Stella 等人， " Prodrugs：

A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery, 〃 Directed Drug Delivery, Borchardt 等人，（编），247-267 页，Humana Press(1985)。本发明的前药包括、但不限于，含有磷酸盐的前药，含有硫代磷酸盐的前药，含有硫酸盐的前药，含有肽的前药，D- 氨基酸 - 修饰的前药，糖基化的前药，含有 β - 内酰胺的前药，含有任选地取代的苯氧基乙酰胺的前药，含有任选地取代的苯基乙酰胺的前药，5- 氟胞嘧啶和其它 5- 氟尿嘧啶核苷前药，它们可以转化成更有活性的无细胞毒性的药物。

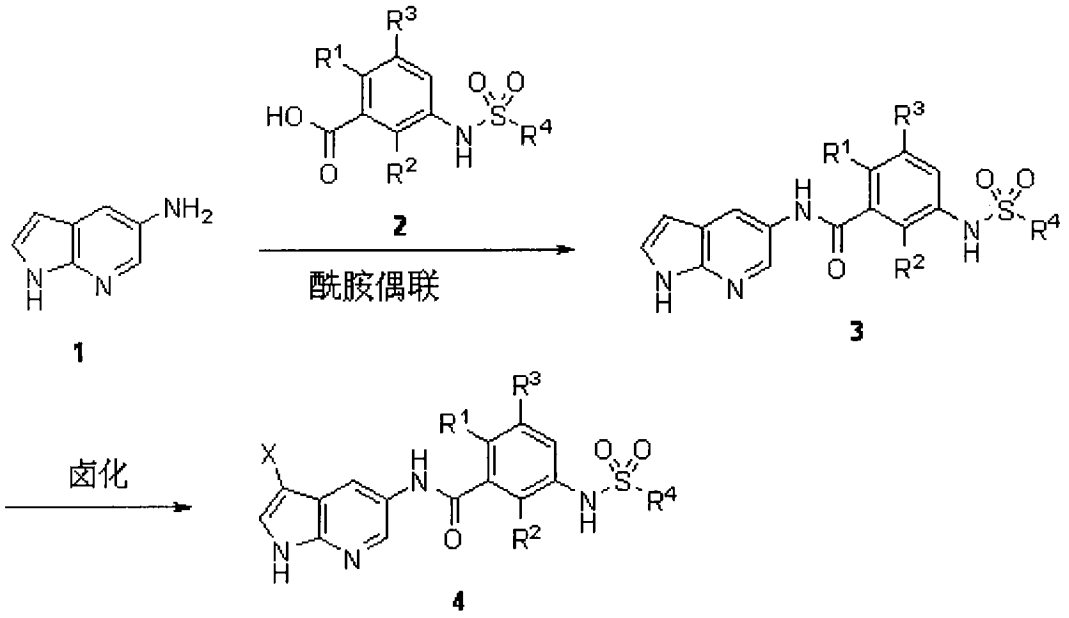
[0363] 在实施例 A 所述的测定中，式 I 化合物的前药可能不象式 I 化合物一样有活性。但是，所述前药能在体内转化成式 I 化合物的更有活性的代谢物。

[0364] 化合物的合成

[0365] 可通过包括类似于化学领域众所周知的、特别是跟据包含在本申请中描述的方法的合成途径，合成本发明的化合物。 原料通常可从商业来源例如 Sigma-Aldrich(St. Louis, MO), Alfa Aesar(Ward Hill, MA)，或 TCI(Portland, OR) 得到，或使用本领域技术人员众所周知的方法容易地制备（例如，通过在 Louis F.Fieser 和 Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis.v.1-23, New York : Wiley 1967-2006ed.（也可以通过 Wiley InterScience®网站得到）或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed.Springer-Verlag, Berlin，包括增刊（也可以通过 Beilstein 在线数据库得到）中通常描述的方法来制备）。

[0366] 为了例证目的，方案 1-16 显示了制备本发明的化合物以及关键中间体的一般方法。 关于各个反应步骤的更详细的描述，参见下面的实施例部分。 本领域技术人员会明白，其它合成途径可以用于合成本发明的化合物。 尽管具体起始原料和试剂在以下的方案中描述并讨论，可以容易地用其它起始原料和试剂替换以提供许多种衍生物和 / 或反应条件。 另外，可依据本公开采用本领域技术人员所熟悉的常规化学方法，对通过以下描述的方法制备的许多化合物进行进一步修饰。

[0367]

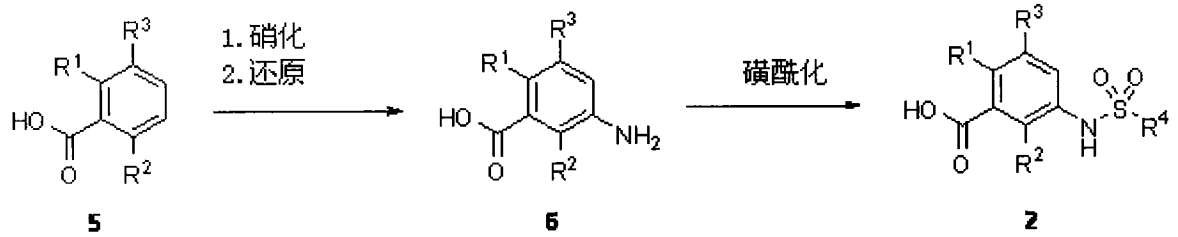


[0368] 方案 1

[0369] 方案 1 显示了制备化合物 4 的一般方法，其中 X 是卤素，且 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如

本申请所定义。 在偶联试剂（例如 2-(1H- 苯并三唑 -1- 基）-1，1，3，3- 四甲基脲六氟磷酸盐，“HBTU”）存在下，吡咯并吡啶 1 可以与化合物 2 偶联，生成化合物 3。 然后例如用 N- 氯代琥珀酰亚胺（ “NCS” ）或溴，将化合物 3 卤化，生成化合物 4。

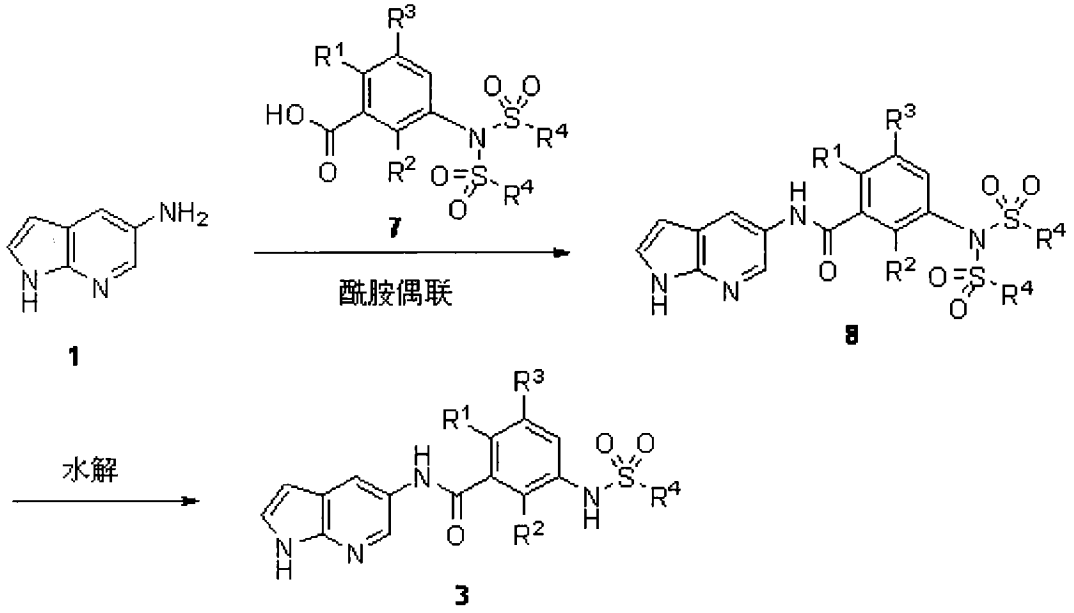
[0370]



[0371] 方案 2

[0372] 方案 2 显示了制备化合物 2 的一般方法，其中 R^1， R^2， R^3 和 R^4 如本申请所定义。在硝酸存在下硝化苯甲酸5，随后可以以许多种方式还原成苯胺6，例如，通过 $SnCl_2$ 二水合物， Zn/ 酸，或通过氢化。 在碱性水溶液条件（例如， Na_2CO_3）下，用取代的磺酰氯（例如，丙磺酰氯）磺酰化苯胺 6，生成化合物 2。

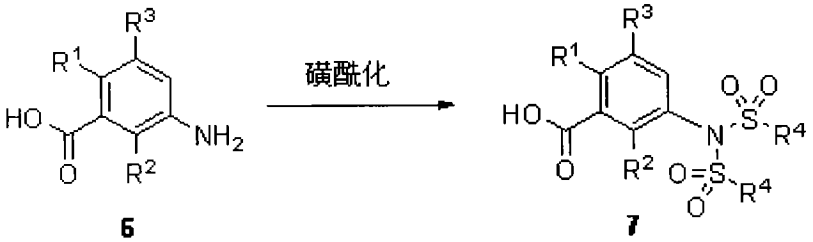
[0373]



[0374] 方案 3

[0375] 方案 3 解释了制备化合物 3（式 I 的子集）的另一种方法，其中 R^1， R^2， R^3 和 R^4 如本申请所定义。 吡咯并吡啶 1 可以与二磺酰化的苯甲酸 7 偶联，生成化合物 8。 用 NaOH 水溶液进行碱性水解，生成化合物 3。

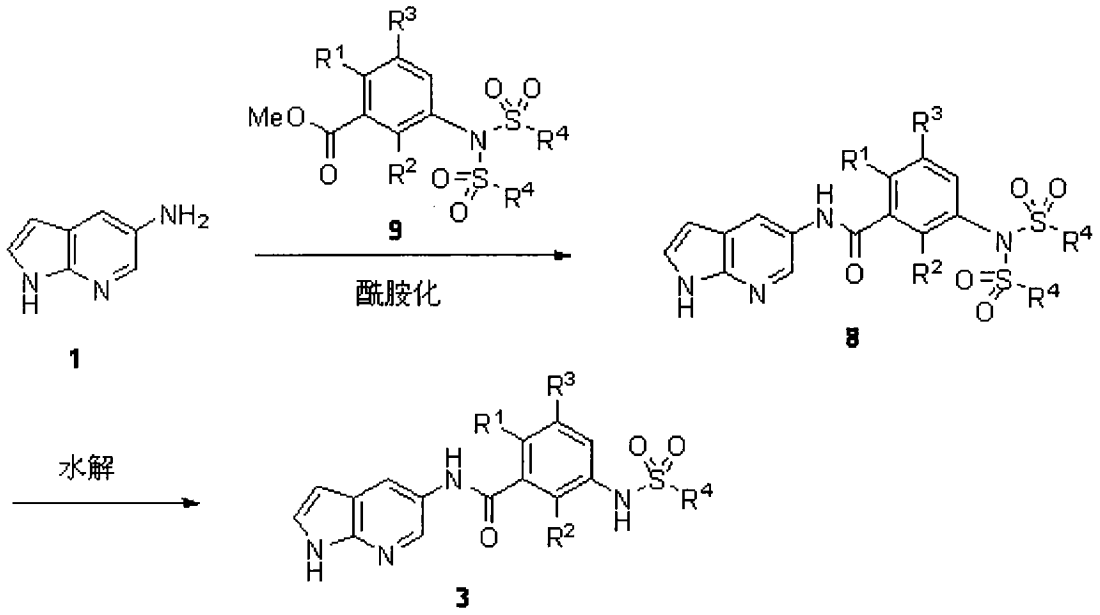
[0376]



[0377] 方案 4

[0378] 方案 4 显示了制备化合物 7 的一般方法，其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义。 在诸如三乙胺等碱存在下，在诸如二氯甲烷（ “DCM”）等有机溶剂中，将苯胺 6 磺酰化，生成化合物 7。

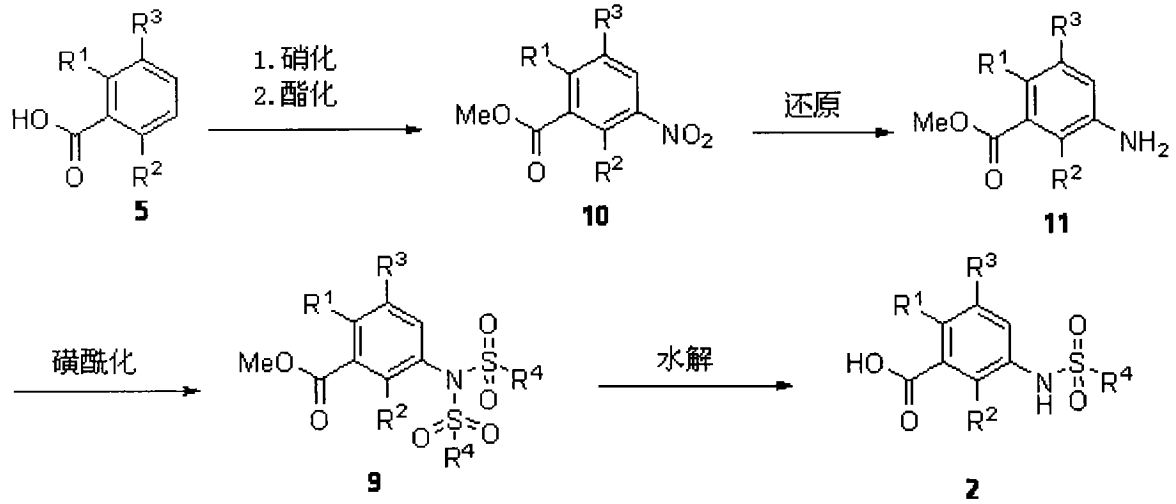
[0379]



[0380] 方案 5

[0381] 方案 5 解释了制备化合物 3 的另一种方法，其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义。 在三甲基铝存在下，吡咯并吡啶 1 可以与二磺酰化的苯甲酸酯 9 偶联，生成化合物 8。 用 NaOH 水溶液进行碱性水解，生成化合物 3。

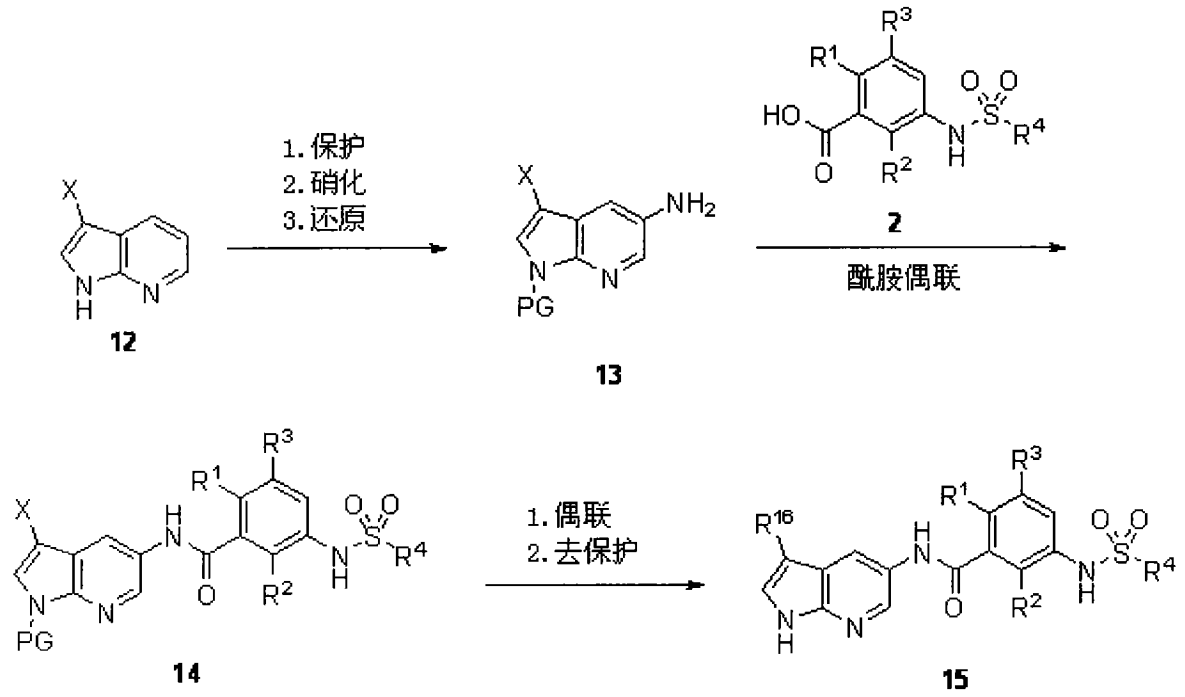
[0382]



[0383] 方案 6

[0384] 方案 6 显示了制备化合物 2 和 9 的一般方法，其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义。 在硝酸存在下，硝化苯甲酸 5，随后可以以许多方式酯化成化合物 10，例如，通过在 MeOH 中用三甲基硅烷基重氮甲烷处理，或通过 Fischer 酯化条件（例如在 MeOH 中用三甲基硅烷基氯（ “TMSCl”））处理。 在标准条件下还原硝基和磺酰化，生成化合物 9。 NaOH 水溶液的碱性水解提供化合物 2 的替代合成。

[0385]

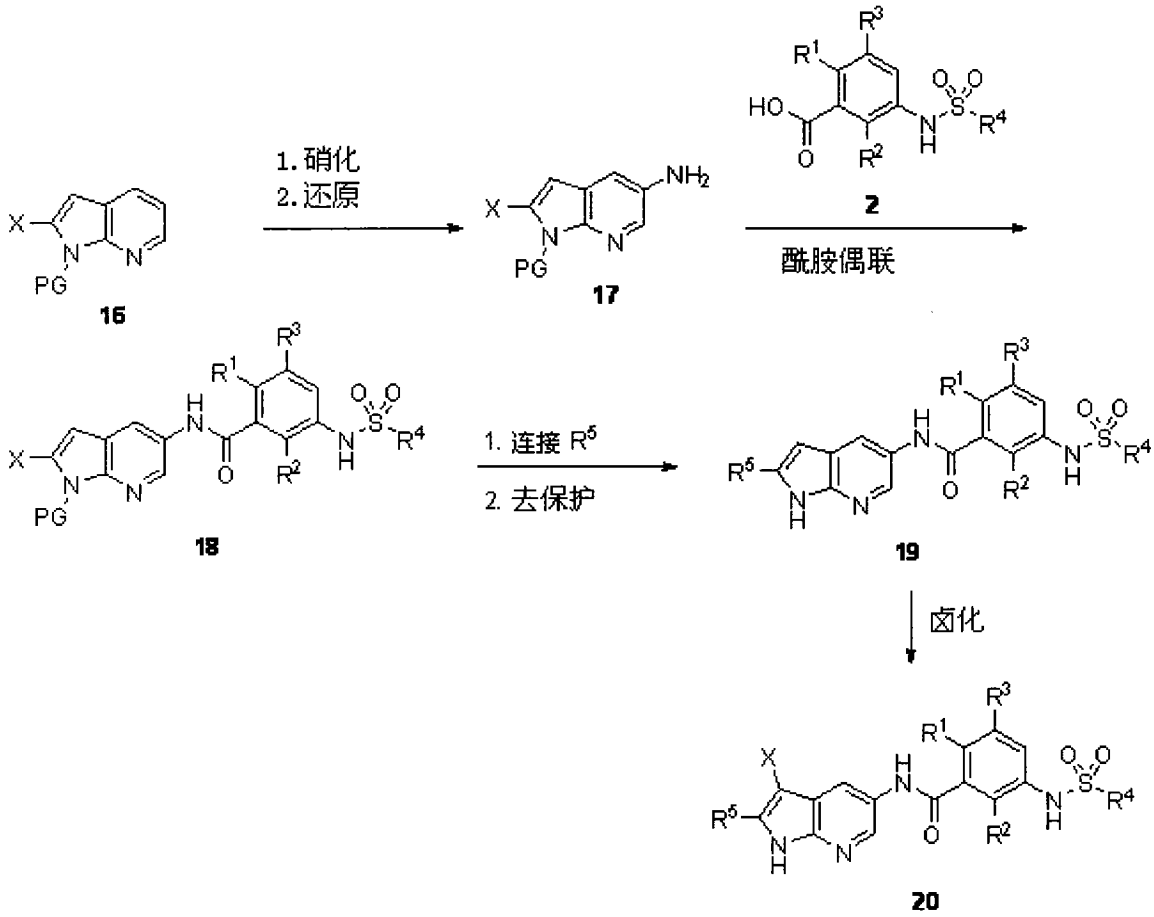


[0386] 方案 7

[0387] 方案 7 阐明了连接 R^{16} 基团（R^6 的子集）生成化合物 15（式 I 的子集）的方法，，其中 R^{16} 是取代的烷基、芳基或杂芳基，且 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义。 例如在诸如 K_2CO_3 或 NaH 等碱存在下，使用在诸如乙腈或二甲基甲酰胺（ “DMF”）等溶剂中的甲苯磺酰氯可以保护吡咯并吡啶 12（其中 X 是卤素）。 用例如四丁基硝酸铵硝化，随后在在标准条件下还原硝基，生成化合物 13，其中 PG 是胺保护基，例如甲苯磺酰基。 苯胺 13 和苯甲酸 2 在标准条件下偶联，生成酰胺 14。 在有诸如四（三苯基膦）钯等催化剂存在下，与化合物 14 进行诸如 Suzuki， Stille 或 Negishi 反应的交叉偶联反应，可以在式 I 的 R^6 位置连接多种烷基、芳基和杂芳基。 在碱性条件下（例如使用 K_2CO_3），在适当温度（例如 0℃至回流），去除保护基，生成化合物 15。

[0388] 另外，在方案 7 中，R^{16} 可以是 CN。

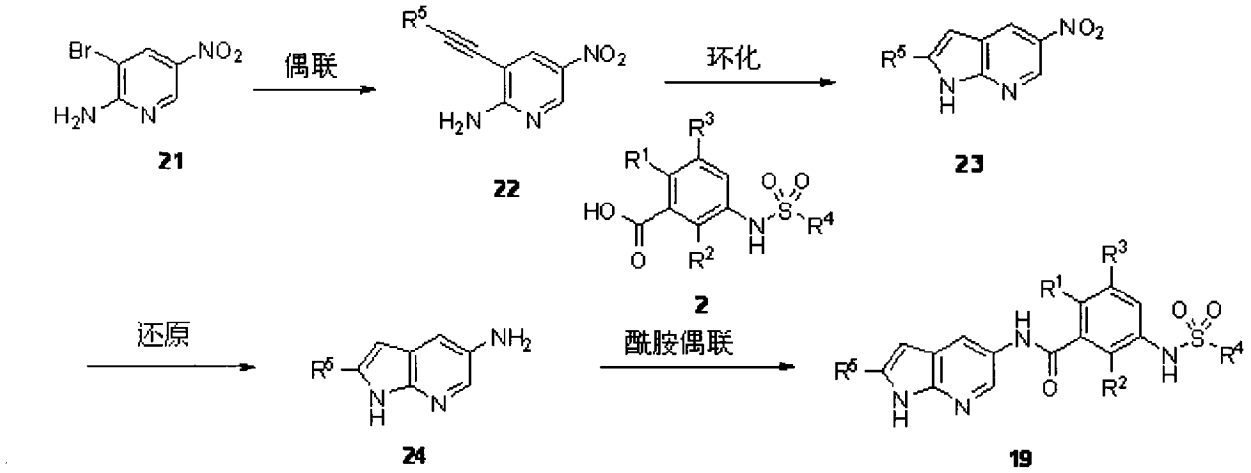
[0389]



[0390] 方案 8

[0391] 方案 8 显示了制备化合物 19 和 20（都是式 I 的子集）的方法，其中 X 是卤素，且 R^1，R^2，R^3，R^4 和 R^5 如本申请所定义。 可以如文献（Benoit，Joseph 等人，“Synthesis of Pyrido[2，3-b]indole Derivatives via Diels-Alder Reactions of2-and 3-Vinylpyrrolo[2，3-b]pyridines” Tetrahedron 56(20)，3189-3196 页（2000））所述，制备化合物 16，其中 PG 是保护基（优选 $-SO_2Ph$），且 X 是卤素（优选碘）。 通过硝化（优选四丁基硝酸铵 / 三氟醋酸酐）将化合物 16 官能化，随后还原（优选采用 $SnCl_2$ 或附着在 Pd/C 上的 H_2），以连接 5- 氨基基团，生成化合物 17。 与芳基胺 2 进行标准的酰胺偶联（优选使用 1- 乙基 -3-(3- 二甲氨基丙基）碳二亚胺（“EDCI”）/1- 羟基苯并三唑（“HOBt”）），得到化合物 18。 通过 Pd- 催化的偶联反应（例如，Sonogashira 偶联，Suzuki 偶联，等），可以连接 R^5 基团，并去除保护基，得到化合物 19。 如果需要，在标准的卤化（N- 溴代琥珀酰亚胺（“NBS”）或 NCS）条件下，可以卤化化合物 19。

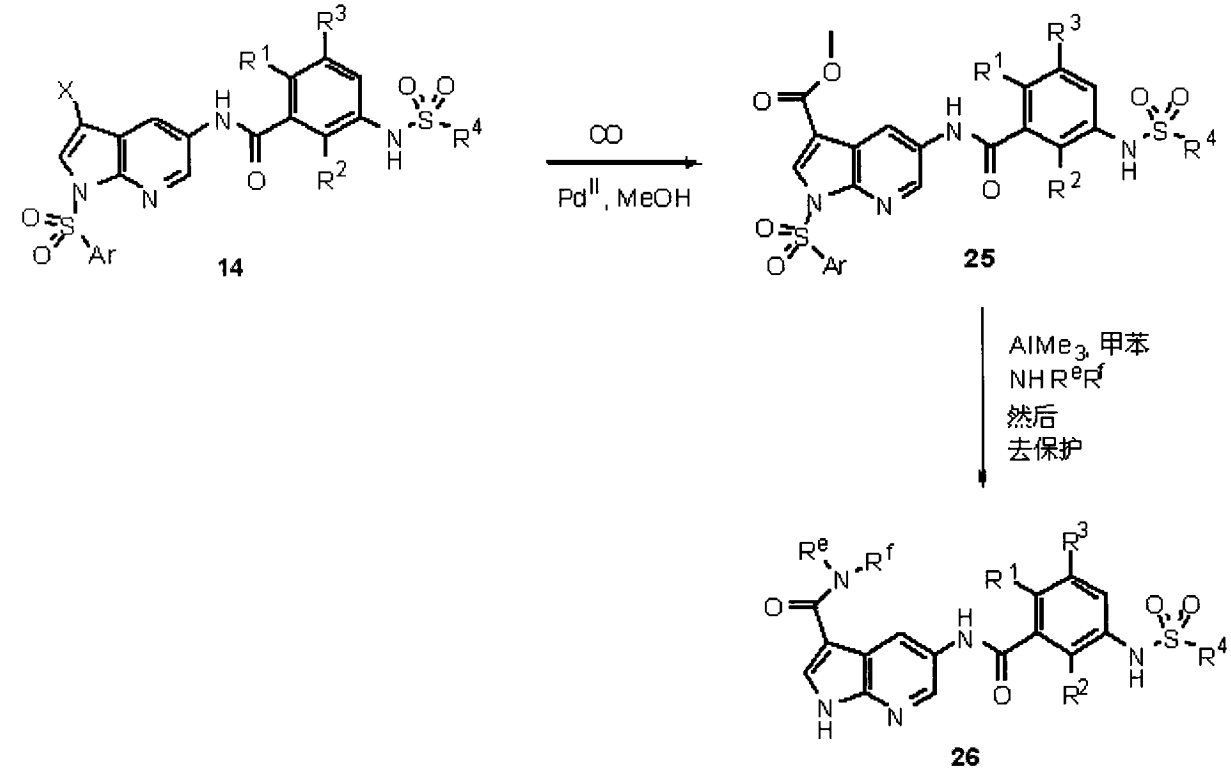
[0392]



[0393] 方案 9

[0394] 方案 9 阐明了制备化合物 19 的另一种方法，其中 R^1，R^2，R^3，R^4 和 R^5 如本申请所定义。从化合物 21 开始，使用 Sonogashira 偶联反应，生成炔烃 22。在多种的条件下（例如，KOt-Bu 或 CuI/N- 甲基吡咯烷酮（“NMP”）），环化吡啶 22，得到吡咯并吡啶化合物 23。还原硝基（$SnCl_2$ 或氢化），得到化合物 24，其在标准条件下进行酰胺偶联后，生成化合物 19。

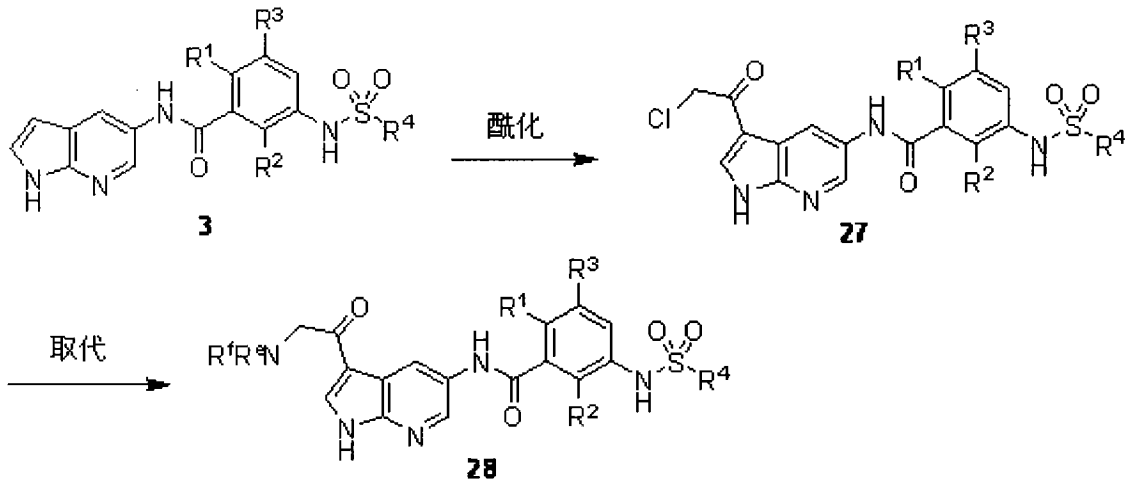
[0395]



[0396] 方案 10

[0397] 方案 10 阐明了制备化合物 26（式 I 的子集）的一般方法，其中 R^1，R^2，R^3，R^4，R^e 和 R^f 如本申请所定义。在一氧化碳气氛（或几种气氛）下，利用适当的钯催化剂（例如 $PdCl_2(PPh_3)_2$），在诸如甲醇等醇溶剂中处理化合物 14（其中 X 是 Br 或 I，且 Ar 是芳基）生成化合物 25。然后在三甲基铝存在下，化合物 25 与胺形成酰胺，随后碱性水解，生成化合物 26。

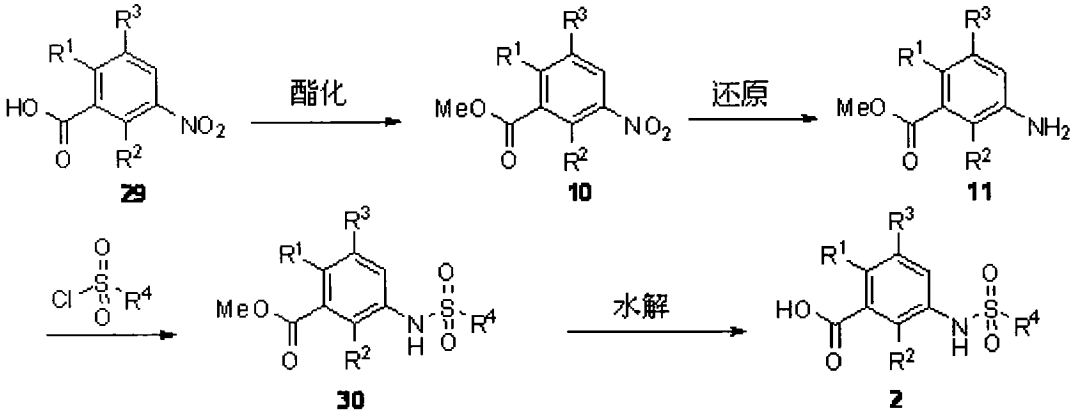
[0398]



[0399] 方案 11

[0400] 方案 11 阐明了制备化合物 28（式 I 的子集）的一般方法，其中 R^1，R^2，R^3，R^4，R^e 和 R^f 如本申请所定义。 在溶剂或溶剂混合物（例如 DCM 和 CH_3NO_2）中，用路易斯酸（例如 $AlCl_3$）和酰基氯处理化合物 3，生成酮 27（式 I 的子集）。 在合适的溶剂（例如 EtOH）中，可以在化合物 27 上进行式 R^fR^eNH 的胺的亲核取代，生成化合物 28。

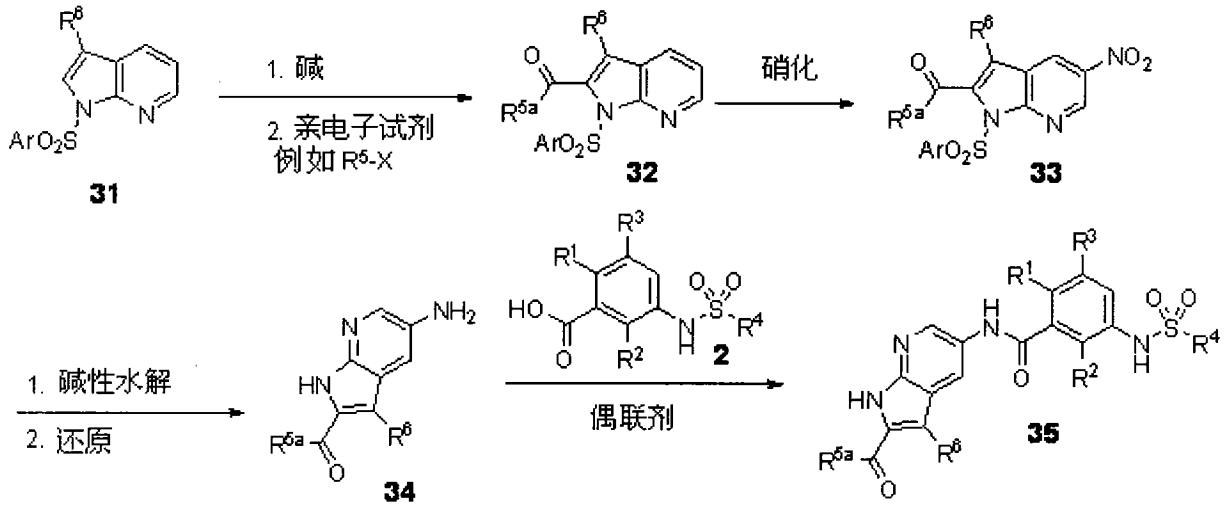
[0401]



[0402] 方案 12

[0403] 方案 12 显示了制备化合物 2 的一般方法，其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义。 通过在 MeOH 中用三甲基硅烷基重氮甲烷处理，或通过 Fischer 酯化条件，例如在 MeOH 中用 TMSCl 处理，将苯甲酸 29 酯化成苯甲酸甲酯 10。 使用标准条件，例如用 Pd/C 和 H_2 处理，进行酯 10 的还原。 在有机溶剂例如 DCM 中，在碱例如吡啶存在下，用磺酰氯处理苯胺 11，得到磺酰胺 30。 在适当溶剂系统例如四氢呋喃（″ THF ″）和 / 或 MeOH 中，在碱性条件例如 LiOH 水溶液下，水解化合物 30，生成化合物 2。

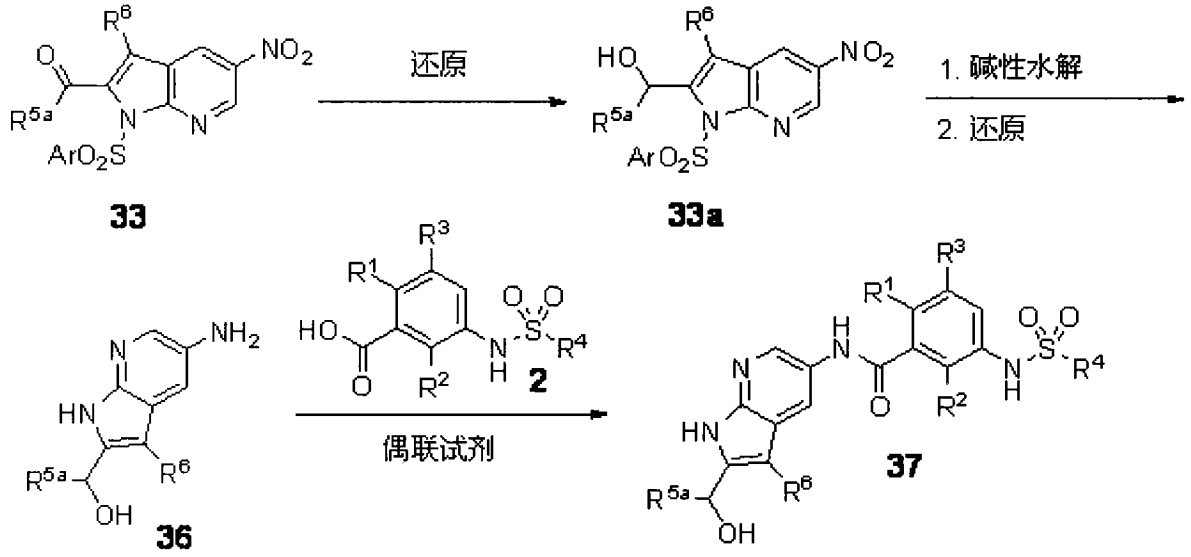
[0404]



[0405] 方案 13

[0406] 方案 13 显示了制备化合物 35（式 I 的子集）的一般方法，其中 R^{5a} 是任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_5 烷基，且 R^1，R^2，R^3，R^4，R^6，R^g 和 R^h 如本申请所定义。 用碱例如 n-BuLi 或二异丙基酰胺锂（" LDA "）将 N- 磺酰化的吡咯并吡啶 31（其中 Ar 是例如苯基或 4- 甲基苯基）去质子化，随后用亲电子试剂例如 $R^{5a}C(=O)-X$（其中 X 是碘、溴、氯、OSO_2-R，其中 R 是甲基、三氟甲基、苯基或对甲苯或酐（例如 $R^{5a}C(O)-O-C(O)R^{5a}$）或类似的亲电子试剂）处理。 然后用硝化试剂例如四丁基硝酸铵处理取代的 N- 磺酰化的吡咯并吡啶 32。 在水和溶剂（例如甲醇）存在下，通过加入无机碱（例如碳酸钾），对硝基中间体 33 进行碱性水解，随后通过铁或钯催化的氢化还原，还原硝基，生成胺 34。 与酸 2 进行标准的酰胺键偶联，生成吡咯并吡啶 35。

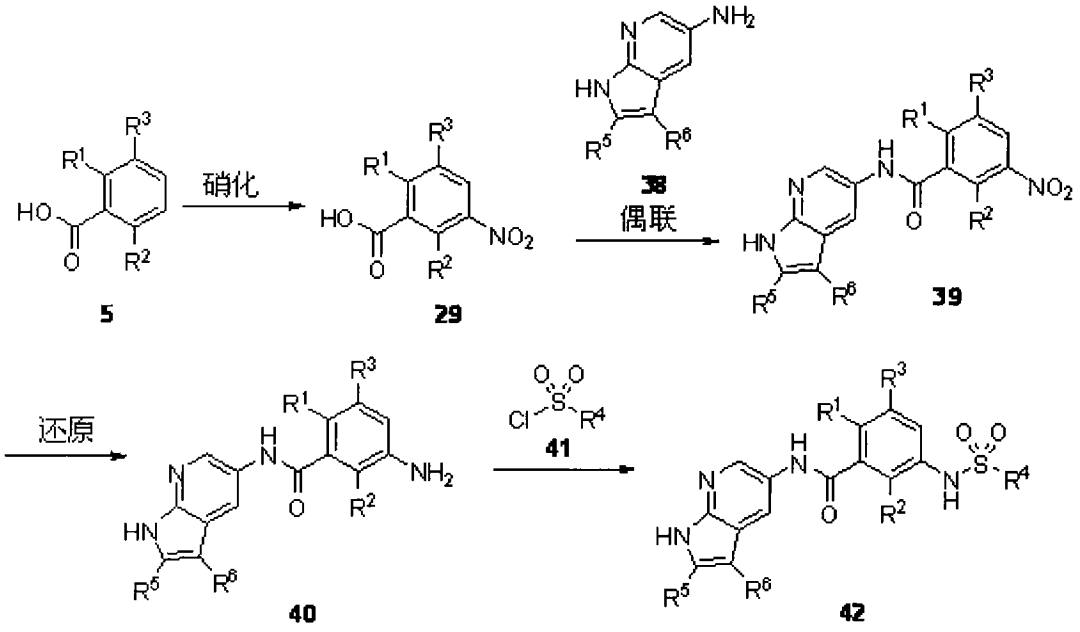
[0407]



[0408] 方案 14

[0409] 方案 14 显示了制备化合物 37 的一般方法，其中 R^1，R^2，R^3，R^4，和 R^6 如本申请所定义，且 R^{5a} 如上所定义。 使用还原剂（例如 $NaBH_4$），可以将化合物 33（其中 Ar 如上所定义）的羰基官能团转化成醇官能团，生成化合物 33a。 然后可以根据方案 13，使化合物 33a 进一步反应，生成化合物 37。

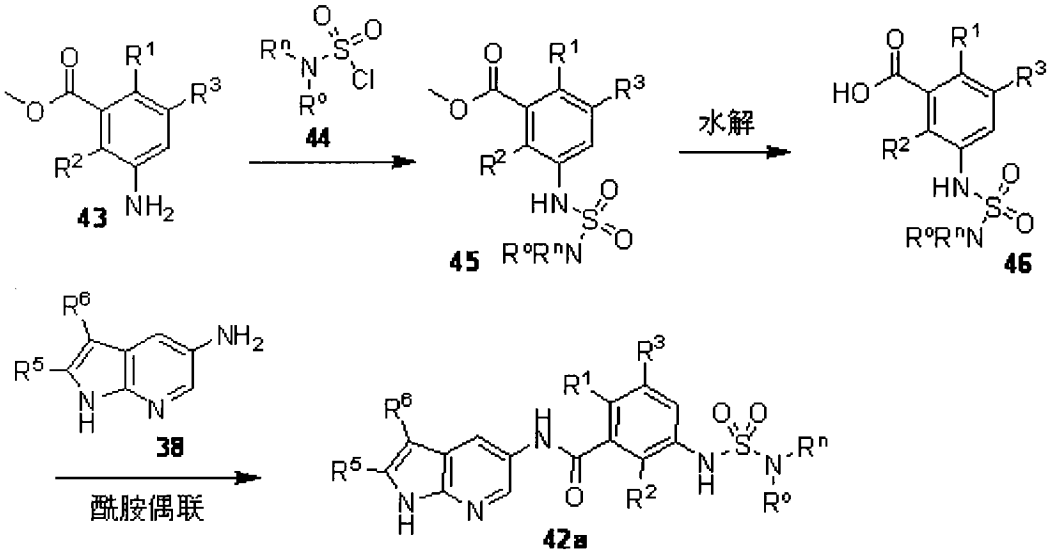
[0410]



[0411] 方案 15

[0412] 方案 15 显示了制备化合物 42 的一般方法，其中 R^1， R^2， R^3， R^4， R^5 和 R^6 如本申请所定义。 在只有硝酸存在下，或在有硝酸和另一种酸（例如硫酸或三氟醋酸）存在下，硝化苯甲酸 5，生成硝化的苯甲酸 29。 在合适的溶剂（例如 DMF 或 DCM）中，在添加剂（例如 HOBt）存在下，利用活化试剂（例如 EDCI），使化合物 29 与化合物 38 偶联，生成化合物 39。 通过许多方法，例如通过 $SnCl_2$ 二水合物、Zn/ 酸或通过氢化，可以将化合物 39 还原成苯胺 40。 在有机溶剂（例如 DCM）中，在碱（例如吡啶）存在下，用磺酰氯 41 处理苯胺 40，得到磺酰胺 42。

[0413]



[0414] 方案 16

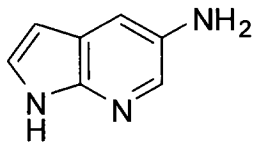
[0415] 方案 16 阐明了制备化合物 42a（式 I 和化合物 42 的子集）的一般方法，其中 R^1， R^2， R^3， R^5， R^6， R^n 和 R^o 如本申请所定义。 在溶剂（例如 DCM）中，用碱（例如三乙胺）和胺磺酰氯 44 处理化合物 43，生成磺酰胺 45。 在合适的溶剂或溶剂混合物（例如 THF 和 MeOH）中，用碱（例如氢氧化钠）水解化合物 45，生成酸 46。 在溶剂（例如

DMF）中，用偶联剂（例如 EDCI）进行 46 和 38 的酰胺键偶联，生成化合物 42a。

[0416] 因此，本发明的另一个实施方案提供了制备式 I 的化合物（或其子集，包括式 15，式 19，式 20，式 26，式 27 和式 28）的方法，其包含：

[0417] (a) 使式 1 化合物：

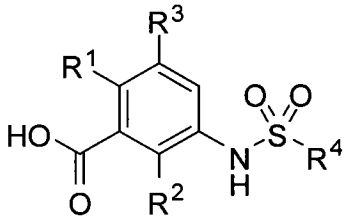
[0418]



1

[0419] 与式 2 化合物偶联：

[0420]



2

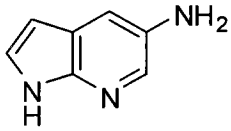
[0421] 其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义；

[0422] 生成式 I 的化合物，其中 R^5 和 R^6 是氢；

[0423] (b) 卤化式 I 的化合物（其中 R^5 和 R^6 是氢），生成式 I 的另一种化合物，其中 R^5 是氢，且 R^6 是卤素；

[0424] (c) 使式 1 的化合物：

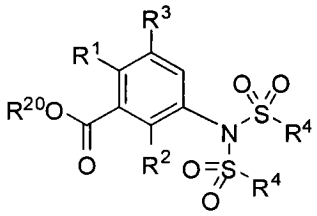
[0425]



1

[0426] 与式 III 的化合物偶联：

[0427]

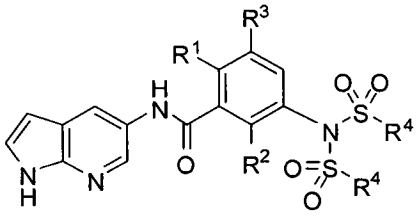


III

[0428] 其中 R^{20} 是氢，C_1-C_6 烷基，苄基或苯基，且 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义；

[0429] 生成式 8 的化合物：

[0430]

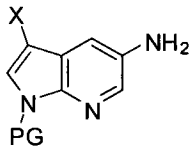


8

[0431] 随后水解，生成式 I 的化合物，其中 R^5 和 R^6 是氢；

[0432] (d) 使式 13 的化合物：

[0433]

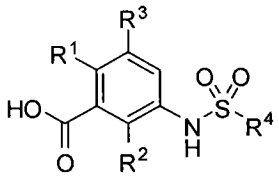


13

[0434] 其中 X 是卤素，且 PG 是胺保护基；

[0435] 与式 2 的化合物偶联：

[0436]

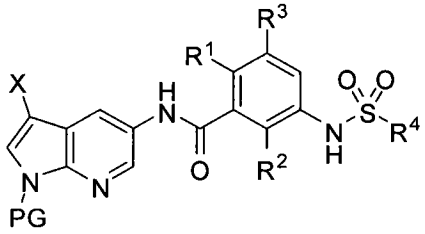


2

[0437] 其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义；

[0438] 生成式 14 的化合物：

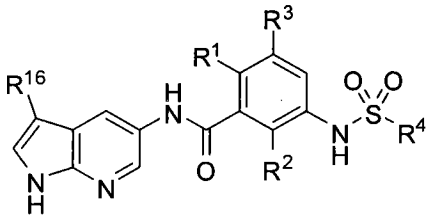
[0439]



14

[0440] 随后进行交叉偶联反应和去保护，生成式 15 的化合物：

[0441]



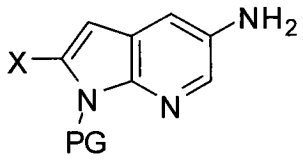
15

[0442] 其中 R^{16} 是任选地被 1-3 个 R^a 基团取代的苯基，任选地被 C_1-C_4 烷基或苄基取代

的 5 或 6 元杂芳基，或任选地被 1-3 个 R^b 基团取代的 C_1-C_4 烷基；每个 R^a 独立地选自卤素，CN，CF_3，（C_1-C_4 烷基）O-，C_1-C_4 烷基或 5 或 6 元杂环基；每个 R^b 独立地选自卤素，OH，OCH_3，氧，$-NR^eR^f$，任选地被卤素取代的苯基，或任选地被卤素取代的 5 或 6 元杂环基；且 R^e 和 R^f 独立地选自氢，C_1-C_4 烷基或苯基；

[0443] (e) 使式 17 的化合物：

[0444]

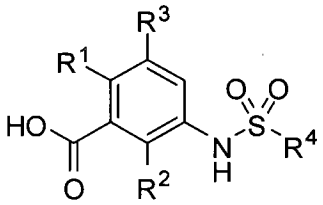


17

[0445] 其中 X 是卤素，且 PG 是胺保护基；

[0446] 与式 2 的化合物偶联：

[0447]

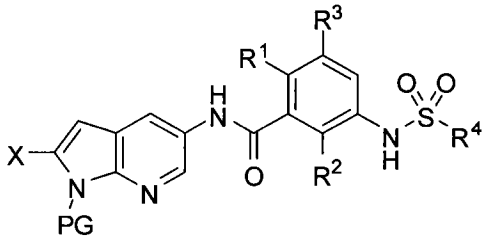


2

[0448] 其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义；

[0449] 生成式 18 的化合物：

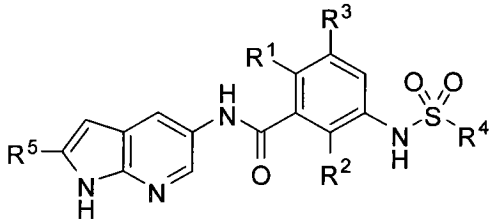
[0450]



18

[0451] 随后连接 R^5 基团和去保护，生成式 19 的化合物：

[0452]

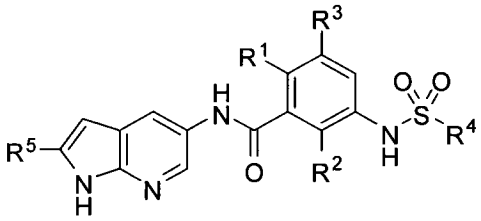


19

[0453] 其中 R^5 如本申请所定义；

[0454] (f) 卤化式 19 的化合物：

[0455]

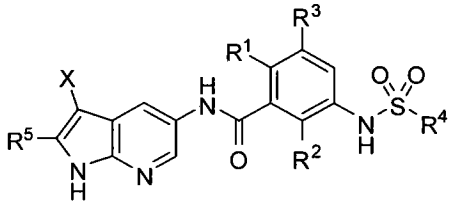


19

[0456] 其中 R^1，R^2，R^3，R^4 和 R^5 如本申请所定义；

[0457] 生成式 20 的化合物：

[0458]

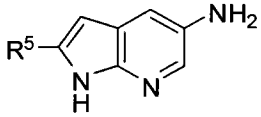


20

[0459] 其中 X 是卤素；

[0460] (g) 使式 24 的化合物：

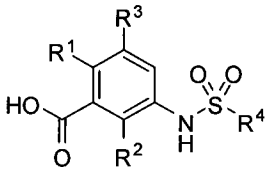
[0461]



24

[0462] 与式 2 的化合物偶联：

[0463]

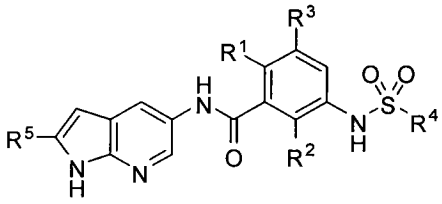


2

[0464] 其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义；

[0465] 生成式 19 的化合物：

[0466]

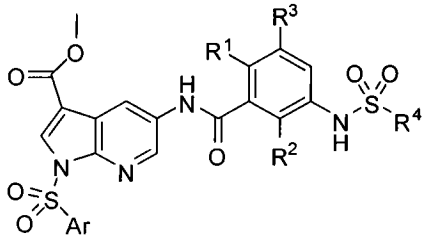


；

19

[0467] (h) 在三甲基铝存在下，将化合物 25 与胺：

[0468]

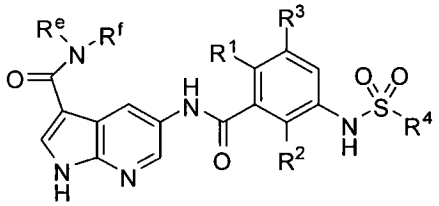


25

[0469] 其中 Ar 是 5 或 6 元芳基，且 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义；

[0470] 生成化合物 26：

[0471]

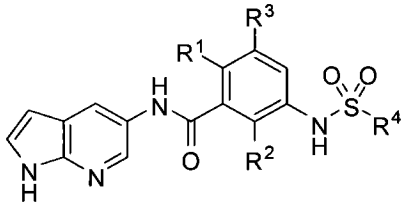


26

[0472] 其中 R^e 和 R^f 如本申请所定义；

[0473] (i) 在溶剂中，用路易斯酸和酰基氯处理化合物 3：

[0474]

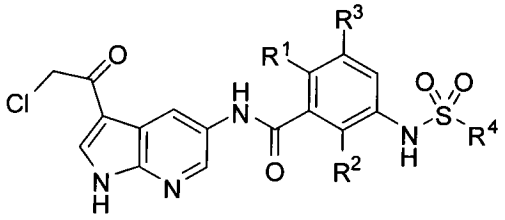


3

[0475] 其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义；

[0476] 生成化合物 27：

[0477]

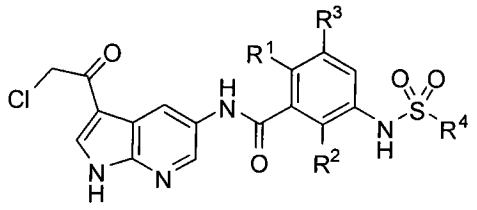


;或

27

[0478] (j) 在合适的溶剂中，对化合物 27 进行亲核取代：

[0479]

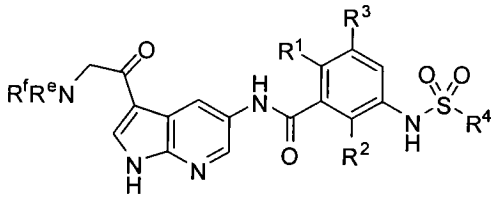


27

[0480] 其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义；

[0481] 生成式 28 的化合物：

[0482]



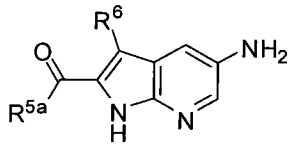
28

[0483] 其中 R^e 和 R^f 如本申请所定义。

[0484] 本发明的另一个实施方案提供了制备式 35 或 37（式 I 的子集）的化合物的方法，其包含：

[0485] (a) 使式 34 的化合物：

[0486]

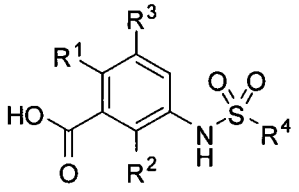


34

[0487] 其中 R^{5a} 是任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_5 烷基，且 R^6，R^g 和 R^h 如本申请所定义；

[0488] 与式 2 的化合物偶联：

[0489]

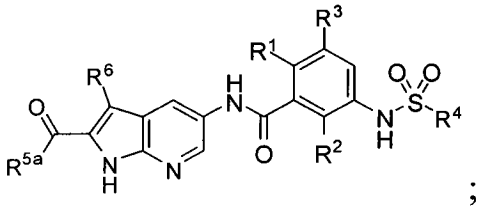


2

[0490] 其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义；

[0491] 生成式 35 的化合物：

[0492]

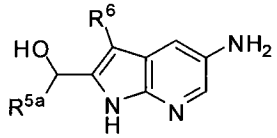


；

35

[0493] (b) 使式 36 的化合物：

[0494]

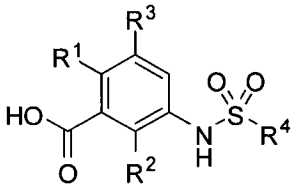


36

[0495] 其中 R^{5a} 是任选地被卤素、OR^g 或 NR^gR^h 取代的 C_1-C_5 烷基，且 R^6，R^g 和 R^h 如本申请所定义；

[0496] 与式 2 的化合物偶联：

[0497]

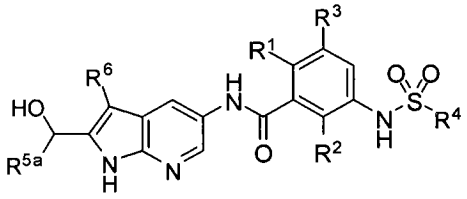


2

[0498] 其中 R^1，R^2，R^3 和 R^4 如本申请所定义；

[0499] 生成式 37 的化合物：

[0500]

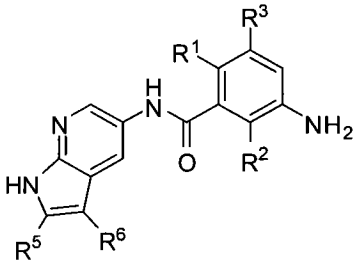


；或

37

[0501] (c) 在碱存在下和在有机溶剂中，将式 40 的化合物：

[0502]

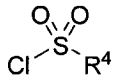


40

[0503] 其中 R^1，R^2，R^3，R^5 和 R^6 如本申请所定义；

[0504] 用式 41 的磺酰氯处理：

[0505]

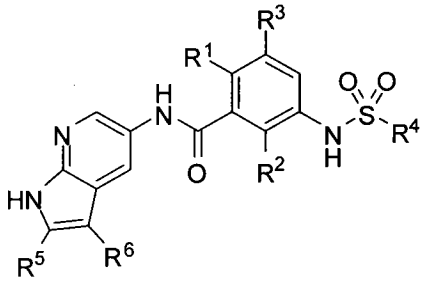


41

[0506] 其中 R^4 如本申请所定义；

[0507] 生成式 42 的化合物：

[0508]

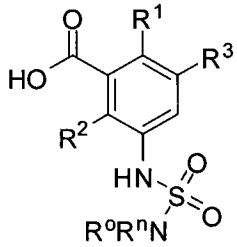


；或

42

[0509] (d) 使式 46 的化合物：

[0510]

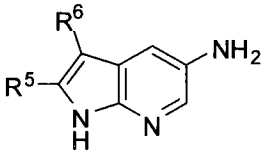


46

[0511] 其中 R^1，R^2，R^3，R^n 和 R^o 如本申请所定义；

[0512] 与式 38 的化合物：

[0513]

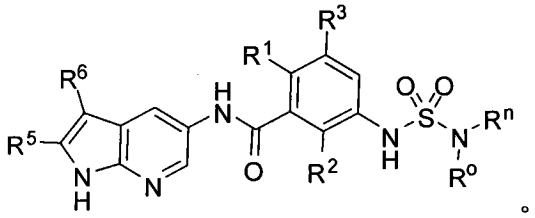


38

[0514] 其中 R^5 和 R^6 如本申请所定义；

[0515] 在溶剂中用偶联剂偶联生成式 42a 的化合物：

[0516]



42a

[0517] 在制备式 I 化合物中，中间体的远端官能团（例如，伯胺或仲胺等）的保护可能是必要的。 这样的保护的需求将根据远端官能团的性质和制备方法的条件的不同而异。合适的氨基 - 保护基 (NH-Pg) 包括乙酰基，三氟乙酰基，叔丁氧羰基（ “Boc”），苄氧羰基（ “CBz”）和 9- 芴基甲氧羰基（ “Fmoc”）。 对这样的保护的需求，由本领域技术人员容易地决定。 关于保护基和它们的应用的概括性地描述，参见 T.W.Greene，等人 Greene’ s Protective Groups in Organic Synthesis.New York ： Wiley Interscience，2006。

[0518] 分离方法

[0519] 从各个反应产物中和 / 或从起始原料中分离反应产物可能是有利的。 通过本领域的普通技术，将每步或多步的目标产物分离和 / 或纯化（在下文中，分离）至希望的同质程度。 典型地，这样的分离包括多相萃取、从溶剂或溶剂混合物结晶、蒸馏、升华或色谱法。 色谱法可以包括任何多种方法，包括，例如 ： 反相和正相 ； 尺寸排阻 ； 离子交换 ； 高、中和低压液相色谱方法和装置 ； 小规模分析级 ； 模拟移动床（ ″ SMB ″ ）和制备薄层或后层色谱法，以及小规模薄层和快速色谱法技术。 本领域技术人员会应用最合适的技术，以实现希望的分离。

[0520] 通过本领域技术人员熟知的方法，例如通过色谱法和 / 或分步结晶，基于它们的物理化学差异，可以将非对映体混合物分离成它们各自的非对映体。 可以如下分离对映体 ： 通过与适当的旋光化合物（例如，手性助剂例如手性醇或 Mosher 氏酰基氯）反应，将对映体混合物转化成非对映体混合物，分离非对映体，并将单个的非对映异构体转化（例如，水解）成对应的纯的对映体。 也可以利用手性 HPLC 柱分离对映体。

[0521] 使用诸如用旋光拆分剂形成非对映体等方法 (Eliel， E. 和 Wilen，S.Stereochemistry of Organic Compounds.New York ： John Wiley & Sons， Inc.，1994 ； Lochmuller，C.H.，等人 “Chromatographic resolution of enantiomers ： Selective review.” J. Chromatogr.， 113(3)(1975) ： 283-302 页），通过拆分外消旋混合物，可以得到基本上不含有它的立体异构体的单个立体异构体，例如对映体。 通过任意合适的方法，可以使本发明的手性化合物的外消旋混合物分开和离析，所述方法包括 ：(1) 用手性化合物形成离子的、非对映体盐，并通过分步结晶或其它方法进行分离，(2) 用手性衍生剂形成非对映体化合物，分离非对映体，并转化成纯的立体异构体，和 (3) 在手性条件下直接分离基本上纯的或富集的立体异构体。 参见 ： Wainer， Irving W.， Ed.Drug Stereochemistry ： Analytical Methods and Pharmacology.New York ： Marcel Dekker， Inc.，1993。

[0522] 在方法 (1) 下，通过对映体纯的手性碱例如马钱子碱、奎宁、麻黄碱、番木鳖碱、 α - 甲基 - β - 苯乙胺（苯丙胺）等与具有酸性官能团（例如羧酸和磺酸）的不对称化合物的反应，可以形成非对映体盐。 通过分步结晶或离子色谱法可以诱导非对映体盐分离。 关于氨基化合物的旋光异构体的分离，添加手性羧酸或磺酸，例如樟脑磺酸、酒

石酸、扁桃酸或乳酸，可以导致非对映体盐的形成。

[0523] 或者，通过方法 (2)，使要拆分的底物与手性化合物的一种对映体反应，形成非对映体对 (Eliel， E. 和 Wilen， S.Stereochemistry of Organic Compounds.New York ：John Wiley & Sons， Inc.，1994，p.322)。 通过使不对称化合物与对映体纯的手性衍生剂 (例如薄荷基衍生物) 反应，可形成非对映体化合物，随后分离非对映体，并水解，得到纯的或富集的对映体。 测定光学纯度的方法包括，制备外消旋混合物的手性酯，例如薄荷基酯 (例如在有碱存在下制备 (-) 薄荷基氯甲酸酯)，或 Mosher 酯， α - 甲氧基 - α -(三氟甲基) 苯基醋酸酯 (Jacob III， Peyton. “Resolution of(±)-5-Bromonornicotine. Synthesis of(R)-and(S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity.” J.Org.Chem.Vol.47，No.21(1982) ：4165-4167 页)，并分析 ^{1}H NMR 光谱中 2 种阻转异构体对映体或非对映体的存在。 按照分离阻转异构体萘基 - 异喹啉的方法 (WO96/15111)，通过正相和反相色谱法，可以使阻转异构体化合物的稳定非对映体分开和离析。

[0524] 通过方法 (3)，通过使用手性固定相经色谱法 (Lough， W.J.， Ed.Chiral Liquid Chromatography.New York ：Chapman and Hall，1989 ；Okamoto， Yoshio，等人 “Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase.” J.of Chromatogr. Vol.513(1990) ：375-378 页) 可以分离 2 种对映体的外消旋混合物。 通过用于区分含有不对称碳原子的其它手性分子的方法，例如旋光度和圆二色性，可以区分富集的或纯化的对映体。

[0525] 生物学评价

[0526] 将 B-Raf 突变蛋白 447-717(V600E) 与伴侣蛋白 Cdc37 共表达，并与 Hsp90 复合 (Roe， S.Mark，等人 “The Mechanism of Hsp90 Regulation by the Protein Kinase-Specific Cochaperone p50cdc37.” Cell.Vol.116(2004) ：87-98 页 ；Stancato，LF，等人 “Raf exists in a native heterocomplex with Hsp90 and p50that can be reconstituted in a cell free system.” J. Biol.Chem.268(29)(1993) ：21711-21716 页)。

[0527] 通过许多直接和间接的检测方法 (US 2004/0082014)，可以测定样品中 Raf 的活性。 根据 US 2004/0127496 和 WO 03/022840，通过测定放射标记的磷酸盐与重组 MAP 激酶 (MEK)(B-Raf 的一种已知的生理底物) 中的结合，可以体外评估人重组 B-Raf 蛋白的活性。 通过测量来自 [γ -^{33}P]ATP 的放射标记的磷酸盐与 FSBA- 修饰的野生型 MEK 中的结合 (参见实施例 A)，评估 V600E 全长 B-Raf 的活性 / 抑制。

[0528] 施用和药物制剂

[0529] 可通过任何适宜于被治疗的病症的方便途径施用本发明的化合物。 合适的途径包括 ：经口的，肠胃外的 (包括皮下的，肌肉内的，静脉内的，动脉内的，真皮内的，鞘内的和硬膜外的)，透皮的，直肠的，经鼻的，局部的 (包括含服和舌下)，阴道的，腹膜内的，肺内的和鼻内的。

[0530] 可以以任意方便的给药形式施用化合物，例如，片剂，粉末，胶囊，溶液，分散系，悬浮液，糖浆，喷雾剂，栓剂，凝胶，乳剂，贴剂等。 这样的组合物可以含有药物制剂的常规组分，例如，稀释剂，载体， pH 调节剂，甜味剂，填充剂，和其它活性剂。 如果需要肠胃外给药，组合物是无菌的，且是适合注射或输注的溶液或悬浮液形

式。

[0531] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂，制备一种典型的制剂。合适的载体和赋形剂是本领域技术人员熟知的，且详细描述在，例如，Ansel，Howard C.，等人，Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia：Lippincott，Williams & Wilkins，2004；Gennaro，Alfonso R.，等人 Remington：The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia：Lippincott，Williams & Wilkins，2000；和 Rowe，Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago，Pharmaceutical Press，2005。所述制剂也可以包括一种或多种缓冲剂，稳定剂，表面活性剂，润湿剂，润滑剂，乳化剂，助悬剂，防腐剂，抗氧化剂，遮光剂，助流剂，操作助剂，着色剂，甜味剂，芳香剂，矫味剂，稀释剂和其它已知的添加剂，以提供药物（即，本发明的化合物或其药物组合物）的优美外观或辅助生产药物产品（即，药剂）。

[0532] 本发明的一个实施方案包括一种药物组合物，其包含式 I 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，本发明提供了一种药物组合物，其包含式 I 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0533] 本发明的另一个实施方案提供了包含式 I 的化合物的药物组合物，其用于治疗过度增生性疾病。

[0534] 本发明的另一个实施方案提供了包含式 I 的化合物的药物组合物，其用于治疗癌症。

[0535] 使用本发明化合物的治疗方法

[0536] 本发明包括，通过施用本发明的一种或多种化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐，治疗或预防疾病或病症的方法。在一个实施方案中，以可检测地抑制 B-Raf 活性的量，用式 I 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、佐剂或介质治疗人患者。

[0537] 在另一个实施方案中，以可检测地抑制 B-Raf 活性的量，用式 I 的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、佐剂或介质治疗人患者。

[0538] 在本发明的另一个实施方案中，提供了治疗哺乳动物的过度增生性疾病的方法，其包含，给所述哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐。

[0539] 在本发明的另一个实施方案中，提供了治疗哺乳动物的过度增生性疾病的方法，其包含，给所述哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。

[0540] 在本发明的另一个实施方案中，提供了治疗哺乳动物的肾病的方法，其包含，给所述哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，所述肾病是多囊性肾病。

[0541] 在另一个实施方案中，提供了在需要这种治疗的哺乳动物中治疗或预防癌症的方法，其中所述方法包含，给所述哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道癌、食道癌、喉癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘

皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡性癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆管癌、肾癌、骨髓样障碍、淋巴样障碍、毛细胞癌、口腔和咽（口）癌、唇癌、舌癌、嘴癌、咽癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌、何杰金氏病和白血病。 本发明的另一个实施方案提供了式 I 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在生产用于治疗癌症的药剂中的应用。

[0542] 在另一个实施方案中，提供了在需要这种治疗的哺乳动物中治疗或预防癌症的方法，其中所述方法包含，给所述哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐。

[0543] 本发明的另一个实施方案提供了式 I 的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐在生产用于治疗癌症的药剂中的应用。

[0544] 本发明的另一个实施方案提供了式 I 的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐在生产用于治疗肾病的药剂中的应用。 在另一个实施方案中，所述肾病是多囊性肾病。

[0545] 在另一个实施方案中，提供了预防或治疗癌症的方法，其包含，单独地或与一种或多种具有抗癌性质的其它化合物组合地，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式 I 的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐。

[0546] 在另一个实施方案中，提供了预防或治疗癌症的方法，其包含，单独地或与一种或多种具有抗癌性质的其它化合物组合地，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式 I 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。

[0547] 在另一个实施方案中，所述癌症是肉瘤 (sarcoma)。

[0548] 在另一个实施方案中，所述癌症是癌 (carcinoma)。 在另一个实施方案中，所述癌是鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma)。 在另一个实施方案中，所述癌是腺瘤 (adenoma) 或腺癌 (adenocarcinoma)。

[0549] 在另一个实施方案中，提供了治疗或预防受 B-Raf 调节的疾病或障碍的方法，其包含，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式 I 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。 这样的疾病和障碍的实例包括、但不限于癌症。 所述癌症选自乳腺癌 (breast)、卵巢癌 (ovary)、宫颈癌 (cervix)、前列腺癌 (prostate)、睾丸癌 (testis)、生殖泌尿道癌 (genitourinary tract)、食道癌 (esophagus)、喉癌 (larynx)、成胶质细胞瘤 (glioblastoma)、成神经细胞瘤 (neuroblastoma)、胃癌 (stomach)、皮肤癌 (skin)、角化棘皮瘤 (keratoacanthoma)、肺癌 (lung)、表皮样癌 (epidermoid carcinoma)、大细胞癌 (large cell carcinoma)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、小细胞癌 (small cell carcinoma)、肺腺癌 (lung adenocarcinoma)、骨癌 (bone)、结肠癌 (colon)、腺瘤 (adenoma)、胰腺癌 (pancreas)、腺癌 (adenocarcinoma)、甲状腺癌 (thyroid)、滤泡性癌 (follicular carcinoma)、未分化癌 (undifferentiated carcinoma)、乳头状癌 (papillary carcinoma)、精原细胞瘤 (seminoma)、黑素瘤 (melanoma)、肉瘤 (sarcoma)、膀胱癌 (bladder carcinoma)、肝癌 (liver carcinoma) 和胆管癌 (biliary passages)、肾癌 (kidney carcinoma)、骨髓样障碍 (myeloid disorders)、淋巴样障碍 (lymphoid disorders)、毛细胞癌 (hairy cells)、口腔和咽（口）癌 (buccal cavity and pharynx(oral))、唇癌 (lip)、舌癌 (tongue)、口腔癌 (mouth)、咽癌 (pharynx)、

小肠癌 (small intestine)、结肠 - 直肠癌 (colon-rectum)、大肠癌 (large intestine)、直肠癌 (rectum)、脑和中枢神经系统癌 (brain and central nervous system)、何杰金氏病 (Hodgkin′ s) 和白血病 (leukemia)。

[0550] 在另一个实施方案中，提供了治疗或预防受 B-Raf 调节的疾病或障碍的方法，其包含，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式 I 的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐。

[0551] 在本发明的另一个实施方案中，提供了预防或治疗肾病的方法，其包含，单独地或与一种或多种其它化合物组合地，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式 I 的化合物或其立体异构体、前药或药学上可接受的盐。 在本发明的另一个实施方案中，提供了预防或治疗多囊性肾病的方法，其包含，单独地或与一种或多种其它化合物组合地，给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式 I 的化合物或其立体异构体、前药或药学上可接受的盐。

[0552] 本发明的另一个实施方案提供了式 I 的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐在生产用于治疗癌症的药剂中的应用。 所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道癌、食道癌、喉癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡性癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆管癌、肾癌、骨髓样障碍、淋巴样障碍、毛细胞癌、口腔和咽（口）癌、唇癌、舌癌、嘴癌、咽癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌、何杰金氏病和白血病。 在另一个实施方案中，提供了式 I 的化合物在生产药剂中的应用，所述药剂用作接受癌症治疗的患者的治疗中的 B-Raf 抑制剂。

[0553] 本发明的另一个实施方案提供了式 I 的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐在生产用于治疗癌症的药剂中的应用。

[0554] 本发明的另一个实施方案提供了式 I 的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药或药学上可接受的盐在生产用于治疗多囊性肾病的药剂中的应用。 在另一个实施方案中，所述肾病是多囊性肾病。

[0555] 本发明的另一个实施方案提供了用于治疗中的式 I 的化合物。

[0556] 本发明的另一个实施方案提供了用于治疗过度增生性疾病的式 I 的化合物。 在另一个实施方案中，所述过度增生性疾病是癌症（如进一步定义，且可以单个地选自上述那些）。

[0557] 本发明的另一个实施方案提供了用于治疗肾病的式 I 的化合物。 在另一个实施方案中，所述肾病是多囊性肾病。

[0558] 联合治疗

[0559] 本发明的化合物和立体异构体和其药学上可接受的盐可以单独地或与用于治疗的其它治疗剂组合地使用。 本发明的化合物可以与一种或多种其它药物例如抗过度增殖药、抗癌药或化疗剂组合使用。 药物组合制剂或给药方案的第二种化合物优选地具有本发明化合物的互补的活性，使得它们不会相互产生不良影响。 这样的试剂适合以有效达到预期目的量组合存在。 化合物可以在单一的药物组合物中一起施用，或分开施用，且

当分开施用时，可以同时地或以任意次序先后地进行。 这样的先后给药可以间隔短时间或间隔长时间。

[0560] ″化疗剂″，不考虑其作用机理，是指可用于治疗癌症的化合物。 化疗剂包括在“靶向治疗”和常规化疗中使用的化合物。 预见到用于联合治疗的许多合适的化疗剂用于本发明的方法中。 本发明预见到，但不限于，施用多种抗癌剂，例如：诱导细胞凋亡的试剂；多核苷酸（例如，核酶）；多肽（例如，酶）；药物；生物模拟物；生物碱；烷化剂；抗肿瘤抗生素；抗代谢物；激素；铂化合物；与抗癌药物缀合的单克隆抗体，毒素，和/或放射性核素；生物效应调节剂（例如，干扰素[例如，IFN-a，等]和白介素[例如，IL-2，等]，等）；过继免疫治疗剂；造血生长因子；诱导肿瘤细胞分化的试剂（例如，全反式维甲酸，等）；基因治疗剂；反义治疗剂和核苷酸；肿瘤疫苗；血管生成抑制剂，等。

[0561] 化疗剂的实例包括埃罗替尼（TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.），硼替佐米（VELCADE®, Millennium Pharm.），氟维司群（FASLODEX®, AstraZeneca），舒尼替尼（SUTENT®, Pfizer），来曲唑（FEMARA®, Novartis），甲磺酸伊马替尼（GLEEVEC®, Novartis），PTK787/ZK 222584(Novartis），奥沙利铂（Eloxatin®, Sanofi），5-FU(5-氟尿嘧啶），亚叶酸，雷帕霉素（西罗莫司，RAPAMUNE®, Wyeth），拉帕替尼（TYKERB®, GSK572016，Glaxo Smith Kline），洛那法尼(SCH 66336），索拉非尼（NEXAVAR®, Bayer），伊立替康（CAMPTOSAR®, Pfizer)和吉非替尼（IRESSA®, AstraZeneca），AG1478，AG1571(SU 5271；Sugen），烷化剂例如塞替派和CYTOXAN®环磷酰胺；烷基磺酸酯例如白消安，英丙舒凡和哌泊舒凡；氮杂环丙烷类例如benzodopa，卡波醌，meturedopa，和uredopa；乙烯亚胺类和甲基蜜胺类包括六甲蜜胺，三乙撑蜜胺，三亚乙基磷酰胺，三亚乙基硫化磷酰胺和三甲蜜胺；多聚乙酰（尤其是布拉他辛和布拉他辛酮）；喜树碱（包括合成类似物拓扑替康）；苔藓抑素；callystatin；CC-1065(包括它的阿多来新，卡折来新和比折来新合成类似物）；cryptophycins(尤其是cryptophycin 1和cryptophycin 8）；多拉司他汀；duocarmycin(包括合成的类似物，KW-2189和CB1-TM1）；eleutherobin；水鬼蕉碱；sarcodictyin；spongistatin；氮芥例如苯丁酸氮芥，萘氮芥，氯代磷酰铵，雌莫司汀，异环磷酰胺，氮芥，氮芥氧化物盐酸盐，美法仑，新恩比兴，苯芥胆甾醇，泼尼莫司汀，曲磷胺，尿嘧啶氮芥；硝基脲例如卡莫司汀，氯脲菌素，福莫司汀，洛莫司汀，尼莫司汀，和雷莫司汀；抗生素例如烯二炔抗生素（例如，卡奇霉素，尤其是卡奇霉素γ1I和卡奇霉素ωI1(Angew Chem.Intl.Ed.Engl.(1994)33：183-186）；达内霉素，包括达内霉素A；二膦酸盐，例如氯膦酸盐；埃斯培拉霉素；以及新制癌菌素生色团和有关的色蛋白烯二炔抗生素生色团），阿克拉霉素，放线菌素，安曲霉素，重氮丝氨酸，博来霉素，放线菌素C，卡柔比星，洋红霉素，嗜癌霉素，色霉素，更生霉素，柔红霉素，地托比星，6-重氮基-5-氧-L-正亮氨酸，ADRIAMYCIN®（多柔比星），吗啉代-多柔比星，氰基吗啉代-多柔比星，2-吡咯啉并-多柔比星和去氧多柔比星），表柔比星，依索比星，伊达比星，麻西罗霉素，丝裂霉素例如丝裂霉素C，霉酚酸，诺拉霉素，橄榄霉素，培洛霉素，泊非霉素，嘌罗霉素，三铁阿霉素，罗多比星，链黑霉素，链佐星，杀结核菌素，乌苯美司，净司他丁，佐柔比星；抗-代谢物例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶

(5-FU)；叶酸类似物例如二甲叶酸，甲氨蝶呤，蝶罗呤，三甲曲沙；嘌呤类似物例如氟达拉滨，6-巯基嘌呤，硫唑嘌呤胺，硫鸟嘌呤；嘧啶类似物例如安西他滨，阿扎胞苷，6-氮尿苷，卡莫氟，阿糖胞苷，双脱氧尿苷，去氧氟尿苷，依诺他滨，氮尿苷；雄激素例如卡普睾酮，屈他雄酮丙酸酯，环硫雄醇，美雄烷，睾内酯；抗肾上腺素例如氨鲁米特，米托坦，曲洛司坦；叶酸补充剂例如亚叶酸；醋葡醛内酯；醛磷酰胺糖苷；氨基乙酰丙酸；恩尿嘧啶；安吖啶；阿莫司汀；比生群；依达曲沙；地磷酰胺；秋水仙胺；地吖醌；依氟鸟氨酸；依利醋铵；埃博霉素；依托格鲁；硝酸镓；羟基脲；蘑菇多糖；氯尼达明；美登醇例如美登素和安丝菌素；米托胍腙；米托蒽醌；莫哌达醇；nitraerine；喷司他丁；蛋氨氮芥；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸；2-乙基肼；丙卡巴肼；PSK®多糖复合物(JHS Natural Products，Eugene，OR)；雷佐生；根霉素；西佐喃；锗螺胺；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2，2′，2″-三氯三乙胺；单端孢霉烯族毒素类(尤其是T-2毒素，疣孢菌素A，杆孢菌素A和安规地呢)；乌拉坦；长春地辛；达卡巴嗪；甘露莫司汀；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；镓胞嘧啶；阿糖胞苷(″Ara-C″)；环磷酰铵；塞替派；紫杉烷，例如，TAXOL®(紫杉醇；Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton，N.J.)，ABRAXANE™(无氢化蓖麻油)，紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners，Schaumberg，Illinois)，和TAXOTERE®(多西他赛；Rhône-Poulenc Rorer，Antony，France)；苯丁酸氮芥；GEMZAR®(吉西他滨)；6-硫鸟嘌呤；巯嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物例如顺铂和卡铂；长春碱；依托泊苷(VP-16)；异环磷酰胺；米托蒽醌；长春新碱；NAVELBINE®(长春瑞滨)；诺安托；替尼泊苷；依达曲沙；道诺霉素；氨基蝶呤；卡培他滨(XELODA®);伊班膦酸盐；CPT-11；拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)；类视黄醇例如视黄酸；和上述任一种的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0562] 在″化疗剂″的定义中也包括：(i)对肿瘤起作用的激素进行调节或抑制的抗激素剂，例如抗雌激素和选择性的雌激素受体调节剂(SERMs)，包括，例如，他莫昔芬(包括NOLVADEX®;枸橼酸他莫昔芬)，雷洛昔芬，屈洛昔芬，4-羟基他莫昔芬，曲沃昔芬，雷洛昔芬，LY117018，奥那司酮，和FARESTON®(枸橼酸托米芬)；(ii)抑制酶芳香酶的芳香酶抑制剂(所述芳香酶调节肾上腺的雌激素产生)，例如，4(5)-咪唑，氨鲁米特，MEGASE®(醋酸甲地孕酮)，AROMASIN®(依西美坦；Pfizer)，福美坦，法倔唑，RIVISOR®(伏氯唑)，FEMARA®(来曲唑；Novartis)，和ARIMIDEX®(阿那曲唑；AstraZeneca)；(iii)抗雄激素例如氟他胺，尼鲁米特，比卡鲁胺，亮丙瑞林，和戈舍瑞林；以及曲沙他滨(一种1，3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物)；(iv)蛋白激酶抑制剂；(v)脂质激酶抑制剂；(vi)反义寡核苷酸，尤其是抑制异常细胞增殖涉及的信号传递途径中的基因的表达的那些，例如，PKC-α，Ralf和H-Ras；(vii)核酶例如VEGF表达抑制剂(例如，ANGIOZYME®)和HER2表达抑制剂；(viii)疫苗例如基因治疗疫苗，例如，ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®,和VAXID®;PROLEUKIN® rIL-2；拓扑异构酶1抑制剂例如LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH；(ix)抗血管生成剂例如贝伐单抗(AVASTIN®, Genentech)；和(x)上述任一种的药学上可接受的盐、酸和衍生

物。

[0563] 在"化疗剂"的定义中也包括治疗性抗体例如阿仑单抗(Campath)，贝伐单抗(AVASTIN®, Genentech)；西妥昔单抗(ERBITUX®, Imclone)；帕尼单抗(VECTIBIX®, Amgen)，利妥昔单抗(RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec)，帕妥珠单抗(OMNITARG®, 2C4，Genentech)，曲妥珠单抗(HERCEPTIN®, Genentech)，托西莫单抗(Bexxar，Corixia)，和抗体药物缀合物，吉妥珠单抗奥佐米星(MYLOTARG®, Wyeth)。

[0564] 与本发明的Raf抑制剂组合的具有作为化疗剂的治疗潜力的人源化单克隆抗体包括：阿仑单抗，阿泊珠单抗，阿塞珠单抗，atlizumab，巴品珠单抗，贝伐单抗，比伐单抗mertansine，cantuzumab mertansine，西利珠单抗，塞妥珠单抗，cidfusituzumab，cidtuzumab，达珠单抗，依库珠单抗，依法珠单抗，依帕珠单抗，厄利珠单抗，非维珠单抗，芳妥珠单抗，吉妥珠单抗奥佐米星，inotuzumab奥佐米星，ipilimumab，拉贝珠单抗，林妥珠单抗，马妥珠单抗，美泊利单抗，莫维珠单抗，motovizumab，那他珠单抗，尼妥珠单抗，nolovizumab，numavizumab，ocrelizumab，奥马珠单抗，帕利珠单抗，帕考珠单抗，pecfusituzumab，pectuzumab，帕妥珠单抗，培克珠单抗，雷珠单抗，ranibizumab，reslivizumab，瑞利珠单抗，resyvizumab，罗维珠单抗，鲁利单抗，西罗珠单抗，西利珠单抗，索土珠单抗，他珠单抗，tadocizumab，他利珠单抗，特非珠单抗，托珠单抗，托利珠单抗，曲妥单抗，tucotuzumab西莫白介素，tucusituzumab，umavizumab，乌珠单抗和维西珠单抗。

[0565] 实施例

[0566] 为了例证本发明，包括下面的实施例。但是，应当理解，这些实施例并非限制本发明，仅仅意在提示实现本发明的方法。本领域技术人员会认识到，可以容易地改变所述化学反应，以制备许多本发明的其它化合物，并且制备本发明化合物的替代方法视为在本发明范围内。例如，通过本领域技术人员显而易见的修饰，可以成功地合成根据本发明的非示例性化合物，所述修饰如通过适当保护干扰基团，通过利用除了所述那些以外本领域已知的其它合适的试剂，和/或通过对反应条件进行的常规修饰。或者，本申请公开的或本领域已知的其它反应将被公认为对于制备本发明的其它化合物具有适用性。

[0567] 在下述的实施例中，除非另有说明，所有温度都是以摄氏度为单位。试剂购自商业供应商，例如Sigma-Aldrich，Alfa Aesar，或TCI，且不经进一步纯化地使用，除非另有说明。

[0568] 下述的反应通常在氮或氩的正压下进行，或在无水溶剂中使用干燥管(除非另有说明)，并且反应烧瓶通常配有橡胶塞，用于通过注射器引入底物和试剂。将玻璃器皿烘干和/或加热干燥。

[0569] 由具有硅胶柱的Biotage系统(生产商：Dyax Corporation)上，或二氧化硅SepPak筒(Waters)，或使用预包装硅胶筒的Teledyne Isco Combiflash纯化系统，进行柱色谱法纯化。^{1}H NMR光谱由400MHz的Varian仪器记录。^{1}H-NMR光谱由$CDCl_3$、CD_2Cl_2、CD_3OD、D_2O、d_6-DMSO、d_6-丙酮或CD_3CN溶液(以ppm为单位记录)获得，以四甲基硅烷(0.00ppm)或残余溶剂($CDCl_3$：7.25ppm；CD_3OD：3.31ppm；D_2O：

4.79ppm；d_6-DMSO：2.50ppm；d_6-丙酮：2.05ppm；CD_3CN：1.94ppm）作为参照标准。当记录多重峰时，使用下述缩写：s（单峰），d（双峰），t（三重峰），q（四重峰），qn（五重峰），sx（六重峰），m（多重峰），br（宽峰），dd（双重双重峰），dt（双重三重峰）。当给出偶合常数时，以赫兹（Hz）为单位记录。

[0570] 实施例 A

[0571] B-RafIC_{50} 测定法

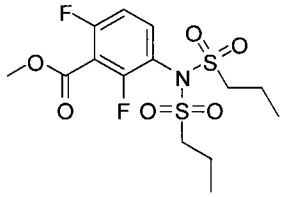
[0572] 根据 US 2004/0127496 和 WO 03/022840，通过测定放射标记的磷酸盐与重组 MAP 激酶（MEK）（B-Raf 的一种已知的生理底物）中的结合，可以体外评估人重组 B-Raf 蛋白的活性。通过纯化人 B-Raf 重组杆状病毒表达载体感染的 sf9 昆虫细胞，得到催化活化的人重组 B-Raf 蛋白。

[0573] 通过测量 [γ-^{33}P]ATP 放射标记的磷酸盐与 FSBA- 修饰的野生型 MEK 中的结合，评估 V600E 全长 B-Raf 的活性 / 抑制。30-μL 测定混合物含有 25mMNa Pipes，pH 7.2，100mM KCl，10mM $MgCl_2$，5mM β- 甘油磷酸酯，100μM 钒酸钠，4μM ATP，500nCi[γ-^{33}P]ATP，1μM FSBA-MEK 和 20nM V600E 全长 B-Raf。在 Costar 3365 平板中于 22℃温育（使成粒状）。测定之前，将 B-Raf 和 FSBA-MEK 一起在 1.5x 测定缓冲液（30nM 和 1.5μM，各 20μL）中预温育 15 分钟，加入 10μL 10μM ATP 后，开始测定。60- 分钟温育后，通过加入 100μL 25％ TCA，猝灭测定混合物，在旋转振荡器上混合平板 1 分钟，使用 Tomtec Mach III 收获仪，在 Perkin-Elmer GF/B 滤板上捕获产物。密封平板的底部后，将 35μL Bio-Safe II（Research Products Intemational）闪烁混合液加入每个孔中，从顶部密封平板，并在 Topcount NXT（Packard）中计数。

[0574] 在上述测定法中测试实施例 1-173 的化合物，发现具有小于 1μM 的 IC_{50}。

[0575] 实施例 B

[0576]



[0577] 2，6- 二氟 -3-（N-（丙基磺酰基）丙基磺酰胺基）苯甲酸甲酯

[0578] 步骤 A：给 1L 烧瓶装入 2，6- 二氟 -3- 硝基苯甲酸（17.0g，83.7mmol）和 MeOH（170mL，0.5M）。将烧瓶放入冷水浴中，给烧瓶连接加料漏斗，后者装有三甲基硅烷基（“TMS”）重氮甲烷在己烷（209mL，419mmol）中的 2M 溶液。在 2 小时的时程中，将 TMS 重氮甲烷溶液缓慢地加入反应烧瓶。需要大量过量的试剂使反应完成，反应完成通过另外加入试剂后 N_2 停止释放来确认。真空去除挥发物，得到 2，6- 二氟 -3- 硝基苯甲酸甲酯，为固体（18.2g，99％）。该物质直接用于步骤 B。

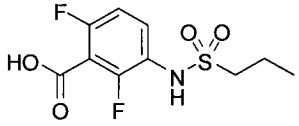
[0579] 步骤 B：在 N_2 气氛下，将 10％（重量）在活性炭上的 Pd（4.46g，4.19mmol）加入装有 2，6- 二氟 -3- 硝基苯甲酸甲酯（18.2g，83.8mmol）的 1L 烧瓶中。加入乙醇（350mL，0.25M），然后使 H_2 通过反应混合物 15 分钟。然后在 2 个 H_2 气球下搅拌反应混合物过夜。次日，用新鲜的 H_2 气球再次覆盖反应混合物，并搅拌另外 4 小时。通过 TLC 测得耗尽原料和中间体羟胺后，用 N_2 气覆盖反应混合物。混合物然后用玻璃微纤维

过滤（″ GF/F ″）纸过滤 2 次。 去除挥发物，得到 3- 氨基 -2，6- 二氟苯甲酸甲酯，为油 (15.66g，99％)。 该物质直接用于下一步。

[0580] 步骤 C：将丙烷 -1- 磺酰氯 (23.46mL，209.3mmol) 缓慢加入维持在冷水浴中的 3- 氨基 -2，6- 二氟苯甲酸甲酯 (15.66g，83.7mmol) 和三乙胺 (35.00mL，251.1mmol) 在 CH_2Cl_2(175mL，0.5M) 中的溶液中。 将反应混合物在室温搅拌 1 小时。 加入水 (300mL)，并分离有机层，用水 (2X300mL)、盐水 (200mL) 洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，并浓缩成油。 通过用二氯甲烷装载 Biotage 75M 柱，然后用 15％醋酸乙酯（ “EtOAc”）/ 己烷洗脱，对粗物质进行硅胶色谱法。 将分离的级分与己烷一起研磨，得到 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯 (24.4g，3 步是 73％产率)，为固体。 ^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 7.52-7.45(m，1H)，7.08-7.02(m，1H)，3.97(s，3H)，3.68-3.59(m，2H)，3.53-3.45(m，2H)，2.02-1.89(m，4H)，1.10(t，J ＝ 7.4Hz，6H)。 m/z(APCI-neg)M-(SO_2Pr) ＝ 292.2。

[0581] 实施例 C

[0582]

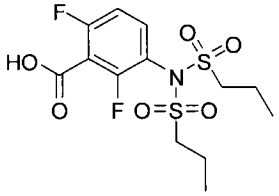


[0583] 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0584] 将 1N NaOH 水溶液 (150mL，150mmol) 加入 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯 (20.0g，50.1mmol) 在 4 ：1THF/MeOH(250mL，0.2M) 中的溶液中。 将反应混合物在室温搅拌过夜。 然后真空 (水浴温度 35℃) 去除大部分有机溶剂。 将 1N HCl(150mL) 缓慢加入混合物，过滤得到的固体，并用水 (4X50mL) 冲洗。然后用 Et_2O(4X15mL) 洗涤该物质，得到 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，为固体 (10.7g，77％产率)。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 9.74(s，1H)，7.57-7.50(m，1H)，7.23-7.17(m，1H)，3.11-3.06(m，2H)，1.79-1.69(m，2H)，0.98(t，J ＝ 7.4Hz，3H)。 m/z(APCI-neg)M-1 ＝ 278.0。

[0585] 实施例 D

[0586]



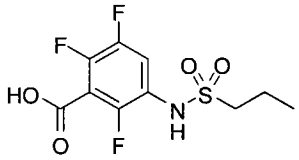
[0587] 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0588] 将丙烷 -1- 磺酰氯 (1.225mL，10.92mmol) 加入冷却至 0℃的 3- 氨基 -2，6- 二氟苯甲酸 (0.573g，3.310mmol)、三乙胺 (2.030mL，14.56mmol) 和 CH_2Cl_2(17mL，0.2M) 的混合物中。 使反应混合物温热至室温，并搅拌 1 小时。 然后在饱和的 $NaHCO_3$(100mL) 和醋酸乙酯 (75mL) 之间分配混合物。 用醋酸乙酯 (50mL) 洗涤水层，然后用浓 HCl 酸化至 pH 约 1。 用醋酸乙酯 (2X50mL) 萃取酸化的水层，将合并的醋酸乙酯萃取物干燥 (Na_2SO_4)，过滤，并浓缩。 将得到的残余物与己烷一起研磨，得到 2，6- 二

氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基 - 磺酰胺基) 苯甲酸，为固体 (0.948g，74％产率)。 ^{1}H NMR(400MHz， d_6-DMSO) δ 7.90-7.84(m，1H)，7.39-7.34(m，1H)，3.73-3.58(m，4H)，1.88-1.74(m，4H)，1.01(t， J ＝ 7.5Hz，6H)。 m/z(APCI-neg)M-(SO_2Pr) ＝ 278.1。

[0589] 实施例 E

[0590]

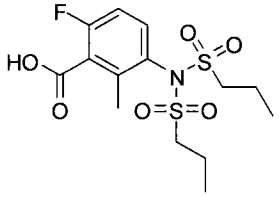


[0591] 2，3，6- 三氟 -5-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0592] 根据实施例 D 的一般程序，用 3- 氨基 -2，5，6- 三氟苯甲酸替换 3- 氨基 -2，6- 二氟苯甲酸，制备 2，3，6- 三氟 -5-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (8.5％)。

[0593] 实施例 F

[0594]

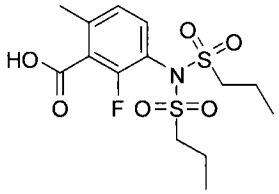


[0595] 6- 氟 -2- 甲基 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0596] 根据实施例 D 的一般程序，用 3- 氨基 -6- 氟 -2- 甲基苯甲酸替换 3- 氨基 -2，6- 二氟苯甲酸，制备 6- 氟 -2- 甲基 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (11％)。

[0597] 实施例 G

[0598]

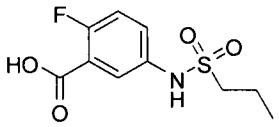


[0599] 2- 氟 -6- 甲基 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0600] 根据实施例 D 的一般程序，用 3- 氨基 -2- 氟 -6- 甲基苯甲酸替换 3- 氨基 -2，6- 二氟苯甲酸，制备 2- 氟 -6- 甲基 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (3％)。

[0601] 实施例 H

[0602]



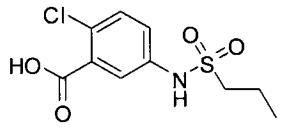
[0603] 2- 氟 -5-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0604] 室温下，将丙烷 -1- 磺酰氯 (0.0871mL，0.774mmol) 溶于 10％ Na_2CO_3(1.65mL，1.55mmol) 中。 加入 5- 氨基 -2- 氟苯甲酸 (0.100g，0.645mmol)，并加热至 60℃过夜。

再加入丙烷 -1- 磺酰氯 (0.0871mL，0.774mmol)，在 60℃加热反应混合物另外 1 小时。将反应混合物冷却至室温，用水稀释，用 10％ Na_2CO_3 调至 pH10，并用 DCM(2X) 萃取。然后用 1N HCl 将反应混合物调至 pH2，用 DCM(3X) 萃取，并浓缩成固体 2- 氟 -5-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (29％)。

[0605] 实施例 I

[0606]

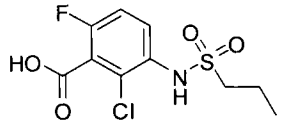


[0607] 2- 氯 -5-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0608] 根据实施例 H 的一般程序，用 5- 氨基 -2- 氯苯甲酸替换 5- 氨基 -2- 氟苯甲酸，制备 2- 氯 -5-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (14％)。

[0609] 实施例 J

[0610]



[0611] 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸

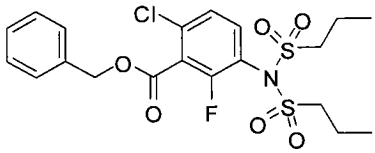
[0612] 步骤 A ：将 2- 氯 -6- 氟苯甲酸 (2.00g，11.5mmol) 溶于硫酸 (20mL)，并冷却至 0℃。 加入硝酸 (0.529mL，12.6mmol)，并将反应混合物温热至室温 1 小时。 用水稀释反应混合物，并用 DCM(3X) 萃取水部分，Na_2SO_4 干燥，浓缩成固体 2- 氯 -6- 氟 -3- 硝基苯甲酸 (97％)，其不经进一步纯化，直接用于下一步。

[0613] 步骤 B ：将 2- 氯 -6- 氟 -3- 硝基苯甲酸 (0.100g，0.455mmol) 和 Zn 粉 (0.298g，4.55mmol) 放入 THF(4mL) 和饱和的 NH_4Cl 水溶液 (2mL)，并在室温搅拌过夜。经过硅藻土过滤反应混合物，浓缩成固体，并溶于水。用 1N HCl 将 pH 调至 2，并用 DCM(3X) 萃取水部分。有机部分经 Na_2SO_4 干燥，并浓缩成固体 3- 氨基 -2- 氯 -6- 氟苯甲酸 (49％)，其不经进一步纯化，直接用于下一步。

[0614] 步骤 C ：根据实施例 H 的一般程序，用 3- 氨基 -2- 氯 -6- 氟苯甲酸替换 5- 氨基 -2- 氟苯甲酸，制备 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (13％)。

[0615] 实施例 K

[0616]



[0617] 6- 氯 -2- 氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸苄酯

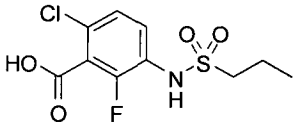
[0618] 步骤 A ：给配有搅拌棒和橡胶塞的火焰干燥的烧瓶中装入 4- 氯 -2- 氟苯胺 (5.00g，34.35mmol) 和干燥的 THF(170mL)。 将该溶液冷却至 -78℃，然后在 15 分钟时段内，加入 n-BuLi(14.7mL，1.07 当量，在己烷中的 2.5M 溶液)。 将该混合物在 -78℃搅拌 20 分钟，然后向反应混合物缓慢加入 1，2- 二 (氯代二甲基甲硅烷基) 乙烷 (7.76g，1.05 当量) 的 THF 溶液 (25mL)(在 10 分钟时段内)。 将它搅拌 1 小时，然后缓慢加入

在己烷中的 2.5M n-BuLi(15.11mL，1.1 当量)。 使混合物温热至室温 1 小时后，使混合物冷却回 -78℃。 缓慢加入第三份 n-BuLi(15.66mL，1.14 当量)，将混合物在 -78℃搅拌 75 分钟。 然后缓慢加入氯甲酸苄酯 (7.40g，1.2 当量)，将混合物在 -78℃搅拌 1 小时。 然后去除冷却浴。 使混合物温热 30 分钟，然后用水 (70mL) 和浓 HCl(25mL) 猝灭。 使混合物继续温热至室温。 然后用 EtOAc 萃取混合物。 用饱和的 Na_2HCO_3 溶液洗涤萃取物 2 次，用水洗涤 1 次，经硫酸钠干燥，并浓缩。 对得到的残余物应用 65Biotage 快速色谱法 (30％醋酸乙酯 / 己烷)，得到 3- 氨基 -6- 氯 -2- 氟苯甲酸苄酯 (4.3g，45％)，为油。 ^1H NMR(DMSO-d_6，400MHz) δ 7.37-7.48(m，5H)，7.07(dd，1H，J ＝ 8，2)，6.87(t，1H，J ＝ 8)，5.61(br s，2H)，5.40(s，2H)。

[0619] 步骤 B ：将 3- 氨基 -6- 氯 -2- 氟苯甲酸苄酯 (4.3g，15.37mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (270mL)。 加入三乙胺 (5.36mL，2.5 当量)，将混合物冷却至 0℃。 然后通过注射器加入丙烷 -1- 磺酰氯 (3.63mL，32.3mmol，2.1 当量)，生成沉淀物。 一旦加入结束，使混合物温热至室温，通过 TLC(3 ： 1 己烷：醋酸乙酯) 测定原料耗尽。 然后用二氯甲烷 (200mL) 稀释混合物，用 2M HCl 水溶液 (2X100mL)、饱和的 Na_2HCO_3 溶液洗涤，经硫酸钠干燥，并浓缩。 在 65Biotage 色谱系统 (40％醋酸乙酯 / 己烷) 上纯化得到的残余物，得到 6- 氯 -2- 氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸苄酯 (5.5g，72％)，为油，其在静置后缓慢固化。 NMR($CDCl_3$，400MHz) δ 7.28-7.45(m，7H)，5.42(s，2H)，3.58-3.66(m，2H)，3.43-3.52(m，2H)，1.08(t，6H，J ＝ 8)。

[0620] 实施例 L

[0621]

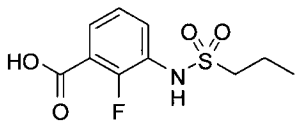


[0622] 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0623] 将 6- 氯 -2- 氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸苄酯 (5.4g，10.98mmol) 溶于 THF(100mL) 和 1M KOH 水溶液 (100mL)。 将该混合物回流 16 小时，然后冷却至室温。 然后用 2M HCl 水溶液将混合物酸化至 pH2，并用 EtOAc(2X) 萃取。 用水洗涤萃取物，经硫酸钠干燥，并浓缩成固体，将其与己烷 / 乙醚一起研磨，得到 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (2.2g，68％)，为固体。 NMR(DMSO-d_6，400MHz) δ 9.93(s，1H)，7.49(t，1H，J ＝ 8)，7.38(dd，1H，J ＝ 8，2)，3.11-3.16(m，2H)，1.68-1.78(m，2H)，0.97(t，3H，J ＝ 8)。

[0624] 实施例 M

[0625]



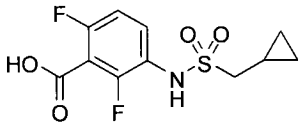
[0626] 2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0627] 将 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (0.5g，1.69mmol) 溶于甲醇 (15mL)，加入 Pearlman 氏催化剂 (1 重量当量，0.5g，20％在炭上的 $Pd(OH)_2$，50 重量％水)。 对该混合物应用氢气球 3 小时，然后通过 GF/F 滤纸过滤。 将滤液浓缩成 2- 氟 -3-(丙基磺

酰胺基）苯甲酸（396mg，90％），为固体。MS（M-H+）262。NMR（DMSO-d_6，400MHz）δ 13.36（s，1H），9.76（s，1H），7.58-7.70（m，2H），7.26（t，1H，J＝8），3.10（t，2H，J＝8），1.69-1.80（m，2H），0.98（t，3H，J＝8）。

[0628] 实施例 N

[0629]



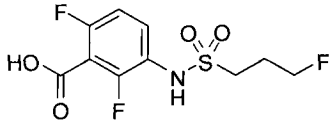
[0630] 3-（环丙基甲基磺酰胺基）-2，6-二氟苯甲酸

[0631] 步骤 A：将环丙基甲烷磺酰氯（1.27g，8.20mmol）加入冷却至 0℃的 3-氨基-2，6-二氟苯甲酸（0.430g，2.48mmol）、三乙胺（1.52mL，10.9mmol）和 CH_2Cl_2（12mL，0.2M）的混合物中。使反应混合物温热至室温，并搅拌 1 小时。然后在饱和的 $NaHCO_3$（75mL）和醋酸乙酯（50mL）之间分配混合物。用醋酸乙酯（50mL）洗涤水层，然后用浓 HCl 酸化至 pH1。用醋酸乙酯（2X50mL）萃取酸化的水层 2 次，干燥（Na_2SO_4）合并的醋酸乙酯萃取物，过滤，并浓缩，得到粗的 3-（1-环丙基-N-（环丙基甲基磺酰基）甲基磺酰胺基）-2，6-二氟苯甲酸（380mg，37％）。

[0632] 步骤 B：将 1N NaOH 溶液（2.78mL，2.78mmol）加入粗的 3-（1-环丙基-N-（环丙基甲基磺酰基）甲基磺酰胺基）-2，6-二氟苯甲酸（380mg，0.928mmol）在 4：1 THF/MeOH（5mL，0.2M）中的溶液中。在室温搅拌反应混合物 1 小时，然后去除大部分有机溶剂。将 1N HCl（3mL）缓慢加入混合物，以酸化至 pH1。用醋酸乙酯（75mL）萃取酸化的水层。用水（2X20mL）、盐水（20mL）洗涤醋酸乙酯萃取物，干燥（Na_2SO_4），过滤，并浓缩。与 Et_2O 一起研磨残余物，得到 3-（环丙基甲基磺酰胺基）-2，6-二氟苯甲酸，为固体（139mg，51％）。^{1}H NMR（400MHz，d_6-DMSO）δ 9.76（s，1H），7.60-7.54（m，1H），7.22-7.16（m，1H），3.10（d，J＝7.0Hz，2H），1.10-0.99（m，1H），0.58-0.53（m，2H），0.36-0.31（m，2H）；m/z（APCI-neg）M-1＝289.9。

[0633] 实施例 0

[0634]



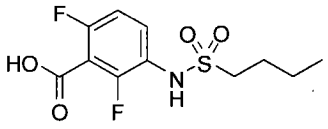
[0635] 2，6-二氟-3-（3-氟丙基磺酰胺基）苯甲酸

[0636] 根据实施例 B 的一般程序，用 3-氟丙基磺酰氯替换丙烷-1-磺酰氯，制备 2，6-二氟-3-（N-（3-氟丙基磺酰基）-3-氟丙基-磺酰胺基）苯甲酸甲酯。^{1}HNMR（400MHz，DMSO-d_6）δ 8.05-7.99（m，1H），7.44（t，1H），4.62（t，2H），4.50（t，2H），3.93（s，3H），3.89-3.74（m，4H），2.26-2.11（m，4H）。

[0637] 根据实施例 C 的一般程序，用 2，6-二氟-3-（N-（3-氟丙基磺酰基）-3-氟丙基磺酰胺基）苯甲酸甲酯替换 2，6-二氟-3-（N-（丙基磺酰基）-丙基磺酰胺基）苯甲酸甲酯，制备 2，6-二氟-3-（3-氟丙基磺酰胺基）苯甲酸。^{1}H NMR（500MHz，DMSO-d_6）δ 14.05（br s，1H），9.71（s，1H），7.56-7.50（m，1H），7.20（t，1H），3.12-3.08（m，2H），1.73-1.66（m，2H），1.39（sx，2H），0.87（t，3H）。

[0638] 实施例 P

[0639]



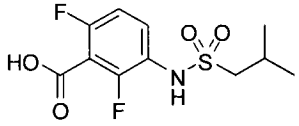
[0640] 3-(丁基磺酰胺基)-2，6-二氟苯甲酸

[0641] 根据实施例 B 的一般程序，用丁烷 -1- 磺酰氯替换丙烷 -1- 磺酰氯，制备 2，6- 二氟 -3-(N-(丁基磺酰基)- 丁基磺酰胺基)苯甲酸甲酯。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6) δ 7.99-7.94(m，1H)，7.42(t，1H)，3.92(s，3H)，3.74-3.62(m，4H)，1.81-1.68(m，4H)，1.42(sx，4H)，0.89(t，6H)。

[0642] 根据实施例 C 的一般程序，用 2，6- 二氟 -3-(N-(丁基磺酰基)- 丁基磺酰胺基)苯甲酸甲酯替换 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基)- 丙基磺酰胺基)苯甲酸甲酯，制备 3-(丁基磺酰胺基)-2，6- 二氟苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 14.05(br s，1H)，9.71(s，1H)，7.56-7.50(m，1H)，7.20(t，1H)，3.12-3.08(m，2H)，1.73-1.66(m，2H)，1.39(sx，2H)，0.87(t，3H)。

[0643] 实施例 Q

[0644]



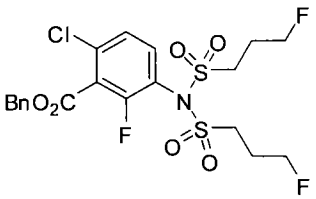
[0645] 2，6- 二氟 -3-(2- 甲基丙基磺酰胺基)苯甲酸

[0646] 根据实施例 B 的一般程序，用 2- 甲基丙基磺酰氯替换丙烷 -1- 磺酰氯，制备甲基 -2，6- 二氟 -3-(N-(2- 甲基丙基磺酰基)-2- 甲基丙基 - 磺酰胺基)苯甲酸酯。m/z(LC-MS)M+1 = 428.4。

[0647] 根据实施例 C 的一般程序，用甲基 -2，6- 二氟 -3-(N-(2- 甲基丙基磺酰基)-2- 甲基丙基磺酰胺基)苯甲酸酯替换 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基)- 丙基磺酰胺基)苯甲酸甲酯，制备 2，6- 二氟 -3-(2- 甲基丙基磺酰胺基)苯甲酸。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)14.01(s，1H)，9.71(s，1H)，7.56(dd，1H)，7.22(dd，1H)，3.02(d，2H)，2.18-2.15(m，1H)，1.03(d，6H)；m/z(LC-MS)M+1 = 294.3。

[0648] 实施例 R

[0649]

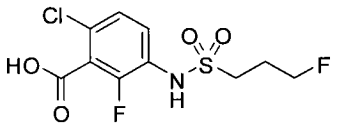


[0650] 6- 氯 -2- 氟 -3-(3- 氟 -N-(3- 氟丙基磺酰基)丙基磺酰胺基)苯甲酸苄酯

[0651] 根据实施例 K 步骤 B 的一般程序，用 3- 氟丙烷 -1- 磺酰氯替换丙烷 -1- 磺酰氯，制备 6- 氯 -2- 氟 -3-(3- 氟 -N-(3- 氟丙基磺酰基)丙基 - 磺酰胺基)苯甲酸苄酯 (92%)。

[0652] 实施例 S

[0653]

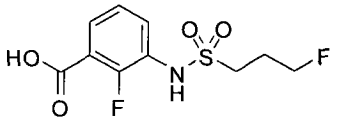


[0654] 6- 氯 -2- 氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0655] 根据实施例 L 的一般程序，用 6- 氯 -2- 氟 -3-(3- 氟 -N-(3- 氟丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸苄酯替换 6- 氯 -2- 氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸苄酯，制备 6- 氯 -2- 氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (71％)。

[0656] 实施例 T

[0657]

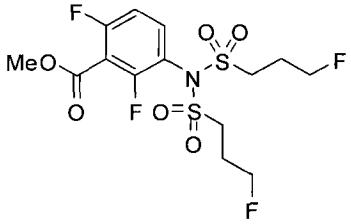


[0658] 2- 氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0659] 根据实施例 M 的一般程序，用 6- 氯 -2- 氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸替换 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，制备 2- 氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (81％)。

[0660] 实施例 U

[0661]

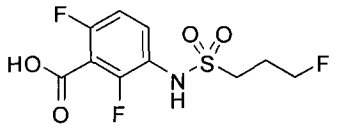


[0662] 2，6- 二氟 -3-(3- 氟 -N-(3- 氟丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯

[0663] 将 3- 氟丙烷 -1- 磺酰氯 (14.3mL，129mmol) 缓慢加入 3- 氨基 -2，6- 二氟苯甲酸甲酯 (24.1g，129mmol) 和吡啶 (31.2mL，386mmol) 在 CH_2Cl_2(360mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌超过 2 天。 用二氯甲烷稀释反应混合物。 然后用饱和的碳酸氢钠水溶液、1N HCl 和盐水洗涤反应混合物，然后干燥 (Na_2SO_4)，过滤，并浓缩成油，得到 2，6- 二氟 -3-(3- 氟 -N-(3- 氟丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯 (38.1g)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$，ppm)7.69(dt，1H)，7.00(dt，1H)，6.55(s，1H)，4.56(dd，2H)，3.28-3.17(m，2H)，2.32-2.15(m，2H)。

[0664] 实施例 V

[0665]



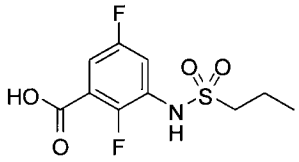
[0666] 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0667] 将 2，6- 二氟 -3-(N-(3- 氟丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸酯 (38g，120mmol) 溶于 5 ： 2THF/MeOH(250mL)， 加入氢氧化锂 (8.77g，366mmol) 在水

(50mL) 中的溶液。 在室温搅拌反应混合物 4 小时。 然后真空去除大部分有机溶剂。 将 2.5N HCl(500mL) 缓慢加入混合物，过滤得到的固体，并用冷乙醚冲洗，得到 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸，为固体 (29.3g，81％产率)。 ^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$ppm)9.85(s，1H)，7.54(dt，1H)，7.21(dt，1H)，4.54(td，2H)，2.20-2.00(m，2H)，3.24-3.18(m，2H)。

[0668] 实施例 W

[0669]



[0670] 2，5- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0671] 步骤 A：将 2，5- 二氟 -3- 硝基苯甲酸 (2.01g，9.90mmol，31.3％产率) 溶于浓硫酸 (25mL)，并冷却至 0℃。 加入硝酸 (1.46mL，34.8mmol)，并在室温搅拌反应混合物 1 小时。 用 DCM(3X) 萃取溶液，用硫酸钠干燥合并的有机层，并浓缩。 通过柱色谱法 (1 ：1 己烷：1％ HCOOH/EtOAc) 纯化残余物，得到 2，5- 二氟 -3- 硝基苯甲酸 (2.01g，31.3％)，为固体。

[0672] 步骤 B： 将 2，5- 二氟 -3- 硝基苯甲酸 (2.00g，9.847mmol) 溶于 MeOH(60mL)。 加入 TMSCl(6.220mL，49.24mmol)，回流搅拌反应混合物 4 小时。 将反应混合物浓缩至约 20mL，过滤生成的晶体，并在高真空下干燥，得到 2，5- 二氟 -3- 硝基苯甲酸甲酯 (1.55g，72.4％)，为晶状固体。

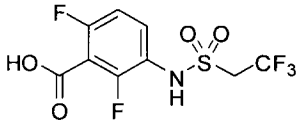
[0673] 步骤 C：根据实施例 B 步骤 B 的一般程序，用 2，5- 二氟 -3- 硝基苯甲酸甲酯替换 2，6- 二氟 -3- 硝基苯甲酸甲酯，制备 3- 氨基 -2，5- 二氟苯甲酸甲酯 (96.5％)。

[0674] 步骤 D：根据实施例 B 步骤 C 的一般程序，用 3- 氨基 -2，5- 二氟苯甲酸甲酯替换 3- 氨基 -2，6- 二氟苯甲酸甲酯，制备 2，5- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基)- 苯甲酸甲酯。

[0675] 步骤 E：根据实施例 C 的一般程序，用 2，5- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯替换 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯，制备 2，5- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (83.8％，2 步)。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 13.67(br s，1H)，10.07(s，1H)，7.46-7.50(m，1H)，7.38-7.42(m，1H)，3.17-3.21(m，2H)，1.70-1.76(m，2H)，0.95-0.99(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 ＝ 278.1。

[0676] 实施例 X

[0677]



[0678] 2，6- 二氟 -3-(2，2，2- 三氟乙基磺酰胺基) 苯甲酸

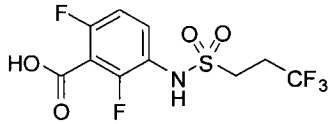
[0679] 步骤 A：将 2，2，2- 三氟乙基 - 磺酰氯 (459mL，4.15mmol) 缓慢加入 3- 氨基 -2，6- 二氟苯甲酸甲酯 (311g，1.66mmol) 和吡啶 (0.806mL，9.97mmol) 在二氯甲烷

(8.92mL，139mmol) 中的溶液中，同时使用丙酮干冰浴进行外部冷却。 将反应混合物搅拌 45 分钟，去除干冰浴。 反应混合物保持搅拌另外 1 小时。 用 EtOAc(100mL) 稀释该混合物，用水 (2X25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，然后浓缩成油。通过柱色谱法纯化粗产物，用 15％ EtOAc/ 己烷洗脱，得到 2，6- 二氟 -3-(2- 三氟乙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯，为固体 (513mg，92.6％产率)。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 8.10-8.01(m，1H)，7.48(t，1H)，4.68(s，2H)，4.58(s，2H)，3.98(s，3H)。

[0680] 步骤 B：根据实施例 C 的一般程序，用 2，6- 二氟 -3-(2- 三氟乙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯替换 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基)- 丙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯，制备 2，6- 二氟 -3-(2- 三氟乙基磺酰胺基) 苯甲酸。 ^{1}H NMR(500MHz，d_6-DMSO) δ 14.08(br s，1H)，9.75(s，1H)，7.58-7.52(m，1H)，7.25(t，1H)，3.15-3.11(s，2H)。

[0681] 实施例 Y

[0682]



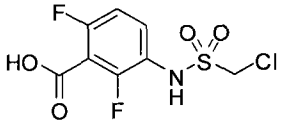
[0683] 2，6- 二氟 -3-(3，3，3- 三氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0684] 步骤 A：根据实施例 B 的一般程序，用 3，3，3- 三氟丙基磺酰氯替换丙烷 -1- 磺酰氯，制备 2，6- 二氟 -3-(N-(3，3，3- 三氟丙基磺酰基)-3，3，3- 三氟丙基 - 磺酰胺基) 苯甲酸甲酯。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 8.05-7.99(m，1H)，7.44(t，1H)，4.62(t，2H)，4.50(t，2H)，3.93(s，3H)，3.89-3.74(m，4H)，2.26-2.11(m，4H)。

[0685] 步骤 B：根据实施例 C 的一般程序，用 2，6- 二氟 -3-(N-(3，3，3- 三氟丙基磺酰基)-3，3，3- 三氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯替换 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基)- 丙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯，制备 2，6- 二氟 -3-(3，3，3- 三氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸。 ^{1}H NMR(500MHz，d_6-DMSO) δ 14.05(br s，1H)，9.71(s，1H)，7.56-7.50(m，1H)，7.20(t，1H)，3.12-3.08(m，2H)，1.73-1.66(m，2H)。

[0686] 实施例 Z

[0687]



[0688] 2，6- 二氟 -3-(2- 氯甲基磺酰胺基) 苯甲酸

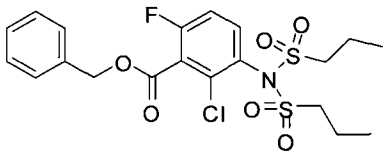
[0689] 步骤 A：根据实施例 B 的一般程序，用 2- 氯甲基磺酰氯替换丙烷 -1- 磺酰氯，制备 2，6- 二氟 -3-(N-(2- 氯甲基磺酰基)-2- 氯甲基 - 磺酰胺基) 苯甲酸甲酯。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 8.08-7.97(m，1H)，7.45(t，1H)，4.65(s，2H)，4.55(s，2H)，4.02(s，3H)。

[0690] 步骤 B：根据实施例 C 的一般程序，用 2，6- 二氟 -3-(N-(2- 氯甲基磺酰基)-2- 氯甲基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯替换 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基)- 丙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯，制备 2，6- 二氟 -3-(2- 氯甲基磺酰胺基) 苯甲酸。 ^{1}H NMR(500MHz，d_6-DMSO) δ 14.10(br s，1H)，9.78(s，1H)，7.62-7.56(m，1H)，7.28(t，1H)，

3.19-3.15(s，2H)。

[0691] 实施例 AB

[0692]



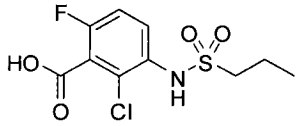
[0693] 2- 氯 -6- 氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸苄酯

[0694] 步骤 A：根据实施例 K 的一般程序，用 2- 氯 -4- 氟苯胺替换 4- 氯 -2- 氟苯胺，制备 3- 氨基 -2- 氯 -6- 氟苯甲酸苄酯 (56％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 7.48-7.32(m，5H)，7.11-7.05(t，1H)，6.94-6.89(q，1H)，5.53-5.49(s，2H)，5.41-5.39(s，2H)。

[0695] 步骤 B：将 3- 氨基 -2- 氯 -6- 氟苯甲酸苄酯 (330mg，1.2mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (11.8mL) 中。加入三乙胺 (0.494mL，3.54mmol)，将混合物冷却至 0℃。然后通过注射器加入丙烷 -1- 磺酰氯 (0.332mL，2.95mmol)。一旦加入结束，使该混合物温热至环境温度，并搅拌 16 小时。用二氯甲烷 (11mL) 稀释该混合物，并用水 (2X50mL) 和盐水 (25mL) 洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩。将得到的残余物直接上硅胶柱，并用醋酸乙酯 - 己烷梯度 (5％ -40％) 洗脱，得到 2- 氯 -6- 氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸苄酯 (413mg，0.840mmol，71.1％产率)。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 8.00-7.94(q，1H)，7.59-7.52(t，1H)，7.50-7.35(m，5H)，5.48-5.44(s，2H)，3.80-3.60(m，4H)，1.89-1.75(m，4H)，1.05-0.98(t，6H)。

[0696] 实施例 AC

[0697]



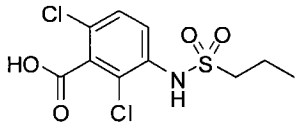
[0698] 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0699] 步骤 A：将 2- 氯 -6- 氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸苄酯 (413.2mg，0.840mmol) 溶于 THF(8.4mL) 和 2.0M LiOH 水溶液 (1.26mL)。将该混合物回流 16 小时，然后冷却至环境温度。用 1.0M HCl(5.0mL) 将混合物酸化至 pH0，然后用饱和的碳酸氢钠调至 pH4。用 EtOAc(2X) 萃取该混合物。用水 (2X) 和盐水 (1X) 洗涤萃取物，硫酸钠干燥，并浓缩，得到 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸苄酯 (174.5mg，0.4523mmol，53.9％产率)。MS(APCI-neg)m/z = 384.1(M-H)。

[0700] 步骤 B：将 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸苄酯 (174.5mg，0.4523mmol) 溶于 3 ：1 二噁烷：水 (7.5mL)，并用氢氧化钡 (100.7mg，0.5879mmol) 处理。将反应混合物加热至 80℃ 16 小时，然后冷却至环境温度。用浓 HCl 将混合物酸化至 pH0。将反应混合物搅拌 10 分钟，然后用饱和的碳酸氢钠将 pH 调至 pH4。用 EtOAc(2X) 萃取该混合物。用水 (2X) 和盐水 (1X) 洗涤萃取物，硫酸钠干燥，并浓缩，得到 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (75.7mg，0.2560mmol，56.6％产率)。MS(APCI-neg)m/z = 293.9(M-H)。

[0701] 实施例 AD

[0702]



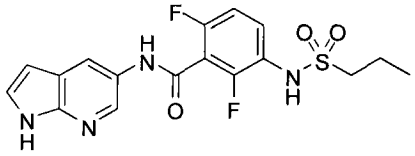
[0703] 2，6- 二氯 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸

[0704] 步骤 A：将 2，6- 二氯 -3- 硝基苯甲酸 (2.13g，9.03mmol) 溶于 2 ：1THF ：饱和的 NH_4Cl 水溶液，并冷却至 0℃。用锌 (11.8g，181mmol) 处理该混合物。使反应混合物温热至环境温度，并搅拌 24 小时。通过 GF/F 纸，过滤反应混合物，同时用 THF 冲洗。用 1.0M HCl 将混合物酸化至 pH1，并用 15％ 2- 丙醇： DCM(3X) 萃取。用水和盐水洗涤萃取物，硫酸钠干燥，并浓缩，得到 3- 氨基 -2，6- 二氯苯甲酸 (1.40g，6.82mmol，75.5％产率)。 MS(APCI-neg)m/z ＝ 203.6(M-H)。

[0705] 步骤 B：将 3- 氨基 -2，6- 二氯苯甲酸 (1.40g，6.82mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (66.7mL)。加入三乙胺 (4.09mL，29.4mmol)，将混合物冷却至 0℃。然后通过注射器加入丙烷 -1- 磺酰氯 (2.48mL，22mmol)。一旦加入结束，使该混合物温热至环境温度，并搅拌 1 小时。真空浓缩混合物，并用二乙醚稀释。用 0.25M NaOH(80mL) 洗涤该混合物，并用 1.0M HCl 将水层酸化至 pH1。用 15％ 2- 丙醇： DCM(2X300mL) 萃取水层。收集有机层，硫酸钠干燥，并浓缩，得到 2，6- 二氯 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (1.55g，4.96mmol，74.4％产率)。 ^{1}H NMR(400MHz， d_6-DMSO) δ 9.77-9.75(s，1H)，7.84-7.80(d，1H)，7.71-7.68(d，1H)，3.82-3.72(m，2H)，1.89-1.70(m，2H)，1.05-1.03(m，3H)。

[0706] 实施例 1

[0707]

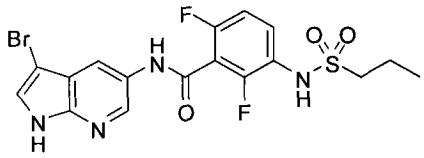


[0708] 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1]H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[0709] 将 1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (9.97g，74.88mmol)、2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (23.00g，82.37mmol)、 EDCI(15.79g，82.37mmol) 和 HOBt(11.13g，82.37mmol) 装入 2L 圆底烧瓶。加入 DMF，得到均匀溶液，并将反应混合物在室温搅拌过夜。在水和 EtOAc 之间分配溶液。用 EtOAc(3X) 萃取水层，用水 (3X)、盐水洗涤合并的有机相， Na_2SO_4 干燥，并浓缩成浆。将 DCM(500mL) 加入该浆，再次浓缩混合物。加入额外的 DCM(500mL)，过滤该浆，用 DCM 洗涤，并在真空下干燥，得到 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (15.49g，52.5％)，为固体。 ^{1}HNMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.65(br s，1H)，10.85(s，1H)，9.79(br s，1H)，8.34-8.37(m，2H)，7.51-7.57(m，1H)，7.48-7.50(m，1H)，6.46-6.48(m，1H)，3.11-3.15(m，2H)，1.75-1.80(m，2H)，0.98-1.02(m，3H) ；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 395.1。

[0710] 实施例 2

[0711]

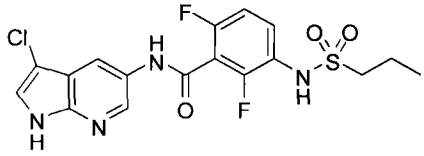


[0712] N-(3- 溴 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0713] 将 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (0.500g，1.268mmol) 装入 100mL 圆底烧瓶。加入 $CHCl_3$(25mL)，形成浆。加入 N- 溴代琥珀酰亚胺 (0.271g，1.52mmol)，并搅拌 20 分钟。过滤反应混合物，用 DCM 洗涤，并在真空下干燥，得到 N-(3- 溴 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.427g，71.2％)，为固体。^{1}HNMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.12(br s，1H)，11.04(s，1H)，9.81(br s，1H)，8.41-8.43(m，1H)，8.34-8.35(m，1H)，7.74-7.76(m，1H)，7.53-7.59(m，1H)，7.25-7.30(m，1H)，3.11-3.15(m，2H)，1.75-1.80(m，2H)，0.98-1.02(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 473.0，475.0。

[0714] 实施例 3

[0715]

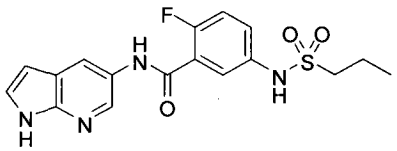


[0716] N-(3- 氯 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0717] 将 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (0.300g，0.7607mmol) 溶于 DMF(10mL)，加入 N- 氯代琥珀酰亚胺 (0.122g，0.913mmol)，并搅拌过夜。在水和 EtOAc 之间分配溶液。用水 (3X)、盐水洗涤有机部分，Na_2SO_4 干燥，并浓缩成油。将 DCM 加入该油，沉淀出固体 N-(3- 氯 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (217.4mg，66.7％)，通过过滤将其收集。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6) δ 12.03(br s，1H)，11.04(s，1H)，9.81(br s，1H)，8.40-8.43(m，2H)，7.72-7.74(m，1H)，7.53-7.59(m，1H)，7.26-7.30(m，1H)，3.11-3.15(m，2H)，1.75-1.80(m，2H)，0.98-1.02(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 427.1，429.2。

[0718] 实施例 4

[0719]



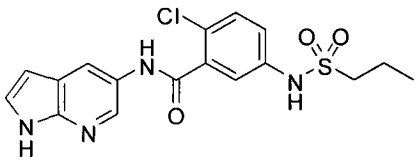
[0720] 2- 氟 -5-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[0721] 根据实施例 1 的一般程序，用 2- 氟 -5-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸替换 2，6- 二

氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，制备 2- 氟 -5-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (11％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.61(br s，1H)，10.41(s，1H)，9.95(br s，1H)，8.40-8.41(m，1H)，8.33-8.34(m，1H)，7.47-7.48(m，2H)，7.33-7.38(m，2H)，6.48(s，1H)，3.09-3.12(m，2H)，1.68-1.73(m，2H)，0.94-0.97(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 ＝ 375.3。

[0722] 实施例 5

[0723]

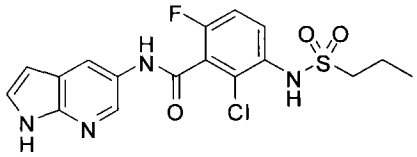


[0724] 2- 氯 -5-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[0725] 根据实施例 1 的一般程序，用 2- 氯 -5-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，制备 2- 氯 -5-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (56％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.62(br s，1H)，10.53(s，1H)，10.14(br s，1H)，8.39-8.40(m，1H)，8.34-8.35(m，1H)，7.52-7.54(m，1H)，7.47-7.49(m，1H)，7.34(s，1H)，7.31-7.32(m，1H)，6.46-6.47(m，1H)，3.14-3.18(m，2H)，1.68-1.74(m，2H)，0.95-0.98(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 ＝ 391.7，393.6。

[0726] 实施例 6

[0727]

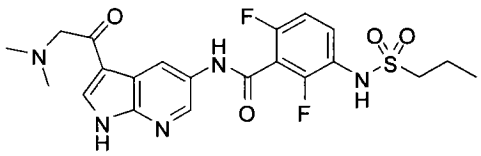


[0728] 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[0729] 根据实施例 1 的一般程序，用 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，制备 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (19 ％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.65(br s，1H)，10.81(s，1H)，9.69(br s，1H)，8.35-8.36(m，2H)，7.56-7.60(m，1H)，7.48-7.50(m，1H)，7.39-7.43(m，1H)，6.47(s，1H)，3.11-3.15(m，2H)，1.76-1.82(m，2H)，0.98-1.02(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 ＝ 409.2，411.1。

[0730] 实施例 7

[0731]



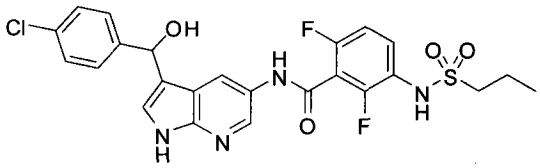
[0732] N-(3-(2-(二甲氨基) 乙酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0733] 步骤 A：将三氯化铝 (0.266g，2.00mmol) 在 1 ：1 DCM ：CH_3NO_2(5mL) 中的溶液缓慢加入 0℃的 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (0.100g，0.254mmol) 在 1 ：1 DCM ：CH_3NO_2(2mL) 中的浆中。 在 0℃搅拌溶液 40 分钟。 加入 2- 氯乙酰氯 (0.0307mL，0.380mmol) 在 DCM(1mL) 中的溶液，并使反应混合物温热至室温过夜。 加入额外的 2- 氯乙酰氯 (5 当量)，并将反应混合物温热至 50℃ 20 小时。 冷却溶液，并用饱和的氯化铵水溶液稀释，用 EtOAc(3X) 萃取。 有机层经 Na_2SO_4 干燥，过滤，并在减压下浓缩。 然后通过柱色谱法 (5％ MeOH/DCM) 纯化它们，得到 N-(3-(2- 氯乙酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (59mg，50％)，为固体。

[0734] 步骤 B：将 N-(3-(2- 氯乙酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.181mL，0.0361mmol)、EtOH(0.2mL) 和二甲胺在 MeOH(0.181mL，0.361mmol) 中的溶液装入 2 打兰瓶。 给瓶子盖帽，并在 60℃搅拌 4 小时。 在减压下浓缩混合物。 将残余物放入 1M HCL(1mL)，并用 EtOAc(2X1mL) 洗涤。 中和水部分，并用 25％异丙醇 (“IPA”)-DCM(3X2mL) 萃取，将其浓缩，得到 N-(3-(2-(二甲氨基) 乙酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (7mg，40.4％)，为固体。 ^{1}HNMR(400MHz，CD_3OD) δ 9.03-9.06(m，1H)，8.56-8.58(m，1H)，8.46(s，1H)，7.63-7.69(m，1H)，7.12-7.16(m，1H)，3.11-3.14(m，2H)，3.03(s，6H)，2.90(s，2H)，1.85-1.90(m，2H)，1.05-1.08(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 480.1。

[0735] 实施例 8

[0736]

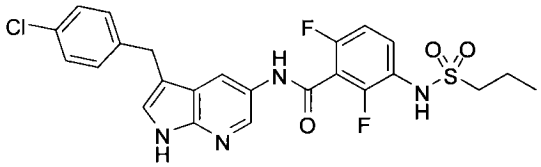


[0737] N-(3-((4- 氯苯基)(羟基) 甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0738] 将 KOH(0.012g，0.22mmol) 加入在 MeOH(0.4mL) 中的 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (0.37mL，0.074mmol)，随后加入 4- 氯苯甲醛 (0.013g，0.096mmol)。 将反应混合物在室温搅拌过夜。 然后用 EtOAc 和 NH_4Cl(水溶液) 稀释内容物，并用 EtOAc(3X) 萃取。 有机层经 Na_2SO_4 干燥，并在减压下浓缩。 通过柱色谱法 (5％ MeOH/DCM) 纯化得到的残余物，得到 N-(3-((4- 氯苯基)(羟基) 甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (23mg，58％)。 ^{1}HNMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.41-8.42(m，1H)，8.28-8.29(m，1H)，7.60-7.67(m，1H)，7.46-7.49(m，2H)，7.34-7.36(m，2H)，7.09-7.14(m，1H)，6.06(s，1H)，3.09-3.13(m，2H)，1.82-1.91(m，2H)，1.03-1.07(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 535.1。

[0739] 实施例 9

[0740]

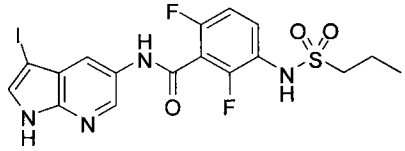


[0741] N-(3-(4-氯苄基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0742] 将三乙基硅烷(0.0590mL，0.355mmol)和三氟醋酸(“TFA”；0.0180mL，0.234mmol)加入在CH_3CN(1mL)中的N-(3-((4-氯苯基)(羟基)甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(0.005g，0.009mmol)。将溶液温热至80℃ 10分钟。冷却溶液，并在减压下浓缩，得到N-(3-(4-氯苄基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(4mg，82.5％)。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.63-8.44(m，1H)，8.30-8.32(m，1H)，7.62-7.68(m，1H)，7.35(s，1H)，7.27(s，4H)，7.10-7.15(m，1H)，4.11(s，2H)，3.09-3.13(m，2H)，1.84-1.89(m，2H)，1.03-1.07(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 519.1。

[0743] 实施例10

[0744]

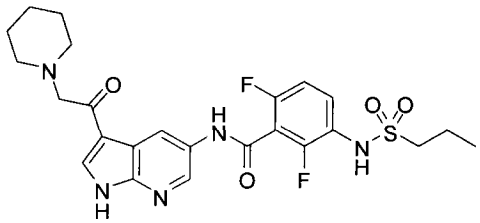


[0745] 2，6-二氟-N-(3-碘-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0746] 根据实施例2的一般程序，用N-碘代琥珀酰亚胺替换N-氯代琥珀酰亚胺，制备2，6-二氟-N-(3-碘-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(100％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.15(br s，1H)，11.01(s，1H)，9.81(br s，1H)，8.37(s，2H)，8.21(s，1H)，7.75(br s，1H)，7.53-7.59(m，1H)，7.26-7.30(m，1H)，3.11-3.15(m，2H)，1.75-1.80(m，2H)，0.98-1.02(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 520.9。

[0747] 实施例11

[0748]



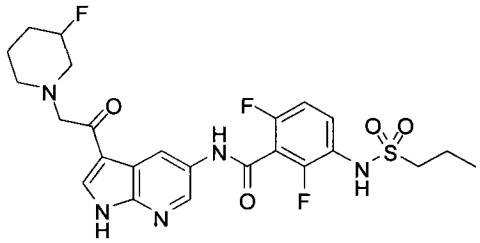
[0749] 2，6-二氟-N-(3-(2-(哌啶-1-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0750] 将哌啶(0.0105mL，0.106mmol)加入在EtOH(0.2mL)中的N-(3-(2-氯乙酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(0.005g，0.0106mmol)，将其在60℃搅拌1小时。冷却反应混合物，并在减压下浓缩。通过柱色谱法(10％ MeOH/EtOAc，至30％ MeOH(7NNH_3/EtOAc)纯化残余物。将合并

的级分放入 10% MeOH/DCM，并过滤，得到 2，6- 二氟 -N-(3-(2-(哌啶 -1- 基) 乙酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (3mg，54.4%)。^{1}H NMR(400MHz， CD_3OD) δ 9.05-9.07(m，1H)，8.54-8.57(m，1H)，8.44(s，1H)，7.63-7.69(m，1H)，7.12-7.17(m，1H)，4.71(s，2H)，3.59(s，2H)，3.10-3.14(m，2H)，1.92-1.99(m，6H)，1.84-1.90(m，2H)，1.04-1.08(m，3H) ；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 520.2。

[0751] 实施例 12

[0752]

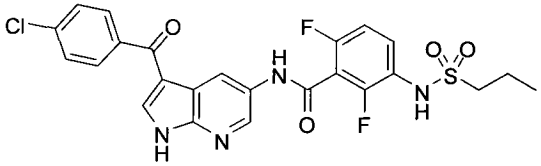


[0753] 2，6- 二氟 -N-(3-(2-(3- 氟哌啶 -1- 基) 乙酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0754] 将 Hunig 氏碱 (0.0196mL，0.106mmol) 和 3- 氟哌啶 (0.0148g，0.106mmol) 加入在 EtOH(0.2mL) 中的 N-(3-(2- 氯乙酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.005g，0.0106mmol)，将其在 60℃搅拌 3 小时。 在减压下浓缩反应混合物，并通过柱色谱法 (5% -10% MeOH/DCM) 纯化残余物，得到 2，6- 二氟 -N-(3-(2-(3- 氟哌啶 -1- 基) 乙酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (3mg，52.6%)。 ^{1}H NMR(400MHz， CD_3OD) δ 8.90-8.92(m，1H)，8.62-8.63(m，1H)，8.60(s，1H)，7.63-7.69(m，1H)，7.13-7.16(m，1H)，4.60-4.80(m，1H)，3.76(s，2H)，3.08-3.15(m，2H)，2.86-2.94(m，1H)，2.59-2.79(m，4H)，2.50-2.55(m，1H)，1.80-1.93(m，4H)，1.57-1.71(m，2H)，1.04-1.08(m，3H) ；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 538.1。

[0755] 实施例 13

[0756]



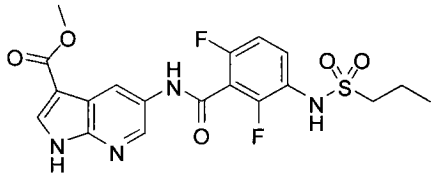
[0757] N-(3-(4- 氯苯甲酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0758] 将 MnO_2(0.016g，0.19mmol) 加入在 $CHCl_3$(0.2mL) 中的 N-(3-((4- 氯苯基)(羟基) 甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.004g，0.0075mmol)。 将反应混合物在室温搅拌 60 小时。 通过二氧化硅填料过滤内容物，得到 N-(3-(4- 氯苯甲酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (1mg，25%)，为固体。 ^{1}H NMR(400MHz， CD_3OD) δ 8.94-8.94(m，1H)，8.68-8.60(m，1H)，8.04(s，1H)，7.83-7.86(m，2H)，

7.63-7.69(m，1H)，7.56-7.58(m，2H)，7.11-7.17(m，1H)，3.10-3.14(m，2H)，1.85-1.90(m，2H)，1.04-1.08(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 531.2。

[0759] 实施例 14

[0760]

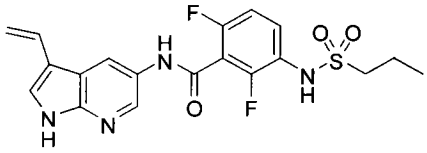


[0761] 5-(2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰氨基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -3- 甲酸甲酯

[0762] 将 2，6- 二氟 -N-(3- 碘 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (62.0mg，0.094mmol) 溶于甲醇 (1mL)。 加入三乙胺 (“TEA”；39μL，0.281mmol) 和 $PdCl_2(PPh_3)_2$(6.6mg，0.10mmol)，在一氧化碳气球下将混合物温热至 70℃ 3 小时。 然后将反应混合物在室温搅拌 12 小时。 然后在减压下浓缩混合物，并使用 Waters Sep Pak 筒 (10g，1 ：1 EtOAc/ 己烷作为洗脱剂)，通过快速色谱法纯化，得到 5-(2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰氨基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -3- 甲酸甲酯 (41mg，73 %)。 ^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.25(s，1H)，9.81(s，1H)，8.82-8.84(m，1H)，8.64-8.66(m，1H)，7.53-7.81(m，4H)，7.25-7.32(m，1H)，3.89(s，3H)，3.08-3.16(m，2H)，1.71-1.82(m，2H)，0.95-1.03(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 591.1；(APCI-pos)M+1 = 593.1。

[0763] 实施例 15

[0764]



[0765] 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(3- 乙烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

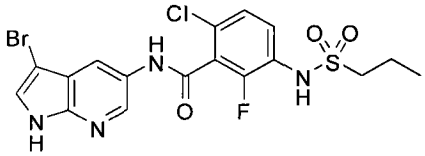
[0766] 步骤 A：将 2，6- 二氟 -N-(3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.050g，0.076mmol)、乙烯三氟硼酸钾 (0.012g，0.091mmol)、三乙胺 (d.0.726；0.011mL，0.076mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)*DCM(0.0031g，0.0038mmol) 溶于 3 ：1 IPA/THF(1.0mL)，用氩脱气 10 分钟，并加热至 70℃过夜。 在水和 EtOAc 之间分配溶液。 用水 (3X)、盐水洗涤有机部分，Na_2SO_4 干燥，并浓缩。 通过柱色谱法 (2 ：1 己烷 /EtOAc) 纯化得到的残余物，得到 2，6- 二氟 -N-(1-(苯基磺酰基)-3- 乙烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (57％)。

[0767] 步骤 B：将 2，6- 二氟 -N-(1-(苯基磺酰基)-3- 乙烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.0061g，0.0109mmol) 溶于 MeOH(1.0mL) 和水 (0.3mL)。 加入 K_2CO_3(0.0150g，0.109mmol)，并将反应混合物在室温搅拌过夜。 在水和 EtOAc 之间分配溶液。 用水 (3X)、盐水洗涤有机部分，Na_2SO_4 干燥，并浓缩。 通

过柱色谱法 (1 ：1 己烷 /EtOAc/1％ HCO_2H) 纯化得到的残余物，得到 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(3- 乙烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (2.8mg，61.2 ％)。 ^{1}H NMR(400MHz， DMSO-d_6) δ 11.81(br s，1H)，10.92(s，1H)，9.80(br s，1H)，8.61-8.62(m，1H)，8.44-8.45(m，1H)，7.65-7.67(m，1H)，7.52-7.58(m，1H)，7.24-7.29(m，1H)，6.81-6.88(m，1H)，5.56-5.61(m，1H)，5.11-5.14(m，1H)，3.10-3.14(m，2H)，1.74-1.80(m，2H)，0.98-1.02(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 ＝ 419.3。

[0768] 实施例 16

[0769]

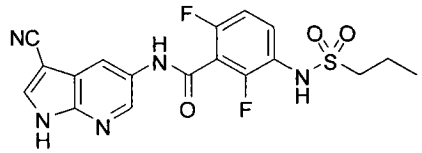


[0770] N-(3- 溴 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0771] 根据实施例 2 的一般程序，用 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺，制备 N-(3- 溴 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (62％)。 ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.13(br s，1H)，11.02(s，1H)，9.99(br s，1H)，8.39(br s，1H)，8.35(br s，1H)，7.52-7.56(m，1H)，7.44-7.46(m，1H)，3.15-3.19(m，2H)，1.74-1.79(m，2H)，0.98-1.01(m，3H) ；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 473.0，475.0。

[0772] 实施例 17

[0773]



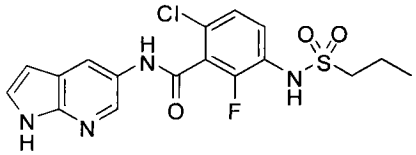
[0774] N-(3- 氨基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0775] 将 2，6- 二氟 -N-(3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.025g，0.0379mmol) 和 Cu(I)CN(0.0678g，0.758mmol) 放入 DMF(0.5mL)，并加热至 100℃过夜。 在水和 EtOAc 之间分配溶液。用水 (3X)、盐水洗涤有机部分， Na_2SO_4 干燥，并浓缩成油状 N-(3- 氰基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。 将该油 (0.021g，0.038mmol) 溶于 MeOH(1.0mL) 和水 (0.3mL)。 加入 K_2CO_3(0.053g，0.38mmol)，在室温搅拌混合物 1 小时。 在水和 EtOAc 之间分配溶液。 用水 (3X)、盐水洗涤有机层， Na_2SO_4 干燥，并浓缩。 通过柱色谱法 (5％ MeOH/DCM) 纯化残余物，得到 N-(3- 氰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (2.9mg，18 ％)，为固体。 ^{1}HNMR(400MHz， DMSO-d_6) δ 11.16(s，1H)，8.57-8.58(m，1H)，8.52-8.53(m，1H)，8.47(s，1H)，7.53-7.59(m，1H)，

7.25-7.29(m，1H)，3.09-3.13(m，2H)，1.74-1.80(m，2H)，0.98-1.01(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 418.2。

[0776] 实施例 18

[0777]

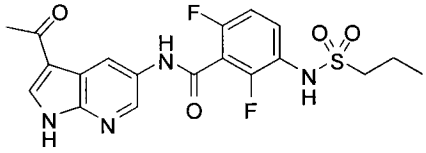


[0778] 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[0779] 根据实施例 1 的一般程序，用 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，制备 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (62％)。 ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.75(br s，1H)，10.82(s，1H)，9.97(br s，1H)，8.35-8.36(m，2H)，7.42-7.55(m，3H)，6.47-6.48(m，1H)，3.14-3.18(m，2H)，1.73-1.79(m，2H)，0.98-1.01(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 409.1，411.2。

[0780] 实施例 19

[0781]

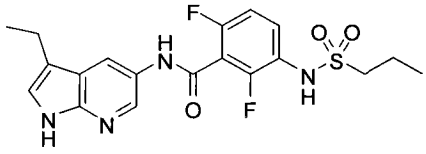


[0782] N-(3- 乙酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0783] 将三氯化铝浆 (0.270g，2.03mmol) 加入 0℃的 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (0.100g，0.254mmol) 在 DCM(0.7mL) 中的浆中，将反应混合物在 0℃搅拌 40 分钟。 加入乙酰氯 (0.0271mL，0.380mmol)，使混合物温热至室温过夜。 加入 CH_3NO_2(200μL)，将反应混合物超声处理 2 分钟，并在室温搅拌过夜。 用冰猝灭反应混合物，然后在碳酸氢钠水溶液和 EtOAc 之间分配。 有机层经 Na_2SO_4 干燥，并在减压下浓缩。 通过柱色谱法 (5％ MeOH/EtOAc) 纯化得到的残余物，得到 N-(3- 乙酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (71mg，64％)，为固体。 ^{1}H NMR(400MHz， $CDCl_3$) δ 8.98-8.99(m，1H)，8.63-8.64(m，1H)，8.04(s，1H)，7.49-7.54(m，1H)，7.15-7.18(m，1H)，3.10-3.30(m，2H)，2.55(s，3H)，1.93-2.00(m，2H)，1.09-1.13(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 437.1。

[0784] 实施例 20

[0785]

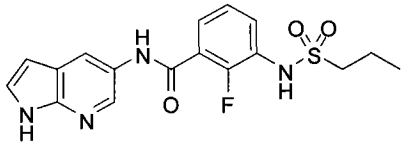


[0786] N-(3- 乙基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0787] 将 2，6- 二氟 -N-(1-(苯基磺酰基)-3- 乙烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.0093g，0.017mmol) 溶于 MeOH(1.0mL)。加入 10％ Pd/C(2.0mg)，然后在 H_2 气球下搅拌 1 小时。加入水 (0.3mL) 和 K_2CO_3(0.0235g，0.170mmol)，将反应混合物在 50℃搅拌 18 小时。用水 (3X)、盐水洗涤有机部分，Na_2SO_4 干燥，并浓缩。通过柱色谱法 (1 ： 2 己烷 /EtOAc) 纯化得到的残余物，得到 N-(3- 乙基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (2.7mg，37.6 ％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.33(br s，1H)，10.84(s，1H)，9.79(br s，1H)，8.32-8.34(m，2H)，7.51-7.57(m，1H)，7.24-7.27(m，2H)，3.10-3.14(m，2H)，2.67-2.73(m，2H)，1.74-1.80(m，2H)，1.25-1.28(m，2H)，0.98-1.01(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 ＝ 421.2。

[0788] 实施例 21

[0789]

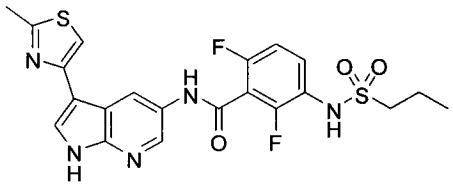


[0790] 2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[0791] 根据实施例 1 的一般程序，用 2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，制备 2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (49 ％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.61(br s，1H)，10.48(s，1H)，9.81(br s，1H)，8.40(br s，1H)，8.35(br s，1H)，7.53-7.57(m，1H)，7.48-7.52(m，2H)，7.28-7.32(m，1H)，6.46(m，1H)，3.14-3.18(m，2H)，1.75-1.80(m，2H)，0.98-1.02(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 ＝ 375.2。

[0792] 实施例 22

[0793]



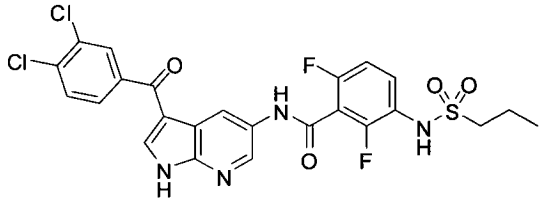
[0794] 2，6- 二氟 -N-(3-(2- 甲基噻唑 -4- 基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0795] 将 $NaHCO_3$(0.00098g，0.012mmol) 和乙硫酰胺 (0.00096g，0.013mmol) 加入在 THF(0.1mL) 中的 N-(3-(2- 氯乙酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.005g，0.011mmol)，并将反应混合物温热至 70℃ 4 小时。加入 MeOH(0.2mL)，以及另一当量的乙硫酰胺 (0.00096g，0.013mmol) 和 $NaHCO_3$(0.00098g，0.012mmol)。在 70℃ 9 小时后，冷却反应混合物，并在 EtOAc 和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层经 Na_2SO_4 干燥，并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (10％ MeOH-DCM) 纯化得到的残余物，得到 2，6- 二氟 -N-(3-(2- 甲基噻唑 -4- 基)-1H- 吡

咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(1mg，19％)。^{1}H NMR(400MHz，$CHCl_3$-d1)δ8.84-8.85(m，1H)，7.86(s，1H)，7.60-7.66(m，1H)，7.32(s，1H)，7.02-7.06(m，1H)，3.06-3.12(m，2H)，2.80(s，3H)，1.85-1.93(m，2H)，1.04-1.08(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 492.1。

[0796] 实施例 23

[0797]

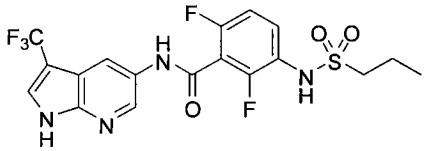


[0798] N-(3-(3，4-二氯苯甲酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0799] 将三氯化铝浆(0.078g，0.59mmol)加入0℃的2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺(0.029g，0.074mmol)在DCM(1.2mL)中的浆中，将反应混合物在0℃搅拌40分钟。加入3，4-二氯苯甲酰氯(0.023g，0.11mmol)，使混合物缓慢温热至室温过夜。加入CH_3NO_2(300μL)，将反应混合物超声处理2分钟，并在室温搅拌反应混合物过夜。用冰猝灭反应混合物，然后在碳酸氢钠水溶液和EtOAc之间分配。有机层经Na_2SO_4干燥，并在减压下浓缩。与5％ MeOH/EtOAc一起研磨残余固体，得到N-(3-(3，4-二氯苯甲酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6--二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(9mg，22％)。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.98-8.99(m，1H)，8.66-8.68(m，1H)，8.09(s，1H)，7.63-7.79(m，3H)，7.13-7.17(m，1H)，3.11-3.15(m，2H)，1.85-1.91(m，2H)，1.05-1.09(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 567.0。

[0800] 实施例 24

[0801]



[0802] 2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0803] 步骤A：将三氟醋酸酐(“TFAA”；3.3mL)加入冷却至0℃的四丁基硝酸铵(7.3g)在二氯甲烷(70mL)中的溶液中。5分钟后，逐份加入3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(0.64g；如Schirok，Hartmut，等人“Synthesis and Derivatization of 3-Perfluoroalkyl-Substituted 7-Azaindoles.”Synthesis，No.2(2007)：251-258页所述制备)。将得到的溶液在室温搅拌过夜。用稀碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物，并用二氯甲烷(2X)萃取。有机层经硫酸镁干燥，过滤，并蒸发，得到粗固体，对它进行硅胶填料的色谱法(使用醋酸乙酯)，得到5-硝基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(0.58g，73％)，为固体。

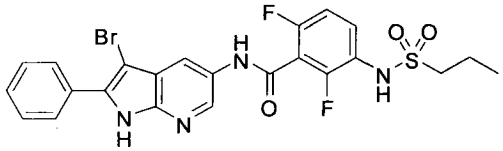
[0804] 步骤B：将氯化锡二水合物(4.0g)加入在醋酸乙酯(50mL)中的5-硝基-3-(三

氟甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(0.58g)。 将得到的溶液回流3小时。 用稀碳酸氢钠水溶液处理冷却的溶液。 经硅藻土过滤得到的浆，用醋酸乙酯洗涤滤饼。 分离各层。 用盐水洗涤有机层，硫酸镁干燥，过滤，并蒸发，得到5-氨基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(320mg，63％)，为固体。

[0805] 步骤C：将二异丙基乙胺(127μL)、5-氨基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(67.8mg)、羟基苯并三唑一水合物(41mg)和1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(56mg)加入在二氯甲烷(1mL)和N，N-二甲基甲酰胺(1mL)中的5-氨基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(48.8mg)。 将反应混合物在环境温度搅拌过夜，并在真空下蒸发。 在醋酸乙酯和稀氯化铵水溶液之间分配得到的残余物。 用盐水洗涤醋酸乙酯层，硫酸镁干燥，过滤，并浓缩成玻璃状。 通过色谱法(10：1醋酸乙酯/甲醇)纯化粗产物，得到2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(3-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺(20mg，18％)，为玻璃状。 ^{1}H NMR(400MHz，CD_3CN) δ 10.31(br s，1H)，9.13(s，1H)，8.53(s，1H)，8.51(s，1H)，7.89(s，1H)，7.67-7.60(m，1H)，7.16-7.11(m，1H)，3.16-3.12(m，2H)，2.22(br s，1H)，1.90-1.80(m，2H)，1.04(t，3H)；m/z(ESI pos)463.1(100％)[M+1]。

[0806] 实施例25

[0807]

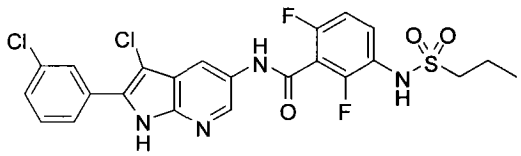


[0808] N-(3-溴-2-苯基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0809] 将N-溴代琥珀酰亚胺(1.1当量)加入2，6-二氟-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(11mg，1.0当量)在$CHCl_3$(1.0mL)中的浆中，将反应混合物在环境温度搅拌16小时。 过滤反应混合物，用CH_2Cl_2洗涤固体。然后通过硅胶色谱法(用5％ MeOH/CH_2Cl_2洗脱)纯化得到的固体，得到N-(3-溴-2-苯基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺，为固体(9mg，69％)。 ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.53(s，1H)，11.08(s，1H)，9.82(s，1H)，8.47-8.44(m，1H)，8.39-8.37(m，1H)，7.95-7.91(m，2H)，7.61-7.53(m，3H)，7.51-7.45(m，1H)，7.32-7.26(m，1H)，3.16-3.11(m，2H)，1.83-1.74(m，2H)，1.03-0.98(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 549.1。

[0810] 实施例26

[0811]



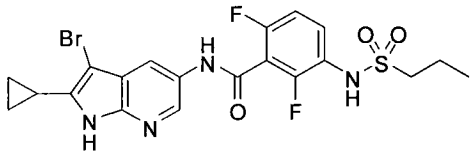
[0812] N-(3-氯-2-(3-氯苯基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0813] 根据实施例25，用N-氯代琥珀酰亚胺替换N-溴代琥珀酰亚胺，用DMF

替换 $CHCl_3$，并用 N-(2-(3-氯苯基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺替换 2，6-二氟-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺，制备 N-(3-氯-2-(3-氯苯基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(38%)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.55(s，1H)，11.11(s，1H)，9.82(s，1H)，8.49-8.46(m，2H)，8.01-7.99(m，1H)，7.96-7.93(m，1H)，7.63-7.52(m，3H)，7.32-7.26(m，1H)，3.16-3.11(m，2H)，1.82-1.74(m，2H)，1.03-0.98(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 539.0。

[0814] 实施例 27

[0815]

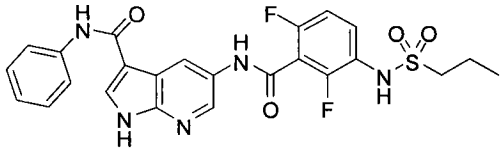


[0816] N-(3-溴-2-环丙基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0817] 根据实施例 25 的一般程序，用 N-(2-环丙基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺替换 2，6-二氟-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺，制备 N-(3-溴-2-环丙基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.66(s，1H)，10.96(s，1H)，9.80(s，1H)，8.31-8.29(m，1H)，8.18-8.16(m，1H)，7.58-7.52(m，1H)，7.30-7.24(m，1H)，3.15-3.10(m，2H)，2.16-2.10(m，1H)，1.82-1.73(m，2H)，1.10-1.03(m，4H)，1.02-0.97(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 513.2。

[0818] 实施例 28

[0819]



[0820] 5-(2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰氨基)-N-苯基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3-甲酰胺

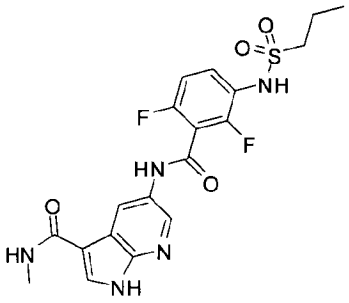
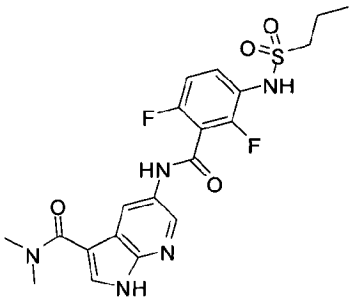
[0821] 在氮气氛下，给配有搅拌棒和氮入口的圆底烧瓶装入苯胺(4.2mg，0.046mmol)和干燥的甲苯(0.5mL)。将三甲基铝(8.0μL，0.160mmol，7 当量)加入该溶液，将该混合物在室温搅拌 20 分钟。1 次性加入 5-(2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰氨基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3-甲酸甲酯(13.5mg，0.023mmol，参见实施例 14)，使反应混合物温热至 90℃ 30 分钟。然后使反应混合物冷却至室温。然后用 30%酒石酸钠钾水溶液小心地猝灭该混合物，并用醋酸乙酯(2X)萃取。萃取物经硫酸钠干燥，并在减压下浓缩。将得到的残余物溶于 THF(1mL)，然后加入 1M LiOH 水溶液(1mL)。将混合物在室温搅拌 16 小时，用 AcOH/水稀释，并用 EtOAc(2X)萃取。用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤萃取物，硫酸钠干燥，并浓缩。对得到的残余物进行制备 TLC 纯化(2X0.5mm

平板，10% MeOH/DCM)，得到5-(2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰氨基)-N-苯基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3-甲酰胺(4.2mg，36%)。^{1}HNMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.31(s，1H)，10.97(s，1H)，9.76-9.87(m 2H)，8.89-8.96(m，1H)，8.42-8.55(m 2H)，7.73-7.80(m，2H)，7.51-7.59(m，1H)，7.20-7.38(m，3H)，7.03-7.11(m，1H)，3.06-3.14(m，2H)，1.71-1.82(m，2H)，0.94-1.04(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 512.1；(APCI-pos)M+1 = 514.0。

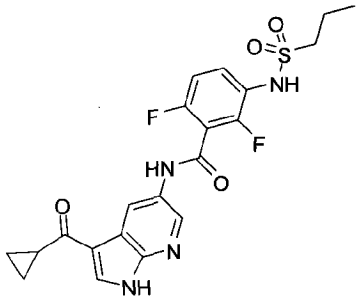
[0822] 按照上述程序，制备下面表1中的化合物。

[0823] 表1

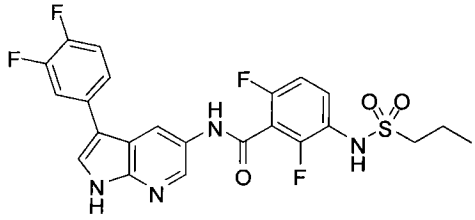
[0824]

实施例号	结构	名称	MS / NMR
29		5-(2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰氨基)-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76-8.80 (m, 1H), 8.56 - 8.61 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.03-1.09 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 450.2; (APCI-pos) M+1 = 452.1
30		5-(2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰氨基)-N,N-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53-8.60 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.08-3.14 (m 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.03-1.09 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 464.2; (APCI-pos) M+1 = 466.1

[0825]

31		N-(3-(环 丙 烷 羰 基)-1H- 吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 -5- 基)-2,6- 二 氟 -3-(丙 基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87-8.89 (m, 1H), 8.63-8.65 (m, 1H), 8.49 s, 1H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 2H), 2.65-2.74 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.11-1.16 (m, 2H), 1.04-1.09 (m, 3H), 0.97-1.04 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 463.1

[0826] 实施例 32

[0827] 

[0828] N-(3-(3，4- 二氟苯基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0829] 步 骤 A： 将 3- 碘 -1H- 吡 咯 并 [2，3-b] 吡 啶 (4.55g，18.7mmol) 和 K_2CO_3(7.73g，55.9mmol) 溶于乙腈 (200mL) 中。 加入苯磺酰氯 (4.76mL，37.3mmol)，将反应混合物加热至回流 10 小时。 冷却反应混合物，并在 EtOAc 和水之间分配。 用水 (2X)、盐水洗涤有机层，Na_2SO_4 干燥，并浓缩。通过柱色谱法 (4 ： 1-0 ： 1 己烷 /DCM) 纯化得到的残余物，得到 3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (5.31g，74.1％)。

[0830] 步骤 B：将四丁基硝酸铵 (6.31g，20.7mmol) 溶于 DCM(50mL)，并冷却至 0℃。 加入 TFAA(2.93mL，20.7mmol)，并搅拌 10 分钟。 通过注射器将该溶液转移至预冷却的 0℃的 3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (5.31g，13.8mmol) 在 DCM(50mL) 中的溶液中，并在 0℃搅拌过夜。 加入水 (100mL)，分离各层。 用 DCM(1X) 萃取水部分。 合并有机层，Na_2SO_4 干燥，并浓缩成固体。 将该固体在 9 ： 1 Et_2O/DCM 中超声处理 10 分钟，并过滤，得到 3- 碘 -5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (3.46g，58.3％)，为固体。

[0831] 步骤 C：将在 EtOAc(25mL) 中的 3- 碘 -5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (1.00g，2.33mmol) 和 $SnCl_2$ 二水合物 (2.63g，11.7mmol) 加热至 75℃ 4 小时。 将反应混合物冷却至室温，加入饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液 (25mL)。 通过硅藻土过滤得到的沉淀。 分离各层。 用水、盐水洗涤有机部分，Na_2SO_4 干燥，并浓缩，得到 3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (0.933g，100％)，为粉末，其不经进一步纯化，直接用于下一步。

[0832] 步骤 D：将 3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (0.506g，1.27mmol)、2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (0.389g，1.39mmol)、EDCI(0.267g，1.39mmol) 和 HOBt(0.188g，1.39mmol) 溶于 DMF(10mL)，并在室温搅拌过夜。用水 (3X)、盐水洗涤有机部分，Na_2SO_4 干燥，并浓缩。通过柱色谱法 (1 ：1 ：1 己烷 /Et_2O/DCM) 纯化得到的残余物，得到 2，6- 二氟 -N-(3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.738g，88.2％)。

[0833] 步骤 E：将 2，6- 二氟 -N-(3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.025g，0.038mmol)、3，4- 二氟苯基硼酸 (0.0090g，0.057mmol)、K_2CO_3(0.026g，0.19mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$(0.0022g，0.0019mmol) 放入 4 ：1 乙腈 (“ACN″)/ 水 (1.5mL)，并用氩脱气 10 分钟。在微波辐射下，将反应混合物加热至 160℃ 10 分钟。在水和 EtOAc 之间分配溶液。用水 (3X)、盐水洗涤有机部分，Na_2SO_4 干燥，并浓缩成油。将 DCM 加入该油，沉淀出固体，通过过滤将其收集，得到 N-(3-(3，4- 二氟苯基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (8.5mg，44％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.08(br s，1H)，10.97(s，1H)，9.80(br s，1H)，8.66(br s，1H)，8.52(br s，1H)，7.99(br s，1H)，7.69-7.75(m，1H)，7.51-7.59(m，3H)，7.25-7.30(m，1H)，3.11-3.15(m，2H)，1.74-1.80(m，2H)，0.98-1.02(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 505.2。

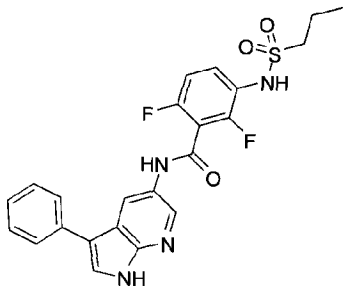
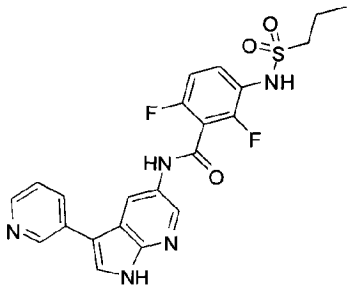
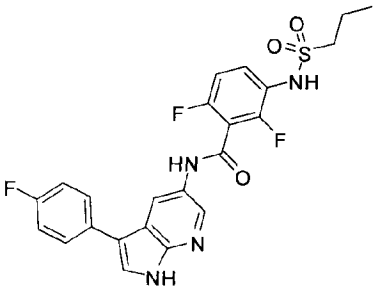
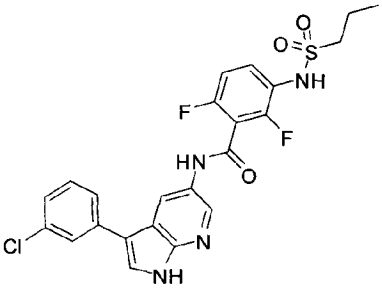
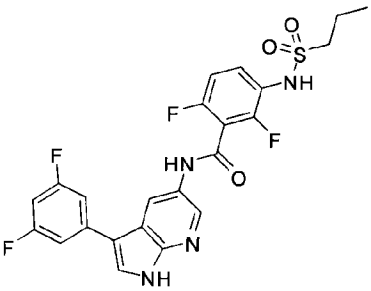
[0834] 按照上述程序，制备下面表 2 中的化合物。

[0835] 表 2

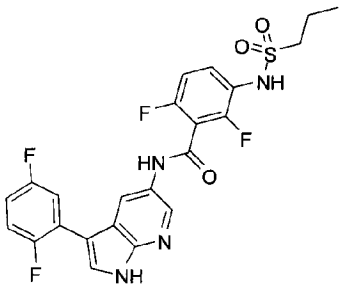
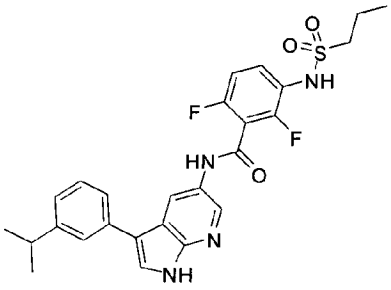
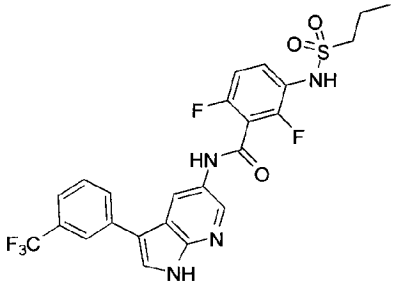
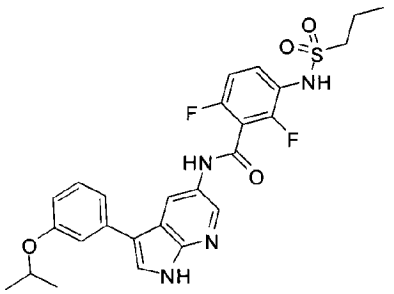
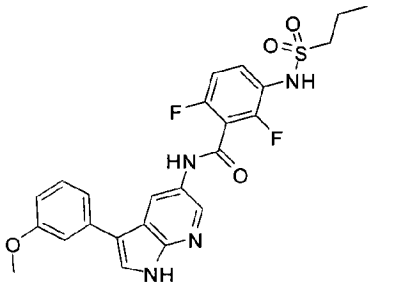
[0836]

实施例号	结构	名称	MS / NMR

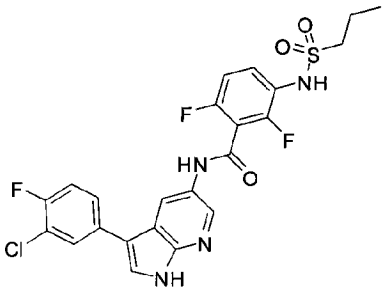
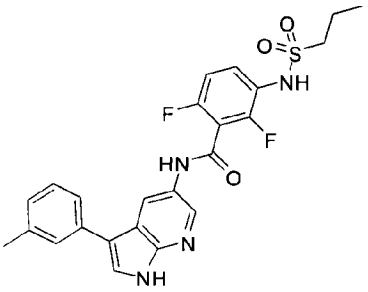
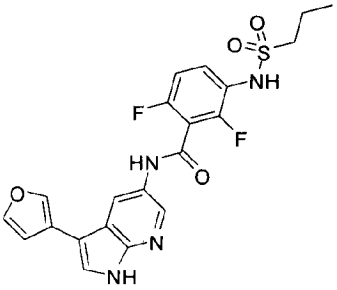
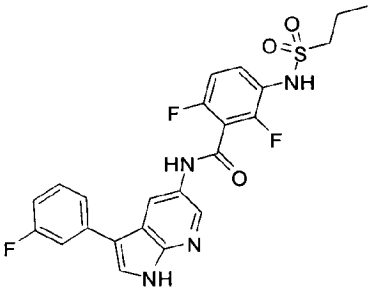
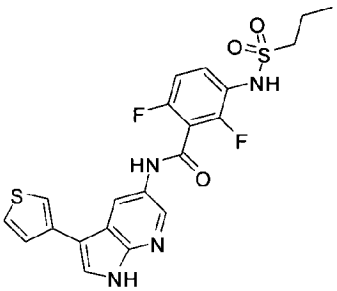
[0837]

33		2,6-二氟-N-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (br s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.68-7.69 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 471.1
34		2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(3-(吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 472.2
35		2,6-二氟-N-(3-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (br s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 3.03-3.06 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 0.96-1.00 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 489.1
36		N-(3-(3-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 503.2, 505.2
37		N-(3-(3,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (br s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 505.2

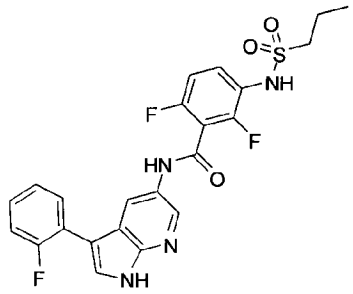
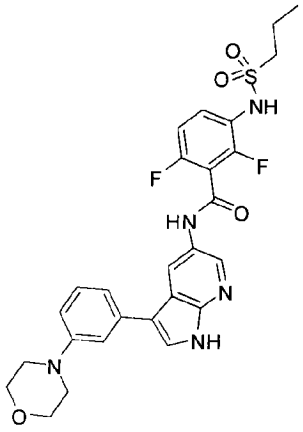
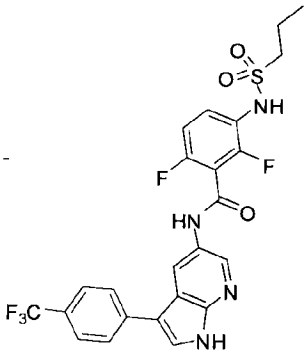
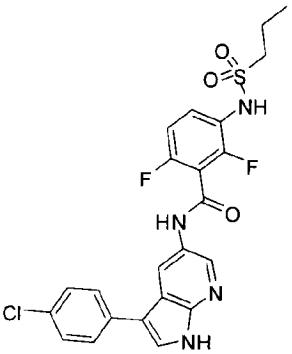
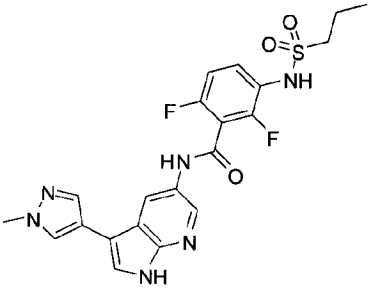
[0838]

38		N-(3-(2,5-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (br s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 0.98-1.01 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 505.2
39		2,6-二氟-N-(3-(3-异丙基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (br s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.27-1.29 (m, 6H), 0.98-1.01 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 511.3
40		2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(3-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.98-8.01 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 537.2
41		2,6-二氟-N-(3-(3-异丙氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (br s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 4.67-4.73 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.30-1.32 (m, 6H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 527.3
42		2,6-二氟-N-(3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (br s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 6.84-6.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 499.2

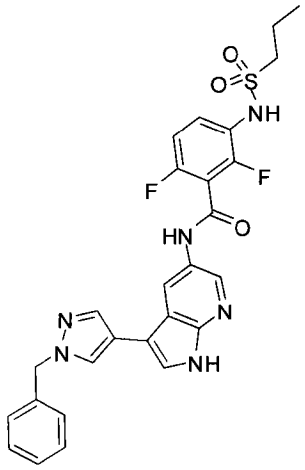
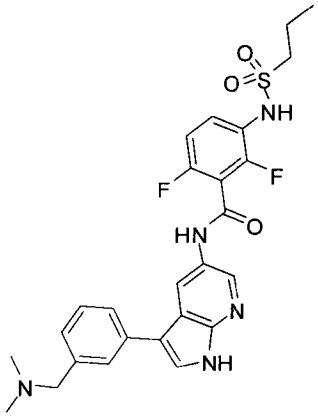
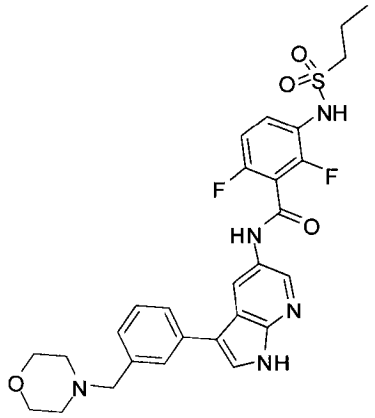
[0839]

43		N-(3-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 3.11-3.14 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 0.98-1.01 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 521.2
44		2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(3-m-甲苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (br s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.98-1.01 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 483.3
45		2,6-二氟-N-(3-(呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (br s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.09-3.13 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 0.96-1.00 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 459.3
46		2,6-二氟-N-(3-(3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (br s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H), 7.48-7.59 (m, 4H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.98-1.01 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 487.5
47		2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(3-(噻吩-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (br s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 3.11-3.14 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 475.4

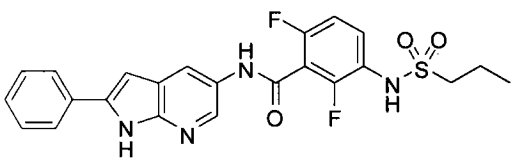
[0840]

48		2,6-二氟-N-(3-(2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.98-8.01 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 537.2
49		2,6-二氟-N-(3-(3-吗啉代苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (br s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 6.86-6.88 (m, 1H), 3.76-3.78 (m, 2H), 3.18-3.20 (m, 2H), 3.10-3.14 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 0.98-1.01 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 554.3
50		2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(3-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (br s, 1H), 11.65 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.36-8.37 (m, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 537.3
51		N-(3-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (br s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.49-7.69 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 504.0
52		2,6-二氟-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.72 (br s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 473.2

[0841]

53		N-(3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (br s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 549.2
54		N-(3-(3-((二甲氨基)甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (br s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.10-3.14 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.74-1.80 (m, 2H), 0.98-1.01 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 528.1
55		2,6-二氟-N-(3-(3-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (br s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 3.60 (br s, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.11-3.14 (m, 2H), 2.41 (br s, 4H), 1.74-1.80 (m, 2H), 0.98-1.01 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 570.1

[0842] 实施例 56

[0843] 

[0844] 2，6-二氟-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0845] 步骤A：将3-溴-5-硝基吡啶-2-胺(655mg，3.0mmol，1.0当量)在1：1TEA/DMF(40mL)中的溶液用氩脱气10分钟，依次加入乙炔苯(1.5当量)、CuI(0.04当量)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.04当量)。将混合物用氩脱气10分钟，然后在室温搅拌16小时。在减压下去除挥发物，加入CH_2Cl_2(25mL)。将混合物超声处理15分钟，冷却至0℃，并通

过真空过滤进行收集，得到 5- 硝基 -3-(苯基乙炔基) 吡啶 -2- 胺 (356mg，50％)。

[0846] 步骤 B：用 KOt-Bu(2.2 当量) 处理 5- 硝基 -3-(苯基乙炔基) 吡啶 -2- 胺 (356mg，1.0 当量) 在 NMP(6mL) 中的溶液，将溶液加热至 90℃ 48 小时。通过硅胶色谱法 (用 100％己烷至 40％ EtOAc/ 己烷梯度洗脱) 直接纯化反应混合物，得到 5- 硝基 -2- 苯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (161mg，45％)。

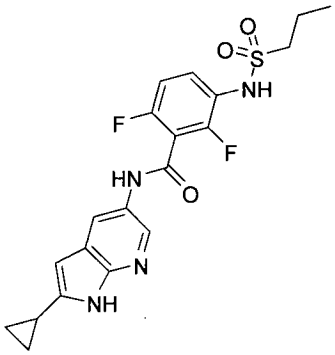
[0847] 步骤 C：按照实施例 32 步骤 C，用 5- 硝基 -2- 苯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶替换 3- 碘 -5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶，制备 2- 苯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (57％)。

[0848] 步骤 D：按照实施例 32 步骤 D，用 2- 苯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺替换 3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 2，6- 二氟 -N-(2- 苯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (23％)。^{1}H NMR(400MHz，MeOD-d_4) δ 8.36(s，2H)，7.87-7.85(m，2H)，7.68-7.62(m，1H)，7.49-7.45(m，2H)，7.38-7.35(m，1H)，7.16-7.11(m，1H)，6.87(s，1H)，3.14-3.10(m，2H)，1.91-1.83(m，2H)，1.06(t，J ＝ 7.4Hz，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 471.1。

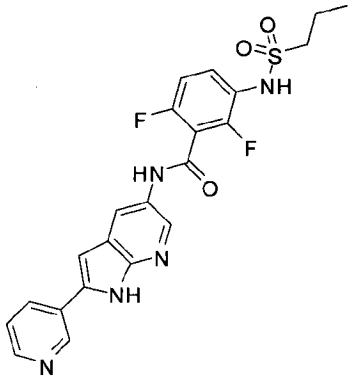
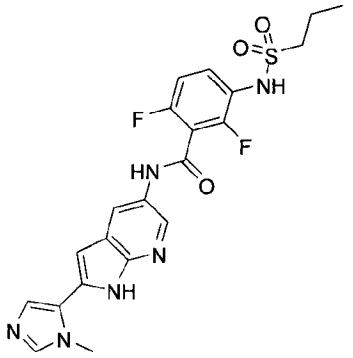
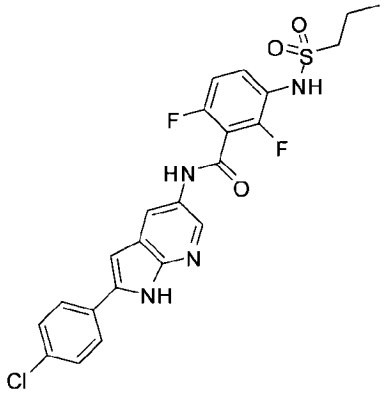
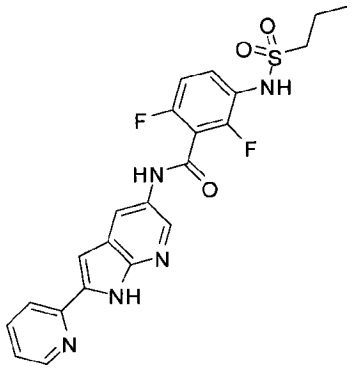
[0849] 按照上述程序，制备下面表 3 中的化合物。

[0850] 表 3

[0851]

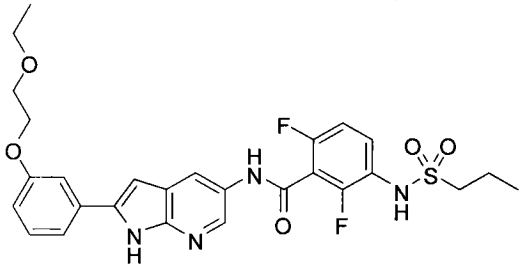
实施例号	结构	名称	MS / NMR
57		N-(2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.02-0.97 (m, 5H), 0.87-0.83 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) M+1=435.1

[0852]

58		2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.18-9.16 (m, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.43-8.39 (m, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=472.1
59		2,6-二氟-N-(2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.51-8.46 (m, 2H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.17-3.11 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1=473.2
60		N-(2-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.41-8.35 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.04-0.97 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1=503.2
61		2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(2-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.25 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.68-8.65 (m, 1H), 8.43-8.40 (m, 2H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.37-7.19 (m, 3H), 3.16-3.11 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=472.1

[0853] 实施例 62

[0854]



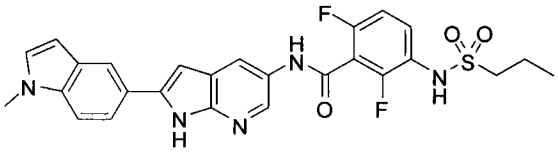
[0855] N-(2-(3-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0856] 步骤A：将3-乙炔苯酚(1.707g，12.45mmol，1.0当量)和1-溴-2-乙氧基乙烷(1.1当量)放入DMF(20mL)，加入Cs_2CO_3(2.2当量)。将混合物加热至90℃ 16小时，然后冷却至室温。用水(50mL)和EtOAc(30mL)稀释该混合物，并分离各层。用水(2X50mL)和盐水(3X50mL)洗涤有机层，并干燥($MgSO_4$)。通过色谱法(10％ EtOAc/己烷)纯化得到的残余物，得到1-(2-乙氧基乙氧基)-3-乙炔苯，为油(2.63g，96％)。

[0857] 步骤B：按照实施例56，用1-(2-乙氧基乙氧基)-3-乙炔苯替换乙炔苯，制备N-(2-(3-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。^1H NMR(400MHz，MeOD-d_4) δ 8.36(s，2H)，7.68-7.63(m，1H)，7.47-7.45(m，2H)，7.40-7.36(m，1H)，7.16-7.12(m，1H)，6.98-6.95(m，1H)，6.87(s，1H)，4.24-4.20(m，2H)，3.85-3.84(m，2H)，3.66-3.61(m，2H)，3.14-3.10(m，2H)，1.92-1.83(m，2H)，1.26-1.22(m，3H)，1.08-1.04(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 559.1。

[0858] 实施例63

[0859]



[0860] 2，6-二氟-N-(2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0861] 步骤A：按照实施例32步骤B，用2-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换3-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备2-碘-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(76％)。

[0862] 步骤B：按照实施例32步骤C，用2-碘-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换3-碘-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备2-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺(46％)。

[0863] 步骤C：按照实施例32步骤D，用2-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺替换3-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺，制备2，6-二氟-N-(2-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(87％)。

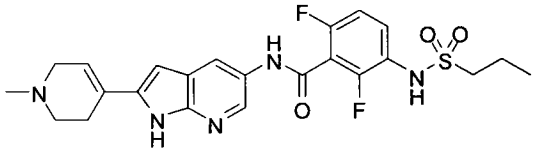
[0864] 步骤D：将2，6-二氟-N-(2-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(27mg，40mmol，1.0当量)、1-甲基-1H-吲哚-5-基硼酸(1.5当量)、K_2CO_3(20当量)和$Pd(PPh_3)_4$(0.05当量)的混合物放入4：1 MeCN/水(0.7mL)，并在微波辐射下加热至160℃ 15分钟。用1：1 EtOAc/水(6mL)稀释该混合物，通过GF/F纸进行过滤，分离各层。有机层经$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩，得到2，6-二氟-N-(2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(19mg，70％)。

[0865] 步骤E：将2N K_2CO_3(1mL)加入2，6-二氟-N-(2-(1-甲基-1H-吲

哚 -5- 基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (19mg，29mmol) 在 MeOH(3mL) 中的溶液中，将混合物加热至 60℃ 16 小时。 在减压下去除挥发物，在 EtOAc 和水之间分配得到的残余物。 分离各层，并干燥 ($MgSO_4$) 有机层，过滤，并浓缩。 将二氯甲烷加入残余物，通过真空过滤，收集得到的固体，得到 2，6- 二氟 -N-(2-(1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (10mg，66％)。 ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.04(s，1H)，10.84(s，1H)，9.80(s，1H)，8.33-8.28(m，2H)，8.15(s，1H)，7.77-7.73(m，1H)，7.57-7.52(m，2H)，7.39-7.38(m，1H)，7.29-7.25(m，1H)，6.86(s，1H)，6.50-6.49(m，1H)，3.83(s，3H)，3.15-3.11(m，2H)，1.83-1.73(m，2H)，1.03-0.98(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 = 522.2。

[0866] 实施例 64

[0867]



[0868] 2，6- 二氟 -N-(2-(1- 甲基 -1，2，3，6- 四氢吡啶 -4- 基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0869] 步骤 A ：按照实施例 63 步骤 D，用 4-(4，4，5，5- 四甲基 -1，3，2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)-5，6- 二氢吡啶 -1(2H)- 甲酸叔丁酯 (Eastwood， Paul R.，“A versatile synthesis of 4-aryl tetrahydropyridines via palladium mediated Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates.” Tetrahedron Lett.41(19)(2000) ：3705-3708 页) 替换 1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基硼酸，制备 4-(5-(2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰氨基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基)-5，6- 二氢吡啶 -1(2H)- 甲酸叔丁酯 (90％产率)。

[0870] 步骤 B ：用三氟醋酸 (3mL) 处理 4-(5-(2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰氨基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基)-5，6- 二氢吡啶 -1(2H)- 甲酸叔丁酯 (50mg，0.07mmol) 在 CH_2Cl_2(5mL) 中的溶液。 2 小时后，在减压下去除挥发物，在 EtOAc 和饱和的 $NaHCO_3$ 之间分配残余物。 干燥 ($MgSO_4$) 有机层，过滤，浓缩，并通过硅胶色谱法 (用 90 ： 10 ： 1CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 洗脱) 纯化，得到 2，6- 二氟 -N-(1-(苯基磺酰基)-2-(1，2，3，6- 四氢吡啶 -4- 基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (29mg，67％)，为固体。

[0871] 步骤 C ：用 37％甲醛水溶液 (100μL) 和一滴 AcOH 处理 2，6- 二氟 -N-(1-(苯基磺酰基)-2-(1，2，3，6- 四氢吡啶 -4- 基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (15mg，0.024mmol) 在 5 ： 1 CH_2Cl_2/MeOH(6mL) 中的溶液。 5 分钟后，用三乙酰氧基硼氢化钠 (26mg，5 当量) 处理该混合物，并将反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。 用 MeOH(1mL) 处理该混合物，在减压下浓缩，并通过硅胶色谱法 (用 10％ MeOH/CH_2Cl_2 洗脱) 纯化，得到 2，6- 二氟 -N-(2-(1- 甲基 -1，2，3，6- 四氢吡啶 -4- 基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。

[0872] 步骤 D ：按照实施例 63 步骤 E，用 2，6- 二氟 -N-(2-(1- 甲基 -1，2，3，

6- 四氢吡啶 -4- 基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -N-(2-(1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，以 54％产率制备 2，6- 二氟 -N-(2-(1- 甲基 -1，2，3，6- 四氢吡啶 -4- 基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz，MeOD-d_4) δ 8.35-8.28(m，2H)，7.69-7.60(m，1H)，7.17-7.09(m，1H)，6.49(s，1H)，6.39(s，1H).3.24(s，2H)，3.14-3.08(m，2H)，2.81-2.75(m，2H)，2.72-2.67(m，2H)，2.45(s，3H)，1.91-1.83(m，2H)，1.09-1.03(m，3H)；m/z(APCIZ-pos)M+1 ＝ 489.9。

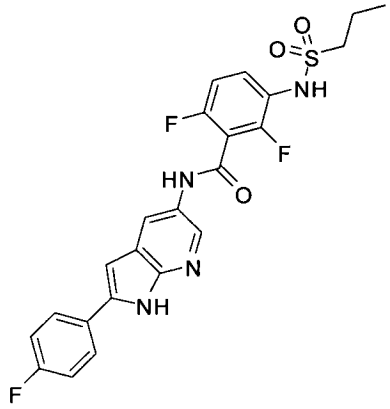
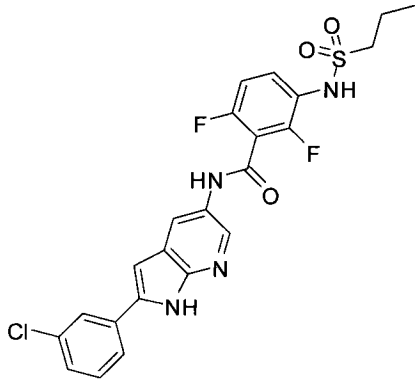
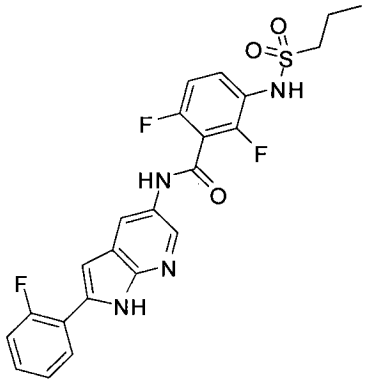
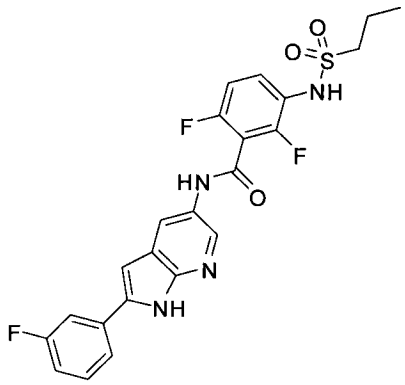
[0873] 按照上述程序，制备下面表 4 中的化合物。

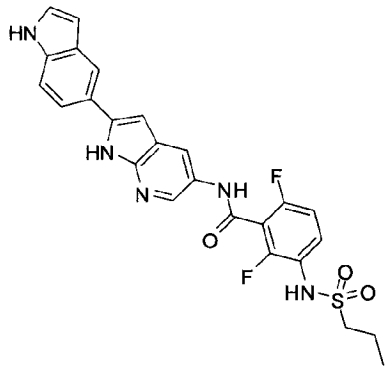
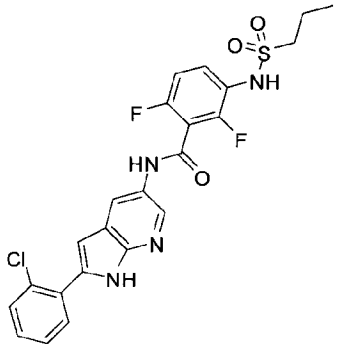
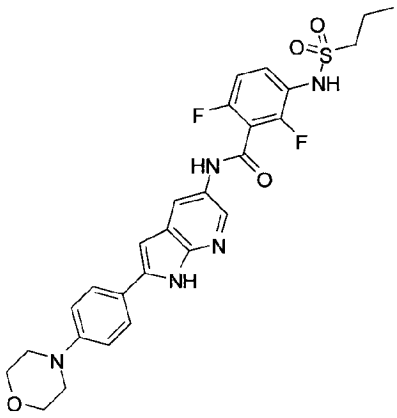
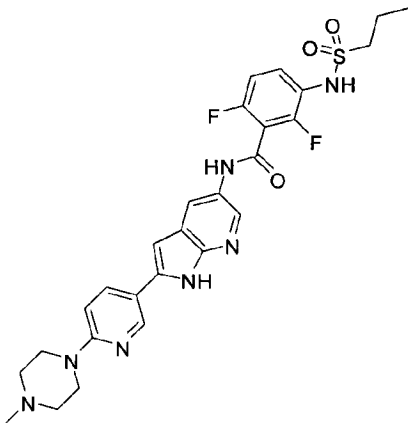
[0874] 表 4

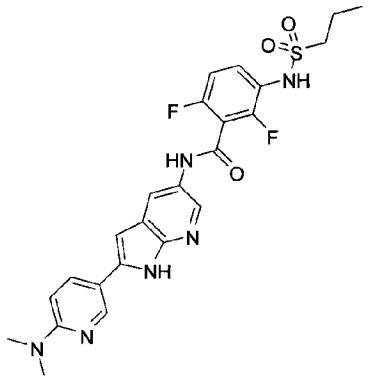
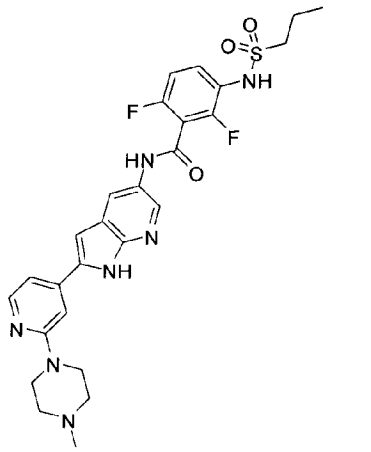
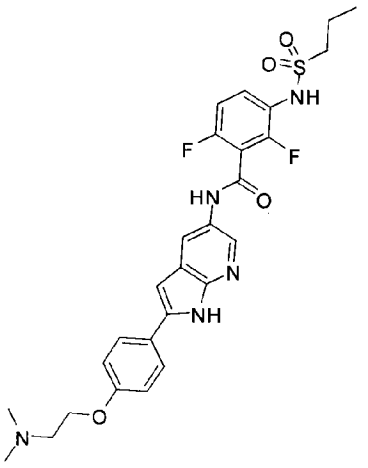
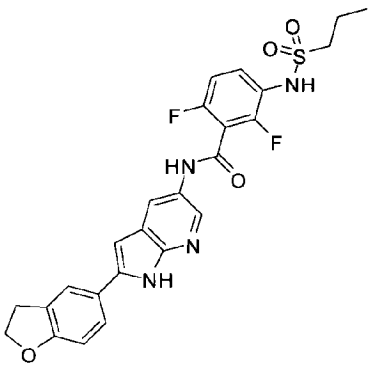
[0875]

实施例号	结构	名称	MS / NMR

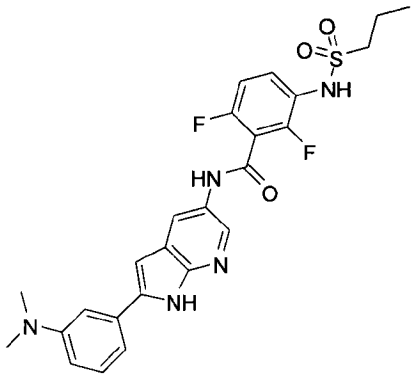
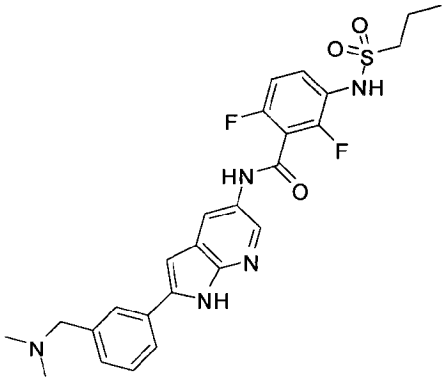
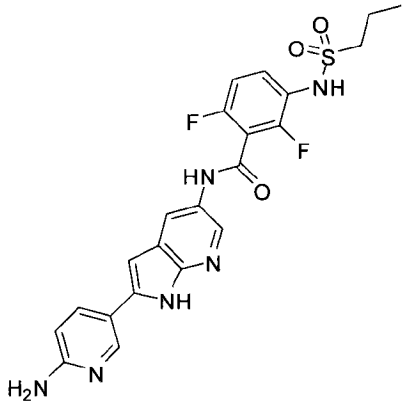
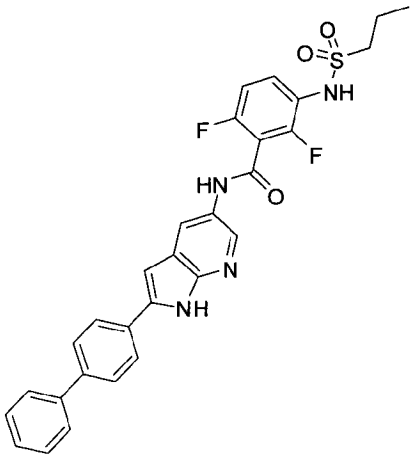
[0876]

65		2,6-二氟-N-(2-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 3.15-3.11 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1=487.2
66		N-(2-(3-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 2H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=505.0
67		2,6-二氟-N-(2-(2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.45-8.37 (m, 2H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.46-7.24 (m, 4H), 6.97-6.94 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1=487.2
68		2,6-二氟-N-(2-(3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.41-8.37 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=489.1

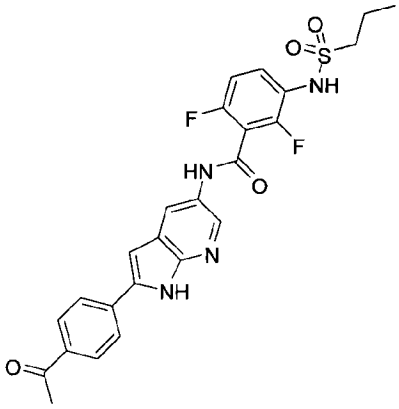
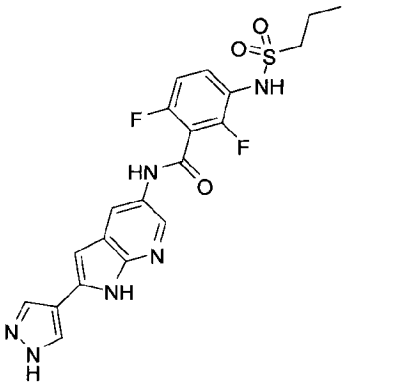
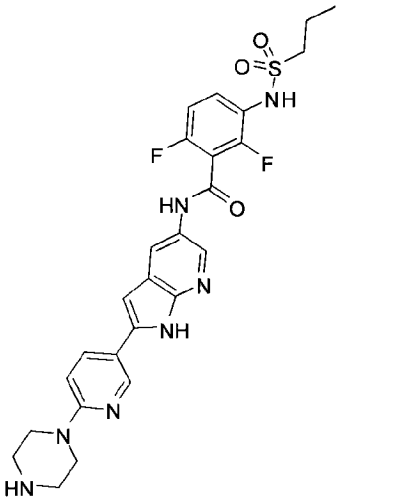
69		N-(2-(1H-吲哚-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 10.83 (s, 1 H), 9.80 (br s, 1H), 8.33-8.28 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1=508.2
70		N-(2-(2-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.44-8.39 (m, 2H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.58-7.41 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=505.1
[0877] 71		2,6-二氟-N-(2-(4-吗啉代苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.31-8.31 (m, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 4H), 3.17-3.22 (m, 4H), 3.10-3.16 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 2H), 0.97-1.03 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 556.1
72		2,6-二氟-N-(2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75-8.79 (m, 1H), 8.43-46 (m, 2H), 8.05-8.09 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.61-3.65 (m, 4H), 3.05-3.10 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.00-1.05 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 570.1

	73		N-(2-(6-(二甲氨基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74-8.75 (m, 1H), 8.43-46 (m, 2H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 6.73-6.77 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.76-1.84 (m, 2H), 0.97-1.03 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 515.1
	74		2,6-二氟-N-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22-8.25 (m, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.09-3.26 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 2H), 0.83-0.89 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 570.1
[0878]	75		N-(2-(4-(2-(二甲氨基)乙氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 8.35-8.28 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.83-6.82 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.02-0.97 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=558.1
	76		N-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 4.62-4.56 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.02-0.97 (m, 3H); *m/z*

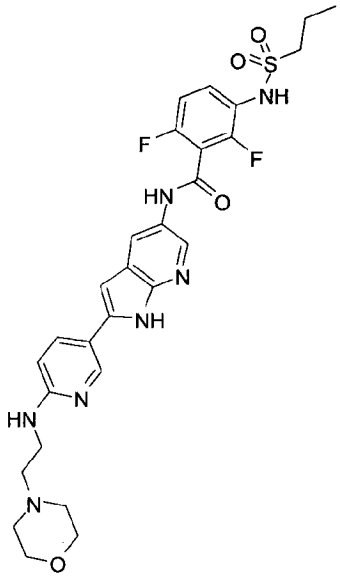
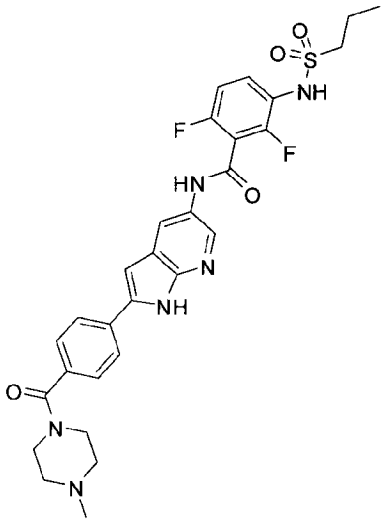
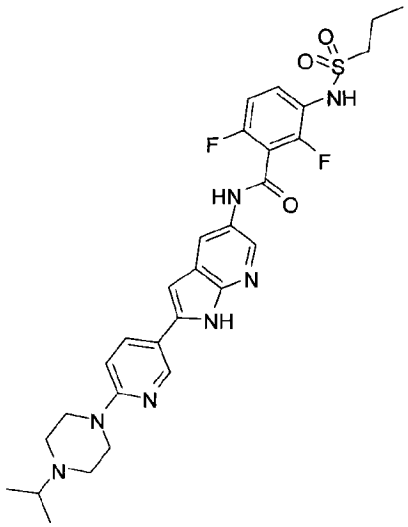
[0879]

			(APCI-pos) M+1=513.1
77		N-(2-(3-(二甲氨基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.13 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 4H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=514.1
78		N-(2-(3-((二甲氨基)甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.37-8.34 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.96-6.94 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=528.1
79		N-(2-(6-氨基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31-8.23 (m, 2H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 6.23 (br s, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=487.1
80		N-(2-(联苯-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21-12.25 (br s, 1H), 10.85-10.88 (br s, 1H), 8.36-8.41 (m, 2H), 8.02-8.07 (m, 2H), 7.74-7.82 (m, 4H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 0.95-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 547.1

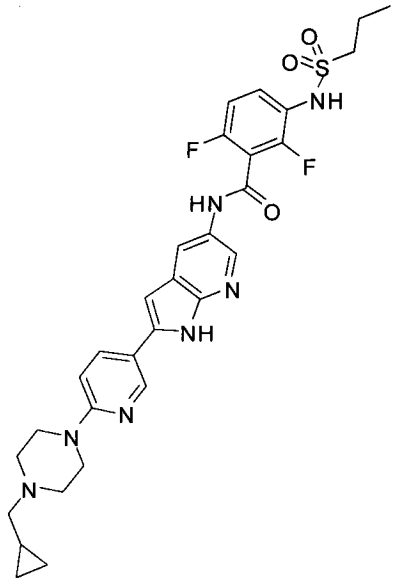
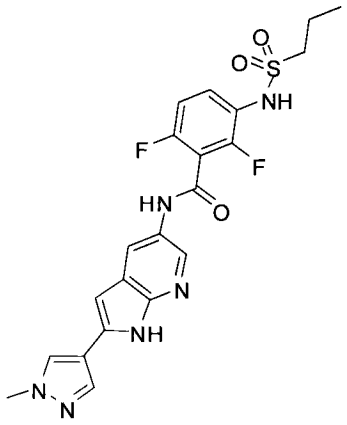
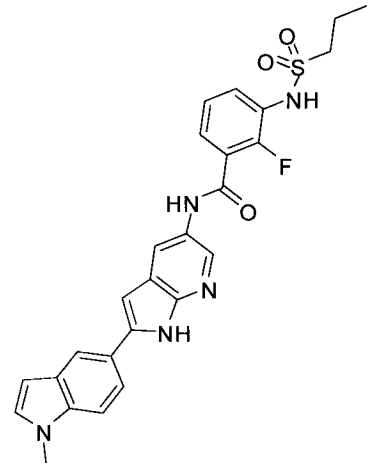
[0880]

81		N-(2-(4-乙酰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32-12.37 (br s, 1H), 10.87-10.91 (br s, 1H), 8.40-8.45 (m, 2H), 8.0-8.12 (m, 4H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.14-7.25 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 0.95-1.02 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 513.1
82		N-(2-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.25-8.31 (m, 2H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.10-3.15 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.02-1.09 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 461.1
83		2,6-二氟-N-(2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.96 (m, 1H), 8.73-8.74 (m, 1H), 8.69-8.71 (m, 1H), 8.54-8.58 (m, 1H), 7.61-7.71 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 4H), 3.48-3.53 (m, 4H), 3.11-3.15 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.04-1.09 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 556.1

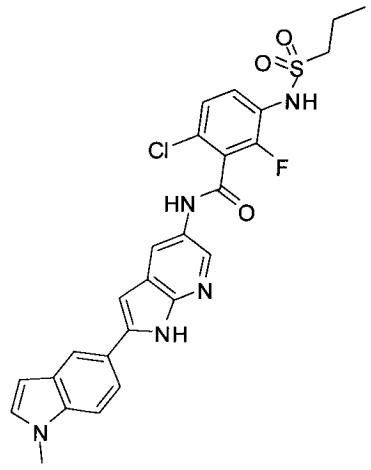
[0881]

84		2,6-二氟-N-(2-(6-(2-吗啉代乙氨基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46-8.48 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.63-6.67 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 4H), 3.48-3.52 (m, 2H), 2.98-3.04 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.50-2.57 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.00-1.06 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 600.1
85		2,6-二氟-N-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.41 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 7.51-7.64 (m, 4H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.97-7.04 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.63-6.67 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 4H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.38-2.60 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.01-1.06 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 597.1
86		2,6-二氟-N-(2-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02-12.06 (br s, 1H), 10.84-10.86 (br s, 1H), 9.65-9.80 (br s, 1H), 8.69-8.72 (m, 1H), 8.32-8.35 (m, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 3H), 3.10-3.17 (m, 2H), 2.68-2.82 (m, 2H), 2.53-2.68 (m, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.22-1.25 (m, 1H), 0.96-1.06 (m, 9H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 598.1

[0882]

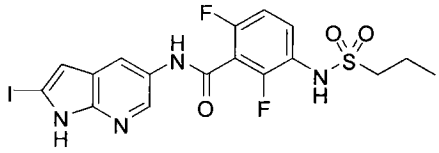
87		N-(2-(6-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62-8.64 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 6.75 (s, 1H); 3.67-3.74 (m, 4H), 3.09-3.15 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 4H), 2.41-2.46 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.04-1.09 (m, 1H), 0.83-0.93 (m, 3H), 0.58-0.64 (m, 2H), 0.20-0.24 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 610.1
88		2,6-二氟-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21-8.31 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.09-3.15 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H), 1.04-1.09 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 475.1
89		2-氟-N-(2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 8.30 -8.28 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=506.1

[0883]

90		6-氯-2-氟-N-(2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.98 (br s, 1H), 8.33-8.27 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.02-0.97 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=540.1

[0884] 实施例 91

[0885]

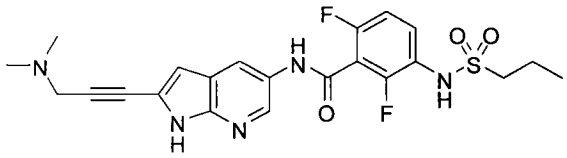


[0886] 2，6- 二氟 -N-(2- 碘 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0887] 按照实施例 63 步骤 E，从 2，6- 二氟 -N-(2- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，以定量产率制备 2，6- 二氟 -N-(2- 碘 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。 ^{1}H NMR(400MHz， DMSO-d_6) δ 12.24(s，1H)，10.87(s，1H)，9.78(br s，1H)，8.32-8.28(m，2H)，7.55-7.48(m，1H)，7.24-7.18(m，1H)，6.74(s，1H)，3.11-3.04(m，2H)，1.80-1.70(m，2H)，1.01-0.96(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 521.0。

[0888] 实施例 92

[0889]



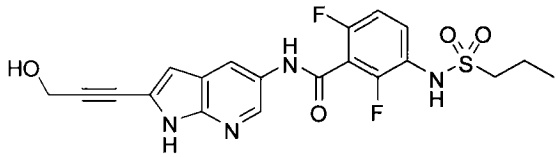
[0890] N-(2-(3-(二甲氨基) 丙 -1- 炔基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0891] 步骤 A：将 2，6- 二氟 -N-(2- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (91mg，0.14mmol，1.0 当量)、N，N- 二甲基丙 -2- 炔 -1- 胺 (2.7 当量)、CuI(0.2 当量) 和 $PdCl_2(PPh_3)_2$(0.2 当量) 在 1 ：1TEA/THF(8mL) 中的溶液在氩下脱气 10 分钟。 将混合物加热至 60℃ 16 小时，在减压下去除挥发物。 用 EtOAc 和水稀释得到的残余物，并通过 GF/F 纸过滤。 分离各层。 干燥 ($MgSO_4$) 有机层，并通过硅胶色谱法 (用 100％ EtOAc 洗脱) 纯化，得到 N-(2-(3-(二甲氨基) 丙 -1- 炔基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，为油 (54mg，64％)。

[0892] 步骤 B：根据实施例 63 步骤 E，用 N-(2-(3-(二甲氨基)丙-1-炔基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺替换 2，6-二氟-N-(2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺，制备 N-(2-(3-(二甲氨基)丙-1-炔基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}HNMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 12.14(s，1H)，10.91(s，1H)，9.79(br s，1H)，8.40-8.35(m，2H)，7.58-7.50(m，1H)，7.29-7.22(m，1H)，6.73-6.71(m，1H)，3.53(s，2H)，3.14-3.09(m，2H)，2.27(s，6H)，1.80-1.73(m，2H)，1.02-0.97(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 475.9。

[0893] 实施例 93

[0894]



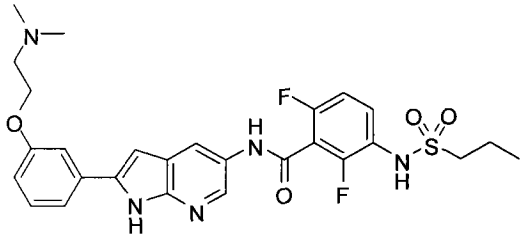
[0895] 2，6-二氟-N-(2-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0896] 步骤 A：根据实施例 92 步骤 A 的一般程序，用丙-2-炔-1-醇替换 N，N-二甲基丙-2-炔-1-胺，制备 2，6-二氟-N-(2-(3-羟基丙-1-炔基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。

[0897] 步骤 B：根据实施例 92 步骤 B 的一般程序，用 2，6-二氟-N-(2-(3-羟基丙-1-炔基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺替换 N-(2-(3-(二甲氨基)丙-1-炔基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺，制备 2，6-二氟-N-(2-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}HNMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.41-8.35(m，2H)，7.68-7.61(m，1H)，7.15-7.10(m，1H)，6.69(s，1H)，4.46(s，2H)，3.13-3.09(m，2H)，1.90-1.82(m，2H)，1.08-1.03(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 447.2。

[0898] 实施例 94

[0899]



[0900] N-(2-(3-(2-(二甲氨基)乙氧基)苯基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0901] 步骤 A：将二氮烯-1，2-二甲酸二异丙酯(1.1 当量)逐滴加入 0℃的 3-溴苯酚(1.155g，6.68mmol，1.0 当量)、2-(二甲氨基)乙醇(1.1 当量)和三苯基膦(1.1 当量)在 THF(20mL)中的溶液中。使混合物在 16 小时内温热至室温，然后在减压下去除挥发

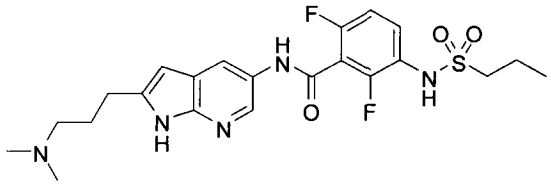
物。 在 EtOAc(20mL) 和 1N HCl(20mL) 之间分配得到的残余物，收集水层，并用 EtOAc 洗涤。 用饱和的 $NaHCO_3$(50mL) 中和水层，用 EtOAc 萃取，并干燥 ($MgSO_4$)。 通过硅胶色谱法 (用 4% MeOH/DCM 洗脱) 纯化，得到 2-(3- 溴苯氧基)-N， N- 二甲基乙胺 (1.032g，63%)，为油。

[0902] 步骤 B：将 2-(3- 溴苯氧基)-N， N- 二甲基乙胺 (500mg，2.05mmol，1.0 当量)、4，4，4′，4′，5，5，5′，5′ - 八甲基 -2，2′ - 二 (1，3，2- 二氧杂环戊硼烷)(1.2 当量)、KOAc(3.0 当量) 和 $PdCl_2$(dppf) · DCM(0.03 当量) 的混合物在二噁烷 (6mL) 中制成浆，并用氩脱气 10 分钟。 将混合物加热至 90℃ 16 小时，冷却至室温，并通过 GF/F 纸过滤。 用 5% NaCl 水溶液 (2X50mL) 洗涤滤液，干燥 ($MgSO_4$)，并通过硅胶色谱法 (用 8% MeOH/DCM 洗脱) 纯化，得到 N， N- 二甲基 -2-(3-(4，4，5，5- 四甲基 -1，3，2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 苯氧基) 乙胺 (111mg，19%)，为油。 ^1H NMR(400MHz， $CDCl_3$) δ 7.41-7.28(m，3H)，7.05-7.01(m，1H)，4.14-4.10(m，2H)，2.78-2.74(m，2H)，2.37(s，6H)，1.34(s，12H)。

[0903] 步骤 C：按照实施例 63(步骤 D 和 E)，用 N，N- 二甲基 -2-(3-(4，4，5，5- 四甲基 -1，3，2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 苯氧基) 乙胺替换 1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基硼酸，从 2，6- 二氟 -N-(2- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺制备 N-(2-(3-(2-(二甲氨基) 乙氧基) 苯基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。 ^1H NMR(400MHz， d_6-DMSO) δ 12.14(s，1H)，10.88(s，1H)，9.78(br s，1H)，8.39-8.33(m，2H)，7.58-7.50(m，3H)，7.39-7.34(m，1H)，7.29-7.22(m，1H)，7.00-6.98(m，1H)，6.95-6.91(m，1H)，4.17-4.13(m，2H)，3.14-3.09(m，2H)，2.71-2.66(m，2H)，2.26(s，6H)，1.82-1.73(m，2H)，1.02-0.98(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 558.1。

[0904] 实施例 95

[0905]



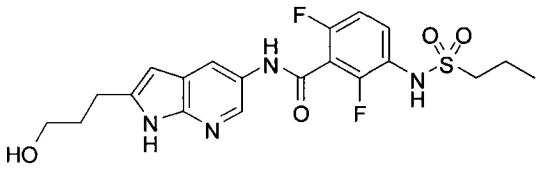
[0906] N-(2-(3-(二甲氨基) 丙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0907] 用 10% Pd/C 处理 N-(2-(3-(二甲氨基) 丙 -1- 炔基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (30mg，63mmol) 在 MeOH(10mL) 中的溶液，并在氢气球气氛下搅拌 4 小时。 通过 GF/F 纸过滤混合物，用 MeOH 冲洗。 通过硅胶色谱法 (用含有 1% NH_4OH 的 10% MeOH/DCM 洗脱) 纯化滤液，得到 N-(2-(3-(二甲氨基) 丙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (13mg，27mmol，43%)，为固体。 ^{1}HNMR(400MHz， d_6-DMSO) δ 11.50(s，1H)，10.77(s，1H)，9.80(br s，1H)，8.27-8.18(m，2H)，7.56-7.49(m，1H)，7.26-7.20(m，1H)，6.19-6.17(m，1H)，3.12-3.08(m，2H)，2.76-2.71(m，2H)，2.32-2.27(m，2H)，2.17(s，6H)，1.87-1.72(m，2H)，1.01-0.97(m，3H)；m/

z(APCI-pos)M+1 = 480.1。

[0908] 实施例 96

[0909]

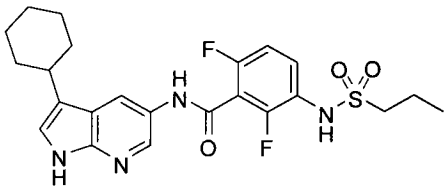


[0910] 2，6- 二氟 -N-(2-(3- 羟基丙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0911] 根据实施例 95 的 - 般程序，用 2，6- 二氟 -N-(2-(3- 羟基丙 -1- 炔基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺替换 N-(2-(3-(二甲氨基) 丙 -1- 炔基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，制备 2，6- 二氟 -N-(2-(3- 羟基丙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。 ^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.28-8.21(m，2H)，7.67-7.61(m，1H)，7.15-7.09(m，1H)，6.24(s，1H)，3.66-3.62(m，2H)，3.13-3.09(m，2H)，2.90-2.85(m，2H)，2.01-1.84(m，2H)，1.08-1.03(m，3H) ；m/z(APCI-pos)M+1 = 453.1。

[0912] 实施例 97

[0913]



[0914] N-(3- 环己基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0915] 步骤 A ：根据实施例 32 步骤 E 的一般程序，用环己烯基硼酸替换 3，4- 二氟苯基硼酸，制备 N-(3- 环己烯基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。 将产物直接用于步骤 B。

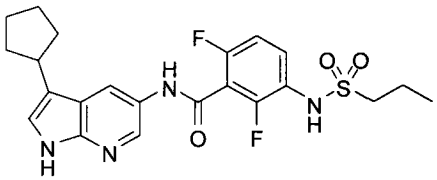
[0916] 步骤 B ：用 60 ℃的甲醇 /2M 碳酸钾水溶液 (1mg/1mL) 处理 N-(3- 环己烯基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 1 小时，得到 N-(3- 环己烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (100％)。 m/z(APCI-neg)M-1 = 473.2，(APCI-pos)M+1 = 475.1。

[0917] 步骤 C ：将 N-(3- 环己烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (40mg，0.084mmol) 溶于甲醇 (1mL)，然后加入 10％ Pd/C(40mg，1 当量)。 对该混合物应用 45psi 的氢 16 小时，并通过 GF/F 滤纸过滤。然后浓缩滤液。 通过制备 TLC(2X0.5mm 平板，10％ MeOH/DCM 作为洗脱剂) 纯化得到的固体，得到 N-(3- 环己基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (10mg，25％)。 ^{1}H NMR(400MHz， DMSO-d_6) δ 11.34(s，1H)，10.82(s，1H)，9.79(br s，1H)，8.32-8.39(m，2H)，7.50-7.56(m，1H)，7.19-7.28(m，

2H)，3.07-3.15(m，2H)，2.68-2.78(m，1H)，1.96-2.02(m，2H)，1.70-1.84(m，5H)，1.38-1.49(m，4H)，1.21-1.31(m，1H)，0.95-1.03(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 475.3，(APCI-pos)M+1 = 477.2。

[0918] 实施例 98

[0919]

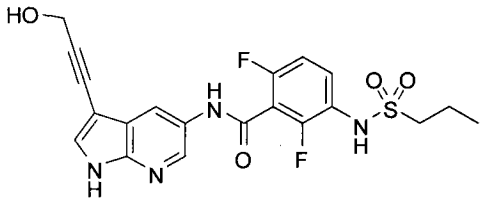


[0920] N-(3- 环戊基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0921] 根据实施例 97 步骤 B 的一般程序，用 N-(3- 环戊烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺替换 N-(3- 环己烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，制备 N-(3- 环戊基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (12％)。^{1}HNMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.42-8.45(m，1H)，8.33-8.35(m，1H)，7.60-7.67(m，1H)，7.20(s，1H)，7.08-7.15(m，1H)，3.23-3.33(m，1H)，3.06-3.15(m，2H)，2.12-2.23(m，2H)，1.67-1.91(m，8H)，1.02-1.09(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 461.3，(APCI-pos)M+1 = 463.2。

[0922] 实施例 99

[0923]



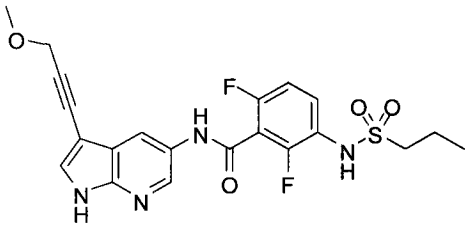
[0924] 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 羟基丙 -1- 炔基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0925] 步骤 A：根据实施例 92 步骤 A 的一般程序，用丙 -2- 炔 -1- 醇替换 N，N- 二甲基丙 -2- 炔 -1- 胺，制备 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 羟基丙 -1- 炔基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。

[0926] 步骤 B：根据实施例 15 步骤 B 的一般程序，用 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 羟基丙 -1- 炔基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -N-(1-(苯基磺酰基)-3- 乙烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，制备 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 羟基丙 -1- 炔基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (54％)。^{1}H NMR(400MHz，$DMSO-d_6$) δ 12.07(br s，1H)，11.00(s，1H)，9.80(br s，1H)，8.47(s，1H)，8.38(s，1H)，7.82(br s，1H)，7.53-7.59(m，1H)，7.25-7.30(m，1H)，5.31-5.28(m，1H)，4.36-4.35(m，2H)，3.11-3.15(m，2H)，1.75-1.80(m，2H)，0.98-1.02(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 447.5。

[0927] 实施例 100

[0928]



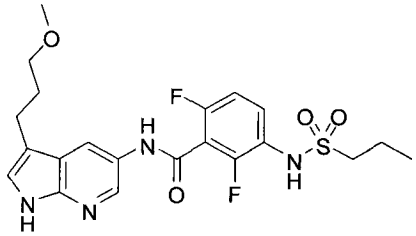
[0929] 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 甲氧基丙 -1- 炔基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0930] 步骤 A：根据实施例 92 步骤 A 的一般程序，用 3- 甲氧基丙 -1- 炔替换 N，N- 二甲基丙 -2- 炔 -1- 胺，制备 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 甲氧基丙 -1- 炔基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。

[0931] 步骤 B：根据实施例 15 步骤 B 的一般程序，用 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 甲氧基丙 -1- 炔基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -N-(1-(苯基磺酰基)-3- 乙烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，制备 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 羟基丙 -1- 炔基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (55％)。 ^{1}H NMR(400MHz， DMSO-d_6) δ 12.13(br s，1H)，11.01(s，1H)，9.80(br s，1H)，8.45(s，1H)，8.43(s，1H)，7.88(br s，1H)，7.53-7.59(m，1H)，7.25-7.30(m，1H)，4.38(s，1H)，4.36-3.36(s，1H)，3.11-3.15(m，2H)，1.75-1.80(m，2H)，0.98-1.02(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 461.2。

[0932] 实施例 101

[0933]

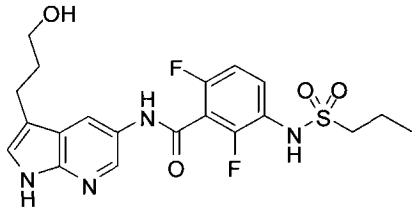


[0934] 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 甲氧基丙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0935] 根据实施例 95 的一般程序，用 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 甲氧基丙 -1- 炔基)-1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺替换 N-(2-(3-(二甲氨基) 丙 -1- 炔基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，制备 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 甲氧基丙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (90％)。 ^{1}H NMR(400MHz， DMSO-d_6) δ 11.33(br s，1H)，10.83(s，1H)，9.79(br s，1H)，8.47-8.38(m，2H)，7.51-7.57(m，1H)，7.24-7.28(m，2H)，4.45-4.48(m，1H)，3.44-3.49(m，2H)，3.11-3.15(m，2H)，2.68-2.72(m，2H)，1.75-1.81(m，4H)，0.98-1.02(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 451.2。

[0936] 实施例 102

[0937]

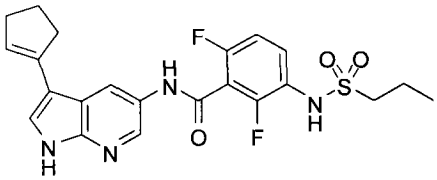


[0938] 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 羟基丙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0939] 根据实施例 95 的一般程序，用 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 羟基丙 -1- 炔基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺替换 N-(2-(3-(二甲氨基) 丙 -1- 炔基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，制备 2，6- 二氟 -N-(3-(3- 羟基丙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (77％)。 ^{1}H NMR(400MHz， DMSO-d_6) δ 11.33(br s，1H)，10.83(s，1H)，9.79(br s，1H)，8.47-8.38(m，2H)，7.51-7.57(m，1H)，7.24-7.28(m，2H)，4.45-4.48(m，1H)，3.44-3.49(m，2H)，3.11-3.15(m，2H)，2.68-2.72(m，2H)，1.75-1.81(m，4H)，0.98-1.02(m，3H) ；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 451.2。

[0940] 实施例 103

[0941]



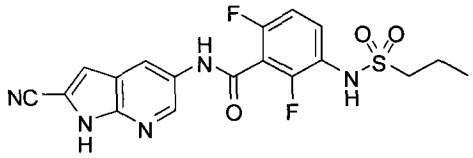
[0942] N-(3- 环戊烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0943] 步骤 A ：根据实施例 32 步骤 E 的一般程序，用环戊烯基硼酸替换 3，4- 二氟苯基硼酸，制备 N-(3- 环戊烯基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。 将产物直接用于步骤 B。

[0944] 步骤 B ：根据实施例 97 步骤 B 的一般程序，用 N-(3- 环戊烯基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺替换 N-(3- 环己烯基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，制备 N-(3- 环戊烯基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (25％)。 ^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.67-8.69(m，1H)，8.41-8.42(m，1H)，7.61-7.69(m，1H)，7.38(s，1H)，7.10-7.17(m，1H)，6.13-6.16(m，1H)，3.08-3.15(m，2H)，2.73-2.81(m，2H)，2.55-2.63(m，2H)，1.97-2.05(m，2H)，1.82-1.92(m，2H)，1.02-1.08(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 ＝ 459.2，(APCI-pos)M+1 ＝ 461.1。

[0945] 实施例 104

[0946]

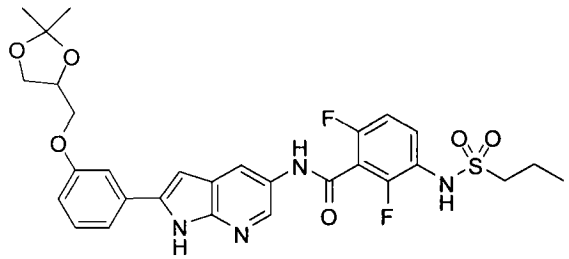


[0947] N-(2-氰基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0948] 按照实施例17，用2，6-二氟-N-(2-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺替换2，6-二氟-N-(3-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺，制备N-(2-氰基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)δ12.98(br s，1H)，11.08(s，1H)，9.80(br s，1H)，8.60(s，2H)，7.59-7.52(m，1H)，7.43(s，1H)，7.30-7.24(m，1H)，3.15-3.09(m，2H)，1.80-1.73(m，2H)，1.02-0.97(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1＝418.1。

[0949] 实施例105

[0950]



[0951] N-(2-(3-((2，2-二甲基-1，3-二氧戊环-4-基)甲氧基)苯基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0952] 步骤A：按照实施例94步骤A，用(2，2-二甲基-1，3-二氧戊环-4-基)甲醇替换2-(二甲氨基)乙醇，制备4-((3-溴苯氧基)甲基)-2，2-二甲基-1，3-二氧戊环(81％产率)。

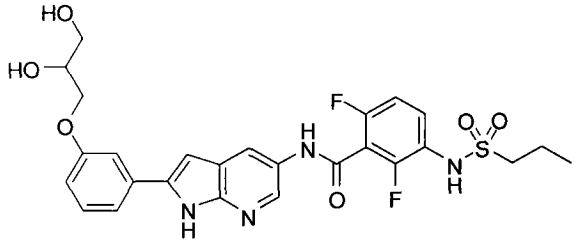
[0953] 步骤B：按照实施例94步骤B，用4-((3-溴苯氧基)甲基)-2，2-二甲基-1，3-二氧戊环替换2-(3-溴苯氧基)-N，N-二甲基乙胺，制备2-(3-((2，2-二甲基-1，3-二氧戊环-4-基)甲氧基)苯基)-4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂环戊硼烷(77％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.43-7.39(m，1H)，7.34-7.27(m，2H)，7.05-7.01(m，1H)，4.51-4.44(m，1H)，4.19-4.08(m，2H)，3.99-3.95(m，1H)，3.92-3.88(m，1H)，1.47(s，3H)，1.41(s，3H)，1.34(s，12H)。

[0954] 步骤C：按照实施例63(步骤D和E)，用2-(3-((2，2-二甲基-1，3-二氧戊环-4-基)甲氧基)苯基)-4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂环戊硼烷替换1-甲基-1H-吲哚-5-基硼酸，从2，6-二氟-N-(2-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺制备N-(2-(3-((2，2-二甲基-1，3-二氧戊环-4-基)甲氧基)苯基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)δ12.15(s，1H)，10.89(s，1H)，9.78(s，1H)，8.39-8.34(m，2H)，7.58-7.52(m，3H)，7.40-7.35(m，1H)，7.30-7.24(m，1H)，7.01-6.99(m，1H)，6.96-6.92(m，1H)，4.49-4.43(m，1H)，4.16-4.09(m，3H)，

3.82-3.77(m，1H)，3.15-3.11(m，2H)，1.81-1.75(m，2H)，1.39(s，3H)，1.33(s，3H)，1.02-0.98(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 601.1。

[0955] 实施例 106

[0956]

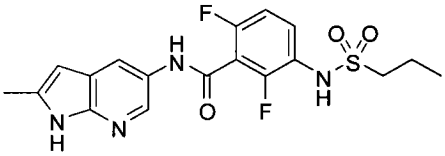


[0957] N-(2-(3-(2，3- 二羟基丙氧基）苯基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基）苯甲酰胺

[0958] 用 1N HCl(1mL) 处理 N-(2-(3-((2，2- 二甲基 -1，3- 二氧戊环 -4- 基）甲氧基）苯基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基）苯甲酰胺 (22mg，36mmol) 在 2 ：1 THF/MeOH(3mL) 中的溶液，并在室温搅拌混合物 16 小时。通过旋转蒸发去除挥发物，在 EtOAc 和 $NaHCO_3$ 水溶液之间分配得到的残余物。分离各层，并干燥 ($MgSO_4$) 有机层，过滤，并浓缩成固体。与 DCM 一起研磨固体，并真空过滤收集，得到 N-(2-(3-(2，3- 二羟基丙氧基）苯基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基）苯甲酰胺 (13mg，64％)，为固体。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 12.16(s，1H)，10.89(s，1H)，9.80(s，1H)，8.40-8.33(m，2H)，7.58-7.49(m，3H)，7.40-7.34(m，1H)，7.31-7.24(m，1H)，7.00-6.90(m，2H)，5.00-4.96(m，1H)，4.72-4.67(m，1H)，4.12-4.07(m，1H)，4.01-3.99(m，1H)，3.88-3.81(m，1H)，3.52-3.47(m，1H)，3.16-3.10(m，2H)，1.82-1.74(m，2H)，1.04-0.97(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 561.2。

[0959] 实施例 107

[0960]



[0961] 2，6- 二氟 -N-(2- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基）苯甲酰胺

[0962] 步骤 A：根据实施例 32 步骤 B 的一般程序，用 2- 甲基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (如 Mendiola，Javier，等人“Reaction of of Bromomethylazoles and Tosylmethyl Isocyanide.A Novel Heterocyclization Method for the Synthesis of the Core of Marine Alkaloids Variolins and Related Azolopyrimidines.” J.Org.Chem.69(15)(2004)：4974-4983 页所述制备）替换 3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶，制备 2- 甲基 -5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (75％)。

[0963] 步骤 B：根据实施例 32 步骤 C 的一般程序，用 2- 甲基 -5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶替换 3- 碘 -5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶，制备 2- 甲基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺。该物质直接用

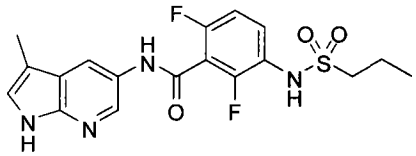
于下一步。

[0964] 步骤C：根据实施例32步骤D的一般程序，用2-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺替换3-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺，制备2，6-二氟-N-(2-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。该物质直接用于下一步。

[0965] 步骤D：将2，6-二氟-N-(2-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(0.379g，0.691mmol)溶于MeOH(6mL)和水(2mL)。加入K_2CO_3(1.91g，13.8mmol)，将反应混合物在回流搅拌过夜。在水和EtOAc之间分配溶液。用水(3X)、盐水洗涤有机层，Na_2SO_4上燥，并浓缩成固体。与DCM一起研磨固体，得到2，6-二氟-N-(2-甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺，为固体(150mg，3步是53％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ11.48(br s，1H)，10.80(s，1H)，9.80(brs，1H)，8.26(br s，1H)，8.20(br s，1H)，7.53-7.59(m，1H)，7.25-7.30(m，1H)，6.17(br s，1H)，3.10-3.14(m，2H)，2.40(br s，3H)，1.74-1.82(m，2H)，0.98-1.03(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 407.2。

[0966] 实施例108

[0967]



[0968] 2，6-二氟-N-(3-甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[0969] 步骤A：根据实施例32步骤A的一般程序，用3-甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换3-碘-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备3-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(99％)。

[0970] 步骤B：根据实施例32步骤B的一般程序，用3-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换3-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备3-甲基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(65％)。

[0971] 步骤C：根据实施例32步骤C的一般程序，用2-甲基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换3-碘-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备3-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺。该物质直接用于下一步。

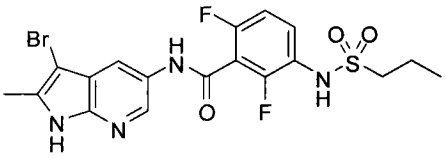
[0972] 步骤D：根据实施例32步骤D的一般程序，用2-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺替换3-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺，制备2，6-二氟-N-(3-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。该物质直接用于下一步。

[0973] 步骤E：将2，6-二氟-N-(3-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(0.654g，1.19mmol)溶于MeOH(9mL)和水(3mL)。加入K_2CO_3(3.295g，23.84mmol)，将反应混合物在回流搅拌过夜。在水和EtOAc之间分配溶液。用水(3X)、盐水洗涤有机层，Na_2SO_4干燥，并浓缩成

固体。与 DCM 一起研磨固体，得到 2，6- 二氟 -N-(2- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，为固体 (148mg，3 步是 30 %)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.31(br s，1H)，10.85(s，1H)，9.79(brs，1H)，8.31(br s，2H)，7.51-7.57(m，1H)，7.24-7.29(m，2H)，3.11-3.15(m，2H)，2.26(br s，3H)，1.75-1.80(m，2H)，0.98-1.02(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 = 407.2。

[0974] 实施例 109

[0975]

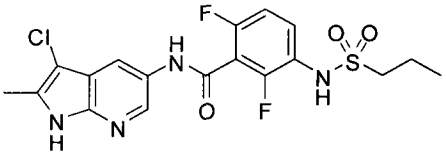


[0976] N-(3- 溴 -2- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0977] 根据实施例 2 的一般程序，用 2，6- 二氟 -N-(2- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺，制备 N-(3- 溴 -2- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (36 %)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.03(s，1H)，10.97(s，1H)，9.80(br s，1H)，8.31(br s，1H)，8.21(br s，1H)，7.52-7.58(m，1H)，7.25-7.29(m，1H)，3.11-3.15(m，2H)，2.40(s，3H)，1.74-1.80(m，2H)，0.98-1.02(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 = 487.1，487.9。

[0978] 实施例 110

[0979]

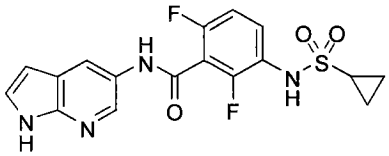


[0980] N-(3- 氯 -2- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0981] 根据实施例 3 的一般程序，用 2，6- 二氟 -N-(2- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺，制备 N-(3- 氯 -2- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (55 %)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.93(br s，1H)，10.97(s，1H)，9.79(br s，1H)，8.32(br s，1H)，8.28(br s，1H)，7.52-7.58(m，1H)，7.25-7.29(m，1H)，3.10-3.14(m，2H)，2.40(s，3H)，1.74-1.80(m，2H)，0.98-1.01(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 = 441.2。

[0982] 实施例 111

[0983]



[0984] 3-(环丙烷磺酰胺基基)-2，6-二氟-N-(1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

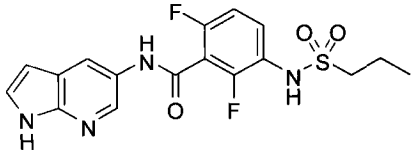
[0985] 步骤A：在干燥的DMF(20mL)中混合5-氨基-7-氮杂吲哚(820mg，6.2mmol)、2，6-二氟-3-硝基苯甲酸(1200mg，6.2mmol)、EDCI(1200mg，6.2mmol)和HOBt·H_2O(930mg，6.2mmol)，并在室温搅拌16小时。然后用盐水稀释反应混合物，用EtOAc(2X)萃取，用水(1X)洗涤萃取物，硫酸钠干燥，并在减压下浓缩。使用ISCO系统(5％MeOH/DCM)，通过硅胶色谱法纯化得到的粗产物，得到2，6-二氟-5-硝基-(3H-咪唑并[4，5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺(1.76g，88％)。m/z(LC-MS)M+1＝319。

[0986] 步骤B：将在乙醇(20mL)和水(6mL)中的2，6-二氟-5-硝基-(3H-咪唑并[4，5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺(805mg，2.5mmol)、铁粉(565mg，10mmol)和NH_4Cl(1350mg，25mmol)在80℃搅拌4小时。将混合物冷却至室温，并用在CH_2Cl_2中的20％MeOH稀释。然后通过硅藻土垫过滤混合物，浓缩，并直接用于下一步。m/z(LC-MS)M+1＝289。

[0987] 步骤C：给5mL烧瓶装入在CH_2Cl_2(1mL)中的5-氨基-2，6-二氟-(3H-咪唑并[4，5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺(30mg，0.1mmol)、环丙基磺酰氯(10mg，0.1mmol)和二异丙基乙胺(40μL)。将该混合物在室温搅拌16小时。然后用盐水稀释反应混合物，用EtOAc(2X)萃取，用水(1X)洗涤萃取物，硫酸钠干燥，并在减压下浓缩。使用ISCO系统(10％MeOH/DCM)，通过硅胶色谱法纯化得到的粗产物，得到标题化合物(14mg，30％)。m/z(LC-MS)M+1＝393。

[0988] 实施例112

[0989]



[0990] 2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

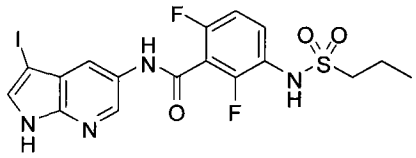
[0991] 步骤A：根据实施例1的一般程序，用2，6-二氟-3-(N-(丙基磺酰基)丙基磺酰胺基)苯甲酸替换2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酸，制备2，6-二氟-3-(N-(丙基磺酰基)丙基磺酰胺基)-N-(1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺。

[0992] 步骤B：将1M NaOH溶液(809μL，0.809mmol)加入2，6-二氟-3-(N-(丙基磺酰基)丙基磺酰胺基)-N-(1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺(135mg，0.270mmol)在4：1 THF/MeOH(1.4mL，0.2M)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌30分钟。真空去除大部分有机溶剂。用1N HCl(0.8mL)酸化得到的残余物，然后在EtOAc(30mL)和水(10mL)之间分配。用水(3X10mL)、盐水(10mL)洗涤有机层，干

燥 (Na_2SO_4)，过滤，并浓缩。 与微量 CH_2Cl_2 一起研磨得到的残余物，过滤沉淀，并用 Et_2O 冲洗，得到 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺，为固体 (48mg，2 步是 45％产率)。

[0993] 实施例 113

[0994]



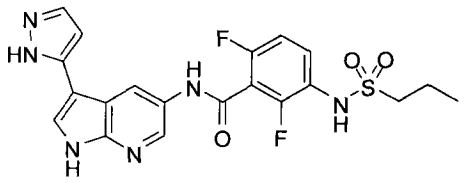
[0995] 2，6- 二氟 -N-(3- 碘 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[0996] 步骤 A ：通过注射器，将三甲基铝 (0.51mL，1.01mmol，2.0M 在甲苯中的溶液) 逐滴加入冷却的 (0℃)2- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (0.135g，0.338mmol) 在甲苯 (10mL) 中的悬浮液。 去除冷却浴，将混合物在室温搅拌 20 分钟。 加入 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸甲酯 (0.149g，0.372mmol)，在 N_2 下将反应混合物加热至 90℃ 2 小时。将反应混合物冷却至室温，并用醋酸乙酯 (50mL) 稀释。 小心地加入 30％酒石酸钾钠水溶液 (50mL)，将得到的乳剂在室温搅拌 30 分钟。用醋酸乙酯 (2X50mL) 萃取水层。 干燥合并的有机层，过滤，并浓缩。 通过柱色谱法纯化粗产物，用己烷 / 醋酸乙酯 (4 ： 1)、己烷 / 醋酸乙酯 (2 ： 1) 洗脱，得到 2，6- 二氟 -N-(2- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.225g，87％)，为泡沫状。

[0997] 步骤 B ：将 K_2CO_3(0.406g，2.94mmol) 加入 2，6- 二氟 -N-(2- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.225g，0.294mmol) 在 $MeOH/H_2O$(4 ： 1，10mL) 中的溶液中，将反应混合物加热至 60℃ 1 小时。 将反应混合物冷却至室温，并浓缩。 将得到的残余物放入醋酸乙酯 (100mL)，并用水 (50mL) 洗涤。通过柱色谱法纯化粗产物，用己烷 / 醋酸乙酯 (2 ： 1)、己烷 / 醋酸乙酯 (1 ： 1) 洗脱，得到 2，6- 二氟 -N-(2- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.120g，79％)，为固体。 ^1H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.3(br s，2H)，7.6(m，1H)，7.1(m，1H)，6.7(s，1H)，3.1(m，2H)，1.9(m，2H)，1.0(t，J ＝ 7.4Hz，3H) ；m/z(APCI-nega)M-1 ＝ 519.1。

[0998] 实施例 114

[0999]



[1000] N-(3-1H- 吡唑 -5- 基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

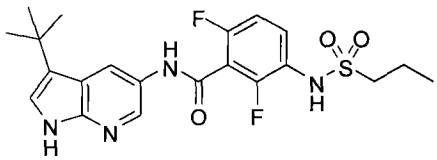
[1001] 步骤 A ：将 TEA(0.0163mL，0.117mmol) 和丙烷 -1- 磺酰氯 (0.00882mL，

0.0779mmol）加入在 DCM(0.4mL) 中的 N-(3- 乙酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.195mL，0.0390mmol) 中。 在室温搅拌溶液 16 小时，然后在减压下浓缩。通过柱色谱法 (2％ MeOH/DCM) 纯化得到的残余物，得到不纯的 N-(3- 乙酰基 -1-(丙基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.020g，0.0308mmol，79.1％产率)。

[1002] 步骤 B：将 1- 叔丁氧基 -N，N，N′，N′ - 四甲基甲二胺 (0.0132mL，0.0607mmol) 加入在 THF(0.3mL) 中的 N-(3- 乙酰基 -1-(丙基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.0197g，0.0304mmol) 中。 回流搅拌溶液 4 小时，冷却至室温，并在减压下浓缩。 将得到的残余物放入 EtOH(0.3mL)，并加入肼 (0.00973g，0.304mmol)。 回流搅拌溶液 8 小时。 然后将溶液冷却至室温，并在减压下浓缩。 通过柱色谱法 (5％ -10％ MeOH/DCM) 纯化得到的残余物，然后再用反相 (C-18) 色谱法纯化，使用 1％ -50％ CH_3CN/ 水梯度洗脱，得到 N-(3-(1H- 吡唑 -3- 基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.002g，0.0043mmol，14.3％产率)。 ^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.71-8.75(m，1H)，8.49-8.51(m，1H)，7.78(s，1H)，7.66-7.70(m，1H)，7.50-7.58(m，1H)，6.93-6.99(m，1H)，6.12-6.14(m，1H)，2.96-3.02(m，2H)，1.80-1.89(m，2H)，1.00-1.05(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 461.1。

[1003] 实施例 115

[1004]



[1005] N-(3- 叔丁基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1006] 步骤 A：将 5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (150mg，0.92mmol) 放入干燥的二氯甲烷 (9mL) 中，并冷却至 0℃。 然后加入氯化铝 (613mg，4.60mmol，5 当量)，在 0℃搅拌混合物 15 分钟。 然后加入 2- 甲基 -2- 溴丙烷 (107μL，0.919mmol)，在 16 小时时段内使混合物逐渐温热至室温。 然后将混合物倒入冷却的饱和碳酸氢盐溶液中，并用二氯甲烷 (2X) 萃取。 萃取物经硫酸钠干燥，并浓缩。 进行制备平板纯化 (2X1.0mm 平板，3：1 己烷：醋酸乙酯)，得到 3- 叔丁基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (8.3mg，4％)，为固体。 ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.25(br s，1H)，9.07-9.09(m，1H)，8.84-8.86(m，1H)，7.48(s，1H)，1.42(s，9H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 218.3。

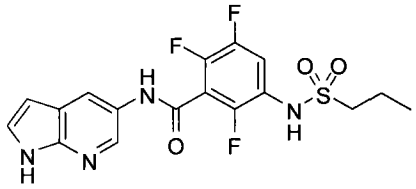
[1007] 步骤 B：将 3- 叔丁基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (8.3mg，0.038mmol) 放入甲醇 (0.5mL) 中，然后加入氯化锡 (II) 脱水物。 使混合物温热至 70℃ 16 小时，用醋酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢盐水溶液洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩，得到 3- 叔丁基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (8mg，100％)。 m/z(APCI-pos)M+1 = 190.2。

[1008] 步骤 C：根据实施例 1 的一般程序，用 3- 叔丁基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺替换 1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 N-(3- 叔丁基 -1H- 吡咯并 [2，3-b]

吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (23％)。 ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.34(s，1H)，10.82(s，1H)，9.78(br s，1H)，8.51-8.53(m，1H)，8.38-8.40(m，2H)，7.50-7.57(m，1H)，7.21-7.27(m，1H)，7.17-7.19(m，1H)，3.06-3.14(m，2H)，1.72-1.80(m，2H)，1.39(s，9H)，0.96-1.03(m，3H) ；m/z(APCI-neg)M-1 ＝ 449.2，(APCI-pos)M+1 ＝ 451.1。

[1009] 实施例 116

[1010]



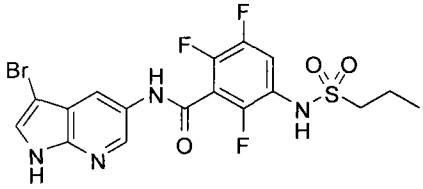
[1011] 2，3，6- 三氟 -5-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1012] 步骤 A ：根据实施例 1 的一般程序，用 2，3，6- 三氟 -5-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，制备 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺。

[1013] 步骤 B ：根据实施例 112 步骤 B 的一般程序，用 2，3，6- 三氟 -5-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺，制备 2，3，6- 三氟 -5-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (47 ％，2 步)。 ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.68(br s，1H)，10.95(s，1H)，10.07(br s，1H)，8.35-8.36(m，2H)，7.62-7.68(m，1H)，7.50-7.51(m，1H)，6.47-6.49(m，1H)，3.19-3.23(m，2H)，1.72-1.79(m，2H)，0.98-1.02(m，3H) ；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 413.1。

[1014] 实施例 117

[1015]



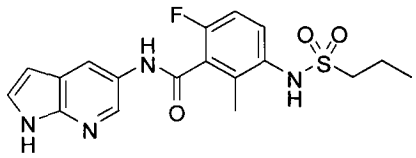
[1016] N-(3- 溴 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，3，6- 三氟 -5-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1017] 根据实施例 2 的一般程序，用 2，3，6- 三氟 -5-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺，制备 N-(3- 溴 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺，制备 N-(3- 溴 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，3，6- 三氟 -5-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (64％)。 ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.15(br s，1H)，11.13(s，1H)，10.08(br s，1H)，8.40(br s，1H)，8.34(br s，1H)，7.76(br s，1H)，7.63-7.70(m，1H)，3.18-3.22(m，2H)，1.74-1.79(m，2H)，0.98-1.02(m，3H) ；

m/z(APCI-pos)M+1 = 491.1，493.0。

[1018] 实施例 118

[1019]



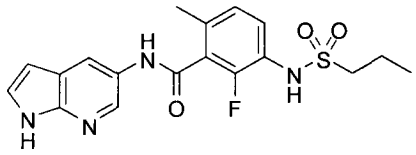
[1020] 6- 氟 -2- 甲基 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1021] 步骤 A：根据实施例 1 的一般程序，用 6- 氟 -2- 甲基 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，制备 6- 氟 -2- 甲基 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺。

[1022] 步骤 B：根据实施例 112 步骤 B 的一般程序，用 6- 氟 -2- 甲基 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺，制备 6- 氟 -2- 甲基 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (47％，2 步)。 ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.62(br s，1H)，10.65(s，1H)，8.38(br s，1H)，8.37(br s，1H)，7.36-7.40(m，1H)，7.17-7.22(m，1H)，6.46(br s，1H)，3.06-3.10(m，2H)，2.33(s，3H)，1.74-1.80(m，2H)，0.99-1.03(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 391.1。

[1023] 实施例 119

[1024]



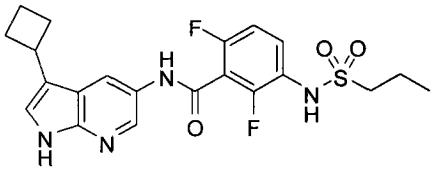
[1025] 2- 氟 -6- 甲基 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1026] 步骤 A：根据实施例 1 的一般程序，用 2- 氟 -6- 甲基 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基) 苯甲酸替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，制备 2- 氟 -6- 甲基 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺。

[1027] 步骤 B：根据实施例 112 步骤 B 的一般程序，用 2- 氟 -6- 甲基 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -3-(N-(丙基磺酰基) 丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺，制备 2- 氟 -6- 甲基 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (21％，2 步)。 ^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.34(br s，2H)，7.48-7.52(m，1H)，7.42-7.43(m，1H)，7.11-7.13(m，1H)，6.51-6.52(m，1H)，3.08-3.12(m，2H)，2.42(s，3H)，1.82-1.91(m，2H)，1.03-1.07(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 391.1。

[1028] 实施例 120

[1029]



[1030] N-(3- 环丁基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1031] 步骤 A：将 3- 溴 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (7.5g，38.07mmol) 溶于干燥的 DMF(190mL) 中，并冷却至 0℃。 然后加入氢化钠 (60％在矿物油中的分散系，2.13g，53.29mmol)，将混合物在 0℃搅拌 30 分钟。 然后通过注射器加入苯磺酰氯 (7.41g，41.87mmol)，并将混合物在 0℃搅拌 30 分钟。 然后加入另一批次的苯磺酰氯 (0.5mL)，以消耗原料。 然后用饱和的氯化铵小心地猝灭反应混合物，随后加入水 (200mL)，以沉淀产物。 通过过滤收集固体，并在真空下干燥，得到 3- 溴 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (11.2g，87％)，为固体。 ^{1}H NMR(400MHz， $CDCl_3$) δ 8.46-8.49(m，1H)，8.19-8.23(m，2H)，7.79-7.84(m，2H)，7.57-7.62(m，1H)，7.47-7.53(m，2H)，7.25-7.29(m，1H)。

[1032] 步骤 B：给在氮气氛下的圆底烧瓶装入镁屑 (155mg，6.38mmol) 和干燥的乙醚 (5mL)。 加入溴代环丁烷 (340mg，2.52mmol)，然后加入 1，2- 二溴乙烷 (50μL)，搅拌几分钟后，观察到回流。 然后将该混合物温热至回流 5 小时，然后冷却至室温。 然后将格氏试剂加入 3- 溴 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (250mg，0.74mmol) 和 $NiCl_2$(dppf)(10mg，0.015mmol) 的 THF 溶液 (5mL)。 将该混合物回流加热 16 小时，然后冷却至室温。用饱和的氯化铵溶液猝灭反应混合物，并用 EtOAc(2X) 萃取。 萃取物经硫酸钠干燥，并浓缩。 通过 Flash 40Biotage(40M 筒，3 ： 1 己烷 ： EtOAc)，得到 3- 环丁基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (45mg，19％)。 m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 313.1。

[1033] 步骤 C：将四丁基硝酸铵 (88mg，0.29mmol) 溶于二氯甲烷 (0.5mL)，并冷却至 0℃。 然后加入三氟醋酸酐 (60μL，0.288mmol)，将混合物搅拌 30 分钟。 将它加入预冷却的 3- 环丁基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (45mg，0.144mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中。 将该混合物在 0℃搅拌 1 小时，然后温热至室温，并搅拌过夜。 然后用 DCM 稀释混合物，用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩。进行 Sep Pak 纯化 (10g 筒，3 ： 1 己烷 ： 醋酸乙酯)，得到 3- 环丁基 -5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (25mg，49％)，为固体。 ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 9.19-9.21(m，1H)，8.79-8.81(m，1H)，8.15-8.20(m，2H)，7.99(s，1H)，7.63-7.78(m，3H)，3.71-3.82(m，1H)，2.35-2.45(m，2H)，2.15-2.27(m，2H)，2.00-2.09(m，1H)，1.88-1.96(m，1H)。

[1034] 步骤 D：将氯化锡 (II) 脱水物 (79mg，0.35mmol) 加入 3- 环丁基 -5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (25mg，0.07mmol) 在甲醇 (1mL) 中的溶液中。将该混合物加热至 70℃ 16 小时，然后冷却至室温。然后用 EtOAc 稀释该混合物，用饱和的碳酸氢钠溶液 (1X) 洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩，得到 3- 环丁基 -1-(苯基磺酰

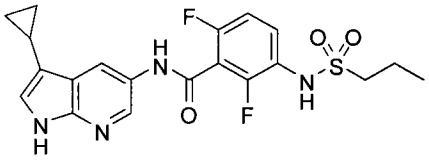
基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺(21mg，92%)。 m/z(APCI-pos)M+1 = 328.1。

[1035] 步骤E：根据实施例1中的一般程序，用3-环丁基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺替换1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺，制备N-(3-环丁基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。

[1036] 步骤F：将N-(3-环丁基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺溶于甲醇(1mL)中，加入2M碳酸钾水溶液(1mL)。将混合物温热至60℃1小时。然后用EtOAc稀释混合物，用10%柠檬酸水溶液(1X)、水(1X)洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩。通过制备TLC(2X 0.5mm平板，7% MeOH/DCM作为洗脱剂)，得到N-(3-环丁基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(15%)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.37(br s，1H)，10.82(br s，1H)，9.78(br s，1H)，8.31-8.38(m，2H)，7.49-7.58(m，1H)，7.20-7.34(m，2H)，3.62-3.71(m，1H)，3.07-3.14(m，2H)，2.30-2.41(m，2H)，2.14-2.22(m，2H)，1.97-2.08(m，1H)，1.85-1.94(m，1H)，1.71-1.81(m，2H)，0.96-1.02(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 449.1。

[1037] 实施例121

[1038]



[1039] N-(3-环丙基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[1040] 步骤A：根据实施例120步骤B中的一般程序，使用环丙基溴化镁(0.5M在THF中的溶液)替换环丁基溴化镁，制备3-环丙基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(19%)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 8.40-8.43(m，1H)，8.14-8.18(m，2H)，7.89-7.93(m，1H)，7.52-7.58(m，1H)，7.43-7.49(m，2H)，7.37(s，1H)，7.15-7.20(m，1H)，1.79-1.88(m，1H)，0.90-0.96(m，2H)，0.65-0.71(m，2H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 299.1。

[1041] 步骤B：根据实施例120步骤C中的一般程序，用3-环丙基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换3-环丁基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备3-环丙基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(42%)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 9.19-9.21(m，1H)，8.92-8.94(m，1H)，8.11-8.14(m，2H)，7.86(s，1H)，7.72-7.77(m，！H)，7.62-7.67(m，2H)，2.09-2.17(m，1H)，0.93-0.99(m，2H)，0.80-0.85(m，2H)。

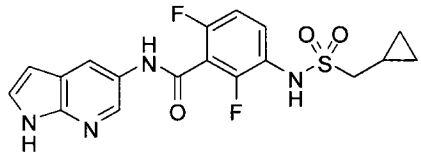
[1042] 步骤C：根据实施例120步骤D，用3-环丙基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换3-环丁基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备3-环丙基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺(100%)。 m/z(APCI-pos)M+1 = 314.0。

[1043] 步骤D：根据实施例120步骤E，用3-环丙基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并

[2，3-b]吡啶-5-胺替换3-环丁基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺，制备N-(3-环丙基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(19％)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 11.34(s，1H)，10.85(s，1H)，9.80(br s，1H)，8.40-8.43(m，1H)，7.50-7.58(m，1H)，7.19-7.20(m，2H)，3.07-3.16(m，2H)，1.87-1.96(m，1H)，1.72-1.82(m，2H)，0.96-1.03(m，2H)，0.81-0.89(m，2H)，0.60-0.65(m，2H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 435.1，m/z(APCI-neg)M+1 = 433.3。

[1044] 实施例122

[1045]

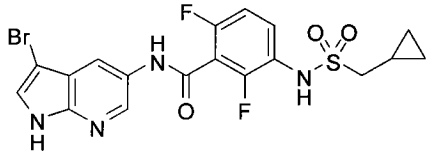


[1046] 3-(环丙基甲基磺酰胺基)-2，6-二氟-N-(1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1047] 根据实施例1，用3-(环丙基甲基磺酰胺基)-2，6-二氟苯甲酸替换2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酸，制备3-(环丙基甲基磺酰胺基)-2，6-二氟-N-(1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 11.65(s，1H)，10.84(s，1H)，9.82(s，1H)，8.38-8.34(m，2H)，7.60-7.53(m，1H)，7.51-7.48(m，1H)，7.28-7.22(m，1H)，6.49-6.46(m，1H)，3.13(d，J = 7.0Hz，2H)，1.12-1.03(m，1H)，0.62-0.56(m，2H)，0.39-0.34(m，2H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 407.1。

[1048] 实施例123

[1049]

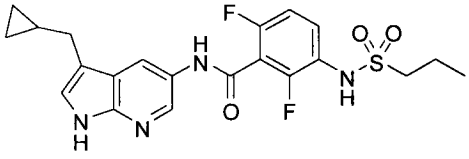


[1050] N-(3-溴-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(环丙基甲基磺酰胺基)-2，6-二氟苯甲酰胺

[1051] 根据实施例2，用3-(环丙基甲基磺酰胺基)-2，6-二氟-N-(1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺替换2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺，制备N-(3-溴-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(环丙基甲基磺酰胺基)-2，6-二氟苯甲酰胺。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 12.12(s，1H)，11.03(s，1H)，9.83(s，1H)，8.42-8.40(m，1H)，8.36-8.34(m，1H)，7.77-7.75(m，1H)，7.62-7.55(m，1H)，7.29-7.23(m，1H)，3.13(d，J = 7.1Hz，2H)，1.13-1.04(m，1H)，0.62-0.56(m，2H)，0.39-0.34(m，2H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 487.0。

[1052] 实施例124

[1053]



[1054] N-(3-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[1055] 步骤A：根据实施例32步骤A，用1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3-甲醛替换3-碘-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3-甲醛(82％)。 ^{1}H NMR(400MHz， $CDCl_3$) δ 10.06(s，1H)，8.50-8.54(m，2H)，8.40(s，1H)，8.27-8.31(m，2H)，7.62-7.68(m，1H)，7.52-7.58(m，2H)，7.31-7.35(m，1H)。

[1056] 步骤B：将1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3-甲醛(0.25g，0.87mmol)溶于干燥的THF(9mL)，并冷却至0℃。 然后通过注射器，将环丙基氯化镁(2.6mL 0.5M在THF中的溶液，1.5当量)加入冷却的反应混合物中，并在0℃搅拌30分钟。 然后用饱和的氯化铵溶液猝灭混合物，用EtOAc萃取，硫酸钠干燥萃取物，并浓缩，得到环丙基(1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3-基)甲醇(0.285g，98％)。 m/z(APCI-pos)M+1 = 329.1。

[1057] 步骤C：将环丙基(1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3-基)甲醇(0.285g，0.87mmol)溶于干燥的二氯甲烷(9mL)，并冷却至0℃。 然后加入三乙基硅烷(1.11mL，6.94mmol，8当量)和TFA(0.201mL，2.60mmol，3当量)。 将反应混合物在0℃搅拌15分钟，然后温热至室温。约1.5小时后，用饱和的碳酸氢钠溶液猝灭混合物，并用DCM萃取。 硫酸钠干燥萃取物，并浓缩。 通过Flash 40Biotage(40M筒，DCM至5％ EtOAc/DCM)，得到3-(环丙基甲基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(159mg，59％)。 m/z(APCI-pos)M+1 = 313.1。

[1058] 步骤D：根据实施例32步骤B，用3-(环丙基甲基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换3-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备3-(环丙基甲基)-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(41％)。 ^{1}HNMR(400MHz， $CDCl_3$) δ 9.26-9.28(m，1H)，8.64-8.68(m，1H)，8.20-8.25(m，2H)，7.79(s，1H)，7.51-7.65(m，3H)，2.61-2.66(m，2H)，1.02-1.10(m，1H)，0.62-0.69(m，2H)，0.23-0.29(m，2H)。

[1059] 步骤E：根据实施例32步骤C，用3-(环丙基甲基)-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换3-碘-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备3-(环丙基甲基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺(89％)。 m/z(APCI-pos)M+1 = 328.1。

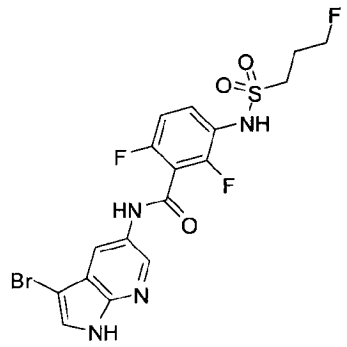
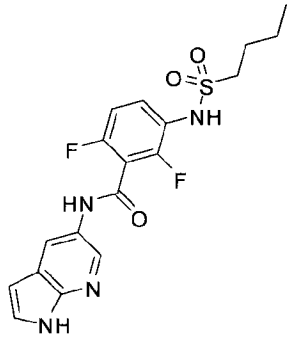
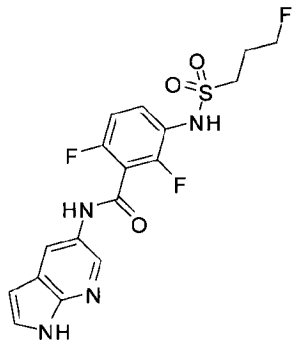
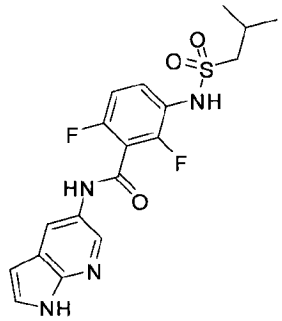
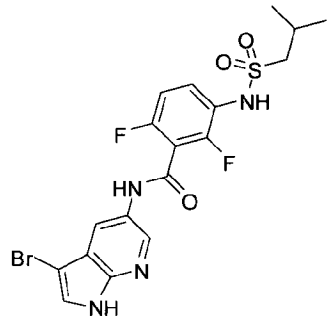
[1060] 步骤F：根据实施例31步骤D，用3-(环丙基甲基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺替换3-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺，制备N-(3-(环丙基甲基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺。 m/z(APCI-pos)M+1 = 589.1。 然后将该物质溶于甲醇(1mL)中，加入2M碳酸钾水溶液(1mL)。 将混合物温热至60℃ 1小时。 然后用水稀释混合物，并用EtOAc萃取。 硫酸钠干燥萃取物，并浓缩。 进行制备TLC(2X0.5mm平板，7％ MeOH/DCM)，得到N-(3-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(10mg，13％)。 ^{1}H NMR(400MHz， DMSO-d_6) δ 11.34-11.38(br s，1H)，10.81-10.85(br s，1H)，9.75-9.82(br s，1H)，8.33-8.39(m，2H)，7.20-7.58(m，3H)，3.09-3.15(m，2H)，2.59-2.63(m，2H)，1.71-1.82(m，2H)，

0.97-1.07(m，4H)，0.46-0.53(m，2H)，0.17-0.23(m，2H)；(APCI-pos)M+1＝449.1。

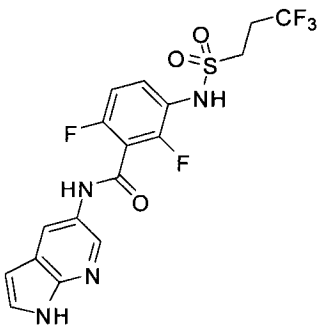
[1061] 按照上述程序，制备下面表 5 中的化合物。

[1062] 表 5

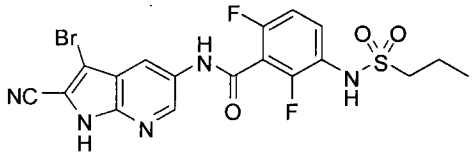
[1063]

实施例号	结构	名称	MS / NMR
125		N-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(3-氟丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 12.14 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.52 (t, 1H) 3.27-3.24 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 2H); MH+ 493.0
126		3-(丁基磺酰胺基)-2,6-二氟-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 11.63 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 8.37-8.34 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.48-6.46 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 2H), 1.73 (qn, 2H) 1.41 (sx, 2H), 0.89 (t, 3H); MH+ 409.2
127		2,6-二氟-3-(3-氟丙基磺酰胺基)-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 11.63 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 8.37-8.34 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.48-6.46 (m, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.50 (t, 1H) 3.25-3.22 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H); MH+ 413.1
128		2,6-二氟-3-(2-甲基丙基磺酰胺基)-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 11.63 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.36 (dd, 2H), 7.54 (dt, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.51-6.42 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.04 (d, 6H); MH+ 409.2
129		N-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(2-甲基丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 12.1 (d, 1H), 11.17 (d, 1H), 9.80 (d, 1H), 8.41-8.34 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.05 (d, 6H); MH+ 489.0

[1064]

130		2,6-二氟-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(3,3,3-三氟丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 11.63 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.35 (dd, 2H), 7.57 (dt, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.81 (m, 2H); MH+ 449.1

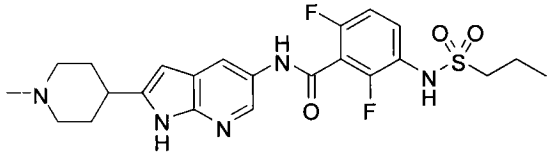
[1065] 实施例 131

[1066] 

[1067] N-(3-溴-2-氰基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[1068] 根据实施例 25 的一般程序，用 N-(2-氰基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺替换 2，6-二氟-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺，并用 DMF 作为溶剂替换 CHCl3，制备 N-(3-溴-2-氰基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(18％)。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.64-8.62(m，1H)，8.54-8.52(m，1H)，7.70-7.63(m，1H)，7.18-7.12(m，1H)，3.15-3.09(m，2H)，1.91-1.83(m，2H)，1.09-1.04(m，3H)；m/z(APCI-neg)M-1 = 498.1/496.1。

[1069] 实施例 132

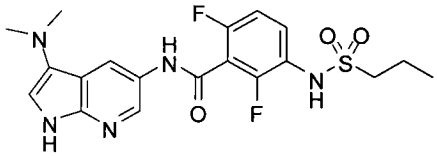
[1070] 

[1071] 2，6-二氟-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[1072] 根据实施例 95 的一般程序，用 2，6-二氟-N-(2-(1-甲基-1，2，3，6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺替换 N-(2-(3-(二甲氨基)丙-1-炔基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺，制备 2，6-二氟-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(30％)。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.29(s，1H)，7.68-7.61(m，1H)，7.16-7.10(m，1H)，6.30(s，1H)，3.63(m，1H)，3.14-3.09(m，2H)，3.05-2.94(m，2H)，2.84-2.72(m，2H)，2.67(s，3H)，2.30-2.23(m，2H)，2.02-1.82(m，4H)，1.08-1.03(m，3H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 492.2。

[1073] 实施例 133

[1074]



[1075] N-(3-(二甲氨基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[1076] 步骤A：将氢化钠(2.13g，53.3mmol，60％在矿物油中的分散系)加入0℃的在DMF(190mL)中的3-溴-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(7.5g，38.1mmol)。将该混合物在0℃搅拌30分钟，然后通过注射器加入苯磺酰氯(7.40g，41.87mmol)。在0℃ 30分钟后，TLC指示大部分原料已经耗尽。加入苯磺酰氯(0.5mL)，在0℃搅拌混合物另外15分钟。然后用饱和的氯化铵溶液(100mL)猝灭混合物，随后加入水(200mL)。形成沉淀。通过过滤收集固体，并在高真空下干燥16小时，得到3-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(11.2g，87％)，为固体。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 8.46-8.49(m，1H)，8.19-8.22(m，2H)，7.79-7.83(m，2H)，7.57-7.62(m，1H)，7.47-7.53(m，2H)，7.25-7.29(m，1H)。

[1077] 步骤B：给圆底烧瓶装入干燥的DCM(5mL)，随后加入四丁基硝酸铵(451mg，1.48mmol)，并将该溶液冷却至0℃。然后通过注射器加入三氟醋酸酐(206mL，1.48mmol)，将冷却的混合物搅拌30分钟。然后加入3-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(250mg，0.74mmol，在2mL DCM中)的DCM溶液，在16小时时段内使混合物温热至室温。然后用饱和的碳酸氢钠溶液猝灭混合物，并用DCM萃取。萃取物经硫酸钠干燥，并在减压下浓缩。使粗物质穿过10g Waters Sep Pak筒，用DCM洗脱，得到3-溴-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(131mg，41％)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 9.31-9.33(m，2H)，8.66-8.68(m，1H)，8.22-8.26(m，2H)，8.00(s，1H)，7.61-7.70(m，1H)，7.54-7.59(m，2H)。

[1078] 步骤C：在微波管中将3-溴-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(200mg，0.523mmol)和甲胺(1.31mL，10.47mmol，40％水溶液)与DMF(1mL)混合，并在微波反应器中加热至150℃ 1小时。然后用水稀释混合物，用EtOAc萃取，萃取物经硫酸钠干燥，并在减压下浓缩。通过Sep Pak纯化(10g筒，1：1醋酸乙酯：己烷至100％醋酸乙酯)，得到N，N-二甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3-胺，为固体(55mg，51％)。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 12.03(br s，1H)，8.70-8.72(m，1H)，8.20-8.23(m，1H)，5.46-5.47(m，1H)，2.98(s，6H)；(APCI-pos)M+1 = 207.2。

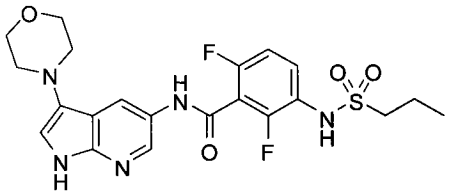
[1079] 步骤D：将N，N-二甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3-胺(50mg)放入甲醇(3mL)和EtOAc(3mL)。加入10％ Pd/C(50mg)，将混合物在氢气球下氢化1小时。然后通过GF/F滤纸过滤混合物，并将滤液浓缩成固体。通过制备TLC(0.5mm平板，10％ MeOH/DCM/0.5％ NH_4OH)纯化该物质，得到N3，N3-二甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3，5-二胺(17mg，40％)。(APCI-pos)M+1 = 177.2。

[1080] 步骤E：按照实施例32步骤D，用N3，N3-二甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-3，5-二胺替换3-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺，制备N-(3-(二甲氨基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯

甲酰胺 (12％)。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.20-8.22(m，1H)，8.07-8.09(m，1H)，7.59-7.67(m，1H)，7.08-7.14(m，1H)，3.23(s，3H)，3.15(s，3H)，3.07-3.13(m，2H)，1.82-1.91(m，2H)，1.02-1.08(m，3H)；(APCI-pos)M+1 ＝ 438.1。

[1081] 实施例 134

[1082]



[1083] 2，6- 二氟 -N-(3- 吗啉代 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

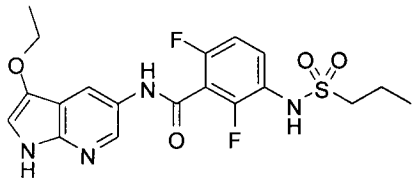
[1084] 步骤 A：按照实施例 133 步骤 C，用吗啉替换二甲胺，制备 4-(5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -3- 基) 吗啉 (36％)。(APCI-pos)M+1 ＝ 249.3。

[1085] 步骤 B：按照实施例 133 步骤 D，用 4-(5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -3- 基) 吗啉替换 N，N- 二甲基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -3- 胺，制备 3- 吗啉代 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (88％)。(APCI-pos)M+1 ＝ 219.3。

[1086] 步骤 C：按照实施例 32 步骤 D，用 3- 吗啉代 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺替换 3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 2，6- 二氟 -N-(3- 吗啉代 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (25％)。^{1}HNMR(400MHz，CD_3OD) δ 7.97-8.2(m，2H)，7.60-7.67(m，1H)，7.08-7.15(m，1H)，3.77-3.88(m，4H)，3.23-3.27(m，2H)，3.06-3.14(m，2H)，1.82-1.92(m，2H)，1.02-1.08(m，3H)；(APCI-pos)M+1 ＝ 480.2。

[1087] 实施例 135

[1088]



[1089] N-(3- 乙氧基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1090] 步骤 A：将在 DMF(150mL) 中的 1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -3- 甲醛 (16.7g，114mmol) 加入冷却的 (0℃) 干燥的 DMF(300mL) 和氢化钠 (4.88g，122mmol，60％在矿物油中的分散系) 的混合物中。在 0℃搅拌 30 分钟，然后在 10 分钟时段内，缓慢加入甲苯磺酰氯 (21.8g，114mmol) 的 DMF 溶液 (100mL)。然后使混合物温热至室温，并搅拌 3 小时。然后加入水 (500mL)，并收集固体，得到 1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -3- 甲醛 (29.7g，87％)。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 10.07(s，1H)，8.43-8.49(m，2H)，8.08-8.13(m，2H)，7.44-7.50(m，3H)，2.37(s，3H)。

[1091] 步骤 B：将 1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -3- 甲醛 (5g，16.65mmol) 溶于 DCM(165mL)，并冷却至 0℃。加入间氯过苯甲酸 (〃 m-CPBA〃；4.85g，

21.64mmol，77 重量％），在 16 小时时段内使混合物逐渐温热至室温。 然后用 10％亚硫酸钠水溶液洗涤混合物，硫酸钠干燥，并浓缩。 通过 Flash65 Biotage(5％醋酸乙酯 / DCM)，得到 1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -3(2H)- 酮 (441mg，9％)。 ^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ .8.61-8.66(m，1H)，8.00-8.05(m，2H)，7.92-7.97(m，1H)，7.29-7.34(m，2H)，7.06-7.12(m，1H)，4.38(s，2H)，2.41(s，3H)。

[1092] 步骤 C ：将 1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -3(2H)- 酮 (234mg，0.815mmol) 溶于乙醇 (8mL)。 加入几滴浓硫酸，将混合物回流加热 5 小时。 然后使混合物冷却至室温。 然后用 EtOAc 稀释混合物，用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩。 通过 Flash 40Biotage(40S 筒， DCM)，得到 3- 乙氧基 -1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (126mg，49％)。 ^{1}H NMR(400MHz， $CDCl_3$) δ. 8.42-8.45m，1H)，7.95-7.99(m，2H)，7.83-7.87(m，1H)，7.20-7.25(m，2H)，7.11-7.17(m，1H)，7.06(s，1H)，4.03-4.11(m，2H)，2.34(s，3H)，1.45-1.50(m，3H)。

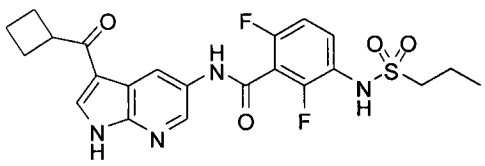
[1093] 步骤 D ：按照实施例 32 步骤 B，用 3- 乙氧基 -1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶替换 3- 溴 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶，制备 3- 乙氧基 -5- 硝基 -1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (32％)。

[1094] 步骤 E ：按照实施例 133 步骤 D，用 3- 乙氧基 -5- 硝基 -1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶替换 N， N- 二甲基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -3- 胺，制备 3- 乙氧基 -1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (32％)。 (APCI-pos)M+1 ＝ 332.0。

[1095] 步骤 F ：按照实施例 32 步骤 D，用 3- 乙氧基 -1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺替换 3- 碘 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 N-(3- 乙氧基 -1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。 然后在 60℃用甲醇 / 碳酸钾水溶液处理 N-(3- 乙氧基 -1- 甲苯磺酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 1 小时，得到 N-(3- 乙氧基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (30 ％)。 ^{1}H NMR(400MHz， d_6-DMSO) δ 11.03(s，1H)，10.83(s，1H)，8.31-8.35(m，2H)，7.10-7.54(m，2H)，7.05(s，1H)，4.00-4.06(m，2H)，3.00-3.06(m，2H)，1.70-1.76(m，2H)，1.36-1.40(m，3H)，0.94-1.01(m，3H) ；(APCI-pos)M+1 ＝ 439.1(APCI-pos)M+1 ＝ 439.1。

[1096] 实施例 136

[1097]



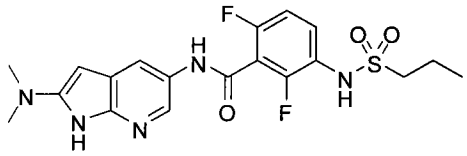
[1098] N-(3-(环丁烷基羰基)-H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1099] 按照实施例 7 步骤 A，用环丁烷基甲酰氯替换氯乙酰氯，制备 N-(3-(环丁烷基羰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (10 ％)。 ^{1}H NMR(400MHz， d_6-DMSO) δ 12.48(br s，1H)，10.99(s，1H)，9.81(br

s，1H)，8.90-8.93(m，1H)，8.52-8.54(m，1H)，8.34-8.37(m，1H)，7.49-7.58(m，1H)，7.21-7.28(m，1H)，3.97-4.09(m，1H)，3.07-3.13(m，2H)，2.16-2.33(m，4H)，1.97-2.06(m，1H)，1.71-1.87(m，3H)，0.97-1.03(m，3H)；(APCI-pos)M+1＝477.1。

[1100] 实施例 137

[1101]

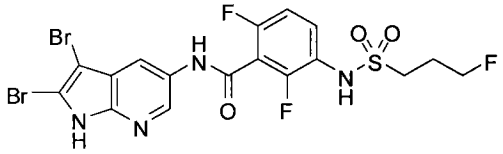


[1102] N-(2-(二甲氨基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[1103] 将 2，6-二氟-N-(2-碘-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺 (0.050g，0.076mmol) 和在水 (0.240mL) 中的 7.9M 二甲胺与 1，4-二噁烷 (0.500mL) 混合。 在密闭罐中在 100℃加热溶液 18 小时。浓缩反应混合物，并通过反相色谱法纯化，得到 N-(2-(二甲氨基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺 (5.9mg，18％产率)，为固体。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 11.00(s，1H)，10.54(s，1H)，8.32(s，2H)，8.01(d，1H)，7.81(d，1H)，7.40(m，1H)，7.05(m，1H)，5.28(s，1H)，2.91(s，6H)，1.73(m，2H)，0.97(m，3H)。 m/z(API-pos)438.2。

[1104] 实施例 138

[1105]



[1106] N-(2，3-二溴-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(3-氟丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[1107] 如下制备 N-(2，3-二溴-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(3-氟丙基磺酰胺基)苯甲酰胺 (24mg，0.042mmol，22％)：将 2，6-二氟-3-(3-氟丙基磺酰胺基)-N-(1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺 (0.078g，0.19mmol) 溶于 THF(2mL) 中，用 1，3-二溴-5，5-二甲基海因 (0.06g，0.21mmol) 避光在室温处理 30 分钟。 浓缩反应混合物，并通过反相色谱法纯化，得到标题化合物，为固体。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 11.05(s，1H)，8.53-8.18(m，2H)，7.55(td，J ＝ 6.0，9.0，1H)，7.25(t，J ＝ 8.5，1H)，4.62(t，J ＝ 6.0，1H)，4.50(t，J ＝ 6.0，1H)，3.50-3.20(m，2H)，2.28-1.97(m，2H)；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 570.9，573.9。

[1108] 实施例 139

[1109]



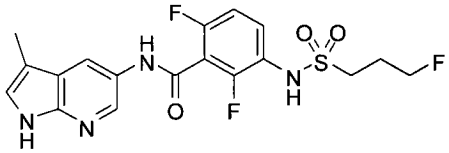
[1110] 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基)-N-(2- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1111] 步骤 A：根据实施例 107 步骤 C 的一般程序，用 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，制备 2，6- 二氟 -N-(2- 甲基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。

[1112] 步骤 B：根据实施例 107 步骤 D 的一般程序，用 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基)-N-(2- 甲基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -N-(2- 甲基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，制备 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基)-N-(2- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 11.43(s，1H)，10.71(s，1H)，10.51-10.06(m，1H)，8.25(d，J = 2.3，1H)，8.18(s，1H)，7.50(dd，J = 9.0，15.0，1H)，7.18(t，J = 8.6，1H)，6.15(s，1H)，4.65(d，J = 6.0，1H)，4.52(d，J = 6.0，1H)，3.78-2.85(m，2H)，2.12(s，3H)，2.25-1.94(m，2H)；m/z(APCI-pos)M+1 = 427.1。

[1113] 实施例 140

[1114]



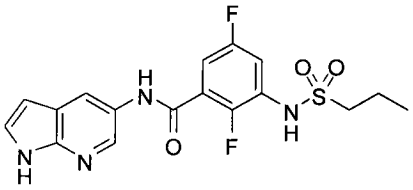
[1115] 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基)-N-(3- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1116] 步骤 A：根据实施例 108 步骤 D 的一般程序，用 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酸替换 2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸，制备 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基)-N-(3- 甲基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺。

[1117] 步骤 B：根据实施例 108 步骤 E 的一般程序，用 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基)-N-(3- 甲基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺替换 2，6- 二氟 -N-(3- 甲基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺，制备 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基)-N-(3- 甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 11.33(s，1H)，10.85(s，1H)，10.39-9.82(br s，1H)，8.48-8.17(m，2H)，7.66-7.42(m，1H)，7.41-7.18(m，2H)，4.62(t，J = 6.0，1H)，4.50(t，J = 6.0，1H)，3.25-3.15(m，2H)，2.25(s，3H)，2.20-2.05(m，2H)。 m/z(APCI-pos)M+1 = 427.1。

[1118] 实施例 141

[1119]

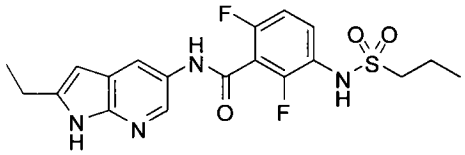


[1120] 2，5- 二氟 -3-（丙基磺酰胺基）-N-（1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基）苯甲酰胺

[1121] 根据实施例 1 一般程序，用 2，5- 二氟 -3-（丙基磺酰胺基）苯甲酸替换 2，6- 二氟 -3-（丙基磺酰胺基）苯甲酸，制备 2，5- 二氟 -3-（丙基磺酰胺基）-N-（1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基）苯甲酰胺。 ^{1}H NMR（400MHz， d_6-DMSO）δ 11.63（br s，1H），10.55（s，1H），10.12（br s，1H），8.39（br s，1H），8.34（br s，1H），7.35-7.44（m，2H），6.46-6.48（m，1H），3.22-3.26（m，2H），1.74-1.79（m，2H），0.98-1.02（m，3H）；m/z（APCI-pos）M+1 ＝ 395.1。

[1122] 实施例 142

[1123]



[1124] N-（2- 乙基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基）-2，6- 二氟 -3-（丙基磺酰胺基）苯甲酰胺

[1125] 步骤 A：将正丁基锂（2.03mL，3.25mmol，1.6M 在己烷中）加入 -78℃的 1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶（0.60g，2.32mmol）在 THF（9.0mL）中的溶液中。将反应混合物在 -78℃搅拌 30 分钟，然后加入碘乙烷（0.557mL，6.97mmol）。使反应混合物温热至 0℃，并搅拌 2 小时，然后加入更多碘乙烷（0.278mL，3.48mmol）。使反应混合物温热至室温，并搅拌过夜。然后加入饱和的氯化铵水溶液和醋酸乙酯，并分离各层。用醋酸乙酯萃取水层。用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤，并真空浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物，得到 2- 乙基 -1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶（0.25g，23％产率）。

[1126] 步骤 B：将三氟醋酸酐（0.187mL，1.33mmol）加入在冰浴中冷却至 0℃的四丁基硝酸铵（0.404g，1.33mmol）在二氯甲烷（8mL）中的溶液中。10 分钟后，逐滴加入 2- 乙基 -1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶（253mg，0.884mmol）在 DCM（3mL）中的溶液。将得到的溶液在室温搅拌过夜。用饱和的碳酸氢钠水溶液处理反应混合物，并分离各层。用二氯甲烷萃取水层。用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层，硫酸钠干燥，过滤，并蒸发。通过柱色谱法纯化粗产物，得到 2- 乙基 -5- 硝基 -1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶（0.25g，63％）。

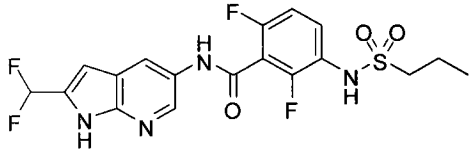
[1127] 步骤 C：将碳酸钾（1.02g，7.394mmol）加入 2- 乙基 -5- 硝基 -1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶（0.245g，0.739mmol）在甲醇（6.5mL）和水（2.2mL）中的溶液中。将反应混合物在 80℃加热过夜。然后冷却反应混合物，并用水和醋酸乙酯处理。然后分离各层。用水洗涤有机层 2 次，硫酸钠干燥，过滤，并蒸发，得到 2- 乙基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶（0.14g，74％产率）。

[1128] 步骤 D：根据实施例 111 步骤 B，用 2- 乙基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶替换 2，6- 二氟 -5- 硝基 -(3H- 咪唑并 [4，5-b] 吡啶 -6- 基）苯甲酰胺，制备 2- 乙基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (0.10g，85％）。

[1129] 步骤 E：将 2- 乙基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (0.100g，0.62mmol)，2，6- 二氟 -3-（丙基磺酰胺基）苯甲酸 (0.182g，0.65mmol)、EDCI(0.125g，0.65mmol) 和 HOBt(0.084g，0.65mmol) 溶于 DMF(1.5mL) 中，并在室温搅拌过夜。然后通过反相 HPLC 直接纯化溶液，得到 N-(2- 乙基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基）-2，6- 二氟 -3-（丙基磺酰胺基）苯甲酰胺 (0.061g，23％产率）。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 11.46(s，1H)，10.75(s，1H)，9.79(br s，1H)，8.26-8.25(m，1H)，8.19-8.18(m，1H)，7.56-7.50(m，1H)，7.24(t，1H)，6.18-6.17(m，1H)，3.13-3.09(m，2H)，2.74(q，2H)，1.77(sx，2H)，1.28(t，3H)，0.99(t，3H)；m/z(ES-MS)423.2(100.0％) [M+1]。

[1130] 实施例 143

[1131]



[1132] N-(2-（二氟甲基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基）-2，6- 二氟 -3-（丙基磺酰胺基）苯甲酰胺

[1133] 步骤 A：将正丁基锂 (11.9mL，19.0mmol，1.6M 在己烷中）加入 -78℃的 1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (3.50g，13.6mmol) 在 THF(53mL) 中的溶液。将反应混合物在 -78℃搅拌 30 分钟，然后加入 DMF(4.2mL，54.2mmol)。使反应混合物温热至 0℃，并搅拌 3 小时。然后用饱和的氯化铵水溶液和醋酸乙酯处理，并分离各层。用醋酸乙酯萃取水层。用硫酸钠干燥有机层，过滤，并真空浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物，得到 1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 甲醛 (2.4g，62％），为固体。

[1134] 步骤 B：根据实施例 142 步骤 B，用 1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 甲醛替换 2- 乙基 -1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶，制备 5- 硝基 -1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 甲醛 (1.60g，40％产率）。

[1135] 步骤 C：将三氟化二乙氨基硫（″ DAST ″；0.112mL，0.845mmol) 加入 0℃的 5- 硝基 -1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 甲醛 (0.140g，0.423mmol) 在 DCM(3.8mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。然后用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液处理反应混合物，并分离各层。用二氯甲烷萃取水层。用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤，并真空浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物，得到 2-（二氟甲基）-5- 硝基 -1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (0.11g，83％产率），为固体。

[1136] 步骤 D：将碳酸钾 (0.25g，1.76mmol) 加入 2-（二氟甲基）-5- 硝基 -1-（苯基磺酰基）-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (0.089g，0.252mmol) 在甲醇 (2.2mL) 和水 (0.7mL) 中的溶液中。将反应混合物在 40℃加热 30 分钟。然后冷却反应混合物，并用水和醋酸乙酯处理。分离各层。用水洗涤合并的有机层 2 次，硫酸钠干燥，过滤，并蒸发，得到

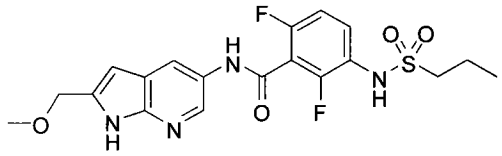
2-(二氟甲基)-5-硝基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(0.032g，49%)。

[1137] 步骤E：根据实施例111步骤B，用2-(二氟甲基)-5-硝基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换2，6-二氟-5-硝基-(3H-咪唑并[4，5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺，制备2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺(0.017g，62%)。

[1138] 步骤F：根据实施例142步骤E，用2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺替换2-乙基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺，制备N-(2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(0.017g，41%产率)。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)δ12.38(s，1H)，10.93(s，1H)，9.80(br s，1H)，8.49-8.48(m，2H)，7.57-7.51(m，1H)，7.25(t，1H)，7.22(t，1H)，6.84-6.83(m，1H)，3.13-3.10(m，2H)，1.77(sx，2H)，1.00(t，3H)；m/z(ES-MS)445.1(100.0 %)[M+1]。

[1139] 实施例144

[1140]



[1141] 2，6-二氟-N-(2-(甲氧基甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[1142] 步骤A：将$NaBH_4$(0.084g，2.21mmol)加入0℃的5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-2-甲醛(611mg，1.844mmol)在THF(18.3mL)和甲醇(1.8mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌1小时。然后用水和醋酸乙酯处理，并分离各层。用醋酸乙酯萃取水层。用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤，并真空浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物，得到(5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-2-基)甲醇(0.26g，42%产率)。

[1143] 步骤B：将N，N，N'，N'-四甲基-1，8-萘二胺(0.212g，0.99mmol)和三甲基氧鎓四氟硼酸盐(0.146g，0.99mmol)加入(5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-2-基)甲醇(0.11g，0.33mmol)在DCM(3.3mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌1小时。然后用饱和的$NaHCO_3$水溶液处理，并分离各层。用DCM萃取水层。用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤，并真空浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物，得到2-(甲氧基甲基)-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(0.11g，96%)。

[1144] 步骤C：将碳酸钾(0.306g，2.22mmol)加入2-(甲氧基甲基)-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(0.11g，0.317mmol)在甲醇(3.3mL)和水(0.9mL)中的溶液中。将反应混合物在60℃加热90分钟。然后冷却反应混合物。用水和醋酸乙酯处理该混合物，并分离各层。用水洗涤有机层2次，硫酸钠干燥，过滤，并蒸发，得到2-(甲氧基甲基)-5-硝基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(70mg，定量产率)。

[1145] 步骤D：根据实施例111步骤B，用2-(甲氧基甲基)-5-硝基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换2，6-二氟-5-硝基-(3H-咪唑并[4，5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺，以定量产率制备2-(甲氧基甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺。

[1146] 步骤 E：根据实施例 142 步骤 E，用 2-(甲氧基甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺替换 2- 乙基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，以 42％产率制备 2，6- 二氟 -N-(2-(甲氧基甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 11.71(s，1H)，10.82(s，1H)，9.76(br s，1H)，8.33-8.30(m，2H)，7.57-7.51(m，1H)，7.25(t，1H)，6.43-6.42(m，1H)，4.53(s，2H)，3.31(s，3H)，3.14-3.10(m，2H)，1.77(sx，2H)，1.00(t，3H)；m/z(ES-MS) 439.2(94.5％)[M+1]。

[1147] 实施例 145

[1148]



[1149] 2，6- 二氟 -N-(3- 氟 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1150] 将三氟甲基磺酸 1- 氟 -2，6- 二氯吡啶盐 (31mg，0.1mmol) 加入在 MeCN(4mL) 中的 2，6- 二氟 -N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (39mg，0.1mmol) 中。 将混合物在 60℃加热 18 小时，然后冷却至室温。 然后用 EtOAc 稀释混合物，用盐水洗涤，$MgSO_4$ 干燥，并浓缩。 通过硅胶色谱法 (ISCO) 纯化粗产物，使用在 CH_2Cl_2 中的 5％ MeOH 作为洗脱剂，随后进行反相 HPLC，得到 2，6- 二氟 -N-(3- 氟 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (10.7mg，26％)。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 11.51(s，3H)，10.97(s，3H)，9.77(s，3H)，8.41(s，6H)，7.70-7.38(m，6H)，7.26(t，J＝8.5，3H)，3.45-2.96(m，32H)，2.50(s，57H)，2.36-2.09(m，1H)，1.77(dd，J ＝ 7.5，15.1，6H)，1.00(t，J ＝ 7.4，9H)；m/z(LC-MS) M+1 ＝ 413.4。

[1151] 实施例 146

[1152]



[1153] N-(2，3- 二甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1154] 步骤 A：将二异丙基酰胺锂 (0.88mL，1.52mmol，1.8M 在庚烷 /THF/ 乙苯中) 加入 -78℃的 3- 甲基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (0.20g，0.734mmol) 在 THF(4.0mL) 中的溶液中。 将该浆在 -78℃搅拌 30 分钟，然后加入碘代甲烷 (0.059mL，0.952mmol)。 使反应混合物温热至室温，并搅拌 2 小时。 然后将水加入混合物，随后加入二氯甲烷。 分离各层。 用二氯甲烷萃取水层 2 次。 用硫酸钠干燥有机层，过滤，并真空浓缩。 通过快速色谱法纯化粗产物，得到 2，3- 二甲基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (0.17g，99％)，为固体 (纯度 80％)。

[1155] 步骤 B：根据实施例 142 步骤 B，用 2，3- 二甲基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯

并[2，3-b]吡啶替换2-乙基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备2，3-二甲基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(0.22g，68％)。

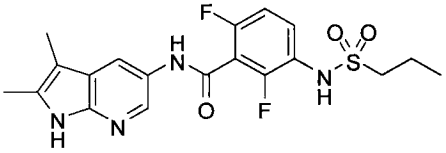
[1156] 步骤C：根据实施例142步骤C，用2，3-二甲基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶替换2-乙基-5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶，制备2，3-二甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(0.11g，90％)。

[1157] 步骤D：在微波管中将2，3-二甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶(0.11g，0.596mmol)、铁(0.40g，7.16mmol)和氯化铵(0.13g，2.39mmol)与乙醇(2.8mL)和水(0.65mL)相混合，并在微波反应器中加热至110℃ 15分钟。过滤反应混合物，加入饱和的碳酸氢钠水溶液，并分离各层。用醋酸乙酯萃取水层1次。用硫酸钠干燥有机层，过滤，并真空浓缩，得到2，3-二甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺(0.096g，100％)，其不经进一步纯化地用于下一步。

[1158] 步骤E：将2，3-二甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺(0.048g，0.298mmol)，2，6-二氟-3-(3-氟丙基磺酰胺基)苯甲酸(0.097g，0.328mmol)、EDCI(0.063g，0.328mmol)和HOBt(0.040g，0.298mmol)溶于DMF(1.6mL)中，并在室温搅拌16小时。通过反相HPLC直接纯化反应混合物，得到N-(2，3-二甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(3-氟丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(0.043g，33％)，为固体。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)δ11.24(s，1H)，10.80(s，1H)，9.93(br s，1H)，8.18(d，2H)，7.61-7.46(m，1H)，7.35-7.19(m，1H)，4.68-4.56(m，1H)，4.56-4.44(m，1H)，3.29-3.16(m，2H)，2.32(s，3H)，2.23-2.04(m，5H)；m/z(ES-MS)441.1(98.2％)[M+1]。一个甲基峰隐藏在溶剂信号下面。

[1159] 实施例147

[1160]

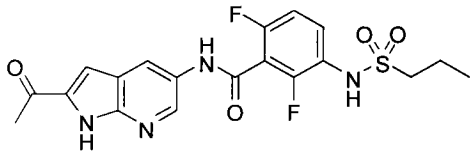


[1161] N-(2，3-二甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[1162] 将2，3-二甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺(0.048g，0.298mmol)、2，6-二氟-3-(3-丙基磺酰胺基)苯甲酸(0.092g，0.328mmol)、EDCI(0.063g，0.328mmol)和HOBt(0.040g，0.298mmol)溶于DMF(1.6mL)中，并在室温搅拌16小时。通过反相HPLC直接纯化反应混合物，得到N-(2，3-二甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(0.059g，47％)，为固体。^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)δ11.23(s，1H)，10.77(s，1H)，9.19(br s，1H)，8.27-8.09(m，2H)，7.59-7.39(m，1H)，7.28-7.10(m，1H)，3.17-2.95(m，2H)，2.32(s，3H)，2.15(s，3H)，1.84-1.65(m，2H)，0.98(s，3H)；m/z(ES-MS)423.2(96.1％)[M+1]。

[1163] 实施例148

[1164]



[1165] N-(2- 乙酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1166] 步骤 A：将二异丙基酰胺锂 (19.4mL，35.0mmol，1.8M 在庚烷 /THF/ 乙苯中) 加入在 -78℃的 1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (4.50g，17.4mmol) 在 THF(100mL) 中的溶液中。 将反应混合物在 -78℃搅拌 30 分钟，然后加入醋酸酐 (6.6mL，69.7mmol)。 使反应混合物温热至室温，并搅拌 40 分钟。 用水和二氯甲烷处理反应混合物，并分离各层。 用二氯甲烷萃取水层 1 次。 用硫酸钠干燥有机层，过滤，并真空浓缩。 通过快速色谱法纯化粗物质，得到 1-(1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙酮 (2.15g，41％)。

[1167] 步骤 B：根据实施例 142 步骤 B，用 1-(1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙酮替换 2- 乙基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶，制备 1-(5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙酮 (1.37g，66％)。

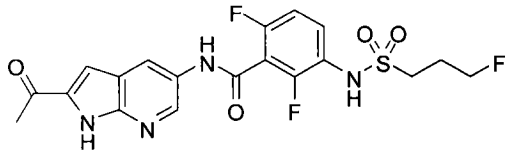
[1168] 步骤 C：将碳酸钾 (1.20g，8.69mmol) 加入 1-(5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙酮 (0.50g，1.45mmol) 在甲醇 (13mL) 和水 (4.3mL) 中的溶液中。 将反应混合物在 40℃加热 30 分钟。 然后冷却反应混合物，并用水和醋酸乙酯处理。 然后分离各层。 用水洗涤有机层 2 次，硫酸钠干燥，过滤，并蒸发，得到 1-(5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙酮 (0.30g，定量产率)。

[1169] 步骤 D：根据实施例 146 步骤 D，用 1-(5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙酮替换 2，3- 二甲基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶，制备 1-(5- 氨基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙酮 (0.047g，55％)。

[1170] 步骤 E：根据实施例 147，用 1-(5- 氨基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙酮替换 2，3- 二甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 N-(2- 乙酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.015g，22 ％)。 ^{1}HNMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 12.35(s，1H)，11.03(s，1H)，9.86(br s，1H)，8.59(d，1H)，8.54(d，1H)，7.55(dd，1H)，7.40(d，1H)，7.27(t，1H)，3.16-3.08(m，2H)，2.57(s，3H)，1.77(m，2H)，0.99(t，3H)；m/z(ES-MS)437.1(99.3％)[M+1]。

[1171] 实施例 149

[1172]



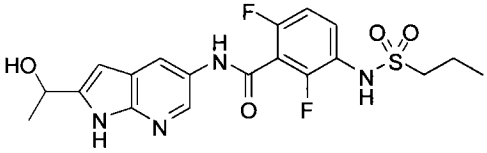
[1173] N-(2- 乙酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1174] 根据实施例 146 步骤 E，用 1-(5- 氨基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙

酮替换 2，3- 二甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 N-(2- 乙酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.022g，18 %)。 ^{1}HNMR(400MHz， d_6-DMSO) δ 12.36(s，1H)，11.03(s，1H)，9.94(br s，1H)，8.59(d，1H)，8.54(d，1H)，7.56(dd，1H)，7.40(d，1H)，7.28(t，1H)，4.62(t，1H)，4.50(t，1H)，3.28-3.16(m，2H)，2.57(s，3H)，2.25-2.01(m，3H) ；m/z(ES-MS)455.1(98.0％)[M+1]。

[1175] 实施例 150

[1176]



[1177] 2，6- 二氟 -N-(2-(1- 羟基乙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

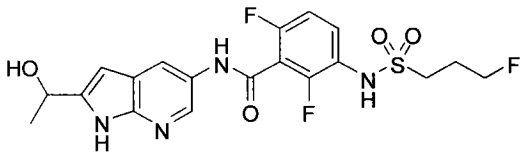
[1178] 步骤 A：将四氢硼酸钠 (0.15g，4.10mmol) 加入 0℃的 1-(5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙酮 (0.28g，1.37mmol) 在 THF(8.7mL) 和甲醇 (0.90mL) 中的溶液中，然后使反应混合物温热至室温，并搅拌 1 小时。 然后用水和醋酸乙酯处理反应混合物，并分离各层。 用醋酸乙酯萃取水层 1 次。 用硫酸钠干燥有机层，过滤，并真空浓缩。 通过快速色谱法纯化粗物质，得到 1-(5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙醇 (0.12g，41％)。

[1179] 步骤 B：根据实施例 146 步骤 D，用 1-(5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙醇替换 2，3- 二甲基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶，制备 1-(5- 氨基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙醇 (0.100g，定量产率)。

[1180] 步骤 C：根据实施例 147，用 1-(5- 氨基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙醇替换 2，3- 二甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 2，6- 二氟 -N-(2-(1- 羟基乙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.057g，58％)。 ^{1}H NMR(400MHz， d_6-DMSO) δ 11.52(s，1H)，10.81(s，1H)，9.87(br s，1H)，8.29(d，1H)，8.26(d，1H)，7.53(dd，1H)，7.25(t，1H)，6.30(d，1H)，5.35(d，1H)，4.91-4.81(m，1H)，3.17-3.04(m，2H)，1.76(m，2H)，1.47(d，3H)，0.99(t，3H) ；m/z(ES-MS)439.1(92.3％)[M+1]。

[1181] 实施例 151

[1182]



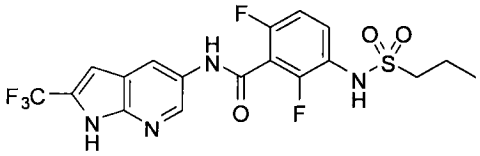
[1183] 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基)-N-(2-(1- 羟基乙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1184] 根据实施例 146 步骤 E，用 1-(5- 氨基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙醇替换 2，3- 二甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基)-N-(2-(1- 羟基乙基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (0.036g，

55 %)。 ^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO) δ 11.52(s, 1H), 10.82(s, 1H), 9.98(br s, 1H), 8.29(d, 1H), 8.26(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.26(t, 1H), 6.30(d, 1H), 5.35(d, 1H), 4.93-4.80(m, 1H), 4.62(t, 1H), 4.50(t, 1H), 3.28-3.16(m, 2H), 2.24-2.03(m, 2H), 1.47(d, 3H) ; m/z(ES-MS)457.1(93.2%)[M+1]。

[1185] 实施例 152

[1186]



[1187] 2, 6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1188] 步骤 A : 将六甲基二硅基胺基锂 (3.6mL, 3.6mmol, 1M 在 THF 中) 加入 -78℃的 2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (0.57g, 3.04mmol ; 参见 WO2008/034860) 在 THF(20mL) 中的溶液中。 将反应混合物在 -78℃搅拌 5 分钟, 然后温热至 0℃搅拌 30 分钟, 最后温热至室温搅拌另外 30 分钟。 将混合物冷却回 -78℃, 逐滴加入氯甲酸甲酯 (0.35mL, 4.55mmol)。 使混合物缓慢温热至室温, 并搅拌 16 小时。 然后加入水, 随后加入二氯甲烷。 分离各层。 用二氯甲烷萃取水层 2 次。 用硫酸钠干燥有机层, 过滤, 并真空浓缩。 通过快速色谱法纯化粗产物, 得到 2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -1- 甲酸甲酯 (0.45g, 61%)。

[1189] 步骤 B : 根据实施例 142 步骤 B, 用 2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -1- 甲酸甲酯替换 2- 乙基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶, 制备 5- 硝基 -2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -1- 甲酸甲酯 (0.35g, 64%)。

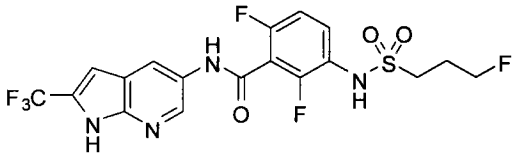
[1190] 步骤 C : 将氢氧化钠 (4.2mL, 4.2mmol, 1M 在水中) 加入在室温的 5- 硝基 -2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -1- 甲酸甲酯 (0.35g, 1.19mmol) 在 THF(6.9mL) 和甲醇 (1.7mL) 中的溶液中。 将反应混合物在 40℃加热 30 分钟。 然后冷却反应混合物, 并用水和醋酸乙酯处理。 然后分离各层。 用水洗涤有机层 2 次, 硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发, 得到 5- 硝基 -2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (0.24g, 86%), 其不经进一步纯化地用于下一步。

[1191] 步骤 D : 根据实施例 146 步骤 D, 用 5- 硝基 -2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶替换 2, 3- 二甲基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶, 制备 2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 胺 (0.190g, 93%)。

[1192] 步骤 E : 根据实施例 147, 用 2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 胺替换 2, 3- 二甲基 -1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 胺, 制备 2, 6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (0.048g, 52 %)。 ^{1}HNMR(400MHz, d_6-DMSO) δ 12.91(s, 1H), 11.01(s, 1H), 9.79(br s, 1H), 8.58(d, 1H), 8.55(d, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.26(t, 1H), 7.10(s, 1H), 3.16-3.05(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.00(t, 3H) ; m/z(ES-MS)463.1(100.0%)[M+1]。

[1193] 实施例 153

[1194]

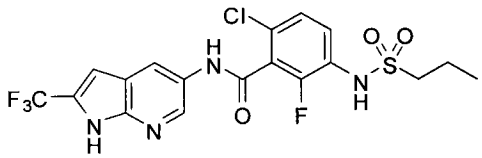


[1195] 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基)-N-(2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1196] 根据实施例 146 步骤 E，用 2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺替换 2，3- 二甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 2，6- 二氟 -3-(3- 氟丙基磺酰胺基)-N-(2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (0.037g，52％)。 ^{1}HNMR(400MHz， d_6-DMSO) δ 12.91(s，1H)，11.02(s，1H)，9.91(s，1H)，8.60-8.52(m，2H)，7.57(dd，1H)，7.29(t，1H)，7.10(s，1H)，4.62(t，1H)，4.51(t，1H)，3.30-3.21(m，2H)，2.24-2.08(m，2H)。 m/z(ES-MS)481.1(100.0％)[M+1]。

[1197] 实施例 154

[1198]

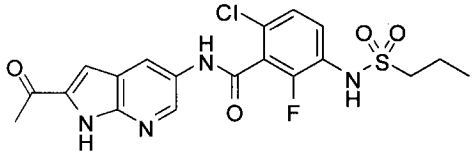


[1199] 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1200] 将 2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (0.040g，0.199mmol)、6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (0.064g，0.219mmol)、EDCI(0.042g，0.219mmol) 和 HOBt(0.027g，0.199mmol) 溶于 DMF(0.6mL) 中，并在室温搅拌 16 小时。通过反相 HPLC 直接纯化反应混合物，得到 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (0.050g，52％)，为固体。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 12.91(s，1H)，10.99(s，1H)，9.96(s，1H)，8.60-8.56(m，1H)，8.56-8.52(m，1H)，7.54(t，1H)，7.44(d，1H)，7.10(s，1H)，3.21-3.12(m，2H)，1.76(m，2H)，0.99(t，3H)；m/z(ES-MS)479.1(100.0％)[M+1]。

[1201] 实施例 155

[1202]



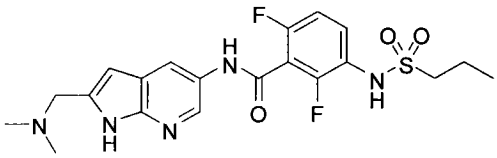
[1203] N-(2- 乙酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1204] 根据实施例 154，用 1-(5- 氨基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 乙酮替换 2-(三氟甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 N-(2- 乙酰基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-6- 氯 -2- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.024g，7％)。 ^{1}H NMR(400MHz， d_6-DMSO) δ 12.31(s，1H)，10.95(s，1H)，10.03(br s，1H)，8.57(d，1H)，8.54(d，1H)，7.53(t，1H)，7.40(dd，2H)，3.19-3.07(m，2H)，2.57(s，3H)，

1.76(m，2H)，0.99(t，3H)；m/z(ES-MS)453.1(100.0％)[M+1]。

[1205] 实施例 156

[1206]



[1207] N-(2-((二甲氨基)甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺

[1208] 步骤 A：给圆底烧瓶装入 5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-2-甲醛(0.30g，0.91mmol)、二甲胺盐酸盐(0.10g，1.27mmol)、三甲氧基甲烷(0.99mL，9.1mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.25g，1.18mmol)、醋酸钠(0.10g，1.27mmol)和 1，2-二氯乙烷(9.0mL)。 将混合物在室温搅拌 24 小时，然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液，然后加入二氯甲烷。 分离各层。 用二氯甲烷萃取水层 2 次。 用硫酸钠干燥有机层，过滤，并真空浓缩。 通过快速色谱法纯化粗产物，得到 N，N-二甲基-1-(5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-2-基)甲胺(0.16g，49％)。

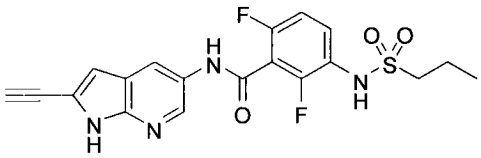
[1209] 步骤 B：将氢氧化钠(1.11mL，1.11mmol，1M 在水中)加入 N，N-二甲基-1-(5-硝基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-2-基)甲胺(0.10g，0.28mmol)在 THF(1.5mL)中的溶液中。 将反应混合物在 70℃加热 16 小时。 然后冷却反应混合物，并用水和醋酸乙酯处理。 然后分离各层。 用醋酸乙酯萃取水层 1 次。 有机层经硫酸钠干燥，过滤，并蒸发，得到 N，N-二甲基-1-(5-硝基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-2-基)甲胺(0.05g，82％)。

[1210] 步骤 C：将 $SnCl_2$ 二水合物(0.11g，0.463mmol)加入 N，N-二甲基-1-(5-硝基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-2-基)甲胺(0.017g，0.077mmol)在醋酸乙酯(0.8mL)和甲醇(0.2mL)中的溶液中。 将混合物在 75℃加热 2 小时，然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液。 滤出盐，然后分离各层。 有机层经硫酸钠干燥，过滤，并蒸发，得到 2-((二甲氨基)甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺(0.008g，50％)。

[1211] 步骤 D：根据实施例 147，用 2-((二甲氨基)甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺替换 2，3-二甲基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-胺，制备 N-(2-((二甲氨基)甲基)-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶-5-基)-2，6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺(0.007g，40％)。 ^{1}H NMR(500MHz，d_6-DMSO)δ11.54(s，1H)，10.77(s，1H)，8.29(d，1H)，8.24(d，1H)，8.17(s，1H)，7.56-7.44(m，1H)，7.27-7.15(m，1H)，6.31(s，1H)，3.55(s，2H)，3.14-3.01(m，2H)，2.20(s，6H)，1.91-1.61(m，2H)，0.99(t，3H)；m/z(ES-MS)452.1(100.0％)[M+1]。

[1212] 实施例 157

[1213]



[1214] N-(2- 乙炔基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1215] 步骤 A：将碳酸钾 (0.97g，6.98mmol) 加入 1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 甲醛 (1.00g，3.49mmol) 在甲醇 (1.0mL) 中的悬浮液中，随后加入 1- 重氮基 -2- 氧丙基磷酸二甲酯 (0.81g，4.19mmol) 在甲醇 (0.2mL) 中的溶液。 将反应混合物在室温搅拌 2 小时，然后加入水，然后加入醋酸乙酯。 分离各层。 用醋酸乙酯萃取水层 2 次。 用硫酸钠干燥有机层，过滤，并真空浓缩。 通过快速色谱法纯化粗产物，得到 2- 乙炔基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (0.40g，41％；纯度 70％)。

[1216] 步骤 B：根据实施例 142 步骤 B，用 2- 乙炔基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶替换 2- 乙基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶，制备 2- 乙炔基 -5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (0.032g，7％)。

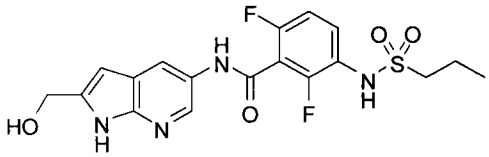
[1217] 步骤 C：将氢氧化钠 (0.39mL，0.39mmol，1M 在水中) 加入 2- 乙炔基 -5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (0.032g，0.10mmol) 在 THF(0.5mL) 中的溶液中。 将反应混合物在 60℃加热 90 分钟。 然后冷却反应混合物，并用水和醋酸乙酯处理。 然后分离各层。 用醋酸乙酯萃取水层 1 次。 有机层经硫酸钠干燥，过滤，并蒸发，得到 2- 乙炔基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 (0.02g，定量产率)。

[1218] 步骤 D：根据实施例 146 步骤 D，用 2- 乙炔基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶替换 2，3- 二甲基 -5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶，制备 2- 乙炔基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (0.015g，89％)。

[1219] 步骤 E：根据实施例 147，用 2- 乙炔基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺替换 2，3- 二甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 N-(2- 乙炔基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-2，6- 二氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.015g，38％)。 ^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 12.20(s，1H)，10.89(s，1H)，9.77(br s，1H)，8.43(d，1H)，8.37(d，1H)，7.54(dd，1H)，7.24(t，1H)，6.80(d，1H)，4.58(s，1H)，3.18-3.04(m，2H)，1.77(m，2H)，0.99(t，3H)；m/z(ES-MS)419.1(98.7％)[M+1]。

[1220] 实施例 158

[1221]



[1222] 2，6- 二氟 -N-(2-(羟基甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺

[1223] 步骤 A：将四氢硼酸钠 (0.069g，1.81mmol) 加入 -40℃的 5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 甲醛 (200mg，0.60mmol) 在 THF(3.8mL) 和甲醇 (0.4mL) 中的溶液中。 将混合物在 -40℃搅拌 30 分钟。 然后用水和醋酸乙酯处理反应混合物，并分离各层。 用醋酸乙酯萃取水层 1 次。 用硫酸钠干燥有机层，过滤，并真空浓缩。 通过快速色谱法纯化粗物质，得到 (5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 甲醇 (0.13g，65％)。

[1224] 步骤 B：根据实施例 157 步骤 C，用 (5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，

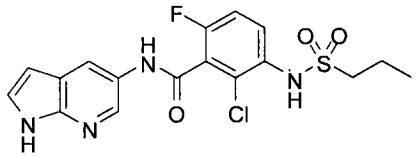
3-b] 吡啶 -2- 基) 甲醇替换 2- 乙炔基 -5- 硝基 -1-(苯基磺酰基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶，制备 (5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 甲醇 (0.025g，39％)。

[1225] 步骤 C ：根据实施例 156 步骤 C，用 (5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 甲醇替换 N，N- 二甲基 -1-(5- 硝基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 甲胺，制备 (5- 氨基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 甲醇 (0.018g，85％)。

[1226] 步骤 D ：根据实施例 147，用 (5- 氨基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -2- 基) 甲醇替换 2，3- 二甲基 -1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺，制备 2，6- 二氟 -N-(2-(羟基甲基)-1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基)-3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酰胺 (0.005g，10％)。m/z(ES-MS)425.1(100.0％)[M+1]。

[1227] 实施例 159

[1228]

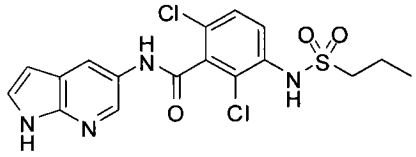


[1229] 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1230] 在环境温度，依次用 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (48.9mg，0.165mmol)、1-(3- 二甲氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐 (31.7mg，0.165mmol) 和 1- 羟基苯并三唑 (22.3mg，0.165mmol) 处理在 N，N- 二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中的 1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (20mg，0.150mmol)。 24 小时后，用醋酸乙酯稀释反应混合物，并用水 (4X)、碳酸氢钠 (2X) 和盐水 (1X) 洗涤，硫酸钠干燥，并浓缩。 与二氯甲烷一起研磨粗产物，得到 2- 氯 -6- 氟 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (61.7mg，0.0382mmol，25.4％产率)，为固体。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 8.40-8.35(d，2H)，7.73-7.67(q，1H)，7.45-7.42(d，1H)，7.31-7.25(t，1H)，6.53-6.50(d，1H)，3.15-3.08(t，2H)，1.93-1.82(m，2H)，1.08-1.02(t，3H)；MS(APCI-neg)m/z ＝ 409.1(M-H)。

[1231] 实施例 160

[1232]



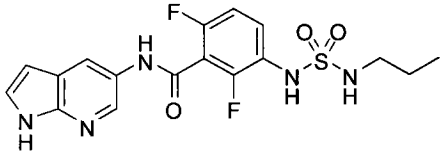
[1233] 2，6- 二氯 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1234] 依次用 2，6- 二氯 -3-(丙基磺酰胺基) 苯甲酸 (690.5mg，2.212mmol)、1-(3- 二甲氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐 (466.4mg，2.433mmol) 和 1- 羟基苯并三唑 (328.8mg，2.433mmol) 处理在 N，N- 二甲基甲酰胺 (7.2mL) 中的 1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (192mg，1.44mmol)，并加热至 60℃。 24 小时后，使反应混合物冷却至环境温度。 用醋酸乙酯稀释该混合物，用水 (4X)、碳酸氢钠 (2X) 和盐水 (1X) 洗涤，硫

酸钠干燥，并浓缩。 将粗产物直接上硅胶柱，并用醋酸乙酯 - 己烷梯度 (30％ -100％) 洗脱，得到 2，6- 二氯 -3-(丙基磺酰胺基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (10.5mg，0.0246mmol，3.41％产率)，为固体。 ^{1}H NMR(400MHz， d_6-DMSO) δ 11.70-11.59(s，1H)，10.77-10.68(s，1H)，9.88-9.75(s，1H)，8.39-8.30(m，2H)，7.56-7.47(m，3H)，6.49-6.45(d，1H)，3.21-3.04(m，2H)，1.82-1.70(m，2H)，1.03-0.95(t，3H) ；MS(APCI-neg)m/z ＝ 425.1(M-H)。

[1235] 实施例 161

[1236]



[1237] 2，6- 二氟 -3-(正丙基氨磺酰基氨基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺

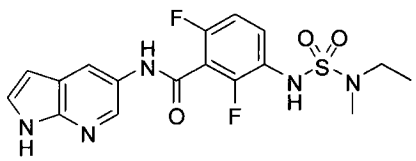
[1238] 步骤 A ：将丙基氨磺酰氯 (0.379mL，2.40mmol) 加入 0℃的在 DCM(1.5mL) 中的 3- 氨基 -2，6- 二氟苯甲酸甲酯 (0.150mL，0.802mmol)、TEA(0.335mL，2.40mmol)。使溶液温热至室温过夜。 过滤固体，浓缩上清液，得到粗的 2，6- 二氟 -3-(正丙基氨磺酰基氨基) 苯甲酸甲酯，其直接用于下一步。

[1239] 步骤 B ：将 NaOH(1M，3.20mL，3.20mmol) 加入在 2 ： 1 THF ： MeOH(3mL) 中的 2，6- 二氟 -3-(正丙基氨磺酰基氨基) 苯甲酸甲酯 (0.24g，0.80mmol) 中。 在室温搅拌溶液 16 小时，然后在 70℃搅拌溶液 16 小时。 在减压下浓缩溶液至约一半体积，然后用 EtOAc 洗涤。 将 pH 调至约 5，并用 EtOAc(3X5mL) 萃取。 有机层经硫酸钠干燥，倾析，并浓缩，得到 2，6- 二氟 -3-(正丙基氨磺酰基氨基) 苯甲酸。

[1240] 步骤 C ：将 2，6- 二氟 -3-(正丙基氨磺酰基氨基) 苯甲酸 (0.095g，0.32mmol)、1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (0.043g，0.32mmol)、HOBt(0.044g，0.32mmol) 和 EDCI(0.062g，0.32mmol) 溶于 DMF(1.6mL) 中，并在室温搅拌 16 小时。 用 EtOAc(30mL) 稀释该混合物，并用 1 ： 1 ： 1 水 ： 碳酸氢盐 ： 盐水 (3X20mL) 的混合物洗涤。 有机层经硫酸钠干燥，并在减压下浓缩。 通过柱色谱法纯化残余物，用 1 ： 1、然后用 8 ： 2EtOAc ： 己烷洗脱，得到 2，6- 二氟 -3-(正丙基氨磺酰基氨基)-N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (0.060g，0.15mmol，45％产率)。 ^{1}H NMR(400MHz， CD_3OD) δ 8.36-8.40(m，2H)，7.64-7.72(m，1H)，7.41-7.43(m，1H)，7.06-7.13(m，1H)，6.50-6.52(m，1H)，2.96-3.02(m，2H)，1.47-1.57(m，2H)，0.87-0.93(m，3H) ；m/z(APCI-pos)M+1 ＝ 410.2。

[1241] 实施例 162

[1242]



[1243] 3-(N- 乙基 -N- 甲基氨磺酰基氨基)-2，6- 二氟 -N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡

啶 -5- 基) 苯甲酰胺

[1244] 步骤 A：将三乙胺 (0.260mL，1.85mmol) 和 3- 氨基 -2，6- 二氟苯甲酸甲酯 (0.257mL，1.85mmol) 的溶液逐滴加入 -78℃的在 DCM(3mL) 中的磺酰二氯 (0.156mL，1.85mmol) 中。2 小时后，加入 N- 甲基乙胺 (0.304mL，3.70mmol)，并使反应混合物温热至室温过夜。 在减压下浓缩溶剂，将残余物放入 NaOH(2mL，1M)，并用 EtOAc 洗涤。 将水溶液 pH 调至低于 3，并用 EtOAc(3X5mL) 萃取。 合并的有机层经硫酸钠干燥，倾析，并在减压下浓缩。 通过硅胶色谱法纯化残余物，用 7 ： 3 己烷 -EtOAc 洗脱，得到不纯的 3-(N- 乙基 -N- 甲基氨磺酰基氨基)-2，6- 二氟苯甲酸甲酯 (0.280g，49.0％产率)。

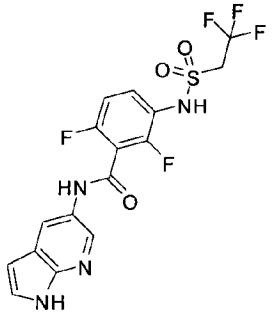
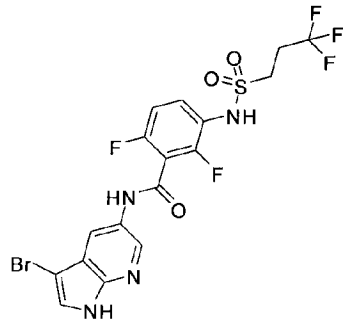
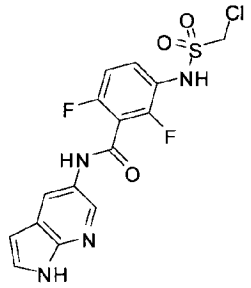
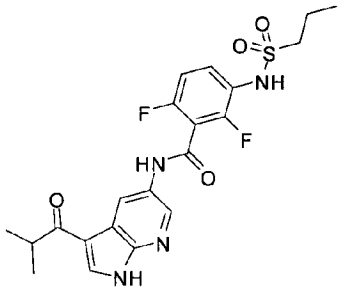
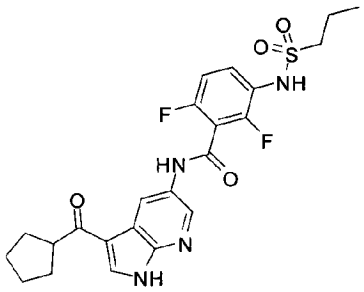
[1245] 步骤 B：将 NaOH(0.908mL，1.82mmol) 加入在 THF-MeOH(3 ： 2 ；5mL) 中的 3-(N- 乙基 -N- 甲基氨磺酰基氨基)-2，6- 二氟苯甲酸甲酯 (0.280g，0.908mmol) 中。 将混合物温热至 60℃ 16 小时。 在减压下浓缩冷却的混合物，将残余物放入 1M NaOH(4mL)，并用 EtOAc 洗涤。 将水溶液 pH 调至低于 3，并用 EtOAc(3X6mL) 萃取，得到粗的 3-(N- 乙基 -N- 甲基氨磺酰基氨基)-2，6- 二氟苯甲酸 (222mg，83％产率)。

[1246] 步骤 C：将 HOBt(0.011g，0.085mmol)、EDCI(0.036g，0.19mmol) 和 1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 胺 (0.025g，0.19mmol) 加入在 DMF(1mL) 中的 3-(N- 乙基 -N- 甲基氨磺酰基氨基)-2，6- 二氟苯甲酸 (0.050g，0.17mmol)。 将反应混合物在室温搅拌 16 小时。 用 EtOAc(6mL) 稀释该混合物，并用盐水 (3X5mL) 洗涤。 有机层经硫酸钠干燥，倾析，并在减压下浓缩。 通过硅胶色谱法纯化残余物，用 5％ MeOH-DCM 洗脱，得到 3-(N- 乙基 -N- 甲基氨磺酰基氨基)-2，6- 二氟 -N-(1H- 吡咯并 [2，3-b] 吡啶 -5- 基) 苯甲酰胺 (0.005g，0.012mmol，7.2％产率)。 m/z(APCI-neg)M-1 ＝ 408.0。

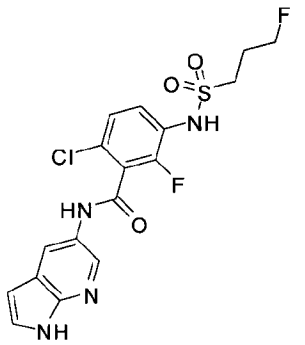
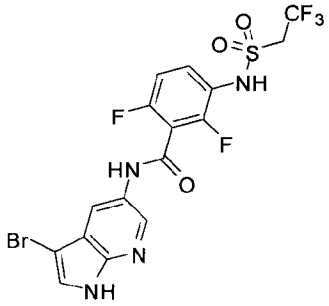
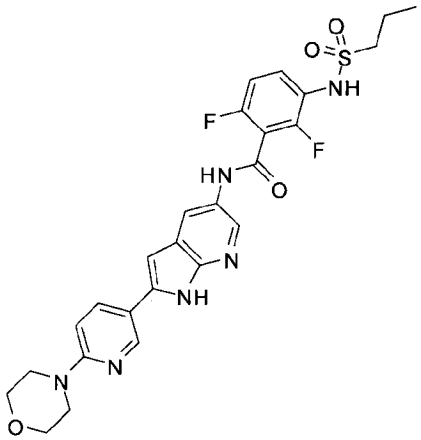
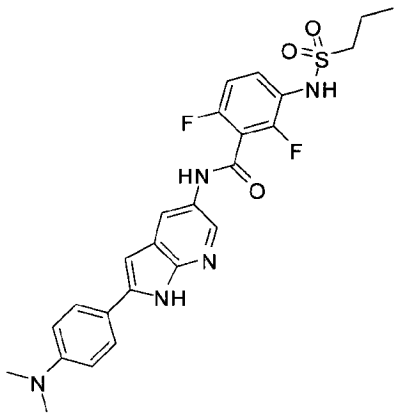
[1247] 按照上述程序，制备下面表 6 中的化合物。

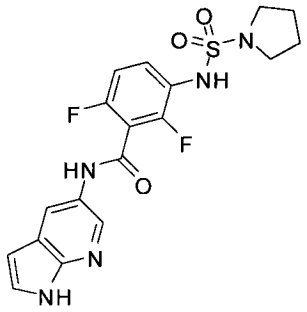
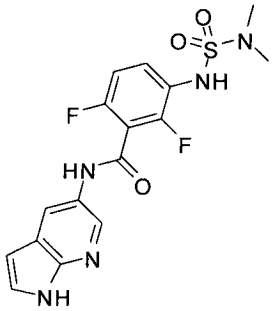
[1248] 表 6

[1249]

实施例号	结构	名称	MS / NMR
163		2,6-二氟-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(2,2,2-三氟乙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 2.2, 9.9, 2H), 7.65 - 7.43 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.6, 1H), 6.47 (dd, J = 1.9, 3.3, 1H), 4.53 (q, J = 9.8, 2H), 3.29 (s, 34H), 2.56 - 2.43 (m, 30H), 2.07 (s, 2H); *m/z* (LC-MS) M+1 = 435.3
164		N-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(3,3,3-三氟丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 2.2, 25.7, 2H), 7.75 (d, J = 2.7, 1H), 7.68 - 7.45 (m, 1H), 7.31 (t, J = 8.8, 1H), 3.62 - 3.04 (m, 43H), 3.01 - 2.66 (m, 3H), 2.66 - 2.33 (m, 35H); *m/z* (LC-MS) M+1 = 527.3
165		3-(氯代甲基磺酰胺基)-2,6-二氟-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 4H), 10.80 (s, 4H), 10.68 - 10.01 (m, 3H), 8.36 (dd, J = 2.2, 9.7, 7H), 7.72 - 7.39 (m, 8H), 7.24 (t, J = 8.7, 4H), 6.47 (dd, J = 1.9, 3.3, 4H), 5.01 (s, 7H), 3.30 (s, 73H), 2.70 (d, J = 25.0, 1H), 2.46 (dd, J = 34.7, 36.4, 69H); *m/z* (LC-MS) M+1 = 401.8
166		2,6-二氟-N-(3-异丁酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d$_4$) δ 8.90-8.92 (m, 1H), 8.64-8.66 (m, 1H), 8.36-8.37 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 2H), 1.23 (d, 6H), 1.04-1.09 (m, 3H)
167		N-(3-(环戊烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d$_4$) δ 8.90-8.92 (m, 1H), 8.63-8.65 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.09-3.14 (m, 2H), 1.84-2.2 (m, 6H), 1.64-1.84 (m, 4H), 1.04-1.09 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 491.1

[1250]

168		6-氯-2-氟-3-(3-氟丙基磺酰胺基)-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.7 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 10.1 (br s, 1H), 8.3 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 6.5 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.2-2.1 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 429.1, 431.1
169		N-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(2,2,2-三氟乙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 2H), 10.80 (s, 1H), 10.50 (s, 2H), 8.36 (dd, J = 2.2, 9.9, 4H), 7.57 (dd, J = 9.0, 14.9, 2H), 7.37 (dt, J = 5.9, 17.2, 4H), 6.47 (dd, J = 1.9, 3.3, 2H), 4.53 (q, J = 9.8, 4H), 3.67 (s, 1H), 2.07 (s, 3H); *m/z* (LC-MS) M+1 = 514.2
170		2,6-二氟-N-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H), 8.33-8.35 (m, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 6.94-9.98 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 4H), 3.51-3.55 (m, 4H), 3.09-3.15 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 0.97-1.03 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 557.1
171		N-(2-(4-(二甲氨基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,6-二氟-3-(丙基磺酰胺基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.41-8.42 (m, 1H), 8.34-36 (m, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.29-3.32 (br s, 与溶剂一致), 3.09-3.14 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.04-1.09 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 514.1

[1251]	172		2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-磺酰胺基)-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	*m/z* (APCI-neg) M-1 = 420.0
	173		3-(N,N-二甲基氨磺酰基氨基)-2,6-二氟-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺	*m/z* (APCI-neg) M-1 = 394.0

[1252] 尽管已经结合列举的实施方案描述了本发明，应当理解，它们无意将本发明限制为那些实施方案。 相反，本发明意在覆盖可以包含在权利要求确定的本发明范围内的所有替代方案、修改和等同方案。 因而，前面的描述仅视作对本发明的原理的例证。

[1253] 在本说明书和以下的权利要求书中使用的词语“包含”、“包括”意在指示所述特征、整数、组分或步骤的存在，但是它们不排除一个或多个其它特征、整数、组分、步骤或其组合的存在或加入。