



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101970426 A

(43) 申请公布日 2011. 02. 09

(21) 申请号 200880127247. 2

代理人 陈文平 尚继栋

(22) 申请日 2008. 12. 19

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/008, 865 2007. 12. 21 US

61/131, 717 2008. 06. 11 US

C07D 403/06 (2006. 01)

A61K 31/416 (2006. 01)

A61K 31/4192 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 08. 20

C07D 401/14 (2006. 01)

C07D 403/14 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/CA2008/002227 2008. 12. 19

C07D 413/14 (2006. 01)

C07D 417/14 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02009/079767 EN 2009. 07. 02

C07D 471/04 (2006. 01)

C07D 487/04 (2006. 01)

C07D 495/04 (2006. 01)

(71) 申请人 大学健康网络

C07D 513/04 (2006. 01)

地址 加拿大多伦多

(72) 发明人 H·W·鲍尔斯 B·T·弗里斯特

R·劳弗 M·菲赫尔 P·B·桑普森

潘国华 S-W·李 刘勇

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

权利要求书 37 页 说明书 170 页 附图 1 页

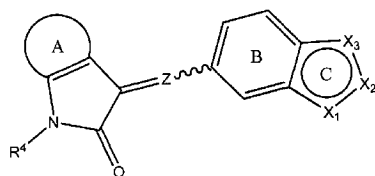
(54) 发明名称

吡啶基、苯并咪唑基、苯并三唑基取代的二氢
吡啶酮衍生物作为癌症治疗中有用的激酶抑制剂

(57) 摘要

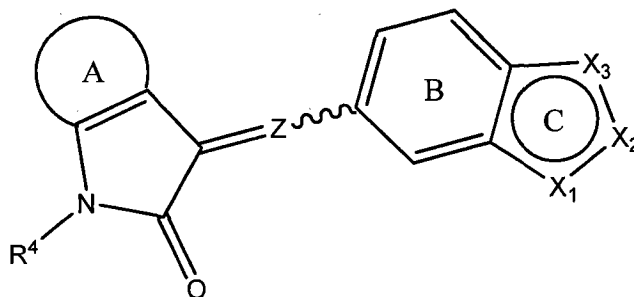
本发明针对由结构式 (A) 代表的一种化合物
或它的一种药学上可接受的盐。本发明还针对一
种药物组合物, 该组合物包括由上述结构式 (A)
代表的一种化合物或它的一种药学上可接受的
盐、以及一种药学上可接受的载体或稀释剂。同样
披露了治疗一位患有癌症的受试者的一种方法,
其中该方法包括给予一个治疗有效量的由上述结
构式 (A) 代表的一种化合物或它的一种药学上可

接受的盐。



(A)

1. 一种由以下结构式代表的化合物：



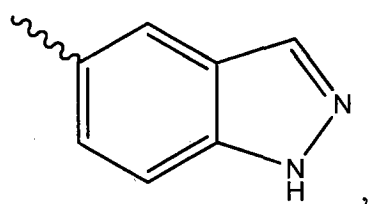
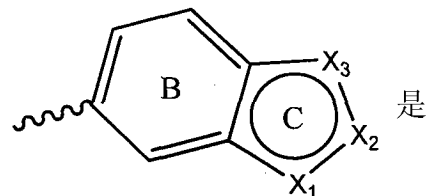
或它的一种药学上可接受的盐,其中：

环 A 是一个可任选取代的 5 元或 6 元的芳族环；

环 B 是一个可任选取代的苯环；并且

环 C 是一个 5 元的杂芳香族环,其中 X1-X3 中的一个 N, X1-X3 中的一个 NR⁵,并且 X1-X3 中的一个 N 或 CR⁶；

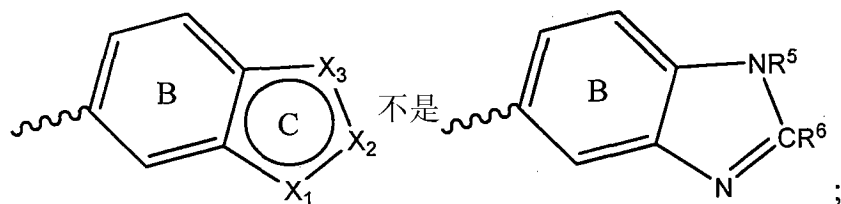
Z 是 =N- 或 =CR³-, 条件是当 Z 是 =N- 时,



R⁴ 是 H 或 C1-C6 烷基,于是环 A 不是苯基或由卤素或三氟甲基取

代的苯基；

R³ 是 -H、卤素、C1-C6 烷基或 C1-C6 卤烷基,条件是当 R³ 是卤素时,于是



R⁴ 和 R⁵ 各自独立地是 -H、C1-C6 烷基、苯基、-C(O) (C1-C6 烷基)、-C(O) (苯基)、-C(O) O(C1-C6 烷基)、-C(O) O(苯基)、-S(O)₂ (C1-C6 烷基)、或 -S(O)₂ (苯基),其中在由 R⁴ 和 R⁵ 代表的这些基团中的所述烷基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元杂芳基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基,并且其中在由 R⁴ 和 R⁵ 代表的这些基团中的所述苯基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基；

R⁶ 是氢、卤素、硝基、氰基、R'、-OR、-SR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-SOR'、-SO₂R'、-SO₃R'、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRSO₂R'、-NRC(O)N(R)₂、-NRC(O)ON(R)₂、或 -NRSO₂N(R)₂；并且

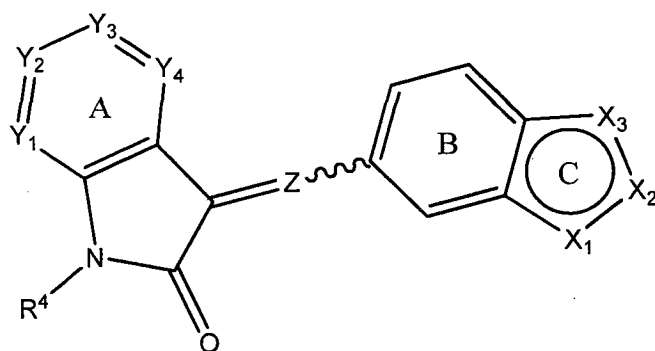
R 各自独立地是氢、C₁₋₁₀ 脂肪烃基团、苯基、或 5-6 元杂芳基,其中所述脂肪烃基团是可

任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基,并且其中由 R 代表的苯基和杂芳基基团、以及在对于由 R 代表的脂肪烃基团的取代基中的苯基和杂芳基基团各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基,或者

$N(R)_2$ 形成一个非芳香族的杂环基团,该非芳香族的杂环基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为: $=O$ 、 $=S$ 、卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 羟烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 氨基烷基、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、(5-6 元的杂芳基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、苯基、以及 5-6 元的杂芳基;并且

R' 各自独立地是 C_{1-10} 脂肪烃基团、苯基、或 5-14 元的杂芳基,其中所述脂肪烃基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 $-C(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-C(O)(\text{苯基})$ 、 $-C(O)(\text{非芳香族的杂环基团})$ 、 $-C(O)O(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-C(O)O(\text{苯基})$ 、 $-OC(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-OC(O)(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-OC(O)(\text{苯基})$ 、 $-S(O)_2(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_2(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、以及 $-S(O)_2(\text{苯基})$,并且其中由 R' 代表的苯基和杂芳基基团、以及在对于由 R' 代表的脂肪烃基团的取代基中的苯基和杂芳基基团各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、非芳香族的杂环基团、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 $-C(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-C(O)(\text{苯基})$ 、 $-C(O)(\text{非芳香族的杂环基团})$ 、 $-C(O)O(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-C(O)O(\text{苯基})$ 、 $-OC(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-OC(O)(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-OC(O)(\text{苯基})$ 、 $-S(O)_2(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_2(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、以及 $-S(O)_2(\text{苯基})$ 。

2. 如权利要求 1 所述的化合物,其中该化合物是由以下结构式代表的:

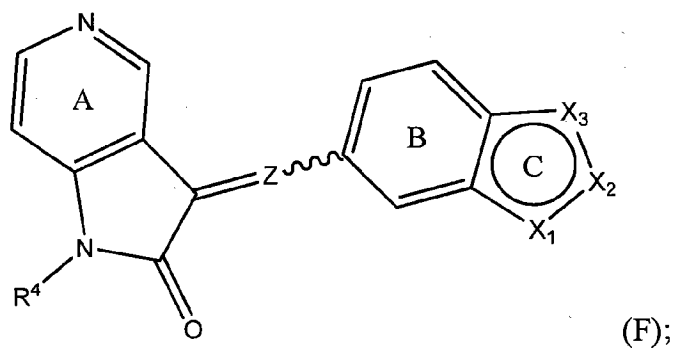
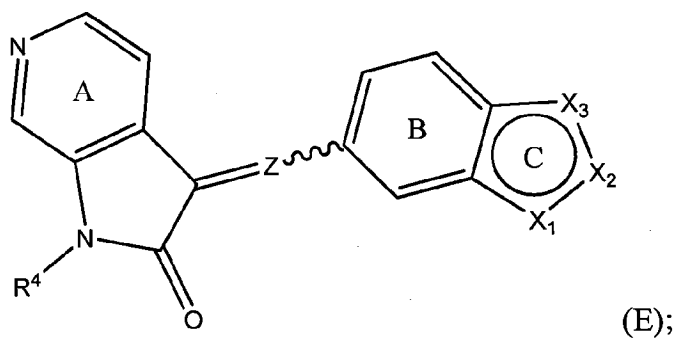
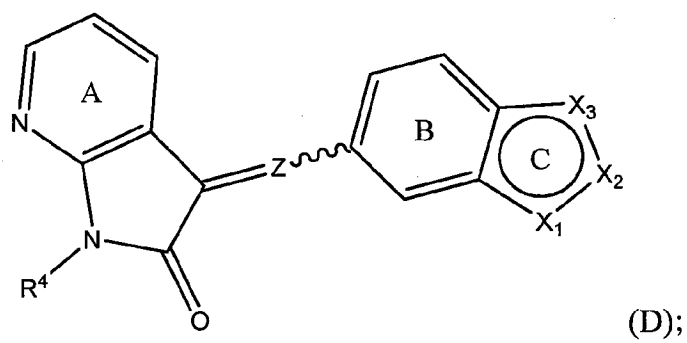
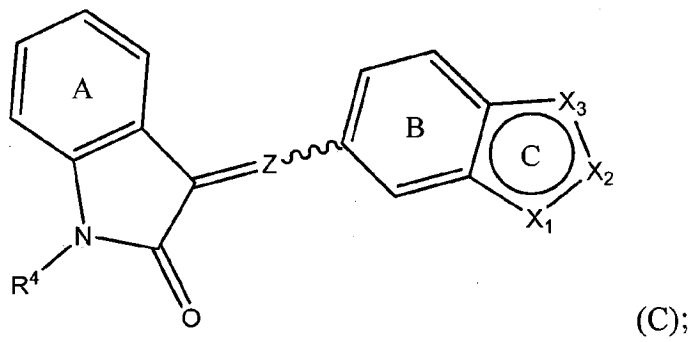


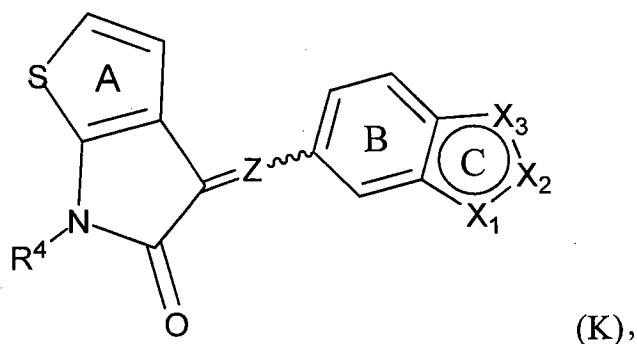
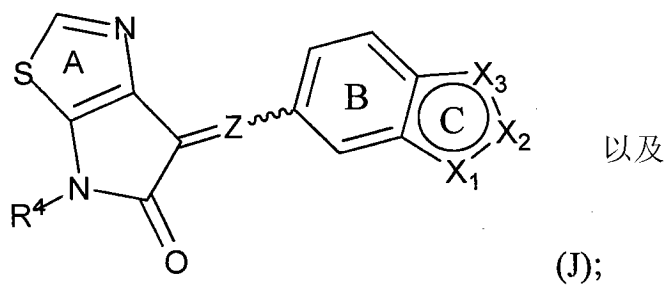
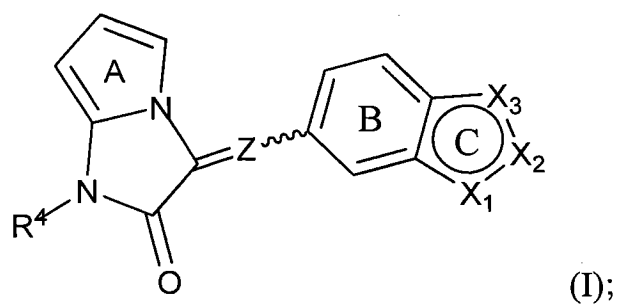
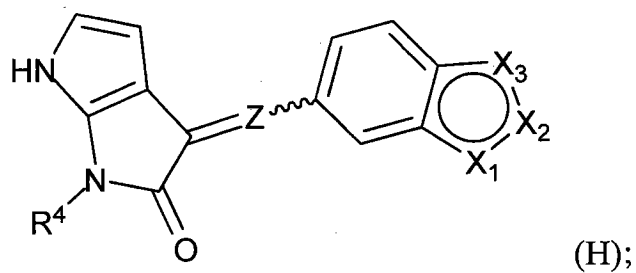
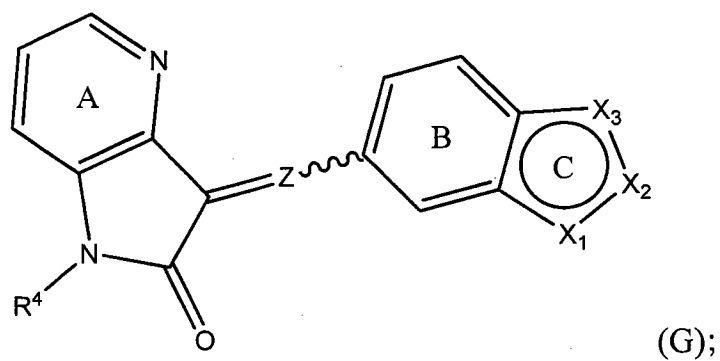
或它的一种药学上可接受的盐,其中:

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、以及 Y_4 各自独立地是 $-N$ 或 $-CH$;并且

环 A 和环 B 是可任选取代的。

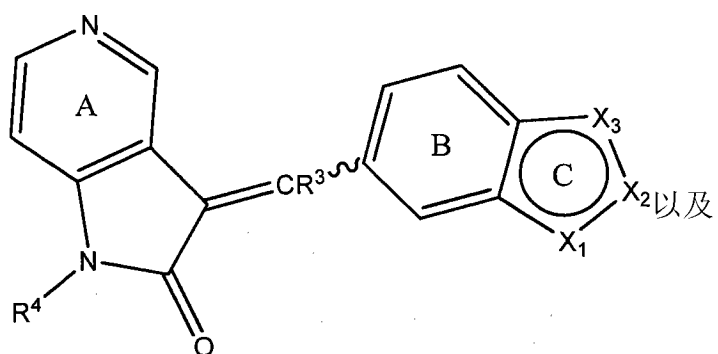
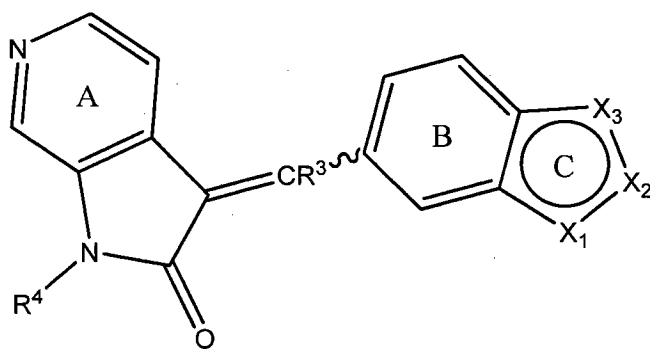
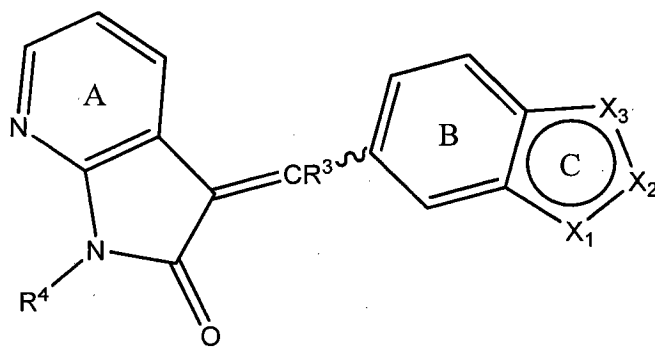
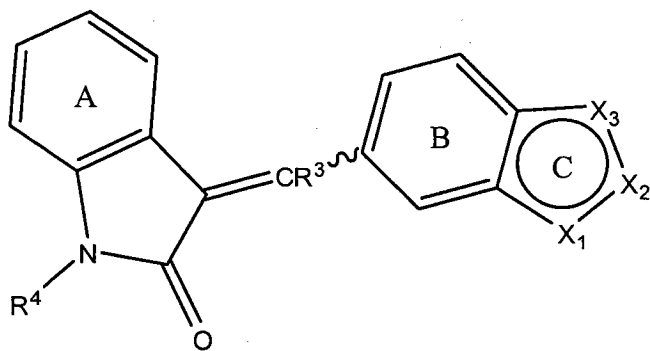
3. 如权利要求 2 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:

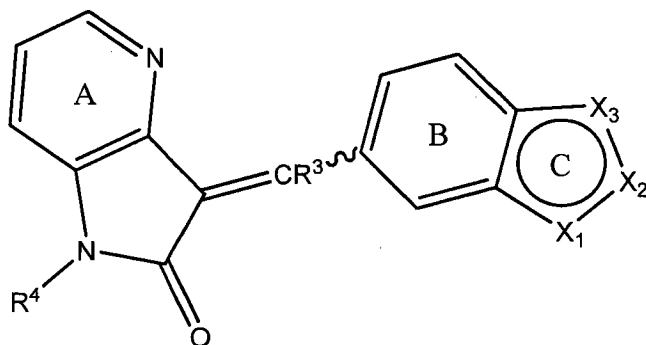




或它们的一种药学上可接受的盐,其中,环 A 和环 B 是可任选取代的。

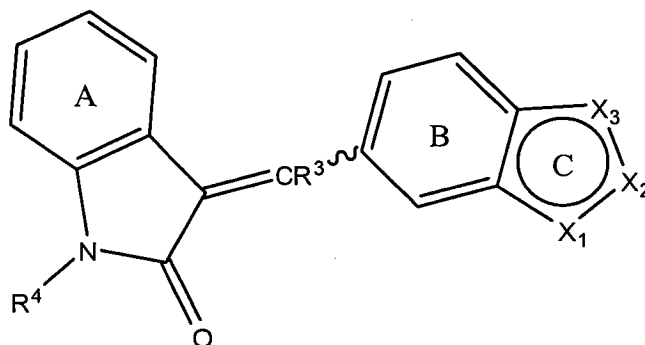
4. 如权利要求 3 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:





或它们的一种药学上可接受的盐,其中,环 A 和环 B 是可任选取代的。

5. 如权利要求 4 所述的化合物,其中该化合物是由以下结构式代表:



或它的一种药学上可接受的盐,其中,环 A 和环 B 是可任选取代的。

6. 如权利要求 5 所述的化合物,其中:

R^3 是 -H、C1-C6 烷基、或 C1-C6 卤烷基;

R' 各自独立地是 C_{1-10} 脂肪烃基团、苯基、或 5-6 元杂芳基,其中所述脂肪烃基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基,并且其中由 R' 代表的苯基和杂芳基基团、以及在对于由 R' 代表的脂肪烃基团的取代基中的苯基和杂芳基基团各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基。

7. 如权利要求 6 所述的化合物,其中:

苯环 A 是可任选地由一个或多个取代基 Q^a 取代,并且苯环 B 是可任选地由一个或多个取代基 Q^b 取代, Q^a 和 Q^b 是各自独立地选自下组,其构成为:卤素、 $-X-R^1$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NCS}$ 、 Ak^1 、 Ar^1 、(C_{1-10} 亚烷基)- Ar^1 、(C_{2-10} 亚链烯基)- Ar^1 、 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-[\text{CH}_2]_p-\text{S}-$ 、以及 $-\text{[CH}_2\text{]}_q-$,

其中 X 是 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{SO}_3-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{ONR}^2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、或 $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$;

R^1 各自独立地是:

i) 氢;

ii) 一个 C_{6-14} 芳基基团或一个 5-14 元的杂芳基基团,各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NCS}$ 、 Ak^{10} 、(C_{1-10}

亚烷基)-Ar¹⁰、(C₂₋₁₀亚链烯基)-Ar¹⁰、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹⁰、-C(S)R¹⁰、-OC(O)R¹⁰、-C(O)N(R¹¹)₂、-C(S)N(R¹¹)₂、-OC(O)N(R¹¹)₂、-S(O)R¹²、-S(O)₂R¹²、-SO₃R¹²、-SO₂N(R¹¹)₂、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)₂、-NR¹¹C(O)R₁₀、-NR¹¹S(O)R₁₂、-NR¹¹C(O)OR¹²、-N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂、-NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂、以及 -NR¹¹SO₂R¹² ;或

iii) 一个 C₁₋₁₀ 脂肪烃基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、-NO₂、-CN、-NCS、Ar¹⁰、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹⁰、-C(S)R¹⁰、-OC(O)R¹⁰、-C(O)N(R¹¹)₂、-C(S)N(R¹¹)₂、-OC(O)N(R¹¹)₂、-S(O)R¹²、-S(O)₂R¹²、-SO₃R¹²、-SO₂N(R¹¹)₂、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)₂、-NR¹¹C(O)R¹⁰、-NR¹¹S(O)R¹²、-NR¹¹C(O)OR¹²、-N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂、-NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂、以及 -NR¹¹SO₂R¹²,

条件是当 X 是 -S(O)-、-S(O)₂-、-SO₃-、-NR²S(O)-、或 -NR²SO₂- 时 R¹ 不是氢;并且

R² 各自独立地是 R¹、-CO₂R¹、-SO₂R¹、或 -C(O)R¹,或者,与 NR¹ 一起形成一个非芳香族的杂环基团,该非芳香族的杂环基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:=O、=S、卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 羟烷基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 氨基烷基、(C₁₋₆ 烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 二烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(苯基)C₁₋₆ 烷基、(5-6 元的杂芳基)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、苯基、以及 5-6 元的杂芳基;

R¹⁰ 各自独立地是:

i) 氢;

ii) 一个 C₆₋₁₄ 芳基基团或一个 5-14 元的杂芳基基团,各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 卤烷基、(C₁₋₁₀ 卤代烷氧基)C₁₋₁₀ 烷基、(C₁₋₁₀ 烷氧基)C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 羟烷基、C₁₋₁₀ 氨基烷基、(C₁₋₁₀ 烷氨基)C₁₋₁₀ 烷基、(C₁₋₁₀ 二烷氨基)C₁₋₁₀ 烷基、(苯基)C₁₋₁₀ 烷基、(5-6 元的杂芳基)C₁₋₁₀ 烷基、氨基、C₁₋₁₀ 烷氨基、C₁₋₁₀ 二烷氨基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 卤代烷氧基、C₁₋₁₀ 烷基羰基氧基、C₁₋₁₀ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₁₀ 烷基羰基;或

iii) 一个 C₁₋₁₀ 烷基基团,该 C₁₋₁₀ 烷基基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₁₀ 卤烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 卤代烷氧基、氨基、C₁₋₁₀ 烷氨基、C₁₋₁₀ 二烷氨基、C₁₋₁₀ 烷基羰基氧基、C₁₋₁₀ 烷氧基羰基、C₁₋₁₀ 烷基羰基、以及苯基,所述苯基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基;

R¹¹ 各自独立地是 R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-SO₂R¹⁰、或 -C(O)R¹⁰,或

-N(R¹¹)₂ 作为整体是一个非芳香族的杂环基团,该非芳香族的杂环基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:=O、=S、卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 羟烷基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 氨基烷基、(C₁₋₆ 烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 二烷氨基)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基;并且

R¹² 各自独立地是:

i) 一个 C₆₋₁₄ 芳基基团或一个 5-14 元的杂芳基基团,各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 卤烷基、(C₁₋₁₀ 卤代烷氧基)C₁₋₁₀ 烷基、(C₁₋₁₀ 烷氧基)C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 羟烷基、C₁₋₁₀ 氨基烷基、(C₁₋₁₀

烷氨基) C_{1-10} 烷基、(C_{1-10} 二烷氨基) C_{1-10} 烷基、氨基、 C_{1-10} 烷氨基、 C_{1-10} 二烷氨基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 卤代烷氧基、 C_{1-10} 烷基羰基氧基、 C_{1-10} 烷氧基羰基、以及 C_{1-10} 烷基羰基；或

ii) 一个 C_{1-10} 烷基基团,该 C_{1-10} 烷基基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-10} 卤烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-10} 烷氨基、 C_{1-10} 二烷氨基、 C_{1-10} 烷基羰基氧基、 C_{1-10} 烷氧基羰基、 C_{1-10} 烷基羰基、以及苯基,所述苯基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3烷基、C1-C3卤烷基、C1-C3烷氧基、以及C1-C3卤代烷氧基;

Al^1 各自独立地是一个 C_{1-10} 脂肪烃基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、 $-N(R^{21})_2$ 、 $-C(O)N(R^{21})_2$ 、 $-C(O)N(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{21}$ 、 $-SO_2R^{22}$ 、 $-SO_2N(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{21}$ 、 $-OC(O)N(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$ 、 $-NRC(O)ON(R)_2$ 、 $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$ 、 $-OR^{21}$ 、 $-SR^{21}$ 、 C_{1-10} 卤代烷氧基、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、以及 $-OC(O)R^{21}$;

Al^{10} 各自独立地是一个 C_{1-10} 烷基基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-S(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基;

Ar^1 各自独立地是一个 C_{6-14} 芳基基团或一个5-14元的杂芳基基团,各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤烷基、(C_{1-10} 卤代烷氧基) C_{1-10} 烷基、(C_{1-10} 烷氧基) C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羟烷基、 C_{1-10} 氨基烷基、(C_{1-10} 烷氨基) C_{1-10} 烷基、(C_{1-10} 二烷氨基) C_{1-10} 烷基、 $-N(R^{21})_2$ 、 $-C(O)N(R^{21})_2$ 、 $-C(O)N(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{21}$ 、 $-SO_2R^{22}$ 、 $-SO_2N(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$ 、 $-NRC(O)ON(R)_2$ 、 $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$ 、 $-OR^{21}$ 、 $-SR^{21}$ 、 C_{1-10} 卤代烷氧基、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、苯基、以及5-6元的杂芳基,其中所述苯基和所述5-6元的杂芳基各自独立地并且任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3烷基、C1-C3卤烷基、C1-C3烷氧基、以及C1-C3卤代烷氧基;

Ar^{10} 各自独立地是一个 C_{6-14} 芳基基团或一个5-14元的杂芳基基团,各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-10}$ 烷基)、 $-S(C_{1-10}$ 烷基)、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤烷基、(C_{1-10} 卤代烷氧基) C_{1-10} 烷基、(C_{1-10} 烷氧基) C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羟烷基、(C_{1-10} 氨基烷基)、(C_{1-10} 烷氨基) C_{1-10} 烷基、(C_{1-10} 二烷氨基) C_{1-10} 烷基、(苯基) C_{1-10} 烷基、(5-6元的杂芳基) C_{1-10} 烷基、氨基、 C_{1-10} 烷氨基、 C_{1-10} 二烷氨基、 C_{1-10} 卤代烷氧基、 C_{1-10} 烷基羰基氧基、 C_{1-10} 烷氧基羰基、以及 C_{1-10} 烷基羰基;并且

R^{21} 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、苯基、或5-6元的杂芳基,其中由 R^{21} 代表的苯基和杂芳基基团各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3烷基、C1-C3卤烷基、C1-C3烷氧基、以及C1-C3卤代烷氧基,并且其中由 R^{21} 代表的烷基基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3烷基、C1-C3卤烷基、C1-C3烷氧基、以及C1-C3卤代烷氧基;或

$N(R^{21})_2$ 形成一个非芳香族的杂环基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、 $=O$ 、C1-C3烷基、C1-C3卤烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3卤代烷氧基、以及氨基;

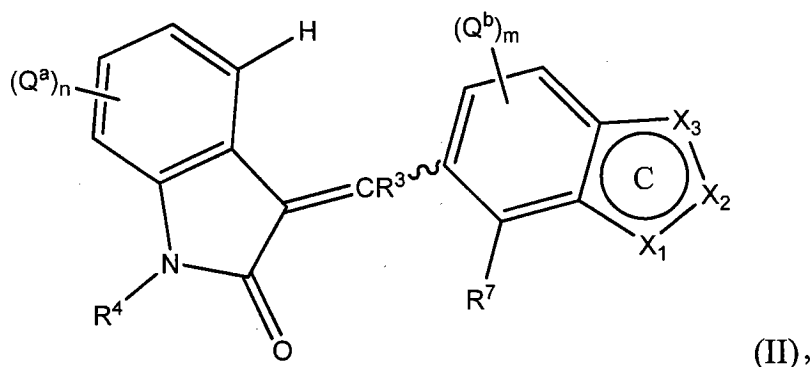
R²² 各自独立地是 C₁₋₆ 烷基、苯基、或 5-6 元的杂芳基, 其中由 R²² 代表的苯基和杂芳基基团各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基, 并且其中由 R²² 代表的烷基基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基;

p 各自是 1、2、或 3；并且

q 各自是 2、3、4、或 5。

8. 如权利要求 7 所述的化合物, 其中 R^2 各自是 -H 或 C1-C6 烷基。

9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中该化合物是由以下结构式代表:



或它的一种药学上可接受的盐,其中

n 和 m 各自独立地是 0、1、或 2：

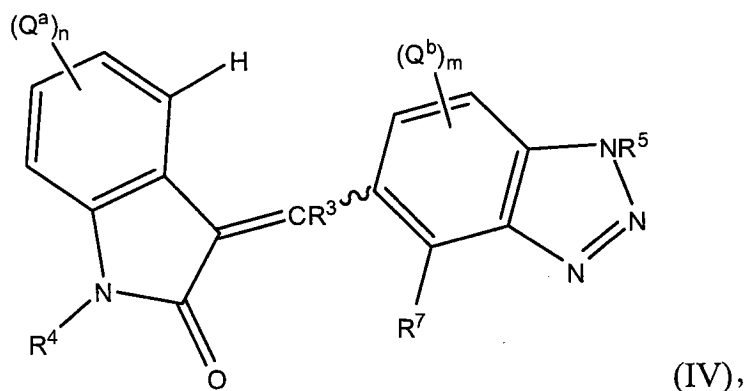
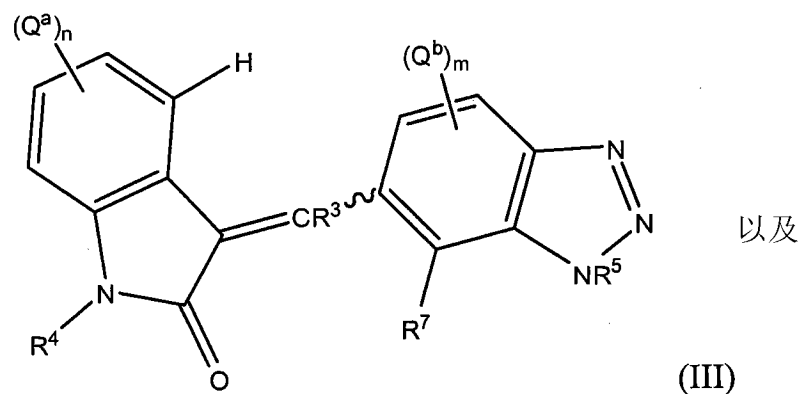
R^4 和 R^5 各自独立地是 -H、C1-C6 烷基、苯基、-C(O) (C1-C6 烷基)、-C(O) (苯基)、-C(O)O(C1-C6 烷基)、-C(O)O(苯基)、-S(O)₂(C1-C6 烷基)、或 -S(O)₂(苯基), 其中在由 R^4 和 R^5 代表的这些基团中的所述苯基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基, 并且其中在由 R^4 和 R^5 代表的这些基团中的所述烷基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、以及苯基;

R⁷ 是 -H、F、Cl、或甲基：

由各个 R 和 R' 代表的可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团独立地是一个可任选取代的呋喃基基团、可任选取代的咪唑基基团、可任选取代的异噁唑基基团、可任选取代的噁二唑基基团、可任选取代的噁唑基、可任选取代的吡唑基基团、可任选取代的吡咯基基团、可任选取代的吡啶基基团、可任选取代的嘧啶基基团、可任选取代的哒嗪基基团、可任选取代的噻唑基基团、可任选取代的三唑基基团、可任选取代的四唑基基团、或可任选取代的噻吩基基团；并且

在由各个 R 和 R' 代表的基团的取代基中的 5-6 元的杂芳基基团独立地是一个呋喃基基团、咪唑基基团、异噁唑基基团、噁二唑基基团、噁唑基、吡唑基基团、吡咯基基团、吡啶基基团、嘧啶基基团、哒嗪基基团、噻唑基基团、三唑基基团、四唑基基团、或噻吩基基团。

10. 如权利要求 9 所述的化合物, 其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:



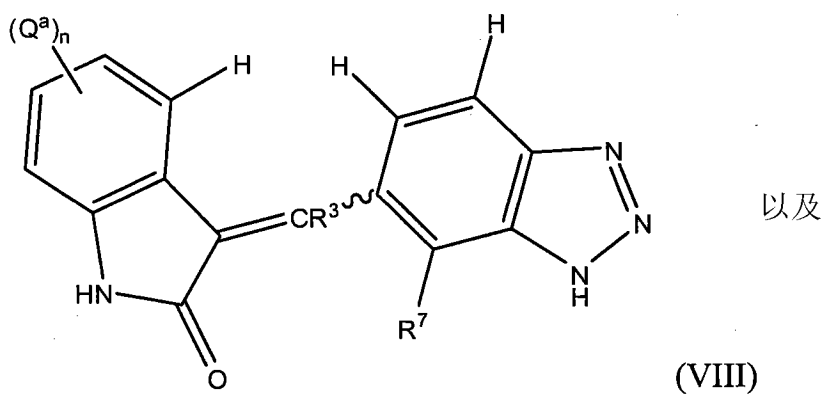
或它们的一种药学上可接受的盐, 其中:

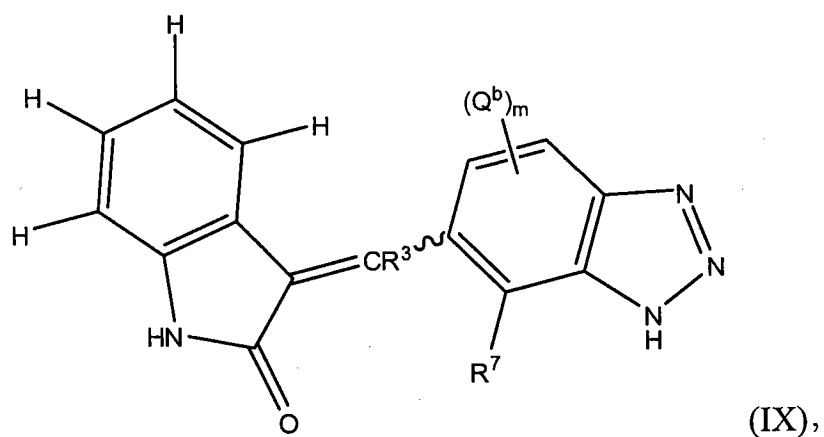
Q^a 和 Q^b 中的一个是: 卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 Ar^1 、 $(\text{C}_{1-10} \text{ 亚烷基})-\text{Ar}^1$ 、 $(\text{C}_{1-10} \text{ 亚链烯基})-\text{Ar}^1$ 、或 $-\text{X}-\text{R}^1$; 并且 Q^a 和 Q^b 中的另一个是: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基。

11. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中 R^4 和 R^5 各自独立地是: $-\text{H}$ 、 C1-C6 烷基、苯基、 $-\text{C}(\text{O})$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})$ (苯基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (苯基)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ (C1-C6 烷基)、或 $-\text{S}(\text{O})_2$ (苯基)。

12. 如权利要求 11 所述的化合物, 其中 Q^a 和 Q^b 两者都独立地是卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基。

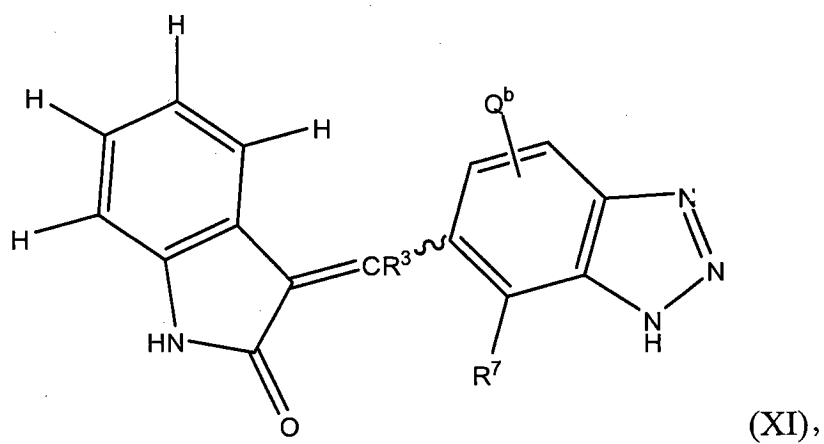
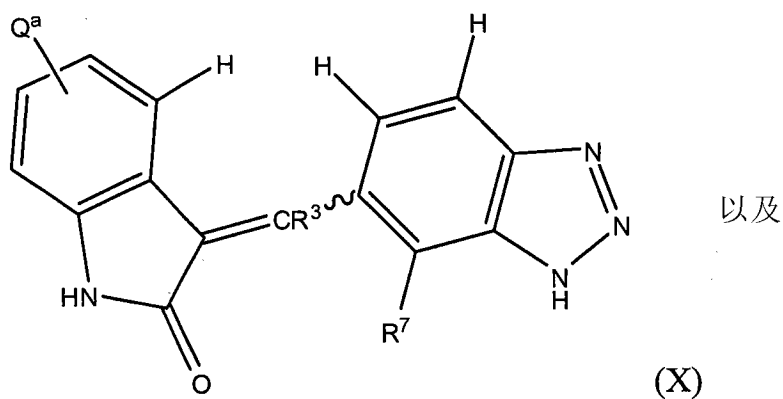
13. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:





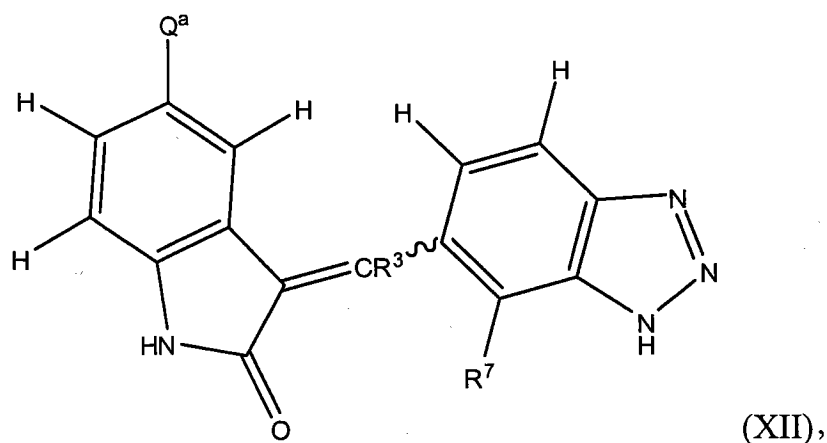
或它们的一种药学上可接受的盐。

14. 如权利要求 13 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:



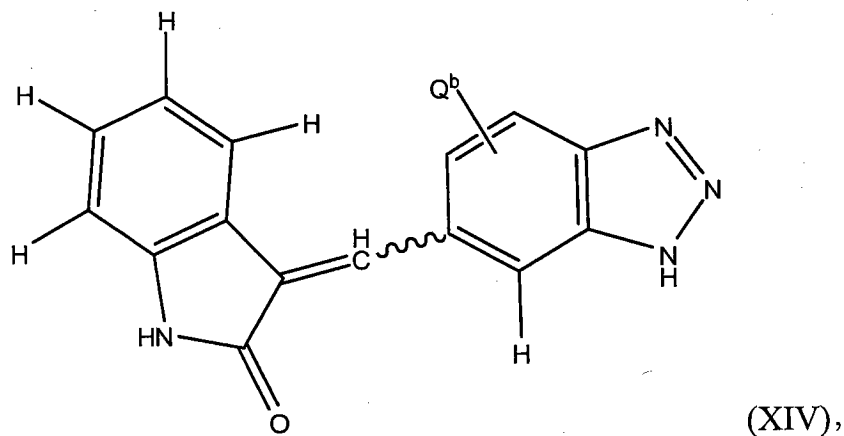
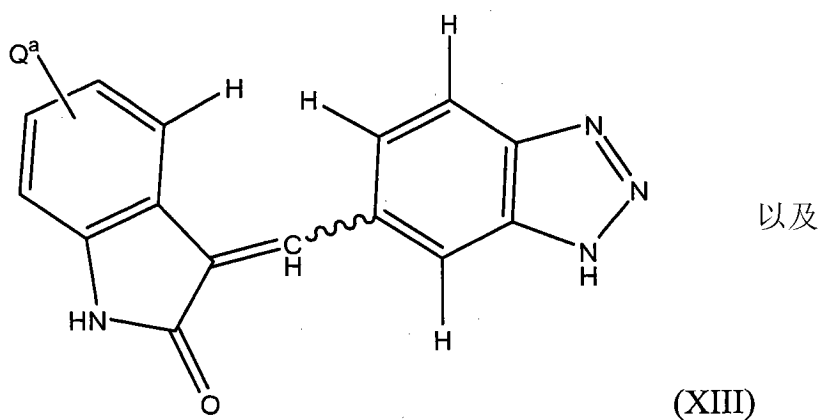
或它们的一种药学上可接受的盐。

15. 如权利要求 14 所述的化合物,其中该化合物是由以下结构式代表:



或它的一种药学上可接受的盐。

16. 如权利要求 13 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:



或它们的一种药学上可接受的盐。

17. 如权利要求 7-11 和 13-16 中任一项所述的化合物,其中:

X 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{ONR}^2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、或 $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$;

R^1 各自独立地是

i) 氢;

ii) 一个可任选取代的苯基基团或可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团;或

iii) 一个可任选取代的 C_{1-10} 烷基基团;并且

Ak^1 各自独立地是一个可任选取代的 C_{1-10} 烷基基团;并且

Ar^1 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团,各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 卤代烷氧基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氧基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 氨基烷基})$ 、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氨基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 二烷氨基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NR}^{21}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}_2$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}_2$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}_2$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{NR}^{21}_2$ 、 $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{SR}^{21}$ 、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、苯基、苄基、以及 5-6 元的杂芳基。

18. 如权利要求 17 所述的化合物,其中:

Ak^{10} 各自独立地是一个可任选取代的 C_{1-6} 烷基基团;

Ar^{10} 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团,各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 卤代烷氧基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氧基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氨基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 二烷氨基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、苄基、苯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基;

R^{10} 各自独立地是:

i) 氢;

ii) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团,各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 卤代烷氧基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氧基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 氨基烷基})$ 、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氨基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 二烷氨基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基;或

iii) 一个 C_{1-10} 烷基基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、以及苯基;并且

R^{11} 各自独立地是 R^{10} 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,或 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 作为整体是一个 5-6 元的非芳香族的杂环基团,该基团可任选地由以下取代:卤素、羟基、硝基、氰基、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷氧基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤代烷氧基、以及氨基;

R^{12} 各自独立地是:

i) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团,各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 脂肪烃基团、 C_{1-6} 卤烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 卤代烷氧基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氧基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 氨基烷基})$ 、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氨基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 二烷氨基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基;或

ii) 一个 C_{1-10} 烷基基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、以及苯基;并且

R^{21} 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、或可任选取代的苯基;并且 R^{22} 各自独立地是 C_{1-6} 烷基或可任选取代的苯基。

19. 如权利要求 18 所述的化合物,其中

R^1 各自独立地是

i) 氢;

ii) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团,各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、 Ak^{10} 、 $(\text{C}_{1-10} \text{ 亚烷基})-\text{Ar}^{10}$ 、 $(\text{C}_{2-10} \text{ 亚链烯基})-\text{Ar}^{10}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、以及 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$;或

iii) 一个 C_{1-10} 烷基基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、 Ar^{10} 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、以及 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$;并且

Ak^1 各自独立地是一个 C_{1-10} 烷基基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基;并且

Ar^1 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团,各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 卤代烷氧基})\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氧基})\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 氨基烷基})$ 、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氨基})\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 二烷氨基})\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $(\text{苯基})\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $(5-6 \text{ 元的杂芳基})\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}$ 、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基。

20. 如权利要求 19 所述的化合物,其中

R^{10} 各自独立地是 i) 氢、ii) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团,各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷氧基、以及 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤代烷氧基,或 iii) 一个 C_{1-10} 烷基基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷氧基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤代烷氧基、以及苯基;

R^{12} 各自独立地是 i) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团,各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷氧基、以及 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤代烷氧基,或 ii) 一个 C_{1-10} 烷基基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷氧基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤代烷氧基、以及苯基;并且

Ar^{10} 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团,各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷氧基、以及 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤代烷氧基。

21. 如权利要求 20 所述的化合物,其中:

由各个 R^1 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 Ar^1 、以及 Ar^{10} 代表的可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团独立地是一个可任选取代的呋喃基基团、可任选取代的咪唑基基团、可任选取代的异噁唑基基团、可任选取代的噁二唑基基团、可任选取代的噁唑基、可任选取代的吡唑基基团、可任选取代的吡咯基基团、可任选取代的吡啶基基团、可任选取代的嘧啶基基团、可任选取代的哒嗪基基团、可任选取代的噻唑基基团、可任选取代的三唑基基团、可任选取代的四唑基基团、或可任选取代的噻吩基基团;并且

在对于由 Ar^1 代表的基团的取代基中的 5-6 元的杂芳基基团独立地是一个呋喃基基团、咪唑基基团、异噁唑基基团、噁二唑基基团、噁唑基、吡唑基基团、吡咯基基团、吡啶基基团、嘧啶基基团、哒嗪基基团、噻唑基基团、三唑基基团、四唑基基团、或噻吩基基团。

22. 如权利要求 9-16 中任一项所述的化合物, 其中:

各个结构式 (II)、(III) 以及 (IV) 的 Q^a 和 Q^b 中的一个独立地是: 卤素、羟基、氰基、硝基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{SO}_2\text{N}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{O}$ (C1-C6 卤烷基)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{S}$ (C1-C6 卤烷基)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{N}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ONH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ON}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{NHSO}_2\text{N}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、或 $-\text{NHSO}_2$ (C1-C6 烷基), 并且各个结构式 (II)、(III) 以及 (IV) 的 Q^a 和 Q^b 中的另一个独立地是: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基; 或

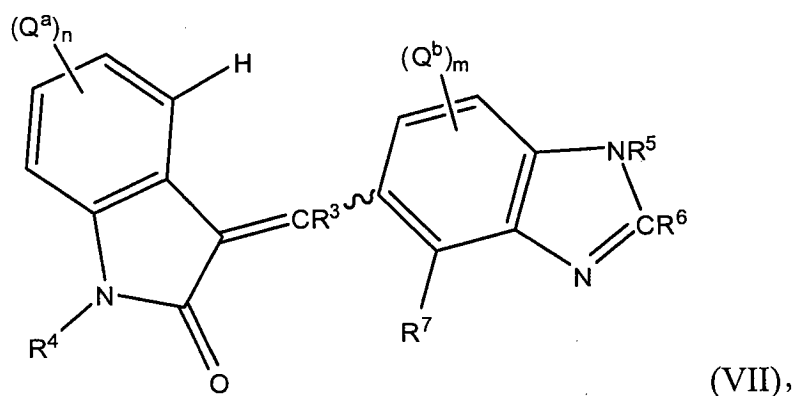
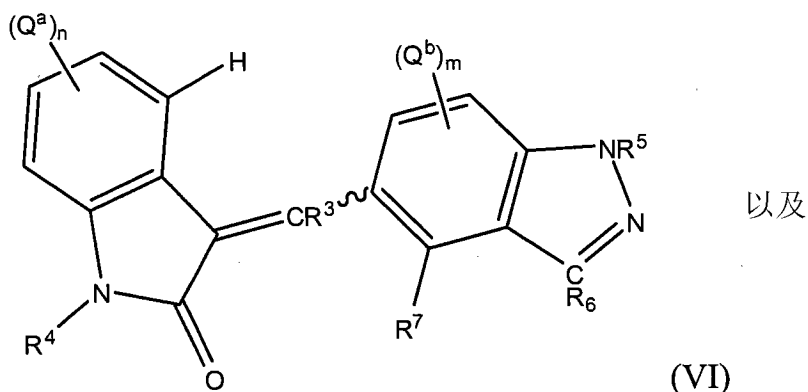
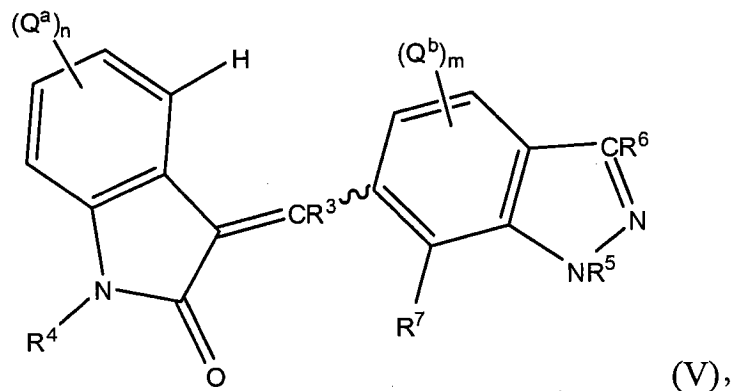
在结构式 (VIII)、(X)、(XII) 以及 (XIII) 中的各个 Q^a 、以及在结构式 (IX)、(XI) 以及 (XIV) 中的各个 Q^b 各自独立地是: 卤素、羟基、氰基、硝基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{SO}_2\text{N}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{O}$ (C1-C6 卤烷基)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{S}$ (C1-C6 卤烷基)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{N}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ONH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ON}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{NHSO}_2\text{N}$ (C1-C6 烷基) $_2$ 、或 $-\text{NHSO}_2$ (C1-C6 烷基)。

23. 如权利要求 9-16 中任一项所述的化合物, 其中:

各个结构式 (II)、(III) 以及 (IV) 的 Q^a 和 Q^b 中的一个独立地是: 卤素、羟基、氰基、硝基、Ph、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、 $-\text{O}(\text{Ph})$ 、 $-\text{S}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{N}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (Ph)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ONH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ON}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、或 $-\text{NHSO}_2$ (Ph), 其中 Ph 各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基, 并且各个 (II)、(III) 以及 (IV) 的 Q^a 和 Q^b 中的另一个独立地是: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基; 或

在结构式 (VIII)、(X)、(XII) 以及 (XIII) 中的各个 Q^a 、以及在结构式 (IX)、(XI) 以及 (XIV) 中的各个 Q^b 独立地是: 卤素、羟基、氰基、硝基、Ph、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、 $-\text{O}(\text{Ph})$ 、 $-\text{S}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{N}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (Ph)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ONH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{ON}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N}$ (C1-C6 烷基)(Ph)、或 $-\text{NHSO}_2$ (Ph), 其中 Ph 各自是一个苯基基团, 该基团独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基。

24. 如权利要求 9 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:



或它们的一种药学上可接受的盐,其中:

Q^a 和 Q^b 中的一个是: 卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 Ar^1 、 $(C_{1-10} \text{ 亚烷基})-Ar^1$ 、 $(C_{1-10} \text{ 亚链烯基})-Ar^1$ 、或 $-X-R^1$; 并且 Q^a 和 Q^b 中的另一个是: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基。

25. 如权利要求 24 所述的化合物,其中:

R^6 各自独立地是氢、卤素、硝基、氰基、 R' 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、或 $-N(R)_2$; 并且

R 各自独立地是氢、可任选取代的 C_{1-6} 烷基、可任选取代的 C_{2-6} 链烯基、可任选取代的苯基、或可任选取代的 5-6 元的杂芳基; 或

$N(R)_2$ 作为整体是一个非芳香族的杂环基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、 $=O$ 、 $C1-C3$ 烷基、 $C1-C3$ 卤烷基、 $C1-C3$ 烷氧基、 $C1-C3$ 卤代烷氧基、以及氨基; 并且

R' 各自独立地是可任选取代的 C_{1-6} 烷基、可任选取代的 C_{2-6} 链烯基、可任选取代的苯

基、或可任选取代的 5-6 元的杂芳基。

26. 如权利要求 25 所述的化合物,其中 R' 是 $-\text{CH}_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-\text{CH}_2-$ (可任选取代的 5-6 元的杂芳基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (可任选取代的 5-6 元的杂芳基)、 $\text{CH}=\text{CH}-$ (可任选取代的苯基)、或 $-\text{CH}=\text{CH}_2-$ (可任选取代的 5-6 元的杂芳基)。

27. 如权利要求 26 所述的化合物,其中 R' 是 $-\text{CH}_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-\text{CH}_2-$ (可任选取代的吡啶基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (可任选取代的吡啶基)、 $\text{CH}=\text{CH}-$ (可任选取代的苯基)、或 $-\text{CH}=\text{CH}_2-$ (可任选取代的吡啶基)。

28. 如权利要求 27 所述的化合物,其中 R^4 和 R^5 各自是: $-\text{H}$ 、C1-C6 烷基、苯基、 $-\text{C}(=\text{O})$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})$ (苯基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (苯基)、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ (C1-C6 烷基)、或 $-\text{S}(=\text{O})_2$ (苯基)。

29. 如权利要求 28 所述的化合物,其中 R^6 是氢、卤素、硝基、氰基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、 $-\text{S}$ (C1-C6 烷基)、 $-\text{S}$ (C1-C6 卤烷基)、氨基、C1-C6 烷氨基、C1-C6 二烷氨基、苯氧基、或苯基,其中由 R^6 代表的烷基和烷氧基基团各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基,并且其中由 R^6 代表的苯基和苯氧基基团各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基。

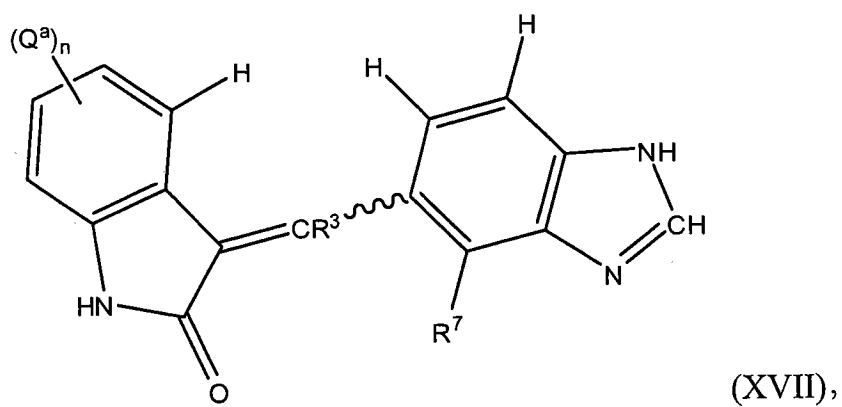
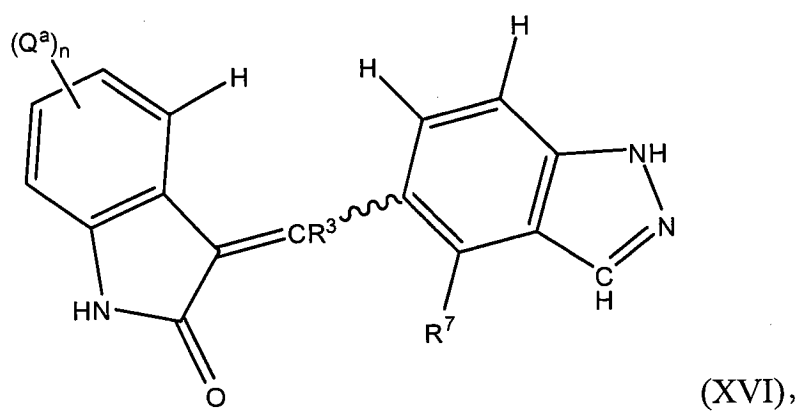
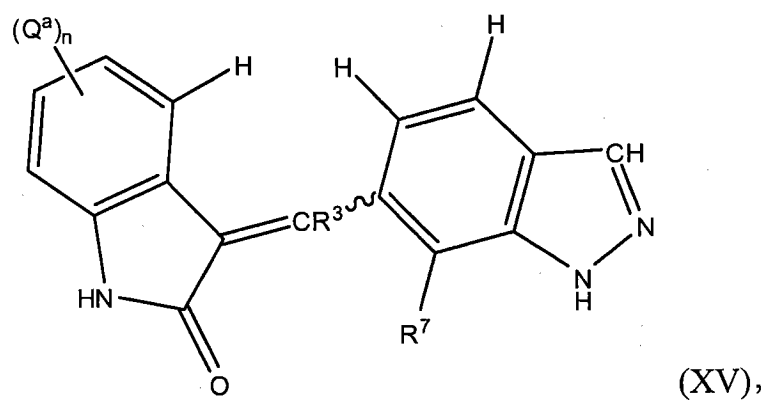
30. 如权利要求 29 所述的化合物,其中 Q^a 和 Q^b 两者都独立地是卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基。

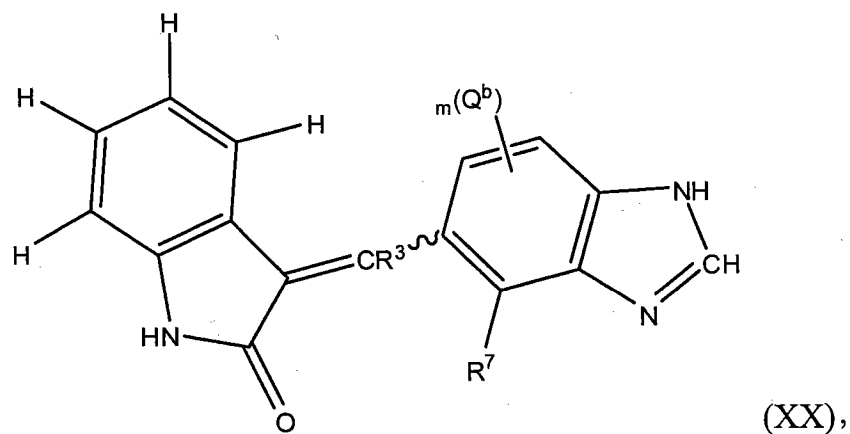
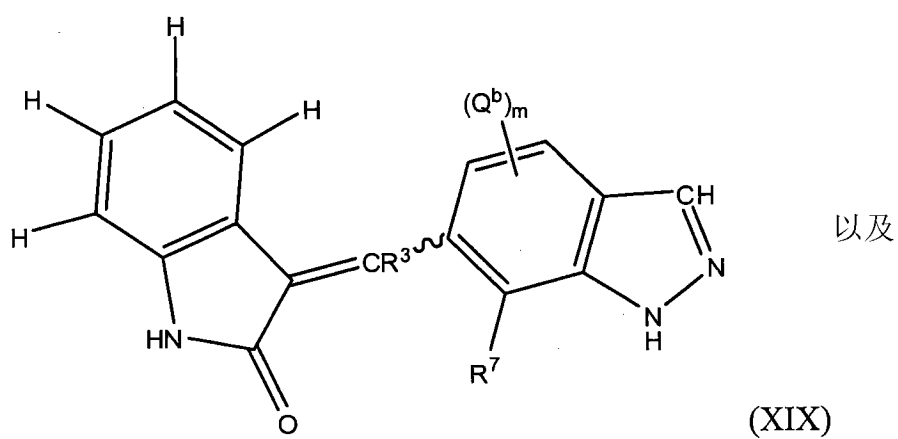
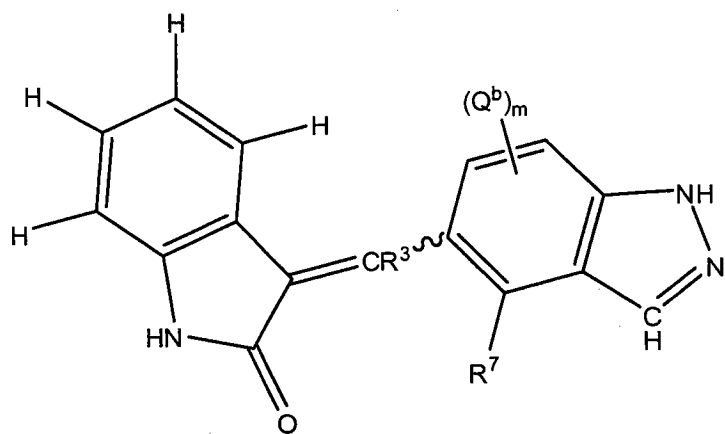
31. 如权利要求 25 所述的化合物,其中 R^6 是一个可任选取代的苯基或可任选取代的 5-6 元的杂芳基。

32. 如权利要求 31 所述的化合物,其中由 R^6 代表的苯基和 5-6 元的杂芳基基团独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基。

33. 如权利要求 32 所述的化合物,其中 R^6 是一个可任选取代的苯基基团、可任选取代的吡啶基基团、可任选取代的吡咯基基团、可任选取代的吡唑基、可任选取代的噻唑基、可任选取代的嘧啶基,或可任选取代的噻吩基。

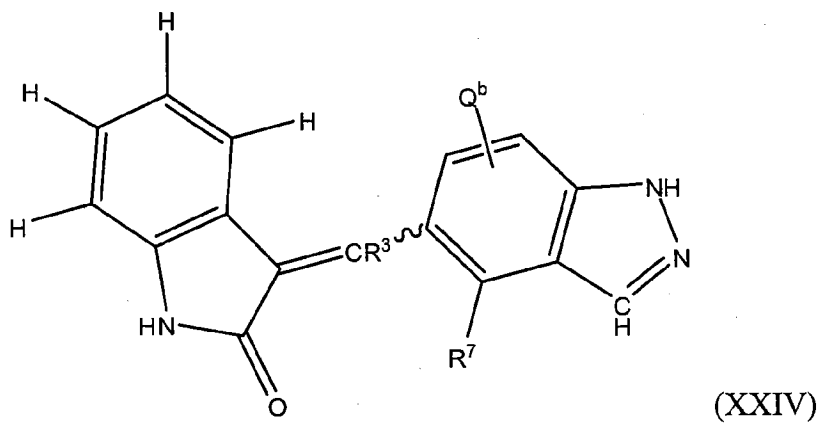
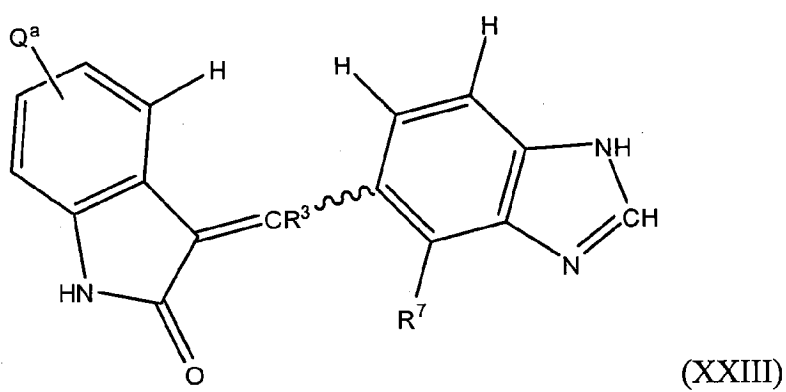
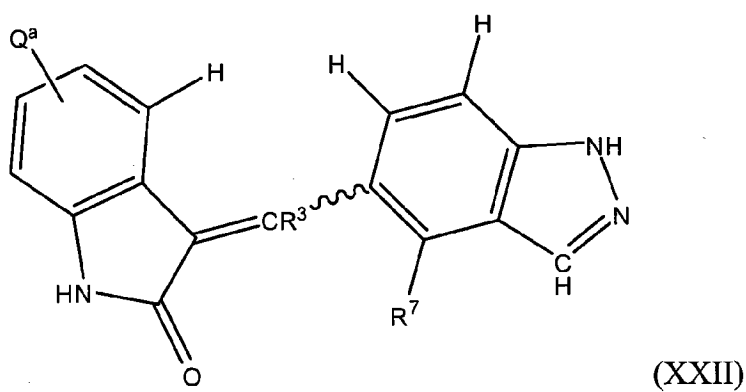
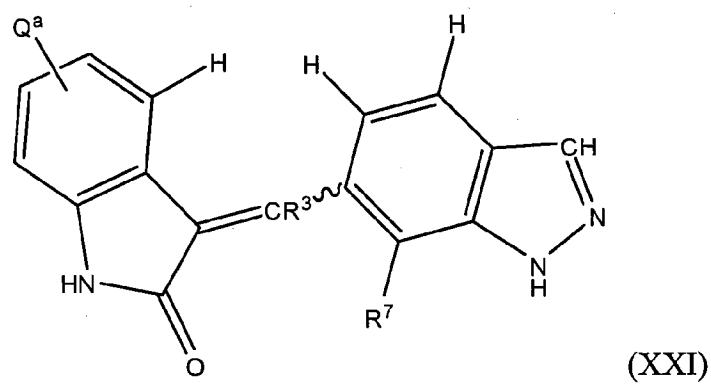
34. 如权利要求 29 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:

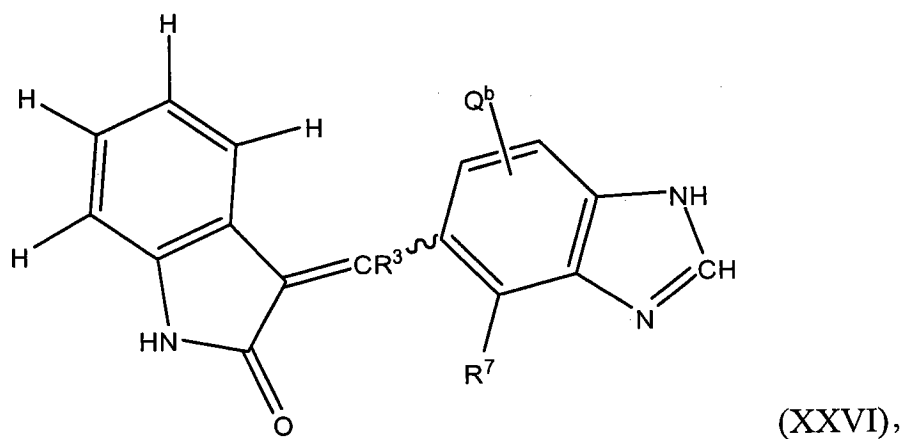
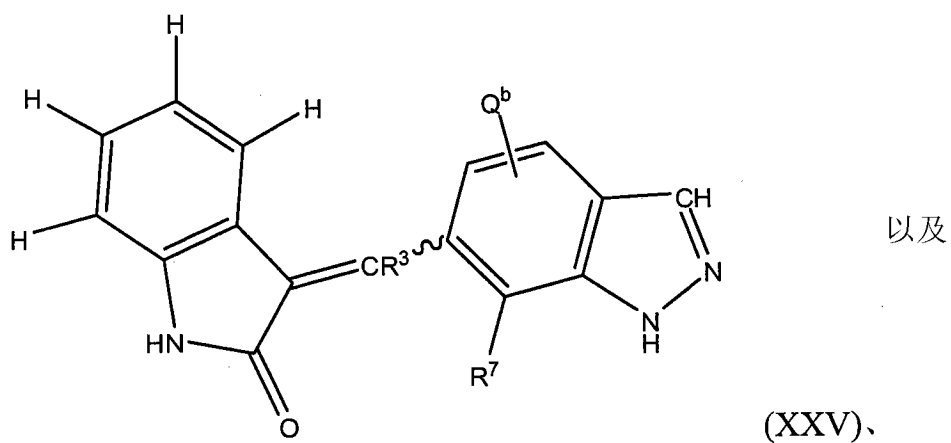




或它们的一种药学上可接受的盐。

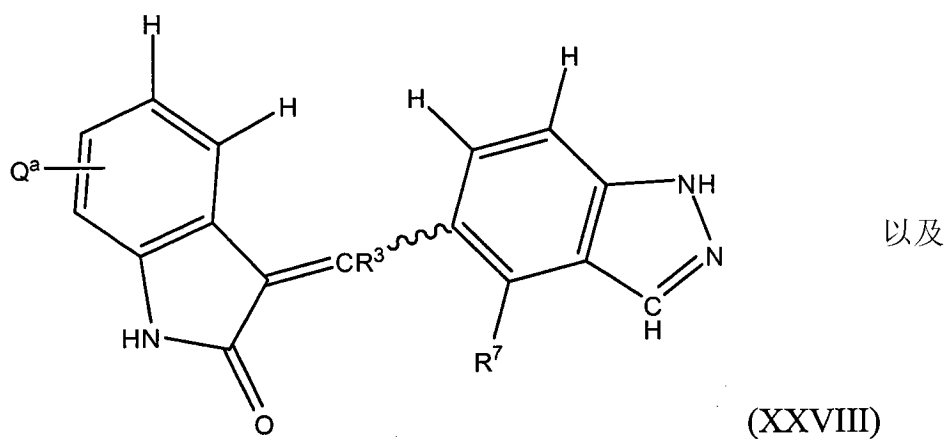
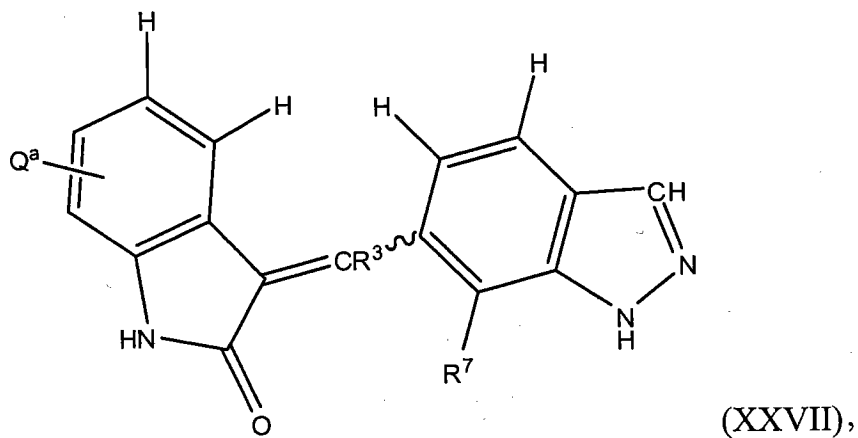
35. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:

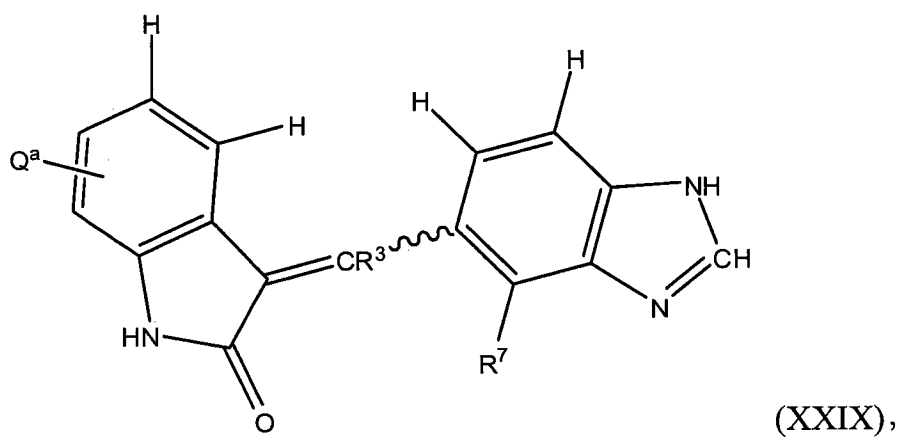




或它们的一种药学上可接受的盐。

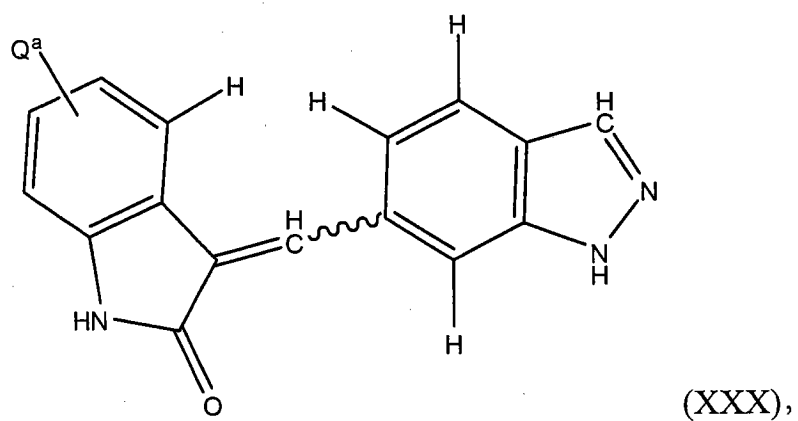
36. 如权利要求 35 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:

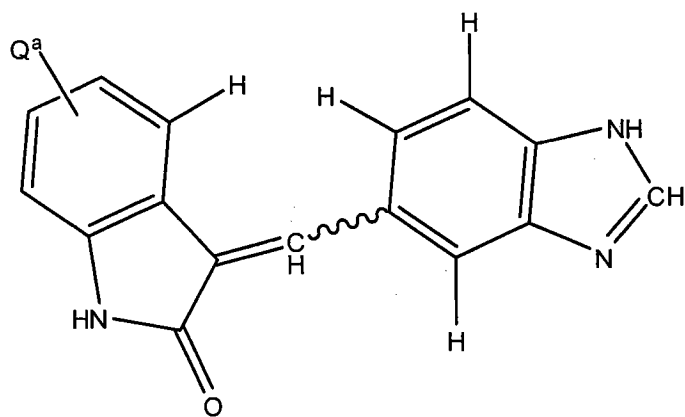




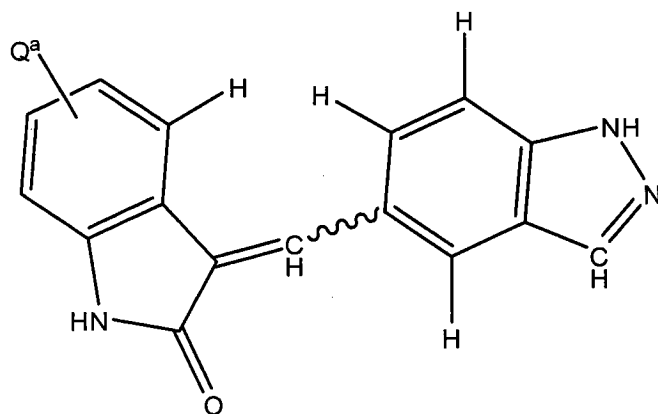
或它们的一种药学上可接受的盐。

37. 如权利要求 36 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:

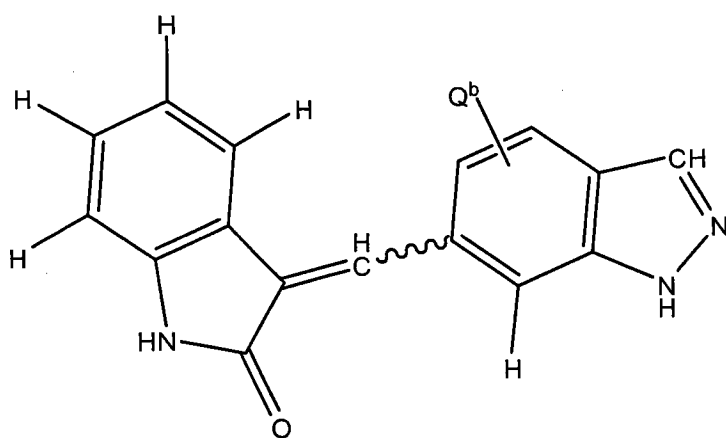




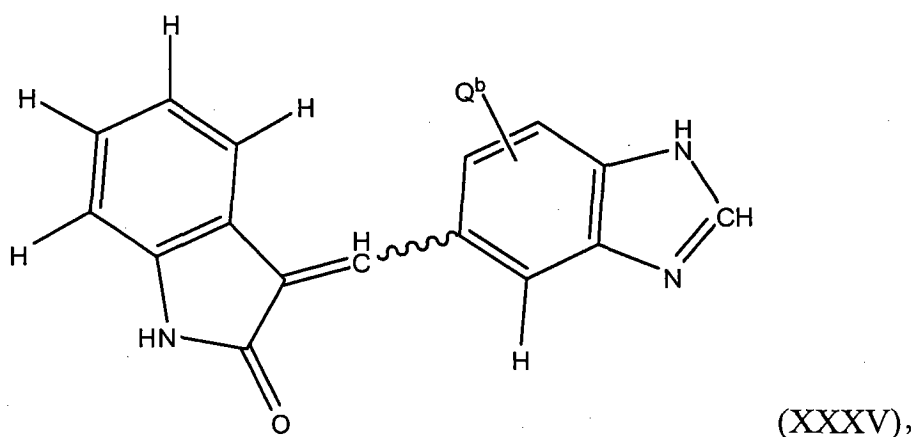
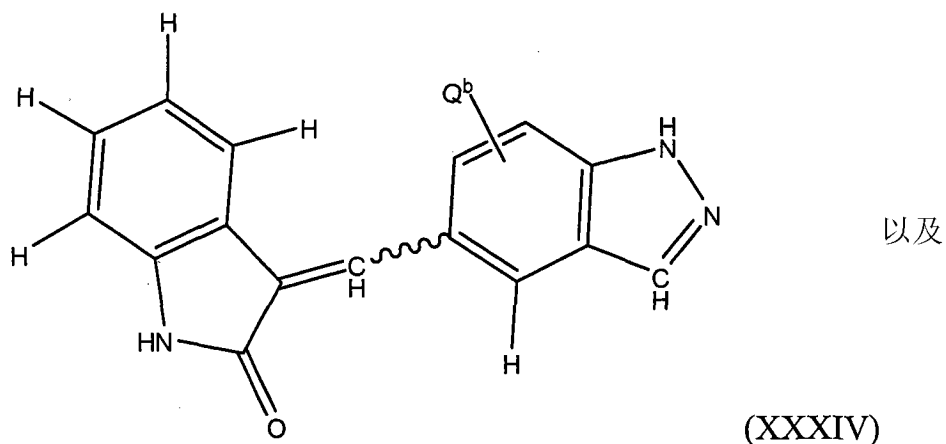
(XXXI),



(XXXII),



(XXXIII),



或它们的一种药学上可接受的盐。

38. 如权利要求 24-29 和 31-37 中任一项所述的化合物, 其中:

X 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{ONR}^2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2$ 、或 $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$;

R^1 各自独立地是

i) 氢;

ii) 一个可任选取代的苯基基团或可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团; 或

iii) 一个可任选取代的 C_{1-10} 烷基基团; 并且

Ak^1 各自独立地是一个可任选取代的 C_{1-10} 烷基基团; 并且

Ar^1 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团, 各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 氨基烷基)、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷氨基) C_{1-6} 烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、 $-\text{NR}^{21}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}_2$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}_2$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}_2$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{NR}^{21}_2$ 、 $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{SR}^{21}$ 、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、苯基、苄基、以及 5-6 元的杂芳基。

39. 如权利要求 38 所述的化合物, 其中:

Ak^{10} 各自独立地是一个可任选取代的 C_{1-6} 烷基基团;

Ar^{10} 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团, 各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 氨基烷基)、

(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、苄基、苯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基；

R^{10} 各自独立地是：

i) 氢；

ii) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、(C_{1-6} 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、(C_{1-6} 氨基烷基)、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基；或

iii) 一个 C_{1-10} 烷基基团，该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、以及苯基；并且

R^{11} 各自独立地是 R^{10} 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、或 $-C(O)R^{10}$ ，或 $-N(R^{11})_2$ 作为整体是一个 5-6 元的非芳香族的杂环基团，该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、 $=O$ 、 $C1-C3$ 烷基、 $C1-C3$ 卤烷基、 $C1-C3$ 烷氧基、 $C1-C3$ 卤代烷氧基、以及氨基；

R^{12} 各自独立地是：

i) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 脂肪烃基团、 C_{1-6} 卤烷基、(C_{1-6} 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、(C_{1-6} 氨基烷基)、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基；或

ii) 一个 C_{1-10} 烷基基团，该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、以及苯基；并且

R^{21} 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、或可任选取代的苯基；并且

R^{22} 各自独立地是 C_{1-6} 烷基或可任选取代的苯基。

40. 如权利要求 39 所述的化合物，其中

R^1 各自独立地是

i) 氢；

ii) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、 Ar^{10} 、(C_{1-10} 亚烷基) $-Ar^{10}$ 、(C_{2-10} 亚链烯基) $-Ar^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)NR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)R^{10}-C(O)OR^{10}$ 、以及 $-C(O)R^{10}$ ；或

iii) 一个 C_{1-10} 烷基基团，该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、 Ar^{10} 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、以及 $-C(O)R^{10}$ ；并且

Ar^{10} 各自独立地是一个 C_{1-10} 烷基基团，该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-S(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 卤代

烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基；并且

Ar^1 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-S(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(C_{1-6}$ 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、 $(C_{1-6}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(C_{1-6}$ 氨基烷基)、 $(C_{1-6}$ 烷基氨基) C_{1-6} 烷基、 $(C_{1-6}$ 二烷基氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、(5-6 元的杂芳基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基。

41. 如权利要求 40 所述的化合物，其中

R^{10} 各自独立地是 i) 氢、ii) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷基、 $C1-C3$ 卤烷基、 $C1-C3$ 烷氧基、以及 $C1-C3$ 卤代烷氧基，或 iii) 一个 C_{1-10} 烷基基团，该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷氧基、 $C1-C3$ 卤代烷氧基、以及苯基；

R^{12} 各自独立地是 i) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷基、 $C1-C3$ 卤烷基、 $C1-C3$ 烷氧基、以及 $C1-C3$ 卤代烷氧基，或 ii) 一个 C_{1-10} 烷基基团，该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷氧基、 $C1-C3$ 卤代烷氧基、以及苯基；并且

Ar^{10} 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷基、 $C1-C3$ 卤烷基、 $C1-C3$ 烷氧基、以及 $C1-C3$ 卤代烷氧基。

42. 如权利要求 41 所述的化合物，其中：

由各个 R^1 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 Ar^1 以及 Ar^{10} 代表的可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团独立地是一个可任选取代的呋喃基基团、可任选取代的咪唑基基团、可任选取代的异噁唑基基团、可任选取代的噁二唑基基团、可任选取代的噁唑基、可任选取代的吡唑基基团、可任选取代的吡咯基基团、可任选取代的吡啶基基团、可任选取代的嘧啶基基团、可任选取代的哒嗪基基团、可任选取代的噻唑基基团、可任选取代的三唑基基团、可任选取代的四唑基基团、或可任选取代的噻吩基基团；并且

在对于由 Ar^1 代表的基团的取代基中的 5-6 元的杂芳基基团独立地是一个呋喃基基团、咪唑基基团、异噁唑基基团、噁二唑基基团、噁唑基、吡唑基基团、吡咯基基团、吡啶基基团、嘧啶基基团、哒嗪基基团、噻唑基基团、三唑基基团、四唑基基团、或噻吩基基团。

43. 如权利要求 42 所述的化合物，其中：

各个结构式 (V)-(VII) 的 Q^a 和 Q^b 中的一个独立地是：卤素、羟基、氰基、硝基、 $C1-C6$ 烷基、 $C1-C6$ 卤烷基、 $-C(O)(C1-C6$ 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C1-C6$ 烷基)、 $-C(O)N(C1-C6$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C1-C6$ 烷基)、 $-SO_2N(C1-C6$ 烷基) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C1-C6$ 烷基)、 $-O(C1-C6$ 卤烷基)、 $-SH$ 、 $-S(C1-C6$ 烷基)、 $-S(C1-C6$ 卤烷基)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C1-C6$ 烷基)、 $-N(C1-C6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)(C1-C6$ 烷基)、 $-NHC(O)O(C1-C6$ 烷基)、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(C1-C6$ 烷基)、 $-NHC(O)N(C1-C6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)ONH_2$ 、 $-NHC(O)ONH(C1-C6$ 烷基)、 $-NHC(O)ON(C1-C6$

烷基)₂、-NHSO₂NH₂、-NHSO₂NH(C1-C6 烷基)、-NHSO₂N(C1-C6 烷基)₂、或 -NHSO₂(C1-C6 烷基)、并且各个结构式 (V)-(VII) 的 Q^a 和 Q^b 中的另一个独立地是：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基；或

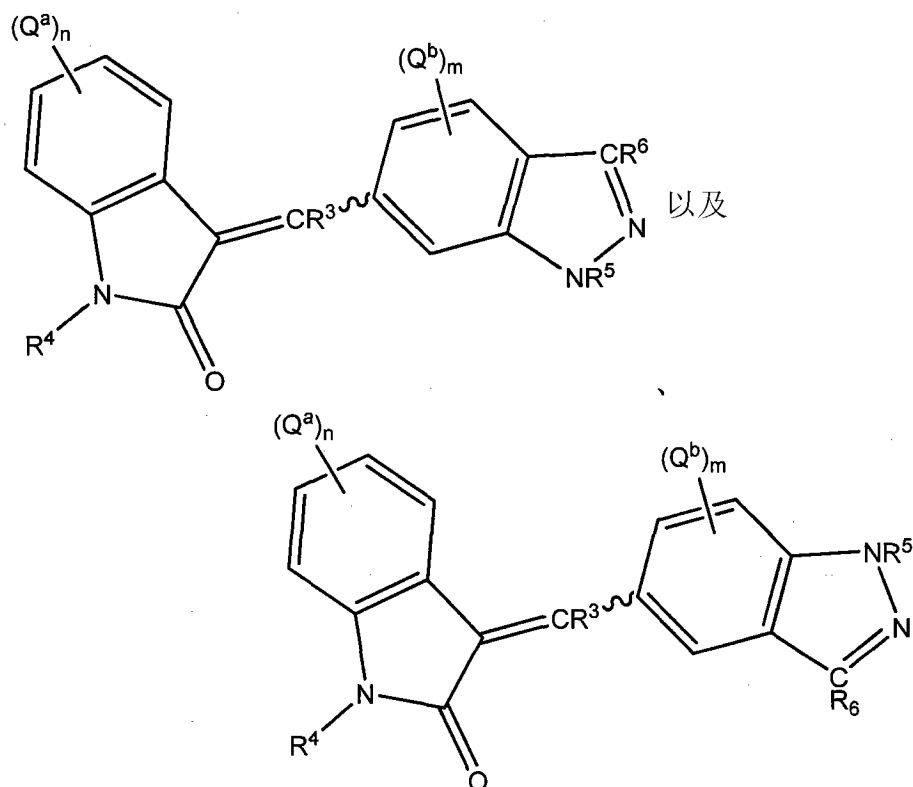
在结构式 (XV)-(XV)、(XXI)-(XXIII) 以及 (XXVII)-(XXXII) 中的各个 Q^a、以及在结构式 (XVIII)-(XX)、(XXIV)-(XXVI) 以及 (XXXIII)-(XXXV) 中的各个 Q^b 各自独立地是：卤素、羟基、氰基、硝基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、-C(O)(C1-C6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C1-C6 烷基)、-C(O)N(C1-C6 烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C1-C6 烷基)、-SO₂N(C1-C6 烷基)₂、-OH、-O(C1-C6 烷基)、-O(C1-C6 卤烷基)、-SH、-S(C1-C6 烷基)、-S(C1-C6 卤烷基)、-NH₂、-NH(C1-C6 烷基)、-N(C1-C6 烷基)₂、-NHC(O)(C1-C6 烷基)、-NHC(O)O(C1-C6 烷基)、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(C1-C6 烷基)、-NHC(O)N(C1-C6 烷基)₂、-NHC(O)ONH₂、-NHC(O)ONH(C1-C6 烷基)、-NHC(O)ON(C1-C6 烷基)₂、-NHSO₂NH₂、-NHSO₂NH(C1-C6 烷基)、-NHSO₂N(C1-C6 烷基)₂、或 -NHSO₂(C1-C6 烷基)。

44. 如权利要求 42 所述的化合物，其中：

各个结构式 (V)-(VII) 的 Q^a 和 Q^b 中的一个独立地是：卤素、羟基、氰基、硝基、Ph、-CH₂Ph、-C(O)Ph、-C(O)NH(Ph)、-C(O)N(C1-C6 烷基)(Ph)、-SO₂NH(Ph)、-SO₂N(C1-C6 烷基)(Ph)、-O(Ph)、-S(Ph)、-NH(Ph)、-N(C1-C6 烷基)(Ph)、-NHC(O)(Ph)、-NHC(O)O(Ph)、-NHC(O)NH(Ph)、-NHC(O)N(C1-C6 烷基)(Ph)、-NHC(O)ONH(Ph)、-NHC(O)ON(C1-C6 烷基)(Ph)、-NHSO₂NH(Ph)、-NHSO₂N(C1-C6 烷基)(Ph)、或 -NHSO₂(Ph)，其中 Ph 各自是一个苯基基团，该苯基基团独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基，并且各个结构式 (V)-(VII) 的 Q^a 和 Q^b 中的另一个独立地是：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基；或

在结构式 (XV)-(XV)，(XXI)-(XXIII) 以及 (XXVII)-(XXXII) 中的各个 Q^a、以及在结构式 (XVIII)-(XX)，(XXIV)-(XXVI) 以及 (XXXIII)-(XXXV) 中的各个 Q^b 独立地是：卤素、羟基、氰基、硝基、Ph、-CH₂Ph、-C(O)Ph、-C(O)NH(Ph)、-C(O)N(C1-C6 烷基)(Ph)、-SO₂NH(Ph)、-SO₂N(C1-C6 烷基)(Ph)、-O(Ph)、-S(Ph)、-NH(Ph)、-N(C1-C6 烷基)(Ph)、-NHC(O)(Ph)、-NHC(O)O(Ph)、-NHC(O)NH(Ph)、-NHC(O)N(C1-C6 烷基)(Ph)、-NHC(O)ONH(Ph)、-NHC(O)ON(C1-C6 烷基)(Ph)、-NHSO₂NH(Ph)、-NHSO₂N(C1-C6 烷基)(Ph)、或 -NHSO₂(Ph)，其中 Ph 各自是一个苯基基团，该苯基基团独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基。

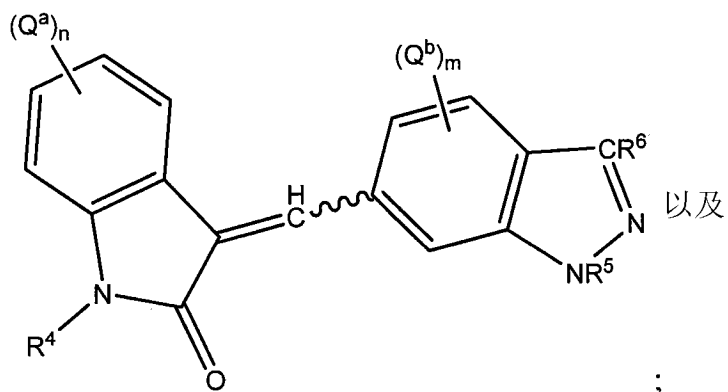
45. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物，其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表：

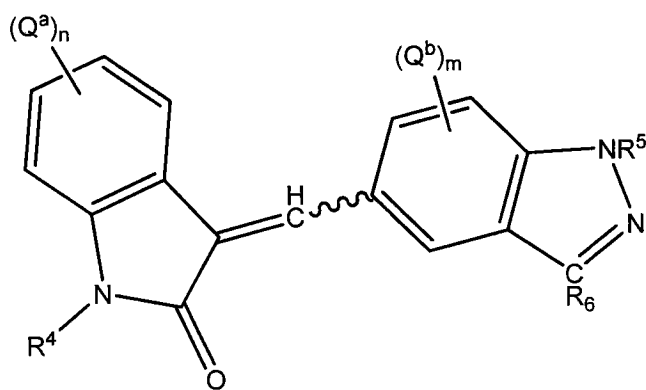


或它们的一种药学上可接受的盐,其中:

R^6 是可任选取代的苯基、可任选取代的 5-12 元的杂芳基、 $-\text{CH}_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-\text{CH}_2-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (可任选取代的苯基)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (可任选取代的 C_{1-6} 烷基), 或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OC}(\text{O})$ (可任选取代的 C_{1-6} 烷基)。

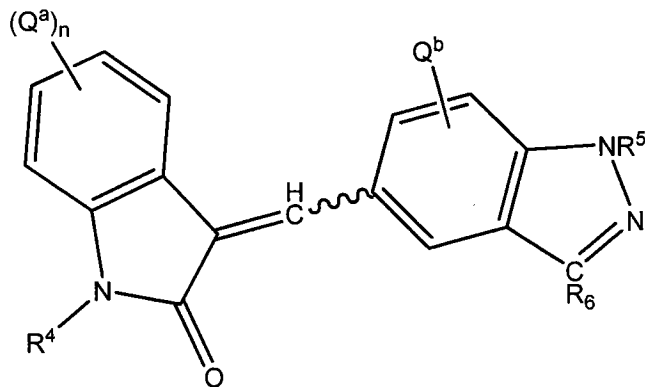
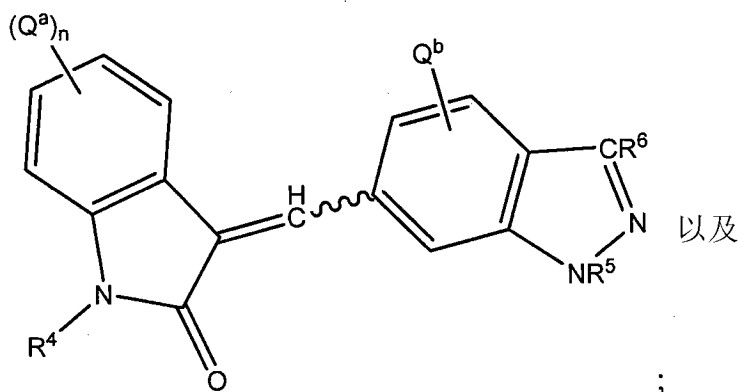
46. 如权利要求 45 所述的化合物, 其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:





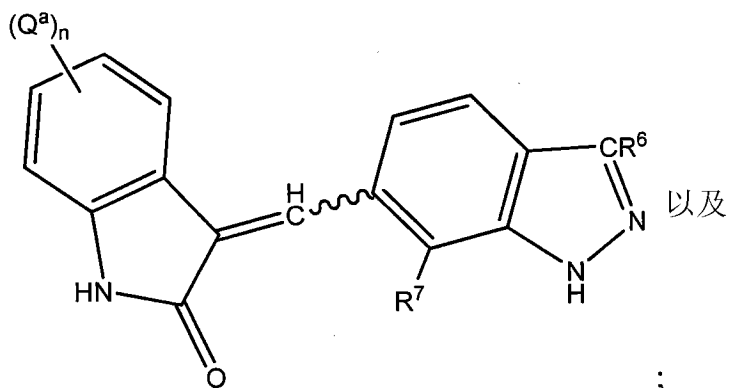
或它们的一种药学上可接受的盐。

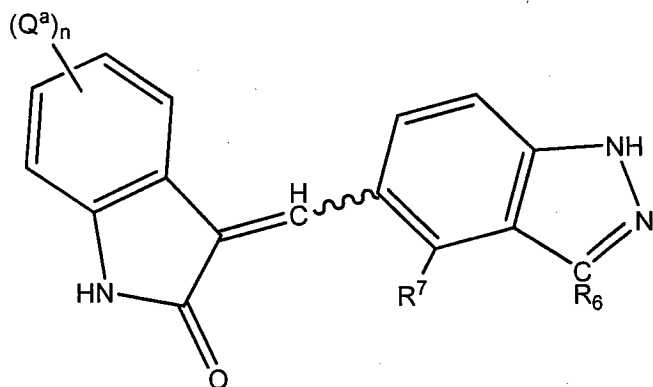
47. 如权利要求 46 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:



或它们的一种药学上可接受的盐。

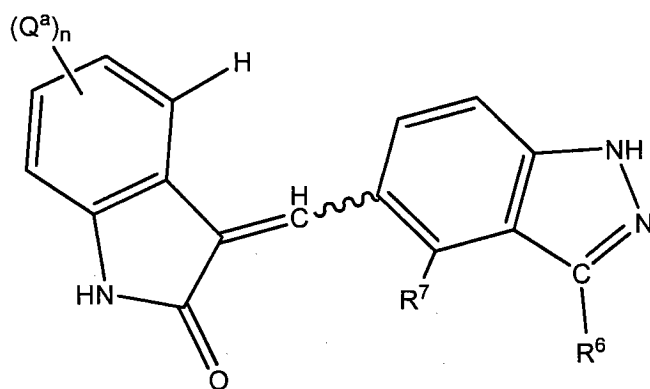
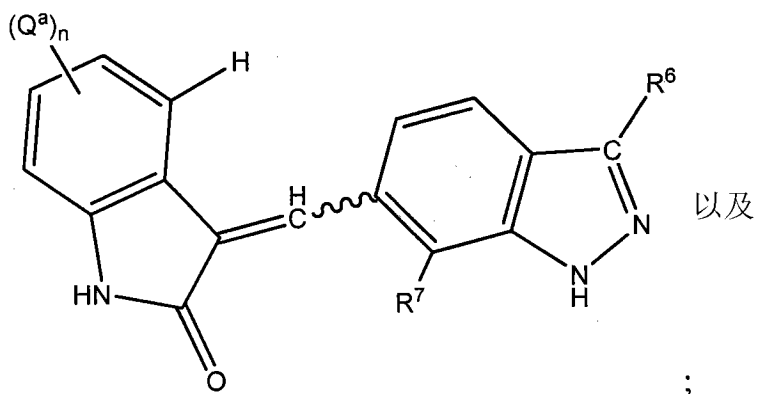
48. 如权利要求 47 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:





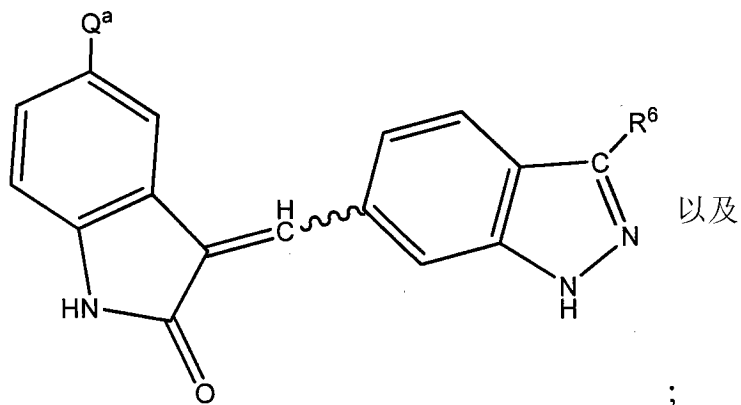
或它们的一种药学上可接受的盐,其中 R^7 是 -H、-F、-Cl、或甲基。

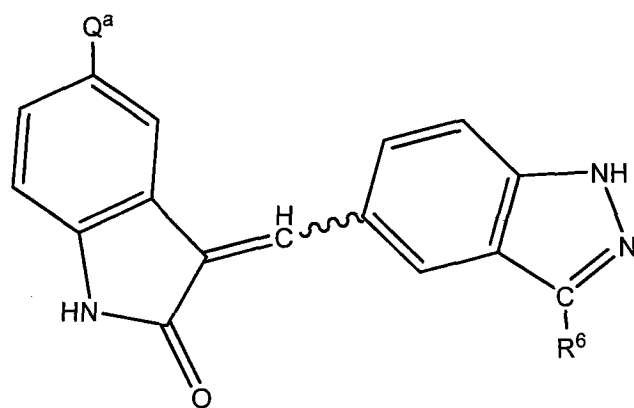
49. 如权利要求 48 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:



或它们的一种药学上可接受的盐,其中 n 是 0 或 1。

50. 如权利要求 49 所述的化合物,其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表:





或它们的一种药学上可接受的盐。

51. 如权利要求 45-47 中任一项所述的化合物, 其中 R^4 和 R^5 各自独立地是 -H、C1-C6 烷基、苯基、-C(O) (C1-C6 烷基)、-C(O) (苯基)、-C(O)O (C1-C6 烷基)、-C(O)O (苯基)、-S(O)₂ (C1-C6 烷基)、或 -S(O)₂ (苯基), 其中在由 R^4 和 R^5 代表的基团中的苯基各自可任选地由一个或多个独立选自下组的取代基取代, 该组的构成为: 卤素、C₁₋₆ 烷基、-O (C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、氰基、以及硝基。

52. 如权利要求 45-51 中任一项所述的化合物, 其中在由 R^6 代表的基团中的 5-12 元的杂芳基是选自下组, 该组的构成为: 吡啶基、噻唑基、吡嗪基、苯硫基、咪唑基、喹啉基、吡咯基、吡唑基、以及嘧啶基, 它们各自是可任选取代的。

53. 如权利要求 52 所述的化合物, 其中:

Q^a 和 Q^b 各自独立地是卤素、氰基、-NR¹R²、-NR²C(O)R¹、-C(O)OR¹、-OC(O)R¹、-C(O)NR¹R²、-NR²C(O)OR¹、-N(R²)C(O)NR¹R²、-OR¹、-SO₂NR¹R²、-NR²SO₂R¹、C₁₋₆ 烷基、苯基、或 5-12 元的杂芳基, 其中由 Q_a 和 Q_b 代表的 C₁₋₆ 烷基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、-OH、-SH、-O (C₁₋₆ 烷基)、-S (C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 卤代烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基; 并且由 Q_a 和 Q_b 代表的苯基或 5-12 元的杂芳基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、-OH、-SH、-O (C₁₋₆ 烷基)、-S (C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤烷基、(C₁₋₆ 卤代烷氧基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷氧基)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、(C₁₋₆ 氨基烷基)、(C₁₋₆ 烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 二烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(苯基)C₁₋₆ 烷基、(5-6 元的杂芳基)C₁₋₆ 烷基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基;

R^1 和 R^2 各自独立地是 -H 或 C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基可任选地由一个或多个独立选自下组的取代基取代, 该组的构成为: 卤素、-OH、-SH、-O (C₁₋₃ 烷基)、-S (C₁₋₃ 烷基)、以及 C₁₋₆ 卤代烷氧基;

在由 R^6 代表的基团中的苯基或 5-12 元的杂芳基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、-OH、-SH、-O (C₁₋₆ 烷基)、-S (C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤烷基、(C₁₋₆ 卤代烷氧基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷氧基)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、(C₁₋₆ 氨基烷基)、(C₁₋₆ 烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 二烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(苯基)C₁₋₆ 烷基、(5-6 元的杂芳基)C₁₋₆ 烷基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、-(CH₂)₀₋₃-N- 哌啶基、-(CH₂)₀₋₃-N- 吗啉基、-(CH₂)₀₋₃-N- 吡咯烷基、

以及 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{N}-(\text{CH}_2)_{0-3}-$ 哌嗪基, 其中 N- 哌嗪基可任选地由 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 酰基进行了 N' -取代; 并且

在由 R^6 代表的基团中的 C_{1-6} 烷基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基。

54. 如权利要求 53 所述的化合物, 其中在由 R^6 代表的基团中的苯基或 5-12 元的杂芳基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 卤代烷氧基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氧基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 氨基烷基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷氨基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 二烷氨基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{苯基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(5-6 \text{ 元的杂芳基})\text{C}_{1-6}$ 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基。

55. 如权利要求 53 或 54 所述的化合物, 其中:

Q^a 是卤素、氰基、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、以及 C_{1-6} 卤代烷氧基;

Q^b 是卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷氧基, 或 C_{1-3} 卤代烷氧基; 并且

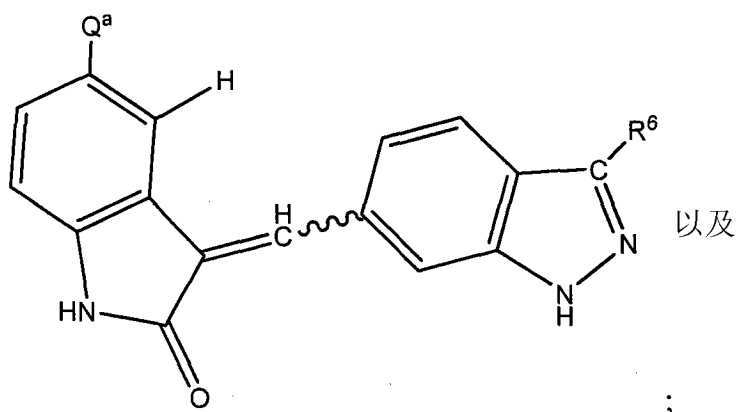
在由 R^6 代表的基团中的苯基、5-12 元的杂芳基、以及 C_{1-6} 烷基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、以及 C_{1-6} 卤代烷氧基。

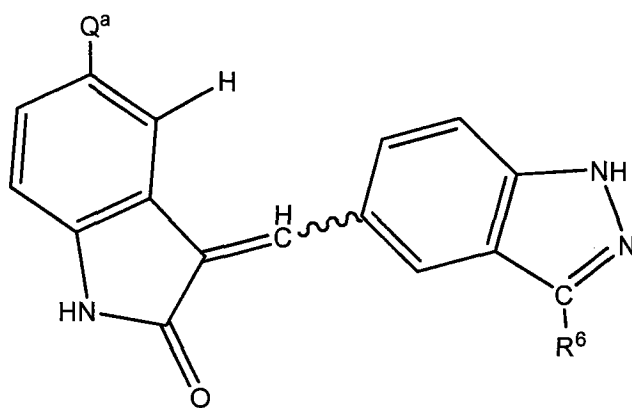
56. 如权利要求 55 所述的化合物, 其中:

Q^a 是 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 卤代烷氧基; 并且

在由 R^6 代表的基团中的苯基、5-12 元的杂芳基、以及 C_{1-6} 烷基各自可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、甲基、甲氧基、以及三氟甲基。

57. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中该化合物是由选自以下的一个结构式代表





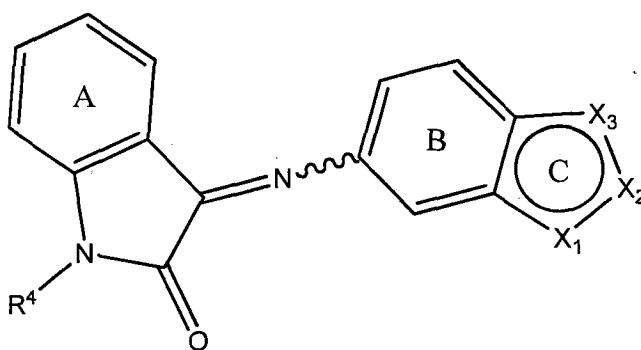
或它的一种药学上可接受的盐,其中:

Q^a 是 -H、卤素、 $-NH_2$ 、 (C_{1-6}) 烷基) 胺、或 C_{1-6} 烷氧基;

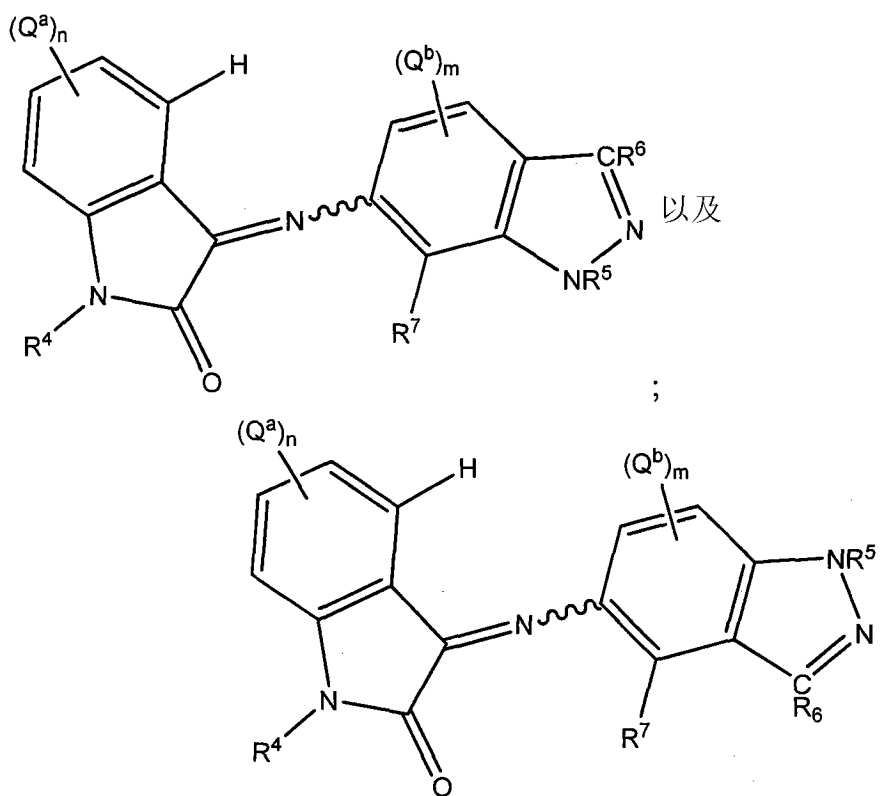
R^6 是苯基、5-6 元的杂芳基、 $-CH=CH-$ (苯基)、 $-CH=CH-$ (5-6 元的杂芳基)、 $-C\equiv C-$ (苯基)、 $-C\equiv C-$ (5-6 元的杂芳基),其中在由 R^6 代表的基团中的苯基和杂芳基各自可任选地由以下取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 (C_{1-6}) 氨基烷基)、 (C_{1-6}) 烷氨基) C_{1-6} 烷基、 (C_{1-6}) 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 哌啶基、 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 吗啉基、 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 吡咯烷基、以及 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 哌嗪基,其中 N- 哌嗪基任选地由 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 酰基进行了 N'- 取代。

58. 如权利要求 57 所述的化合物,其中在由 R^6 代表的基团中的杂芳基各自是吡啶基、嘧啶基、或吡嗪基,并且各自可任选地由以下取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 (C_{1-6}) 氨基烷基)、 (C_{1-6}) 烷氨基) C_{1-6} 烷基、 (C_{1-6}) 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、N- 哌啶基、N- 吗啉基、N- 吡咯烷基、以及 N- 哌嗪基,其中 N- 哌嗪基任选地由 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 酰基进行了 N'- 取代。

59. 如权利要求 1 所述的化合物,其中该化合物是由以下结构式代表:



60. 如权利要求 59 所述的化合物,其中该化合物是由选自下组的一个结构式代表,该组的构成为:



或它的一种药学上可接受的盐,其中:

R^6 各自独立地是氢、卤素、硝基、氰基、 R' 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、或 $-N(R)_2$;

R 各自独立地是氢、可任选取代的 C_{1-6} 烷基、可任选取代的 C_{2-6} 链烯基、可任选取代的苯基、或可任选取代的 5-6 元的杂芳基;或

$N(R)_2$ 作为整体是一个非芳香族的杂环基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、 $=O$ 、 $C1-C3$ 烷基、 $C1-C3$ 卤烷基、 $C1-C3$ 烷氧基、 $C1-C3$ 卤代烷氧基、以及氨基;并且

R' 各自独立地是可任选取代的 C_{1-6} 烷基、可任选取代的 C_{2-6} 链烯基、可任选取代的苯基、或可任选取代的 5-14 元的杂芳基。

61. 如权利要求 60 所述的化合物,其中 R^4 和 R^5 各自独立地是: $-H$ 、 $C1-C6$ 烷基、苯基、 $-C(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(\text{苯基})$ 、 $-C(O)O(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O(\text{苯基})$ 、 $-S(O)_2(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、或 $-S(O)_2(\text{苯基})$ 。

62. 如权利要求 61 所述的化合物,其中 Q^a 和 Q^b 各自独立地选自下组,该组的构成为:卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 Ar^1 、 $(C_{1-10} \text{ 亚烷基})-Ar^1$ 、 $(C_{1-10} \text{ 亚链烯基})-Ar^1$ 、以及 $-X-R^1$,其中:

Ar^1 各自独立地是一个 C_{1-10} 脂肪烃基团,该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、 $-N(R^{21})_2$ 、 $-C(O)N(R^{21})_2$ 、 $-C(O)N(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{21}$ 、 $-SO_2R^{22}$ 、 $-SO_2N(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{21}$ 、 $-OC(O)N(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$ 、 $-NRC(O)ON(R^{21})_2$ 、 $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$ 、 $-OR^{21}$ 、 $-SR^{21}$ 、 C_{1-10} 卤代烷氧基、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、以及 $-OC(O)R^{21}$

R^1 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-14 元的杂芳基基团,各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-S(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(C_{1-6} \text{ 卤代烷氧基})C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $(C_{1-6} \text{ 烷氧基})C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 C_{1-6} 羟烷基、 $(C_{1-6} \text{ 氨基烷基})C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $(C_{1-6} \text{ 烷氨基})C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $(C_{1-6} \text{ 二烷氨基})C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 (苯基)

C₁₋₆ 烷基、(5-6 元的杂芳基)C₁₋₆ 烷基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基；并且

X 是 -C(O)-、-C(S)-、-C(O)N(R²)-、-OC(O)N(R²)-、-SO₂NR²-、-O-、-S-、-NR²-、-NR²C(O)-、-NR²C(O)O-、-NR²C(O)ONR²-、-N(R²)C(O)NR²-、-NR²SO₂NR²-、或 -NR²SO₂-。

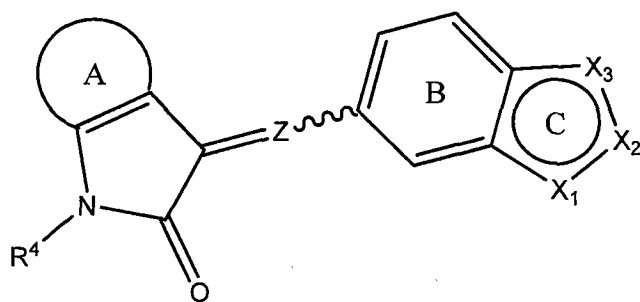
63. 如权利要求 62 所述的化合物，其中 R⁶ 是氢、卤素、-N(R)₂、可任选取代的苯基、可任选取代的 5-14 元的杂芳基、-CH₂- (可任选取代的苯基)、-CH₂- (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、-CH₂-CH₂- (可任选取代的苯基)、-CH₂-CH₂- (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、-CH=CH- (可任选取代的苯基)、-CH=CH- (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、-CH=CH-C(O)O(C1-C6 烷基)、-CH=CH-OC(O)(C1-C6 烷基)。

64. 如权利要求 63 所述的化合物，其中 R⁴ 和 R⁵ 各自独立地是 -H 或 C1-C3 烷基。

65. 如权利要求 64 所述的化合物，其中 Q^a 和 Q^b 各自独立地是卤素、氰基、-NR¹R²、-NR²C(O)R¹、-C(O)OR¹、-OC(O)R¹、-N(R²)C(O)NR¹R²、-OR¹、C1-C6 烷基，该 C1-C6 烷基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、-OH、-SH、-O(C₁₋₆ 烷基)、-S(C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 卤代烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基；苯基或 5-12 元的杂芳基，其中该苯基或 5-12 元的杂芳基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、-OH、-SH、-O(C₁₋₆ 烷基)、-S(C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤烷基、(C₁₋₆ 卤代烷氧基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷氧基)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、(C₁₋₆ 氨基烷基)、(C₁₋₆ 烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 二烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(苯基)C₁₋₆ 烷基、(5-6 元的杂芳基)C₁₋₆ 烷基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基；R¹ 和 R² 各自独立地是 -H 或 C1-C6 烷基。

66. 一种药物组合物，包括一种药学上可接受的载体、以及如权利要求 1-65 中任一项所述的一种化合物或它的一种药学上可接受的盐。

67. 治疗一位患有癌症的受试者的一种方法，包括给予一个治疗有效量的由以下结构式代表的一种化合物：



或它的一种药学上可接受的盐，其中：

环 A 是一个可任选取代的 5 元或 6 元的芳族环；

环 B 是一个可任选取代的苯环；并且

环 C 是一个 5 元的杂芳香族环，其中 X1-X3 中的一个 N，X1-X3 中的一个 NR⁵，并且 X1-X3 中的一个 N 或 CR⁶；

Z 是 =N- 或 =CR³-；

R³ 是 -H、卤素、C1-C6 烷基或 C1-C6 卤烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地是 $-H$ 、 $C1-C6$ 烷基、苯基、 $-C(O)$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-C(O)$ (苯基)、 $-C(O)O$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-C(O)O$ (苯基)、 $-S(O)_2$ ($C1-C6$ 烷基)、或 $-S(O)_2$ (苯基), 其中在由 R^4 和 R^5 代表的这些基团中的所述烷基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、 $C1-C6$ 烷氧基、以及 $C1-C6$ 卤代烷氧基, 并且其中在由 R^4 和 R^5 代表的这些基团中的所述苯基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、 $C1-C6$ 烷基、 $C1-C6$ 卤烷基、 $C1-C6$ 烷氧基、以及 $C1-C6$ 卤代烷氧基;

R^6 是氢、卤素、硝基、氰基、 R' 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)ON(R)_2$ 、或 $-NRSO_2N(R)_2$; 并且

R 各自独立地是氢、 C_{1-10} 脂肪烃基团、苯基、或 5-6 元杂芳基, 其中所述脂肪烃基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、 $C1-C6$ 烷氧基、 $C1-C6$ 卤代烷氧基, 并且其中由 R 代表的苯基和杂芳基基团、以及在对于由 R 代表的脂肪烃基团的取代基中的苯基和杂芳基基团各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、 $C1-C6$ 烷基、 $C1-C6$ 卤烷基、 $C1-C6$ 烷氧基、 $C1-C6$ 卤代烷氧基, 或者

$N(R)_2$ 形成一个非芳香族的杂环基团, 该非芳香族的杂环基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: $=O$ 、 $=S$ 、卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 羟烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 氨基烷基、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、(5-6 元的杂芳基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、苯基、以及 5-6 元的杂芳基; 并且

R' 各自独立地是 C_{1-10} 脂肪烃基团、苯基、或 5-14 元的杂芳基, 其中所述脂肪烃基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、 $C1-C6$ 烷氧基、 $C1-C6$ 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 $-C(O)$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-C(O)$ ($C1-C6$ 卤烷基)、 $-C(O)$ (苯基)、 $-C(O)O$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-C(O)O$ ($C1-C6$ 卤烷基)、 $-C(O)O$ (苯基)、 $-OC(O)$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-OC(O)$ ($C1-C6$ 卤烷基)、 $-OC(O)$ (苯基)、 $-S(O)_2$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-S(O)_2$ ($C1-C6$ 卤烷基)、以及 $-S(O)_2$ (苯基), 并且其中由 R' 代表的苯基和杂芳基基团、以及在对于由 R' 代表的脂肪烃基团的取代基中的苯基和杂芳基基团各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、 $C1-C6$ 烷基、 $C1-C6$ 卤烷基、 $C1-C6$ 烷氧基、 $C1-C6$ 卤代烷氧基、非芳香族的杂环基团、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 $-C(O)$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-C(O)$ ($C1-C6$ 卤烷基)、 $-C(O)$ (苯基)、 $-C(O)$ (非芳香族的杂环基团)、 $-C(O)O$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-C(O)O$ ($C1-C6$ 卤烷基)、 $-C(O)O$ (苯基)、 $-OC(O)$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-OC(O)$ ($C1-C6$ 卤烷基)、 $-OC(O)$ (苯基)、 $-S(O)_2$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-S(O)_2$ ($C1-C6$ 卤烷基)、以及 $-S(O)_2$ (苯基)。

68. 治疗一位患有癌症的受试者的一种方法, 包括给予该受试者一个治疗有效量的如权利要求 1-66 中任一项化合物或它的一种药学上可接受的盐。

69. 如权利要求 67 或 68 所述的方法, 其中该癌症是选自下组, 其构成为: 肺癌、乳癌、结肠癌、脑癌、成神经细胞瘤、前列腺癌、黑色素瘤、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、淋巴瘤、

白血病、黑色素瘤、肉瘤、伴肿瘤效应、骨肉瘤、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、以及间皮瘤。

70. 如权利要求 69 所述的方法,其中该癌症是选自下组,该组的构成为:肺癌、乳癌、结肠癌、脑癌、成神经细胞瘤、前列腺癌、黑色素瘤、多形性成胶质细胞瘤、以及卵巢癌。

71. 如权利要求 70 所述的方法,其中该癌症是乳癌。

72. 如权利要求 71 所述的方法,其中该癌症是一种基底亚型乳癌或一种管腔 B 亚型乳癌。

73. 如权利要求 67 或 68 所述的方法,其中该癌症是一种软组织癌。

74. 如权利要求 73 所述的方法,其中该软组织癌是一种选自下组的肉瘤,该组的构成为:一种纤维肉瘤、一种胃肠肉瘤、一种平滑肌肉瘤、一种去分化脂肪肉瘤、一种多形脂肉瘤、一种恶性纤维组织细胞瘤、一种圆形细胞肉瘤、以及一种滑膜肉瘤。

75. 如权利要求 67-74 中任一项所述的方法,进一步包括共同给予一种另外的治疗剂。

76. 如权利要求 75 所述的方法,其中该另外的治疗剂是一种抗癌药物。

吡唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基取代的二氢吡啶酮衍生物 作为癌症治疗中有用的激酶抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2008年6月11日提交的美国临时申请序列号61/131,717以及2007年12月21日提交的美国临时申请号61/008,865的权益。这两个申请的全文传授内容通过引用结合在此。

[0003] 发明背景

[0004] 蛋白激酶一直是在寻找在不同疾病(例如癌症)中的新治疗剂的广泛研究中的主题。已知,蛋白激酶通过影响磷酸基从三磷酸核苷转移到在信号传导途径中涉及的蛋白受体而介导细胞内的信号转导。存在多种激酶和途径,通过这些激酶和途径,细胞外的和其他刺激物引起在细胞内发生多种细胞反应。

[0005] 丝氨酸/苏氨酸激酶的Polo样激酶(PLK)家族包括至少四个已知成员:PLK1、PLK2(还被称为Snk)、PLK3(还被称为Fnk或Prk)以及PLK4(还被称为Sak)。PLK4是PLK家族的最不被人了解的并且最为分叉的成员。PLK4的N端催化结构域具有一种与PLK1-3不同的底物特异性。PLK4还具有一个分叉的C端,该C端仅包括一个单个的polo-box序列而不包括在PLK1-3中的串联PB序列,它起的作用似乎是一个均二聚结构域(homodimerization domain)而不是一个定位结构域(Lowery et al., (2005) *Oncogene* 24:248-259)。

[0006] 已知,PLK4涉及控制有丝分裂的进入和退出以及中心体复制的一个调节因子(Habedanck et al. *Nature Cell Biology* 7:1140-1146, 2005)。从S期经过M期,PLK4转录物增加,并且该蛋白被后期促进复合物(APC)泛素化(ubiquitylated)和破坏(Hudson et al. *Curr. Biol.* 11:441-446, 2001; Fode et al. *Mol. Cell. Biol.* 16:4665-4672, 1996)。PLK4对于以下是必需的:后有丝分裂发展(Fode et al. *PNAS* 91:6388-6392, 1994; Hudson et al. *Curr. Biol.* 11:441-446, 2001)、细胞存活以及后原肠胚期(postgastrulation)胚胎发育(Hudson et al. *Curr. Biol.* 11:441-446, 2001)。PLK4敲除小鼠是胚胎致命的(E7.5),其中有丝分裂和凋亡的细胞显著增加(Hudson et al. *Curr. Biol.* 11:441-446, 2001)。PLK4在转录上被p53所抑制(Li et al. *Neoplasia* 7:312-323, 2005)。这种抑制可能是通过组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制物的补充来介导的,并且抑制似乎促成了p53-诱导的凋亡(Li et al. *Neoplasia* 7:312-323, 2005)。

[0007] 已经报道了PLK4在结肠直肠的肿瘤中是过量表达的,其中报道了在邻近的正常肠粘膜中表达量是低的(Macmillian et al. *Ann. Surg. Oncol.* 8:729-740, 2001)。此外,已经报道了PLK4 mRNA在一些肿瘤细胞系中是过量表达的(Hitoshi, et al., U.S. Patent Application No. US 2003/0027756)。此外,诸位申请人在2007年11月20日提交的共同未决的美国临时申请号61,003,825中描述了PLK4在基底样肿瘤中的过量表达(其全文的传授内容通过引用结合在此)。

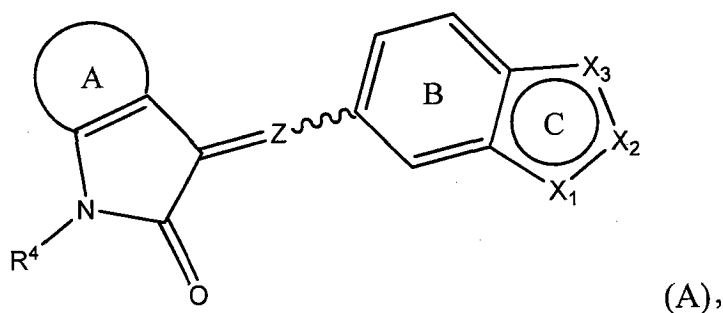
[0008] 因此,抑制一种蛋白激酶、特别是PLK4的药剂具有治疗癌症的潜力。对于另外的能充当蛋白激酶抑制剂、特别是PLK4抑制剂的药剂存在着需要。

[0009] 发明概述

[0010] 申请人现在已经发现,某些二氢吡唑酮化合物是有效的激酶抑制剂,如 Polo 样激酶 (PLK) (参见实例 B)。诸位申请人现在还已经发现,这些二氢吡唑酮化合物具有有效的抗癌活性 (参见实例 C)。基于这些发现,在此披露了二氢吡唑酮化合物、它们的药物组合物、以及用二氢吡唑酮化合物治疗癌症的方法。

[0011] 在一个实施方案中,本发明针对一种由结构式 (A) 代表的化合物:

[0012]



[0013] 或它的一种药学上可接受的盐。

[0014] 环 A 是一个可任选取代的 5 元或 6 元的芳族环。

[0015] 环 B 是一个可任选取代的苯环。

[0016] 环 C 是一个 5 元的杂芳香族环,其中 X1-X3 中的一个 N, X1-X3 中的一个是 NR⁵, 并且 X1-X3 中的一个 N 或 CR⁶。

[0017] Z 是 =N- 或 =CR³-;

[0018] R³ 是 -H、卤素、C1-C6 烷基或 C1-C6 卤烷基。

[0019] R⁴ 和 R⁵ 各自独立地是 -H、C1-C6 烷基、苯基、-C(O) (C1-C6 烷基)、-C(O) (苯基)、-C(O)O (C1-C6 烷基)、-C(O)O (苯基)、-S(O)₂ (C1-C6 烷基)、或 -S(O)₂ (苯基), 其中在由 R⁴ 和 R⁵ 代表的基团中的所述烷基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基, 并且其中在由 R⁴ 和 R⁵ 代表的基团中的所述苯基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基。

[0020] R⁶ 是氢、卤素、硝基、氰基、R'、-OR、-SR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-SOR'、-SO₂R'、-SO₃R'、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRSO₂R'、-NRC(O)N(R)₂、-NRC(O)ON(R)₂、或 -NRSO₂N(R)₂。

[0021] R 各自独立地是氢、C₁₋₁₀ 脂肪烃基团、苯基或 5-6 元杂芳基, 其中所述脂肪烃基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基, 并且其中由 R 代表的苯基和杂芳基基团、以及在对于由 R 代表的脂肪烃基团的取代基中的苯基和杂芳基基团各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基, 或者

[0022] N(R)₂ 形成一个非芳香族的杂环基团, 该非芳香族的杂环基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: =O、=S、卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 羟烷基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 二烷基氨基、C₁₋₆ 氨基烷基、(C₁₋₆ 烷基氨基)C₁₋₆ 烷

基、(C₁₋₆ 二烷基氨基)C₁₋₆ 烷基、(苯基)C₁₋₆ 烷基、(5-6 元的杂芳基)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、苯基、以及 5-6 元的杂芳基。

[0023] R' 各自独立地是 C₁₋₁₀ 脂肪烃基团、苯基或 5-14 元的杂芳基,其中所述脂肪烃基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 二烷基氨基、-C(O)(C1-C6 烷基)、-C(O)(C1-C6 卤烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)(非芳香族的杂环基团)、-C(O)O(C1-C6 烷基)、-C(O)O(C1-C6 卤烷基)、-C(O)O(苯基)、-OC(O)(C1-C6 烷基)、-OC(O)(C1-C6 卤烷基)、-OC(O)(苯基)、-S(O)₂(C1-C6 烷基)、-S(O)₂(C1-C6 卤烷基)、以及 -S(O)₂(苯基),并且其中由 R' 代表的苯基和杂芳基基团、以及在对于由 R' 代表的脂肪烃基团的取代基中的苯基和杂芳基基团各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、非芳香族的杂环基团、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 二烷基氨基、-C(O)(C1-C6 烷基)、-C(O)(C1-C6 卤烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)(非芳香族的杂环基团)、-C(O)O(C1-C6 烷基)、-C(O)O(C1-C6 卤烷基)、-C(O)O(苯基)、-OC(O)(C1-C6 烷基)、-OC(O)(C1-C6 卤烷基)、-OC(O)(苯基)、-S(O)₂(C1-C6 烷基)、-S(O)₂(C1-C6 卤烷基)、以及 -S(O)₂(苯基)。

[0024] 在另一个实施方案中,本发明针对一种药物组合物,该组合物包括由上述结构式(A)代表的一种化合物或它的一种药学上可接受的盐、以及一种药学上可接受的载体或稀释剂。

[0025] 本发明还包括一种治疗患有癌症的受试者的方法,该方法包括给予一个治疗有效量的在此披露的本发明的化合物或它的药学上可接受的盐。

[0026] 本发明还包括在一位需要抑制 Aurora B 和 / 或 PLK-4 的受试者中抑制 AuroraB 和 / 或 PLK-4 的一种方法,该方法包括给予一个治疗有效量的在此披露的本发明的一种化合物或它的一种药学上可接受的盐。

[0027] 同样,本发明包括在此披露的本发明的化合物或它的一种药学上可接受的盐在治疗中的用途。在一个实施方案中,该疗法是用于治疗一位患有癌症的受试者。在另一个实施方案中,该疗法是用于在一位需要抑制 Aurora B 和 / 或 PLK-4 的受试者中抑制 Aurora B 和 / 或 PLK-4。

[0028] 在本发明中还包括的是,在此披露的本发明的一种化合物或它的一种药学上可接受的盐用于制造用来治疗患有癌症的受试者的一种药物的用途。

[0029] 在本发明中还包括的是,在此披露的本发明的一种化合物或它的一种药学上可接受的盐用于制造用于在需要抑制 Aurora B 和 / 或 PLK-4 的受试者中抑制 Aurora B 和 / 或 PLK-4 的一种药物的用途。

[0030] 附图简要说明

[0031] 该图是显示通过化合物实例 A57 抑制 HUV-EC-C 细胞血管生成的条形图。

[0032] 发明详细说明

[0033] 在一方面,本发明针对由结构式(A)代表的一种二氢吡啶酮化合物。在以下段落中提供了对于结构式(A)中变量的第一组值和具体值:

[0034] 环 A 是一个可任选取代的 5 元或 6 元的芳族环。在一个实施方案中,环 A 是可任

选取代的苯环。在另一个实施方案中,环 A 是可任选取代的吡啶环。在另一个实施方案中,环 A 是可任选取代的吡咯环。在另一个实施方案中,环 A 是可任选取代的噻吩环。在另一个实施方案中,环 A 是可任选取代的噻唑环。

[0035] 在一个实施方案中,环 A 可任选地由一个或多个取代基 Q^a 取代,并且苯环 B 可任选地由一个或多个取代基 Q^b 取代。典型地, Q^a 和 Q^b 各自独立地选择下组,其构成为:卤素、 $-X-R^1$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 Ar^1 、 $(C_{1-10} \text{ 亚烷基})-Ar^1$ 、 $(C_{2-10} \text{ 亚链烯基})-Ar^1$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 、以及 $-[CH_2]_q-$ 。在一个实施方案中, Q^a 和 Q^b 中的一个:卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 Ar^1 、 $(C_{1-10} \text{ 亚烷基})-Ar^1$ 、 $(C_{2-10} \text{ 亚链烯基})-Ar^1$ 、或 $-X-R^1$;并且 Q^a 和 Q^b 中的另一个是:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基。在另一个实施方案中, Q^a 和 Q^b 中的一个:卤素、羟基、氰基、硝基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、 $-C(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-O(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)O(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)ONH_2$ 、 $-NHC(O)ONH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)ON(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHSO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、或 $-NHSO_2(C1-C6 \text{ 烷基})$;并且 Q^a 和 Q^b 中的另一个是:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基。在又一个实施方案中, Q^a 和 Q^b 中的一个:卤素、羟基、氰基、硝基、Ph、 $-CH_2Ph$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-C(O)NH(Ph)$ 、 $-C(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-SO_2NH(Ph)$ 、 $-SO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-O(Ph)$ 、 $-S(Ph)$ 、 $-NH(Ph)$ 、 $-N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-NHC(O)(Ph)$ 、 $-NHC(O)O(Ph)$ 、 $-NHC(O)NH(Ph)$ 、 $-NHC(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-NHC(O)ONH(Ph)$ 、 $-NHC(O)ON(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-NHSO_2NH(Ph)$ 、 $-NHSO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、或 $-NHSO_2(Ph)$,其中 Ph 各自是一个苯基基团,该苯基基团独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基,并且 Q^a 和 Q^b 中的另一个是:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基。在又一个实施方案中, Q^a 和 Q^b 两者都独立地是卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基。在另一个实施方案中, Q^a 是卤素、氰基、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^2C(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-N(R^2)C(O)NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 C_{1-6} 烷基,其中 C_{1-6} 烷基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-S(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、以及 C_{1-6} 卤代烷氧基;并且 Q^b 是卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷氧基、或 C_{1-3} 卤代烷氧基。在另一个实施方案中, Q^a 是 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 卤代烷氧基;并且 Q^b 是卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷氧基、或 C_{1-3} 卤代烷氧基。

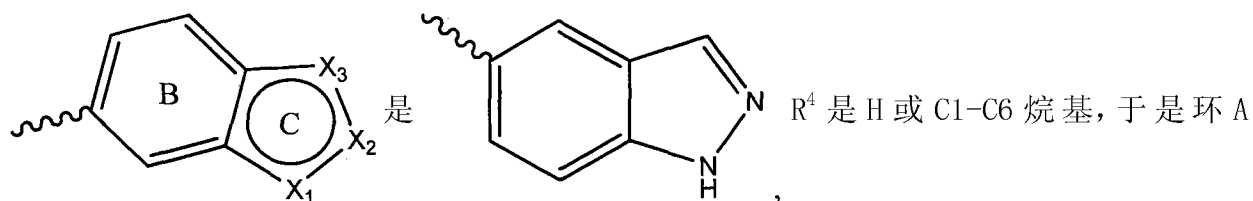
[0036] X 是 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-C(S)N(R^2)-$ 、 $-OC(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2C(O)-$ 、 $-NR^2S(O)-$ 、 $-NR^2C(O)O-$ 、 $-NR^2C(O)ONR^2-$ 、 $-N(R^2)C(O)NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2NR^2-$ 、或 $-NR^2SO_2-$ 。可替代地, X 是 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-OC(O)N(R^2)-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2C(O)-$ 、 $-NR^2C(O)O-$ 、 $-NR^2C(O)ONR^2-$ 、 $-N(R^2)C(O)NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2NR^2-$ 、或 $-NR^2SO_2-$ 。

[0037] R^1 各自独立地是:i) 氢;ii) 一个可任选取代的 C_{6-14} 芳基基团或可任选取代的 5-14 元的杂芳基基团;或 iii) 一个可任选取代的 C_{1-10} 脂肪烃基团,条件是当 X

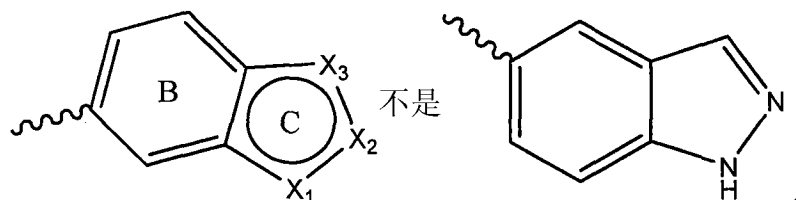
是 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-NR^2S(O)-$ 、或 $-NR^2SO_2-$ 时 R^1 不是氢。在一个实施方案中, R^1 各自独立地是: i) 氢; ii) 一个可任选取代的苯基基团或可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团; 或 iii) 一个可任选取代的 C_{1-10} 烷基, 条件是当 X 是 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-NR^2S(O)-$ 、或 $-NR^2SO_2-$ 时 R^1 不是氢。典型地, 由 R^1 代表的芳基和杂芳基基团各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 Ar^{10} 、 $(C_{1-10}$ 亚烷基) $-Ar^{10}$ 、 $(C_{2-10}$ 亚链烯基) $-Ar^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(S)N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-SO_3R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}S(O)R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ 、以及 $-NR^{11}SO_2R^{12}$ 。在一个实施方案中, 由 R^1 代表的芳基和杂芳基基团各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、 Ar^{10} 、 $(C_{1-10}$ 亚烷基) $-Ar^{10}$ 、 $(C_{2-10}$ 亚链烯基) $-Ar^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)NR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、以及 $-C(O)R^{10}$ 。典型地, 由 R^1 代表的脂肪烃基团 (包括烷基基团) 可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 Ar^{10} 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-C(S)N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-SO_3R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}S(O)R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ 、以及 $-NR^{11}SO_2R^{12}$ 。在一个实施方案中, 由 R^1 代表的脂肪烃基团 (包括烷基基团) 可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、 Ar^{10} 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、以及 $-C(O)R^{10}$ 。在另一个实施方案中, R^1 是 $-H$ 或 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基可任选地由一个或多个独立选自下组的取代基取代, 该组的构成为: 卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-S(C_{1-3}$ 烷基)、以及 C_{1-6} 卤代烷氧基。

[0038] R^2 各自独立地是 R^1 、 $-CO_2R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、或 $-C(O)R^1$, 或者与 NR^1 一起形成了一个由 NR^1R_2 代表的可任选取代的非芳香族的杂环基团。在一个实施方案中, R^2 各自是 $-H$ 或 C_{1-6} 烷基。典型地, 由 NR^1R_2 代表的非芳香族的杂环基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: $=O$ 、 $=S$ 、卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 羟烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 氨基烷基、 $(C_{1-6}$ 烷氨基) C_{1-6} 烷基、 $(C_{1-6}$ 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、(5-6 元的杂芳基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、苯基、以及 5-6 元的杂芳基。在一个实施方案中, 由 NR^1R^2 代表的非芳香族的杂环基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、 $=O$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、以及氨基。在另一个实施方案中, R^2 是 $-H$ 或 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基可任选地由一个或多个独立选自下组的取代基取代, 该组的构成为: 卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-S(C_{1-3}$ 烷基)、以及 C_{1-6} 卤代烷氧基。

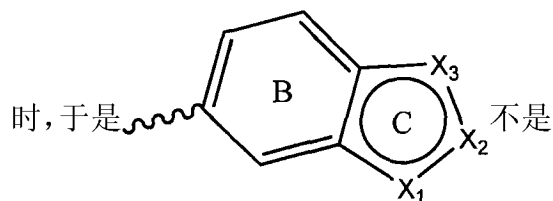
[0039] Z 是 $=N-$ 或 $=CR^3-$; 在一个实施方案中, 当 Z 是 $=N-$ 时,



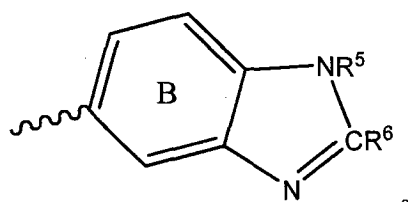
不是苯基或由卤素或三氟甲基取代的苯基。在另一个实施方案中, 当 Z 是 $=N-$ 时, 于是



[0040] R^3 是 -H、卤素、C1-C6 烷基、或 C1-C6 卤烷基。在一个实施方案中, R^3 是 -H 或 C1-C6 烷基。在另一个实施方案中, R^3 是 -H、卤素、C1-C6 烷基、或 C1-C6 卤烷基, 其中当 R^3 是卤素



[0041]



[0042] R^4 和 R^5 各自独立地是: -H、C1-C6 烷基、苯基、-C(O) (C1-C6 烷基)、-C(O) (苯基)、-C(O)O(C1-C6 烷基)、-C(O)O(苯基)、-S(O)₂(C1-C6 烷基)、或 -S(O)₂(苯基)。典型地, 在由 R^4 和 R^5 代表的基团中的烷基各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基。典型地, 在由 R^4 和 R^5 代表的基团中的苯基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 两者都是 -H。

[0043] R^6 是氢、卤素、硝基、氰基、 R' 、-OR、-SR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-SOR'、-SO₂R'、-SO₃R'、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R'、-NRSO₂R'、-NRC(O)N(R)₂、-NRC(O)ON(R)₂、或 -NRSO₂N(R)₂。在一个实施方案中, R^6 是氢、卤素、硝基、氰基、 R' 、-OR、-SR、或 -N(R)₂。在另一个实施方案中, R^6 是氢、卤素、硝基、氰基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、-S(C1-C6 烷基)、-S(C1-C6 卤烷基)、氨基、C1-C6 烷氨基、C1-C6 二烷氨基、苯氧基、或苯基, 其中在由 R^6 代表的基团中的所述烷基和所述烷氧基基团各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基, 并且其中在由 R^6 代表的基团中的所述苯基各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基。在另一个实施方案中, R^6 是氢、卤素、C1-C6 烷基、或 C1-C6 卤烷基。在另一个实施方案中, R^6 是可任选取代的苯基、可任选取代的 5-12 元的杂芳基、-CH₂-(可任选取代的苯基)、-CH₂-(可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、-CH₂-CH₂-(可任选取代的苯基)、-CH₂-CH₂-(可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、-CH=

CH-(可任选取代的苯基)、-CH=CH-(可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、-CH=CH-C(O)O(可任选取代的 C₁₋₆ 烷基)、或 -CH=CH-OC(O)(可任选取代的 C₁₋₆ 烷基)。在另一个实施方案中, R⁶ 一个可任选取代的苯基或可任选取代的 5-6 元的杂芳基。在另一个实施方案中, 由 R⁶ 代表的苯基和 5-6 元的杂芳基基团独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基。在又一个实施方案中, R⁶ 是一个可任选取代的苯基基团、可任选取代的吡啶基基团、可任选取代的吡咯基基团、可任选取代的吡唑基、可任选取代的噻唑基、可任选取代的嘧啶基、或可任选取代的噻吩基。在又一个实施方案中, R⁶ 是一个 -CH=CH-(可任选取代的苯基)、-CH=CH-(可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、-C≡C-(可任选取代的苯基)或 -C≡C-(可任选取代的 5-12 元的杂芳基), 其中该杂芳基是一个可任选取代的吡啶基基团、可任选取代的吡咯基基团、可任选取代的吡唑基、可任选取代的噻唑基、可任选取代的嘧啶基、或可任选取代的噻吩基。

[0044] R¹⁰ 各自独立地是: i) 氢; ii) 一个可任选取代的 C₆₋₁₄ 芳基基团或可任选取代的 5-14 元的杂芳基基团; 或 iii) 一个可任选取代的 C₁₋₁₀ 烷基基团。在一个实施方案中, R¹⁰ 各自独立地是: i) 氢; ii) 一个可任选取代的苯基基团或可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团; 或 iii) 一个可任选取代的 C₁₋₆ 烷基基团。典型地, 由 R¹⁰ 代表的芳基(包括苯基)和杂芳基基团各自是独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 卤烷基、(C₁₋₁₀ 卤代烷氧基)C₁₋₁₀ 烷基、(C₁₋₁₀ 烷氧基)C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 羟烷基、C₁₋₁₀ 氨基烷基、(C₁₋₁₀ 烷氨基)C₁₋₁₀ 烷基、(C₁₋₁₀ 二烷氨基)C₁₋₁₀ 烷基、(苯基)C₁₋₁₀ 烷基、(5-6 元的杂芳基)C₁₋₁₀ 烷基、氨基、C₁₋₁₀ 烷氨基、C₁₋₁₀ 二烷氨基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 卤代烷氧基、C₁₋₁₀ 烷基羰基氧基、C₁₋₁₀ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₁₀ 烷基羰基。在一个实施方案中, 由 R¹⁰ 代表的芳基(包括苯基)和杂芳基基团各自是独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤烷基、(C₁₋₆ 卤代烷氧基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷氧基)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、(C₁₋₆ 氨基烷基)、(C₁₋₆ 烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(C1-6 二烷氨基)C₁₋₆ 烷基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基。在另一个实施方案中, 由 R¹⁰ 代表的芳基(包括苯基)和杂芳基基团各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基。典型地, 由 R¹⁰ 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₁₀ 卤烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 卤代烷氧基、氨基、C₁₋₁₀ 烷氨基、C₁₋₁₀ 二烷氨基、C₁₋₁₀ 烷基羰基氧基、C₁₋₁₀ 烷氧基羰基、C₁₋₁₀ 烷基羰基、以及苯基, 所述苯基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基。在一个实施方案中, 由 R¹⁰ 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、以及苯基。在另一个实施方案中, 由 R¹⁰ 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、以及苯基。

[0045] R^{11} 各自独立地是 R^{10} 、 $-\text{CO}_2R^{10}$ 、 $-\text{SO}_2R^{10}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})R^{10}$ ，或者 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 作为整体是一个可任选取代的非芳香族的杂环基团。典型地，由 $\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 代表的非芳香族的杂环基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 羟烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 氨基烷基、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、(5-6 元的杂芳基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、苯基、以及 5-6 元的杂芳基。在一个实例中，由 $\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 代表的非芳香族的杂环基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷氧基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤代烷氧基、以及氨基。

[0046] R^{12} 各自独立地是：i) 一个可任选取代的 C_{6-14} 芳基基团或可任选取代的 5-14 元的杂芳基基团；或 ii) 一个可任选取代的 C_{1-10} 烷基基团。可替代地， R^{12} 各自独立地是：i) 一个可任选取代的苯基基团或可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团；或 ii) 一个可任选取代的 C_{1-6} 烷基基团。典型地，由 R^{12} 代表的芳基（包括苯基）和杂芳基基团各自是独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤烷基、(C_{1-10} 卤代烷氧基) C_{1-10} 烷基、(C_{1-10} 烷氧基) C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羟烷基、 C_{1-10} 氨基烷基、(C_{1-10} 烷氨基) C_{1-10} 烷基、(C_{1-10} 二烷氨基) C_{1-10} 烷基、(苯基) C_{1-10} 烷基、(5-6 元的杂芳基) C_{1-10} 烷基、氨基、 C_{1-10} 烷氨基、 C_{1-10} 二烷氨基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 卤代烷氧基、 C_{1-10} 烷基羰基氧基、 C_{1-10} 烷氧基羰基、以及 C_{1-10} 烷基羰基。在一个实例中，由 R^{12} 代表的芳基（包括苯基）和杂芳基基团各自是独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、(C_{1-6} 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、(C_{1-6} 氨基烷基、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基。在另一个实例中，由 R^{12} 代表的芳基（包括苯基）和杂芳基基团是各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷氧基、以及 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤代烷氧基。典型地，由 R^{12} 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-10} 卤烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-10} 烷氨基、 C_{1-10} 二烷氨基、 C_{1-10} 烷基羰基氧基、 C_{1-10} 烷氧基羰基、 C_{1-10} 烷基羰基、以及苯基，所述苯基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤烷基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷氧基、以及 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤代烷氧基。在一个实例中，由 R^{12} 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、以及苯基。在另一个实例中，由 R^{12} 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 烷氧基、 $\text{C}1-\text{C}3$ 卤代烷氧基、以及苯基。

[0047] R^{21} 各自独立地是氢、可任选取代的 C_{1-6} 烷基、可任选取代的苯基或可任选取代的 5-6 元的杂芳基，或者 $\text{N}(\text{R}^{21})_2$ 形成一个可任选取代的非芳香族的杂环基团。可替代地， R^{21} 各自独立地是氢、可任选取代的 C_{1-6} 烷基、或可任选取代的苯基。典型地，由 R^{21} 代表的苯基和杂芳基基团各自是独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构

成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基。典型地，由 R^{21} 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、以及苯基。典型地，由 $N(R^{21})_2$ 代表的非芳香族的杂环可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、 $=O$ 、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、以及氨基。

[0048] R^{22} 各自独立地是可任选取代的 C_{1-6} 烷基、可任选取代的苯基或可任选取代的 5-6 元的杂芳基。可替代地， R^{22} 各自独立地是可任选取代的 C_{1-6} 烷基或可任选取代的苯基。典型地，由 R^{22} 代表的苯基和杂芳基基团各自是独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基。典型地，由 R^{22} 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、以及苯基。

[0049] R 各自独立地是氢、可任选取代的 C_{1-10} 脂肪烃基团、可任选取代的苯基或可任选取代的 5-6 元的杂芳基。可替代地， $N(R)_2$ 形成一个可任选取代的非芳香族的杂环基团。典型地，由 R 代表的脂肪烃基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基，其中苯基和 5-6 元的杂芳基基团各自独立地并且可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基。典型地，由 R 代表的苯基和杂芳基基团各自独立地并且可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基。典型地，由 $N(R)_2$ 代表的非芳香族的杂环基团可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为： $=O$ 、 $=S$ 、卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 羟烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 氨基烷基、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、(5-6 元的杂芳基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、苯基、以及 5-6 元的杂芳基。在一个实例中，由 $N(R)_2$ 代表的非芳香族的杂环基团可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、 $=O$ 、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、以及氨基。

[0050] R' 各自独立地是可任选取代的 C_{1-10} 脂肪烃基团、可任选取代的苯基、或可任选取代的 5-14 元的杂芳基。可替代地， R' 各自独立地是 $-CH_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-CH_2-$ (可任选取代的 5-6 元的杂芳基)、 $-CH_2-CH_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-CH_2-CH_2-$ (可任选取代的 5-6 元的杂芳基)、 $CH=CH-$ (可任选取代的苯基)、或 $-CH=CH_2-$ (可任选取代的 5-6 元的杂芳基)。可替代地， R' 各自独立地是 $-CH_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-CH_2-$ (可任选取代的吡啶基)、 $-CH_2-CH_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-CH_2-CH_2-$ (可任选取代的吡啶基)、 $CH=CH-$ (可任选取代的苯基)、或 $-CH=CH_2-$ (可任选取代的吡啶基)。典型地，由 R' 代表的脂肪烃基团可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、C1-C6 烷氧基以及 C1-C6 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二

烷氨基、-C(O) (C1-C6 烷基)、-C(O) (C1-C6 卤烷基)、-C(O) (苯基)、-C(O) (非芳香族的杂环基团)、-C(O)O (C1-C6 烷基)、-C(O)O (C1-C6 卤烷基)、-C(O)O (苯基)、-OC(O) (C1-C6 烷基)、-OC(O) (C1-C6 卤烷基)、-OC(O) (苯基)、-S(O)₂ (C1-C6 烷基)、-S(O)₂ (C1-C6 卤烷基)、以及 -S(O)₂ (苯基), 其中苯基和 5-6 元的杂芳基基团各自独立地并且可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基。典型地, 由 R' 代表的苯基和杂芳基基团各自独立地并且可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基以及 C1-C6 卤代烷氧基、非芳香族的杂环基团、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、-C(O) (C1-C6 烷基)、-C(O) (C1-C6 卤烷基)、-C(O) (苯基)、-C(O) (非芳香族的杂环基团)、-C(O)O (C1-C6 烷基)、-C(O)O (C1-C6 卤烷基)、-C(O)O (苯基)、-OC(O) (C1-C6 烷基)、-OC(O) (C1-C6 卤烷基)、-OC(O) (苯基)、-S(O)₂ (C1-C6 烷基)、-S(O)₂ (C1-C6 卤烷基)、以及 -S(O)₂ (苯基)。

[0051] Ak¹ 各自独立地是一个可任选取代的 C₁₋₁₀ 脂肪烃基团。可替代地, Ak¹ 各自独立地是一个可任选取代的 C₁₋₁₀ 烷基基团。可替代地, Ak¹ 各自独立地是一个可任选取代的 C₁₋₆ 烷基基团。典型地, 由 Ak¹ 代表的脂肪烃基团和烷基基团各自独立地并且可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、-N(R²¹)₂、-C(O)N(R²¹)₂、-C(O)N(R²¹)₂、-NR²¹C(O)R²¹、-SO₂R²²、-SO₂N(R²¹)₂、-NR²¹SO₂R²²、-NR²¹C(O)OR²¹、-OC(O)N(R²¹)₂、-NR²¹C(O)N(R²¹)₂、-NRC(O)ON(R)₂、-NR²¹SO₂N(R²¹)₂、-OR²¹、-SR²¹、C₁₋₁₀ 卤代烷氧基、-C(O)R²¹、-C(O)OR²¹、以及 -OC(O)R²¹。在一个实例中, 由 Ak¹ 代表的脂肪烃基团和烷基基团各自独立地并且可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、以及苯基。

[0052] Ak¹⁰ 各自独立地是一个可任选取代的 C₁₋₁₀ 烷基基团。可替代地, Ak¹ 各自独立地是一个可任选取代的 C₁₋₆ 烷基基团。典型地, 由 Ak¹⁰ 代表的烷基基团可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、-OH、-SH、-O(C₁₋₆ 烷基)、-S(C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 卤代烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基。在一个实例中, 由 Ak¹⁰ 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、以及苯基。

[0053] Ar¹ 各自独立地是一个可任选取代的 C₆₋₁₄ 芳基基团或可任选取代的 5-14 元的杂芳基基团。可替代地, Ar¹ 各自独立地是一个可任选取代的苯基基团或可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团。典型地, 对于各自独立地由 Ar¹ 代表的芳基和杂芳基基团的合适的取代基包括: 卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤烷基、(C₁₋₆ 卤代烷氧基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷氧基)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、(C₁₋₆ 氨基烷基)、(C₁₋₆ 烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 二烷氨基)C₁₋₆ 烷基、-NR²¹₂、-C(O)NR²¹₂、-C(O)NR²¹₂、-NR²¹C(O)R²¹、-S(O)₂R²²、-SO₂NR²¹₂、-NR²¹SO₂R²²、-NR²¹C(O)NR²²₂、-NR²¹SO₂NR²¹₂、-OR²¹、-SR²¹、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-C(O)R²¹、-C(O)OR²¹、-OC(O)R²¹、以及苯基。另外的合适的取代基包括一个苯基基团以及一个 5-6 元的杂芳基基团, 各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基。在一个实例中, 由 Ar¹ 代表的苯基和杂芳基基团各自独立地并且可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取

代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、(C_{1-6} 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、(C_{1-6} 氨基烷基、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、 $-NR^{21}_2$ 、 $-C(O)NR^{21}_2$ 、 $-C(O)NR^{21}_2$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{21}$ 、 $-S(O)_2R^{22}$ 、 $-SO_2NR^{21}_2$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{21}_2$ 、 $-NR^{21}SO_2NR^{21}_2$ 、 $-OR^{21}$ 、 $-SR^{21}$ 、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-C(O)R^{21}$ 、 $-C(O)OR^{21}$ 、 $-OC(O)R^{21}$ 、苯基、苄基、以及 5-6 元的杂芳基。在另一个实例中,由 Ar^1 代表的苯基和杂芳基基团各自独立地并且可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-6}烷基)$ 、 $-S(C_{1-6}烷基)$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、(C_{1-6} 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、(C_{1-6} 氨基烷基、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、(5-6 元的杂芳基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基。在又一个实例中,由 Ar^1 代表的苯基和杂芳基基团各自独立地并且可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷基、 $C1-C3$ 卤烷基、 $C1-C3$ 烷氧基、以及 $C1-C3$ 卤代烷氧基。

[0054] Ar^{10} 各自独立地是一个可任选取代的 C_{6-14} 芳基基团或可任选取代的 5-14 元的杂芳基基团。可替代地, Ar^{10} 各自独立地是一个可任选取代的苯基基团或可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团。典型地,对于各自独立地由 Ar^{10} 代表的芳基和杂芳基基团的合适的取代基包括:卤素、硝基、氰基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-10}烷基)$ 、 $-S(C_{1-10}烷基)$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤烷基、(C_{1-10} 卤代烷氧基) C_{1-10} 烷基、(C_{1-10} 烷氧基) C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 羟烷基、(C_{1-10} 氨基烷基、(C_{1-10} 烷氨基) C_{1-10} 烷基、(C_{1-10} 二烷氨基) C_{1-10} 烷基、(苯基) C_{1-10} 烷基、(5-6 元的杂芳基) C_{1-10} 烷基、氨基、 C_{1-10} 烷氨基、 C_{1-10} 二烷氨基、 C_{1-10} 卤代烷氧基、 C_{1-10} 烷基羰基氧基、 C_{1-10} 烷氧基羰基、以及 C_{1-10} 烷基羰基。在一个实例中,由 Ar^{10} 代表的苯基和杂芳基基团各自独立地并且可任选地是由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷基、 $C1-C3$ 卤烷基、 $C1-C3$ 烷氧基、以及 $C1-C3$ 卤代烷氧基。

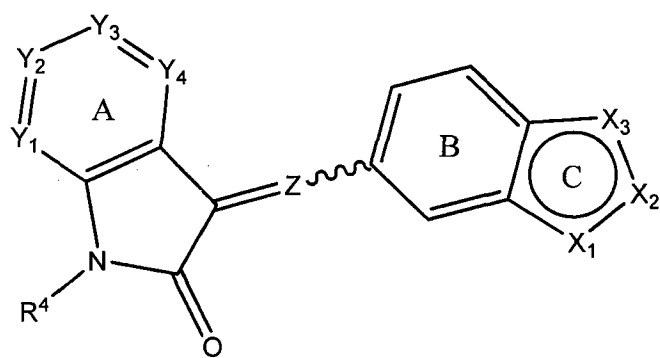
[0055] p 各自独立地是 1、2、或 3。

[0056] q 各自独立地是 2、3、4、或 5。

[0057] 以后描述了在结构式 (A) 的变量的定义中提到的杂芳基基团(包括 5-14 元的杂芳基基团或 5-6 元的杂芳基基团)的例子。在结构式 (A) 的变量的定义中提到的 5-6 元的杂芳基基团的典型的例子包括:呋喃基基团、咪唑基基团、异噁唑基基团、噁二唑基基团、噁唑基、吡唑基基团、吡咯基基团、吡啶基基团、嘧啶基基团、哒嗪基基团、噻唑基基团、三唑基基团、四唑基基团、噻吩基基团、嘧啶基基团、吡啶基基团、或哒嗪基基团。在结构式 (A) 的变量的定义中提到的典型的 5-14 元的杂芳基基团包括:吡啶基基团、喹啉基基团、呋喃基基团、咪唑基基团、异噁唑基基团、噁二唑基基团、噁唑基、吡唑基基团、吡咯基基团、吡啶基基团、嘧啶基基团、哒嗪基基团、噻唑基基团、三唑基基团、四唑基基团、噻吩基基团、嘧啶基基团、吡啶基基团、或哒嗪基基团。

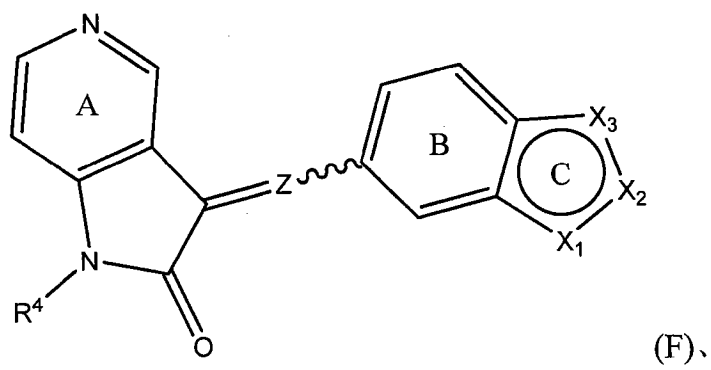
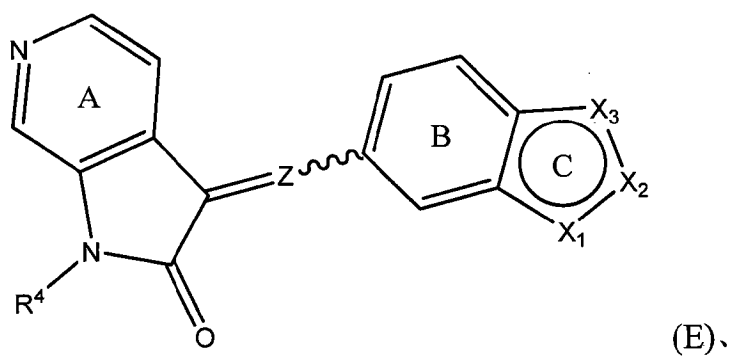
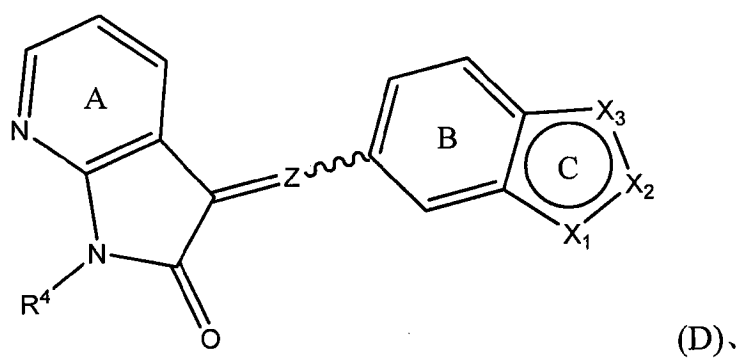
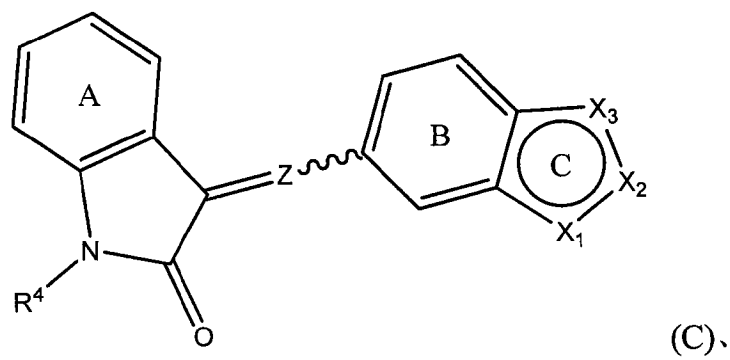
[0058] 在一个实施方案中,本发明的化合物是由结构式 (B)、(C)、(D)、(E)、(F)、(G)、(H)、(I')、(J) 或 (K) 来代表:

[0059]

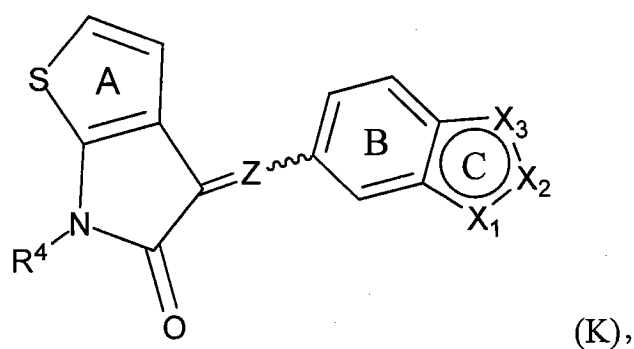
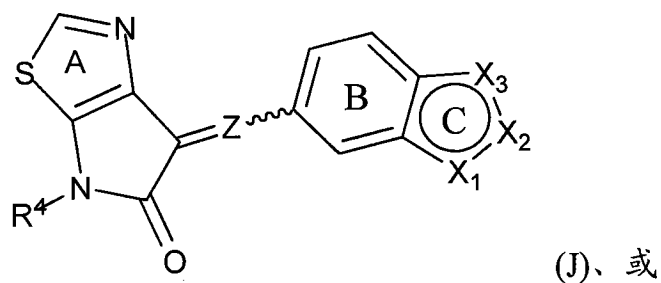
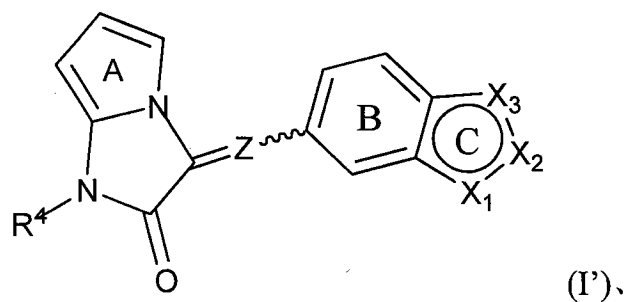
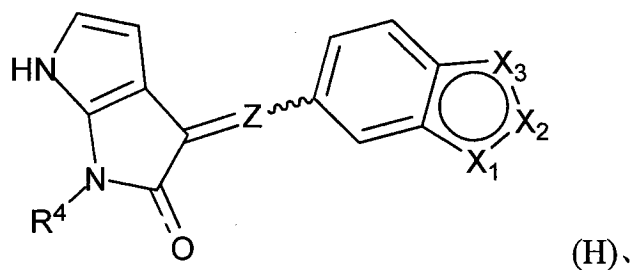
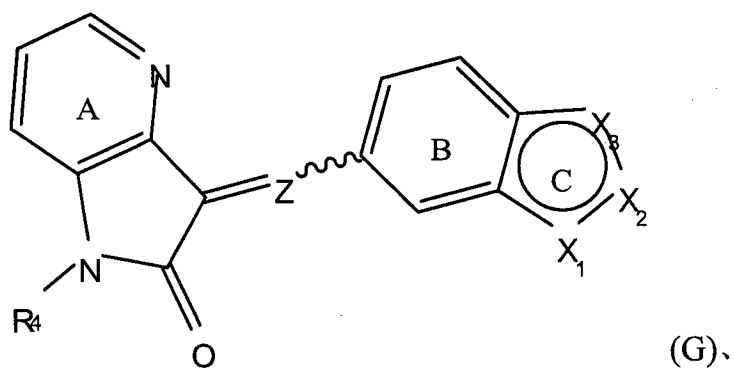


(B)、

[0060]



[0061]



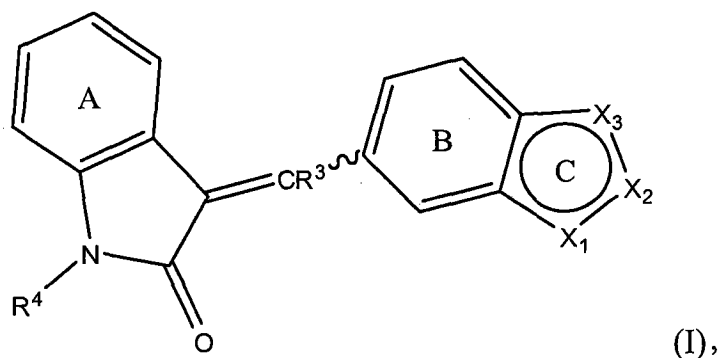
[0062] 或它们的一种药学上可接受的盐。

[0063] 在结构式 (B) 中的 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地是 -N 或 -CH。

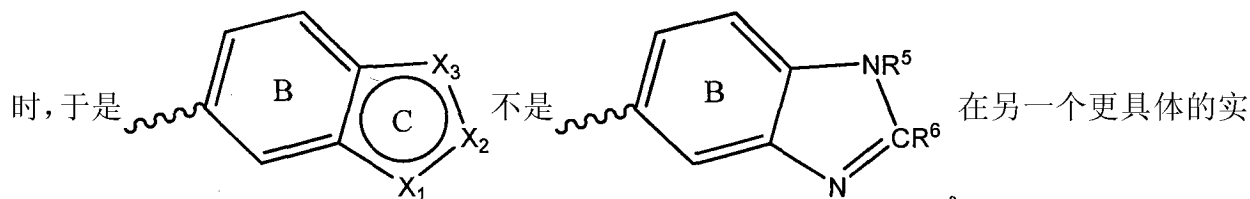
[0064] 结构式 (B)-(K) 中的环 A 和环 B 是可任选地取代的。对于剩余变量的值和具体值是如以上对于结构式 (A) 所述。

[0065] 在一个第一实施方案中,本发明的化合物是由结构式 (I) 来代表:

[0066]



[0067] 或它的一种药学上可接受的盐。值和具体值是如以上对于结构式 (A) 所述。在一个更具体的实施方案中, R^3 是 -H、卤素、C1-C6 烷基、或 C1-C6 卤烷基, 条件是当 R^3 是卤素



施方案中, R^3 是 H、C1-C6 烷基、或 C1-C6 卤烷基。

[0068] 在一个第二实施方案中, 本发明的化合物是由结构式 (I) 来代表, 其中在以下段落中提供了对于结构式 (I) 的变量的第一组值:

[0069] R^3 是 -H、C1-C6 烷基、或 C1-C6 卤烷基。

[0070] R^1 各自独立地是 C_{1-10} 脂肪烃基团、苯基、或 5-6 元杂芳基, 其中所述脂肪烃基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、苯基、5-6 元的杂芳基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基, 并且其中由 R^1 代表的苯基或杂芳基基团、以及在对于由 R^1 代表的脂肪烃基团的取代基中的苯基和杂芳基基团各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基。

[0071] 对于剩余变量的值和具体值是如以上对于结构式 (A) 所述。

[0072] 在以下段落中提供了对于结构式 (I) 中变量的第二组值:

[0073] X 是 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-OC(O)N(R^2)-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^2$ 、 $-NR^2C(O)-$ 、 $-NR^2C(O)O-$ 、 $-NR^2C(O)ONR^2$ 、 $-N(R^2)C(O)NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2NR^2-$ 、或 $-NR^2SO_2-$ 。

[0074] R^1 各自独立地是: i) 氢; ii) 一个可任选取代的苯基基团或可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团; 或 iii) 一个可任选取代的 C_{1-10} 烷基基团。对于各自独立地由 R^1 代表的烷基、苯基和杂芳基基团的合适的取代基是如以上对于第一组值所述。

[0075] Ar^1 各自独立地是一个可任选取代的 C_{1-10} 烷基基团。对于由 Ar^1 代表的烷基基团的合适的取代基是如以上对于第一组值所述。

[0076] Ar^1 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团, 各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、(C_{1-6} 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、(C_{1-6} 氨基烷基、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、 $-NR^{21}_2$ 、 $-C(O)NR^{21}_2$ 、 $-C(O)NR^{21}_2$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{21}$ 、 $-S(O)_2R^{22}$ 、 $-SO_2NR^{21}_2$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-NR^{21}C(O)NR^{22}_2$ 、 $-NR^{21}SO_2NR^{21}_2$ 、 $-OR^{21}$ 、 $-SR^{21}$ 、 C_{1-6} 卤代烷氧

基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、苯基、苄基、以及 5-6 元的杂芳基。

[0077] 对于结构式 (I) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如以上在第二实施方案的第一组值中所述。

[0078] 在以下段落中提供了对于结构式 (I) 中变量的第三组值：

[0079] Ak^{10} 各自独立地是一个可任选取代的 C_{1-6} 烷基基团。对于由 Ak^{10} 代表的烷基基团的合适的取代基是如以上对于第一组值所述。

[0080] Ar^{10} 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 氨基烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷氨基) C_{1-6} 烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、苄基、苯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基。

[0081] R^{10} 各自独立地是：i) 氢；ii) 一个可任选取代的苯基基团或可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团；或 iii) 一个可任选取代的 C_{1-6} 烷基基团。由 R^{10} 代表的苯基和杂芳基基团是各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 氨基烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷氨基) C_{1-6} 烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基。由 R^{10} 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、以及苯基。

[0082] R^{11} 各自独立地是 R^{10} 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ，或者 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 作为整体是一个 5-6 元的非芳香族的杂环基团，该基团可任选地由以下取代：卤素、羟基、硝基、氰基、 $=\text{O}$ 、 C1-C3 烷基、 C1-C3 卤烷基、 C1-C3 烷氧基、 C1-C3 卤代烷氧基、以及氨基。

[0083] R^{12} 各自独立地是：i) 一个可任选取代的苯基基团或可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团；或 ii) 一个可任选取代的 C_{1-6} 烷基基团。由 R^{12} 代表的苯基和杂芳基基团是各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 氨基烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 烷氨基) C_{1-6} 烷基、 $(\text{C}_{1-6}$ 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基。由 R^{12} 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、以及苯基。

[0084] R^{21} 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、或可任选取代的苯基。对于由 R^{21} 代表的苯基基团的合适的取代基是如以上对于第一组值所述。

[0085] R^{22} 各自独立地是 C_{1-6} 烷基或可任选取代的苯基。对于由 R^{22} 代表的苯基基团的合适的取代基是如以上对于第一组值所述。

[0086] 对于 X 、 R^1 、 Ak^1 和 Ar^1 的值和具体值是各自独立地如以上在第二实施方案的第二组值中所述。

[0087] 对于结构式 (I) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如以上在第二实施方案的第一组值中所述。

[0088] 在以下段落中提供了对于结构式 (I) 中变量的第四组值：

[0089] R^1 各自独立地是：i) 氢；ii) 一个可任选取代的苯基基团或可任选取代的 5-6 元的杂芳基基团；或 iii) 一个可任选取代的 C_{1-10} 烷基基团。由 R^1 代表的苯基和杂芳基基团是各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、 Ar^{10} 、(C_{1-10} 亚烷基)- Ar^{10} 、(C_{2-10} 亚链烯基)- Ar^{10} 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-OC(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)NR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、以及 $-C(O)R^{10}$ 。由 R^1 代表的烷基基团是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、 Ar^{10} 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、以及 $-C(O)R^{10}$ 。

[0090] Ar^1 各自独立地是一个 C_{1-10} 烷基基团，该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-S(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基。

[0091] Ar^1 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自可任选地并且独立地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-S(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、(C_{1-6} 卤代烷氧基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、(C_{1-6} 氨基烷基)、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、(5-6 元的杂芳基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、以及 C_{1-6} 烷基羰基。

[0092] 对于 X 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 Ar^{10} 和 Ar^{10} 的值和具体值是各自独立地如以上在第二实施方案的第三组值中所述。

[0093] 对于结构式 (I) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如以上在第二实施方案的第一组值中所述。

[0094] 在以下段落中提供了对于结构式 (I) 中变量的第五组值：

[0095] R^{10} 各自独立地是 i) 氢；ii) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷基、 $C1-C3$ 卤烷基、 $C1-C3$ 烷氧基、以及 $C1-C3$ 卤代烷氧基，或 iii) 一个 C_{1-10} 烷基基团，该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷氧基、 $C1-C3$ 卤代烷氧基、以及苯基。

[0096] R^{12} 各自独立地是 i) 一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷基、 $C1-C3$ 卤烷基、 $C1-C3$ 烷氧基、以及 $C1-C3$ 卤代烷氧基，或 ii) 一个 C_{1-10} 烷基基团，该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷氧基、 $C1-C3$ 卤代烷氧基、以及苯基。

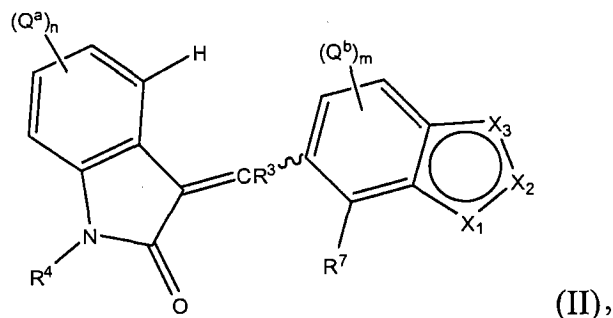
[0097] Ar^{10} 各自独立地是一个苯基基团或一个 5-6 元的杂芳基基团，各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $C1-C3$ 烷基、 $C1-C3$ 卤烷基、 $C1-C3$ 烷氧基、以及 $C1-C3$ 卤代烷氧基。

[0098] 对于 X 、 R^1 、 R^{11} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 Ar^1 和 Ar^{10} 的值和具体值是各自独立地如以上在第二实施方案的第四组值中所述。

[0099] 对于结构式 (I) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如以上在第二实施方案的第一组值中所述。

[0100] 在一个第三实施方案中,本发明的化合物是由结构式 (II) 或它的一种药学上可接受的盐来代表:

[0101]



[0102] 其中在以下段落中提供了对于结构式 (II) 的变量的值和具体值:

[0103] n 和 m 各自独立地是 0、1、或 2。

[0104] R^2 各自是 -H 或 C1-C6 烷基。

[0105] R^4 和 R^5 各自独立地是 -H、C1-C6 烷基、苯基、-C(=O)(C1-C6 烷基)、-C(=O)(苯基)、-C(=O)O(C1-C6 烷基)、-C(=O)O(苯基)、-S(=O)₂(C1-C6 烷基)、或 -S(=O)₂(苯基),其中在由 R^4 和 R^5 代表的基团中的所述苯基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基,并且其中在由 R^4 和 R^5 代表的基团中的所述烷基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、以及苯基。

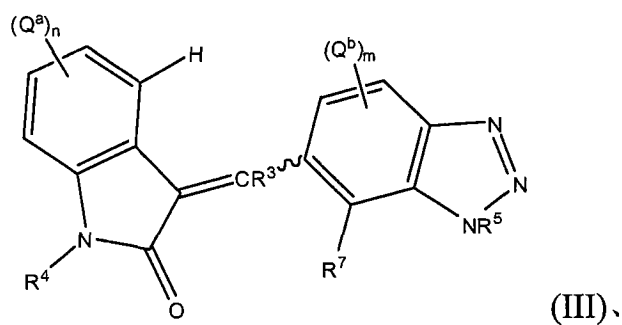
[0106] R^7 是 -H、F、Cl、或甲基。

[0107] 对于结构式 (II) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如以上在第二实施方案中对于结构式 (I) 的变量所述。

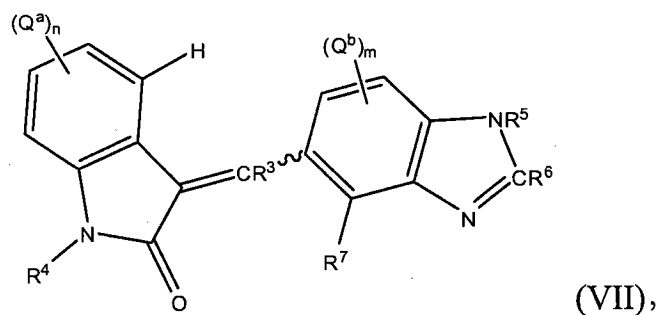
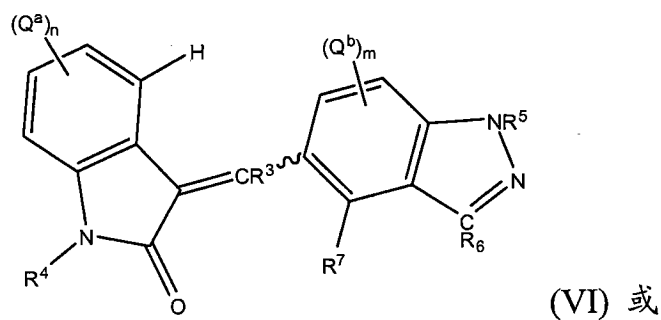
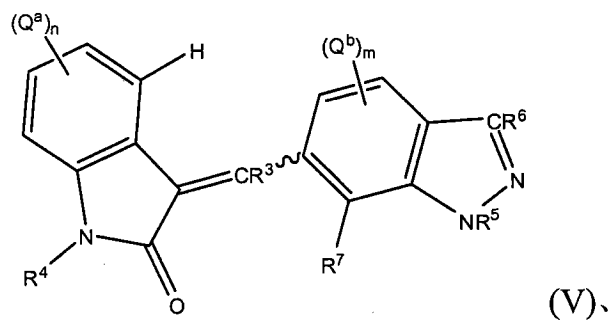
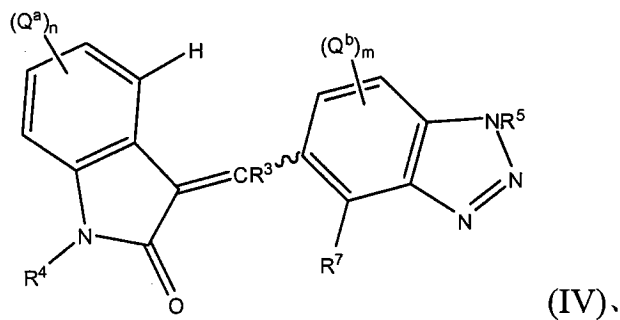
[0108] 可替代地, n 和 m 各自独立地是 0、1、或 2;并且对于结构式 (II) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如在第二具体实施方案中在对于结构式 (I) 的变量的第一组、第二组、第三组、第四组、或第五组值中所述。

[0109] 在一个第四实施方案中,本发明的化合物是由结构式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、或 (VII) 或它们的一种药学上可接受的盐来代表:

[0110]



[0111]



[0112] 其中在以下段落中提供了对于结构式 (III)-(VII) 的变量的第一组值和具体值：

[0113] Q^a 和 Q^b 中的一个是：卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 Ar^1 、 $(C_{1-10} \text{ 亚烷基})-Ar^1$ 、 $(C_{2-10} \text{ 亚链烯基})-Ar^1$ 、或 $-X-R^1$ ；并且 Q^a 和 Q^b 中的另一个是：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、

卤甲基、或卤甲氧基。

[0114] n 和 m 各自独立地是 0、1、或 2。

[0115] R^2 各自是 $-H$ 或 C1-C6 烷基。

[0116] R^3 是 $-H$ 、卤素、C1-C6 烷基、或 C1-C6 卤烷基。

[0117] R^4 和 R^5 各自独立地是 $-H$ 、C1-C6 烷基、苯基、 $-C(O)$ (C1-C6 烷基)、 $-C(O)$ (苯基)、 $-C(O)O$ (C1-C6 烷基)、 $-C(O)O$ (苯基)、 $-S(O)_2$ (C1-C6 烷基)、或 $-S(O)_2$ (苯基), 其中在由 R^4 和 R^5 代表的基团中的所述苯基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6 烷氧基、以及 C1-C6 卤代烷氧基, 并且其中在由 R^4 和 R^5 代表的基团中的所述烷基各自独立地是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、以及苯基。

[0118] R^6 是氢、卤素、硝基、氰基、 R' 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-NRS(O)R'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)ON(R)_2$ 、或 $-NRSO_2N(R)_2$ 。可替代地, R^6 各自是氢、卤素、硝基、氰基、 R' 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、或 $-N(R)_2$; 并且 R 各自是氢、可任选取代的 C_{1-6} 烷基、可任选取代的 C_{2-6} 链烯基、可任选取代的苯基或可任选取代的 5-6 元的杂芳基, 或者 $N(R)_2$ 作为整体是一个非芳香族的杂环基团, 该基团可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、 $=O$ 、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、以及氨基; 并且 R' 各自独立地是可任选取代的 C_{1-6} 烷基、可任选取代的 C_{2-6} 链烯基、可任选取代的苯基、或可任选取代的 5-6 元的杂芳基。

[0119] R^7 各自独立地是 $-H$ 、 F 、 Cl 、或甲基。

[0120] 对于结构式 (III)-(VII) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如以上在对于结构式 (I) 的变量的第一组值中所述。

[0121] 在以下段落中提供了对于结构式 (III)-(VII) 的变量的第二组值和具体值:

[0122] R^4 和 R^5 各自独立地是: $-H$ 、C1-C6 烷基、苯基、 $-C(O)$ (C1-C6 烷基)、 $-C(O)$ (苯基)、 $-C(O)O$ (C1-C6 烷基)、 $-C(O)O$ (苯基)、 $-S(O)_2$ (C1-C6 烷基)、或 $-S(O)_2$ (苯基)。

[0123] 对于 n 、 m 、 Q^a 和 Q^b 、 R^2 、 R^6 和 R^7 的值和具体值是各自独立地如以上在对于结构式 (III)-(VII) 的第一组值中所述。

[0124] 对于结构式 (III)-(VII) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如以上在对于结构式 (I) 的变量的第一组值中所述。

[0125] 在以下段落中提供了对于结构式 (III)-(VII) 的变量的第三组值和具体值:

[0126] Q^a 和 Q^b 两者都独立地是卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基。

[0127] 对于 n 、 m 、 R^2 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的值和具体值是各自独立地如以上在对于结构式 (III)-(VII) 的第二组值中所述。

[0128] 对于结构式 (III)-(VII) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如以上在对于结构式 (I) 的变量的第一组值中所述。

[0129] 在以下段落中提供了对于结构式 (III)-(VII) 的变量的第四组值和具体值:

[0130] Q^a 和 Q^b 中的一个: 卤素、羟基、氰基、硝基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基

基、 $-C(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-O(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)O(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)ONH_2$ 、 $-NHC(O)ONH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)ON(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHSO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、或 $-NHSO_2(C1-C6 \text{ 烷基})$ ；并且 Q^a 和 Q^b 中的另一个是：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基。

[0131] 可替代地， Q^a 和 Q^b 中的一个是：卤素、羟基、氰基、硝基、Ph、 $-CH_2Ph$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-C(O)NH(Ph)$ 、 $-C(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-SO_2NH(Ph)$ 、 $-SO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-O(Ph)$ 、 $-S(Ph)$ 、 $-NH(Ph)$ 、 $-N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-NHC(O)(Ph)$ 、 $-NHC(O)O(Ph)$ 、 $-NHC(O)NH(Ph)$ 、 $-NHC(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-NHC(O)ONH(Ph)$ 、 $-NHC(O)ON(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-NHSO_2NH(Ph)$ 、 $-NHSO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、或 $-NHSO_2(Ph)$ ，其中 Ph 各自独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基以及 C1-C3 卤代烷氧基，并且 Q^a 和 Q^b 中的另一个是：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、甲基、甲氧基、卤甲基、或卤甲氧基。

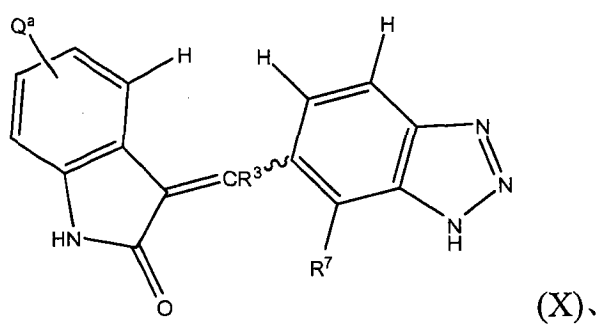
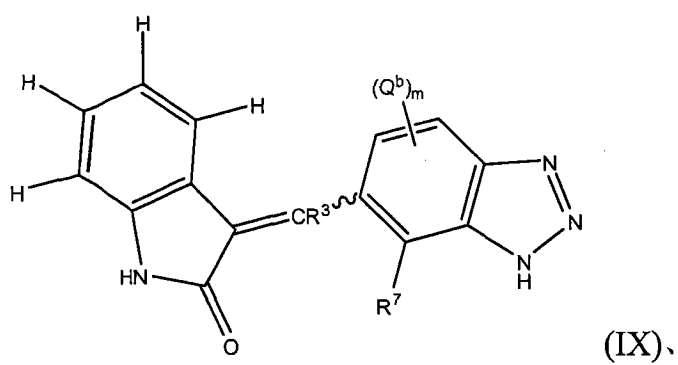
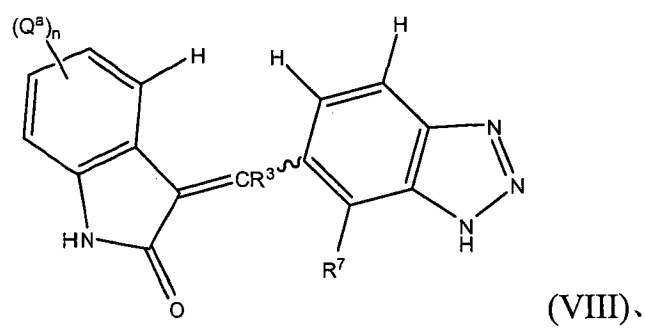
[0132] 对于结构式 (III)-(VII) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如以上在第二实施方案中在对于结构式 (I) 的变量的第一组值中所述。

[0133] 在第五组中，n 和 m 各自独立地是 0、1、或 2；并且对于各结构式 (III)-(VII) 的剩余变量的值和具体值是独立地如在第二实施方案中在对于结构式 (I) 的变量的第一组、第二组、第三组、第四组、或第五组值中所述。

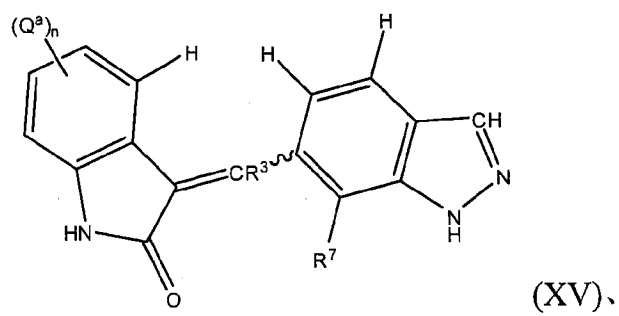
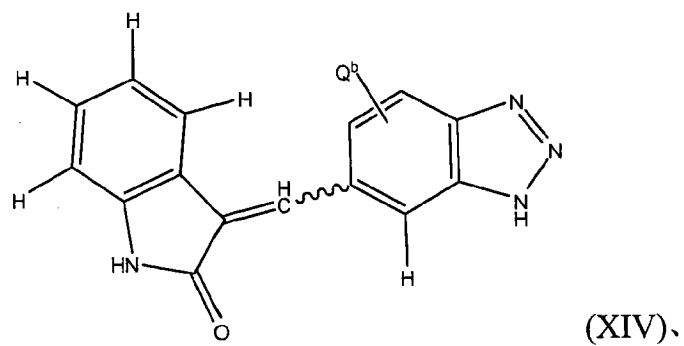
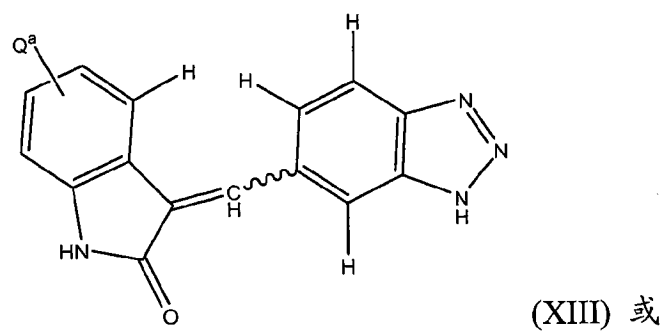
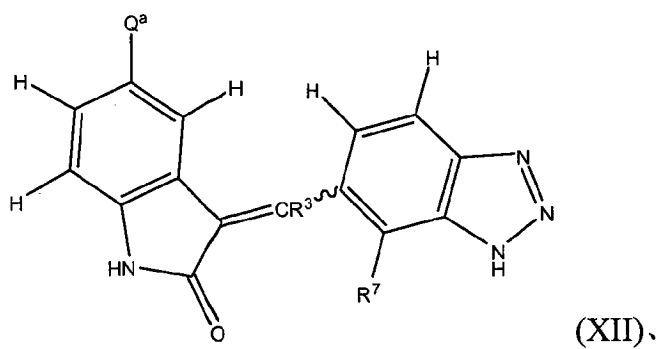
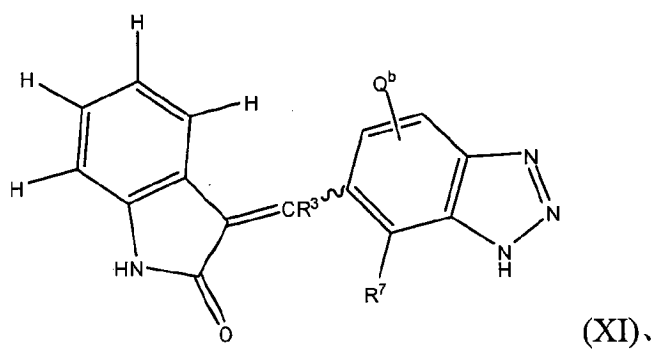
[0134] 在第六组中，对于各结构式 (III)-(VII) 的剩余变量的值和具体值是独立地如在第三实施方案中在对于结构式 (II) 的变量的第一组值中所述。

[0135] 在一个第五实施方案中，本发明的化合物是由选自结构式 (VIII)-(XXXV) 的一个结构式或它的一种药学上可接受的盐来代表：

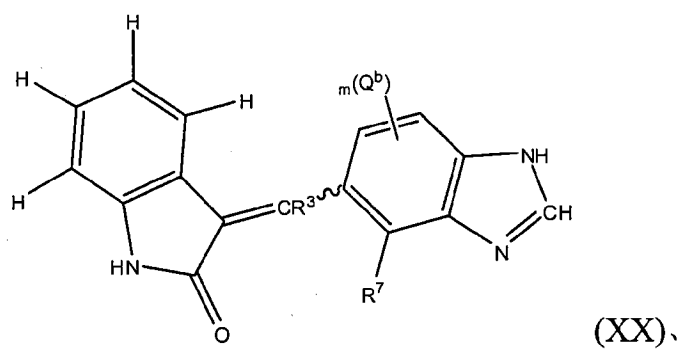
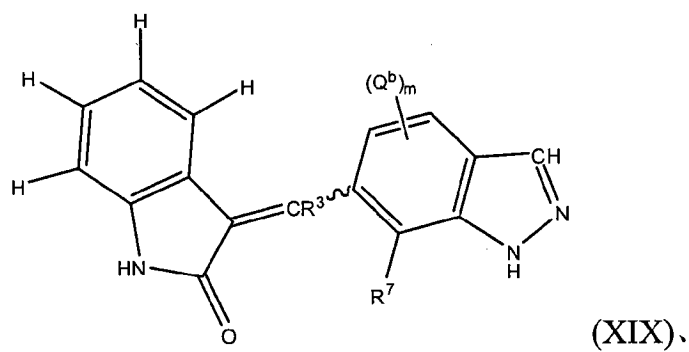
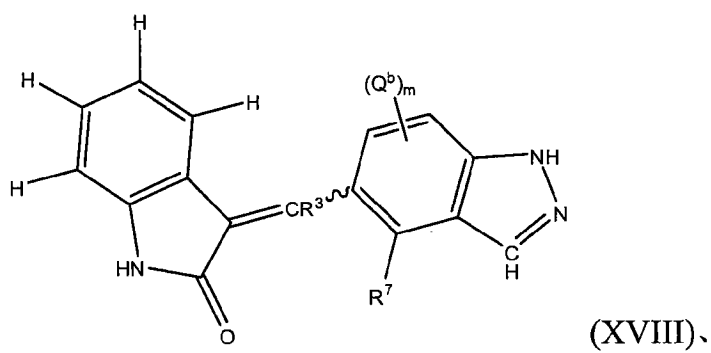
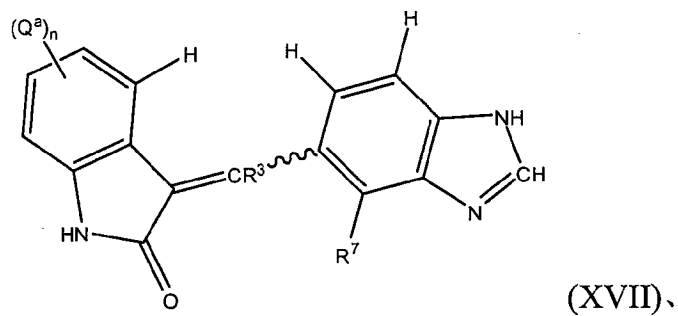
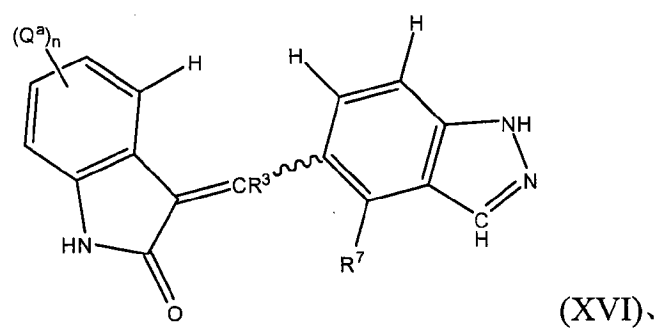
[0136]



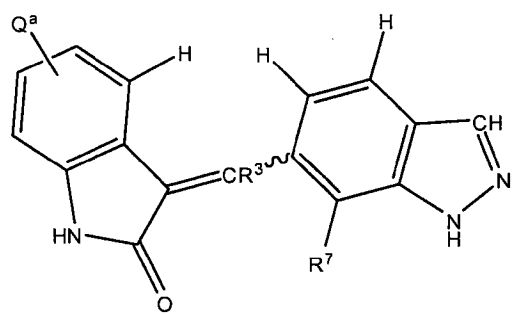
[0137]



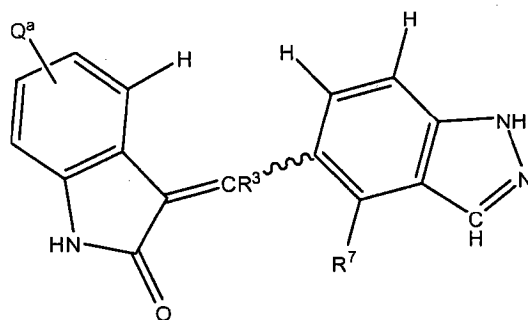
[0138]



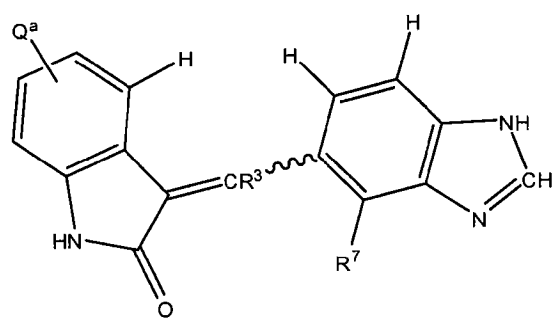
[0139]



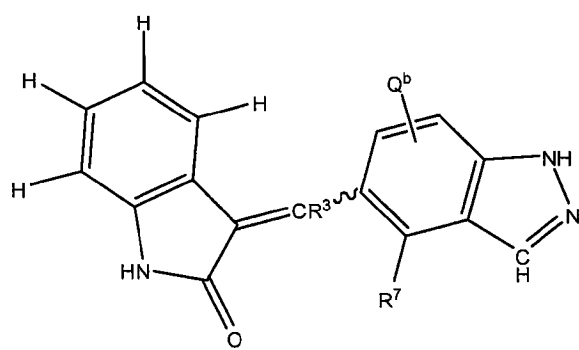
(XXI)



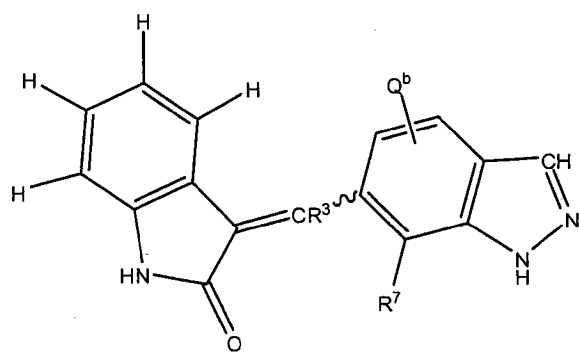
(XXII)



(XXIII)

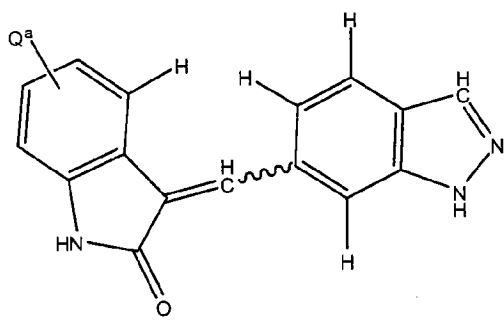
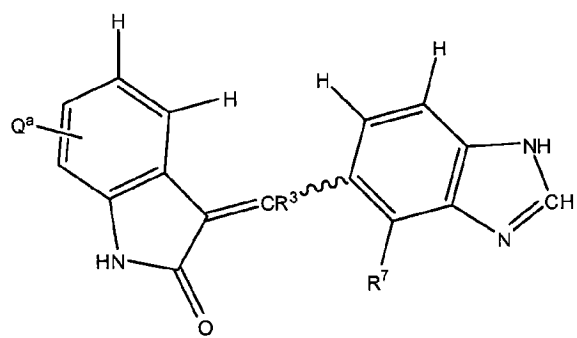
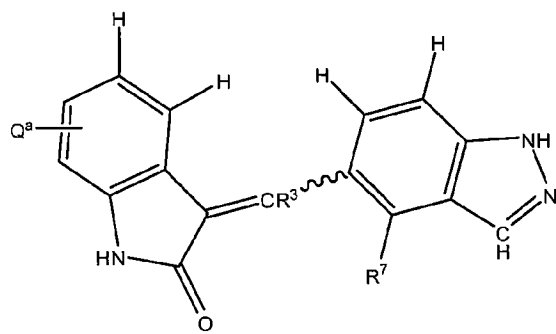
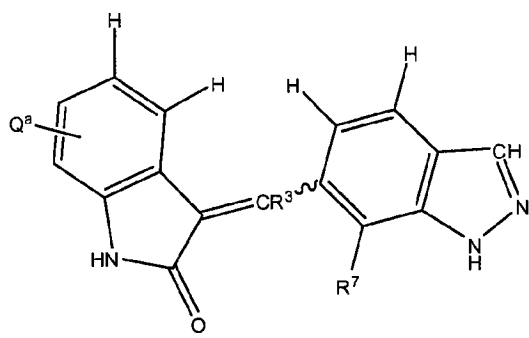
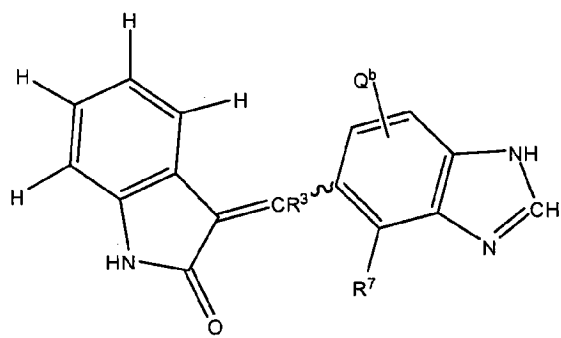


(XXIV)

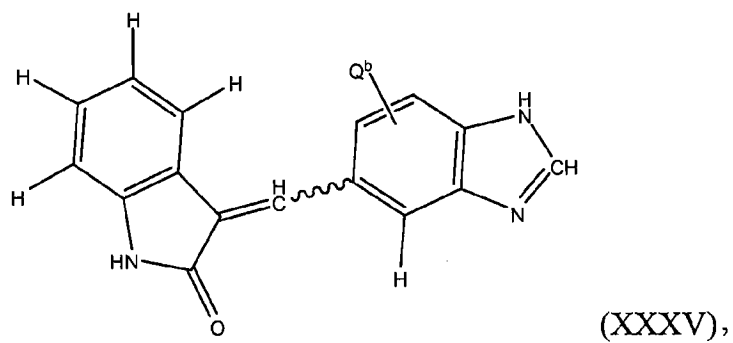
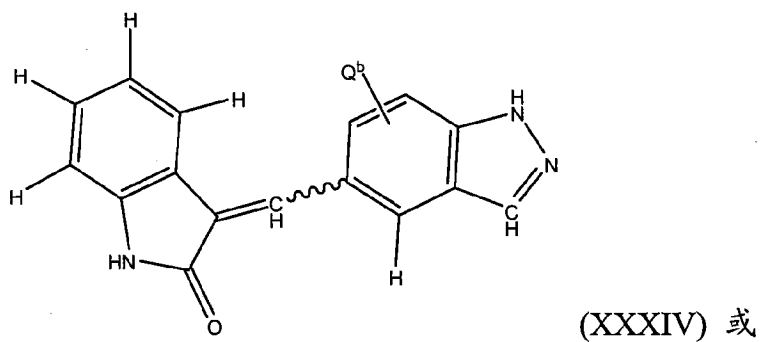
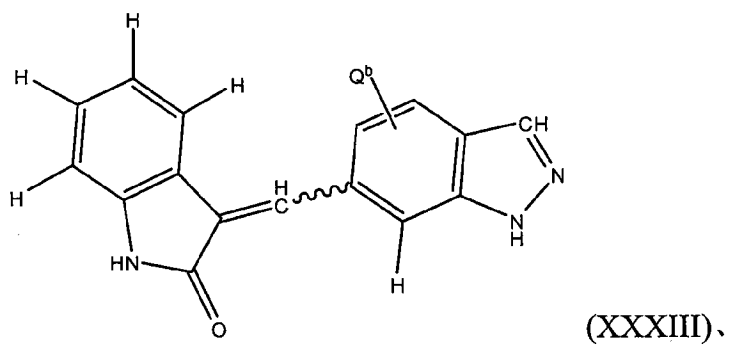
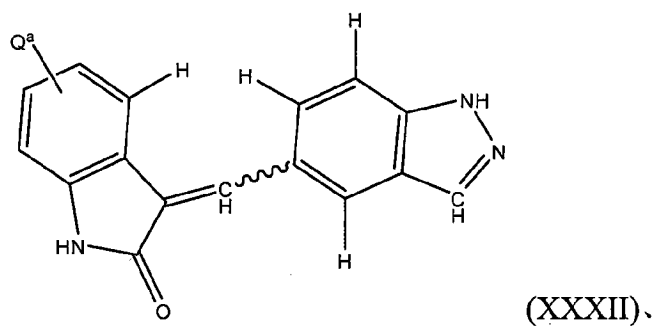
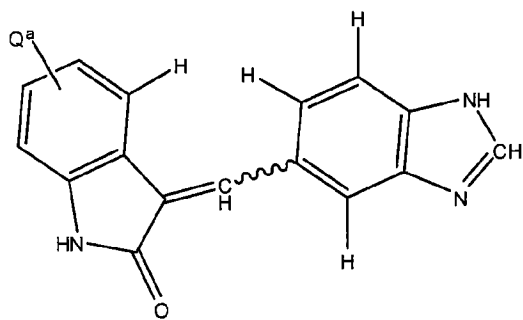


(XXV)

[0140]



[0141]



[0142] 其中在以下段落中提供了对于结构式 (VIII)-(XXXV) 的变量的第一组值和优选值：

[0143] 在结构式 (VIII)、(X)、(XII)、(XIII)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXX)、(XXXI) 和 (XXXII) 中的 Q^a 各自独立地是：卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 Ar^1 、 $(C_{1-10}$ 亚烷基) $-Ar^1$ 、 $(C_{2-10}$ 亚链烯基) $-Ar^1$ 、或 $-X-R^1$ 。在结构式 (IX)、(XI)、(XIV)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXXIII)、(XXXIV) 和 (XXXV) 中的 Q^b 各自独立地是：卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 Ar^1 、 $(C_{1-10}$ 亚烷基) $-Ar^1$ 、 $(C_{2-10}$ 亚链烯基) $-Ar^1$ 、或 $-X-R^1$ 。

[0144] 在结构式 (VIII)、(IX)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX) 和 (XX) 中的 n 和 m 各自独立地是 0、1、或 2。

[0145] R^2 各自是 $-H$ 或 C1-C6 烷基。

[0146] R^3 是 $-H$ 、卤素、C1-C6 烷基、或 C1-C6 卤烷基。

[0147] 在结构式 (VIII)–(XII) 和 (XV)–(XXIX) 中的 R^7 各自独立地是 $-H$ 、F、Cl、或甲基。

[0148] 对于结构式 (VIII)–(XXXV) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如以上在对于结构式 (I) 的变量的第一组值中所述。

[0149] 在以下段落中提供了对于结构式 (VIII)–(XXXV) 的变量的第二组值和具体值：

[0150] 在结构式 (VIII)、(X)、(XII)、(XIII)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXX)、(XXXI) 和 (XXXII) 中的 Q^a 各自独立地是：卤素、羟基、氰基、硝基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、 $-C(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-O(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)O(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)ONH_2$ 、 $-NHC(O)ONH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)ON(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHSO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、或 $-NHSO_2(C1-C6 \text{ 烷基})$ 。可替代地，在结构式 (VIII)、(X)、(XII)、(XIII)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXX)、(XXXI) 和 (XXXII) 中的 Q^a 各自独立地是：卤素、羟基、氰基、硝基、Ph、 $-CH_2Ph$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-C(O)NH(Ph)$ 、 $-C(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-SO_2NH(Ph)$ 、 $-SO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-O(Ph)$ 、 $-S(Ph)$ 、 $-NH(Ph)$ 、 $-N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-NHC(O)(Ph)$ 、 $-NHC(O)O(Ph)$ 、 $-NHC(O)NH(Ph)$ 、 $-NHC(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-NHC(O)ONH(Ph)$ 、 $-NHC(O)ON(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 、 $-NHSO_2NH(Ph)$ 、 $-NHSO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})(Ph)$ 或 $-NHSO_2(Ph)$ ，其中 Ph 各自是一个苯基基团，该基团独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基。

[0151] 在结构式 (IX)、(XI)、(XIV)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXXIII)、(XXXIV) 和 (XXXV) 中的 Q^b 各自独立地是：卤素、羟基、氰基、硝基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、 $-C(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-O(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(C1-C6 \text{ 卤烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)O(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)ONH_2$ 、 $-NHC(O)ONH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)ON(C1-C6$

烷基)₂、-NHSO₂NH₂、-NHSO₂NH(C1-C6 烷基)、-NHSO₂N(C1-C6 烷基)₂、或 -NHSO₂(C1-C6 烷基)。可替代地,在结构式 (IX)、(XI)、(XIV)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXXIII)、(XXXIV) 和 (XXXV) 中的 Q^b 各自独立地是: 卤素、羟基、氰基、硝基、Ph、-CH₂Ph、-C(O)Ph、-C(O)NH(Ph)、-C(O)N(C1-C6 烷基)(Ph)、-SO₂NH(Ph)、-SO₂N(C1-C6 烷基)(Ph)、-O(Ph)、-S(Ph)、-NH(Ph)、-N(C1-C6 烷基)(Ph)、-NHC(O)(Ph)、-NHC(O)O(Ph)、-NHC(O)NH(Ph)、-NHC(O)N(C1-C6 烷基)(Ph)、-NHC(O)ONH(Ph)、-NHC(O)ON(C1-C6 烷基)(Ph)、-NHSO₂NH(Ph)、-NHSO₂N(C1-C6 烷基)(Ph) 或 -NHSO₂(Ph), 其中 Ph 各自是一个苯基基团, 该基团独立地并且可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤烷基、C1-C3 烷氧基、以及 C1-C3 卤代烷氧基。

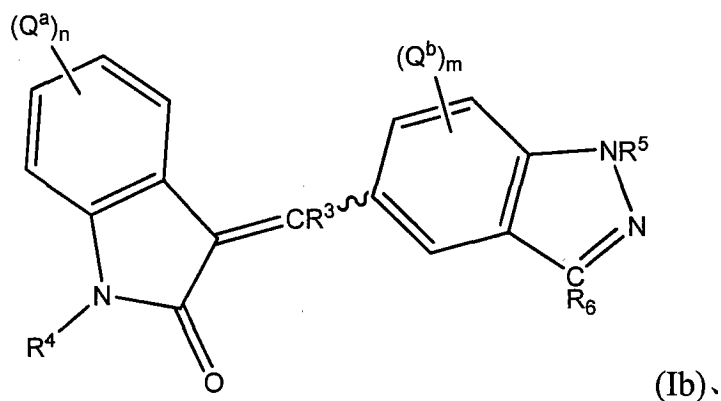
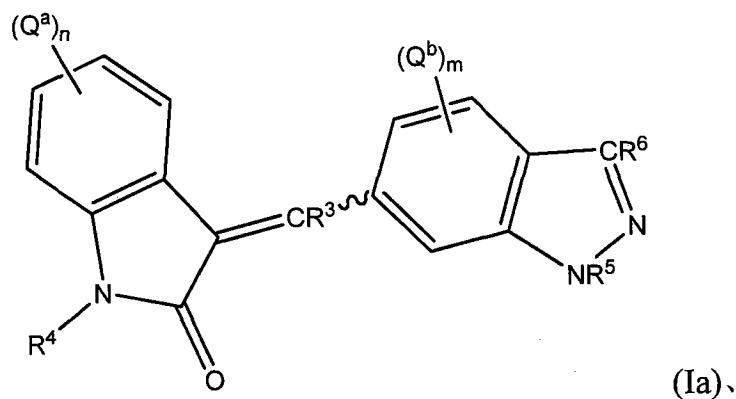
[0152] 对于 R³、R⁷、n 和 m 的值和具体值是各自独立地如以上在对于结构式 (VIII)–(XXXV) 的变量的第一组值中所述。

[0153] 在第三组中, n 和 m 各自独立地是 0、1、或 2; 并且结构式 (VIII)–(XXXV) 的剩余变量的值和优选值是各自独立地如以上对于第二实施方案的结构式 (I) 的变量的第一组、第二组、第三组、第四组、或第五组值所述。

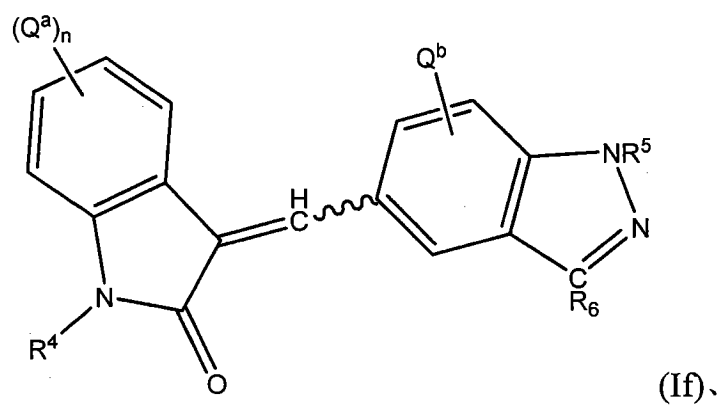
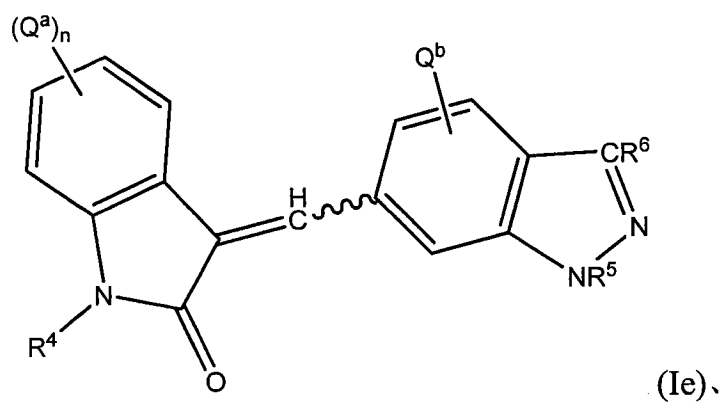
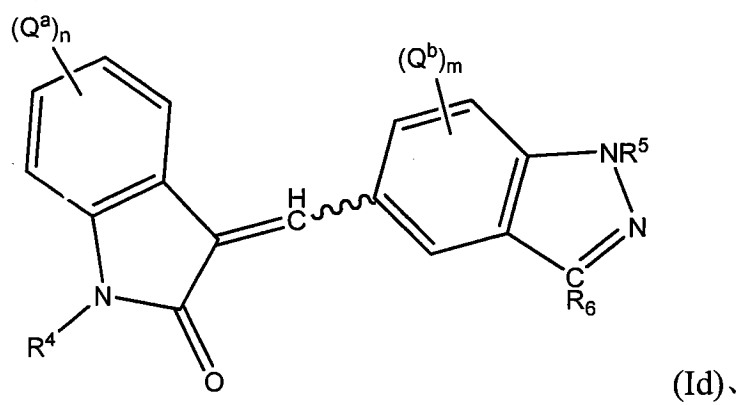
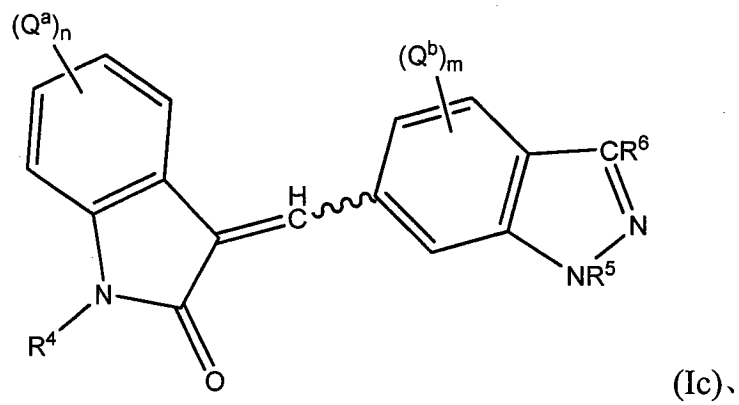
[0154] 在第四组中, 对于结构式 (VIII)–(XXXV) 的剩余变量的值和具体值是各自独立地如在对于结构式 (II) 的变量的第一组值中所述。

[0155] 在一个第六实施方案中, 本发明的化合物是由结构式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(C1)–(C4)、(D1)–(D8)、(E1)–(E8)、(F1)–(F8)、(G1)–(G8)、(H1)–(H8)、(I' 1)–(I' 8)、(J1)–(J8)、(K1)–(K8) 来代表的:

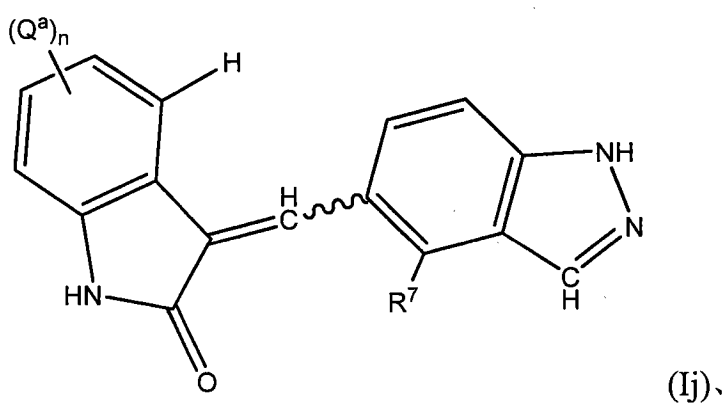
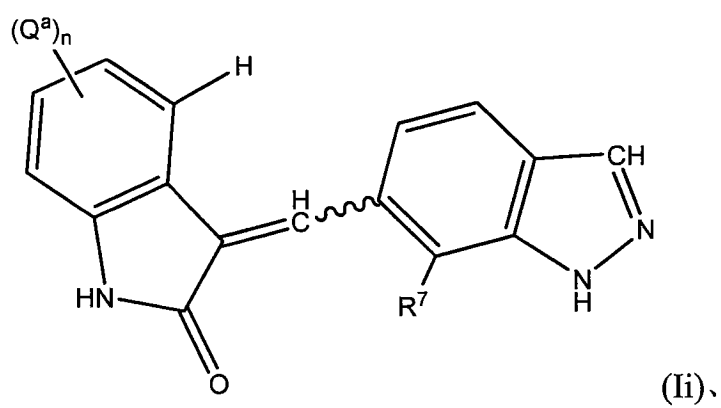
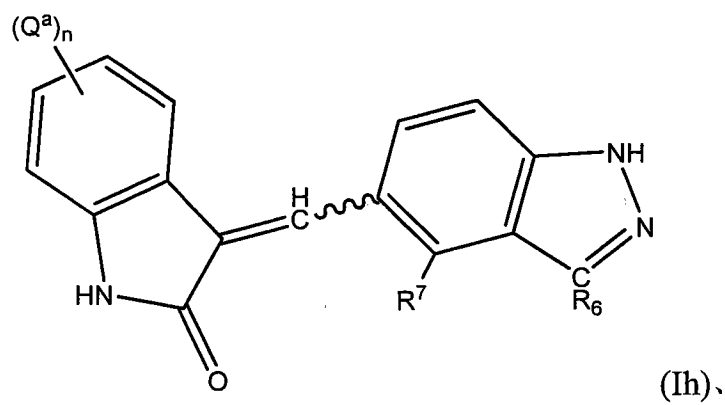
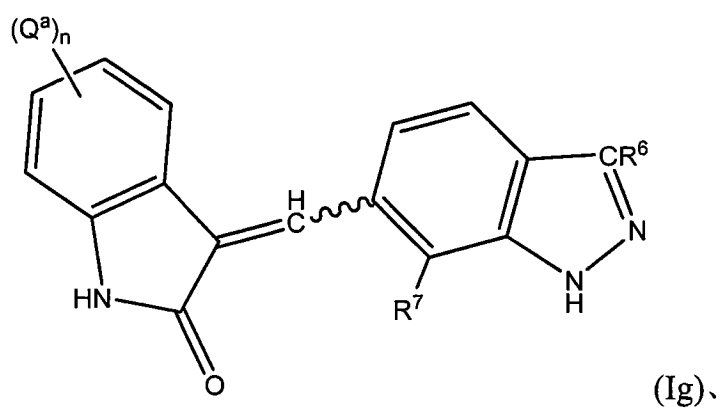
[0156]



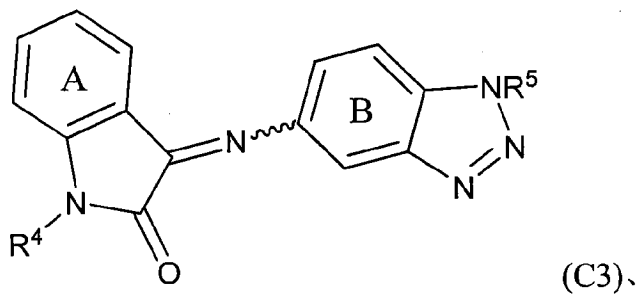
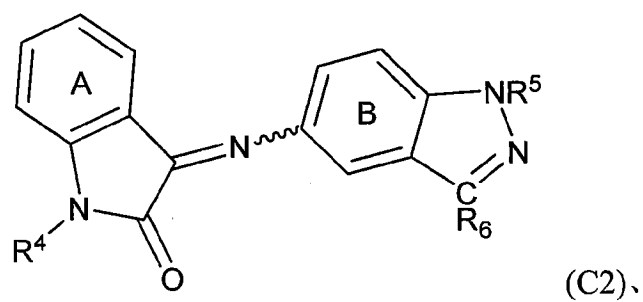
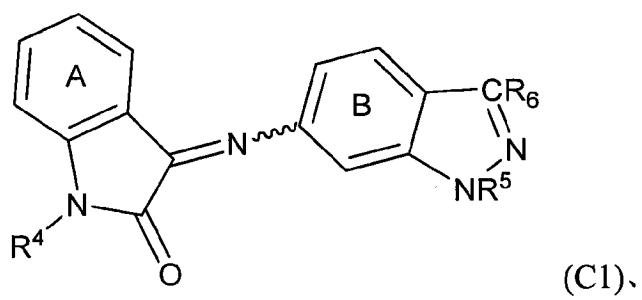
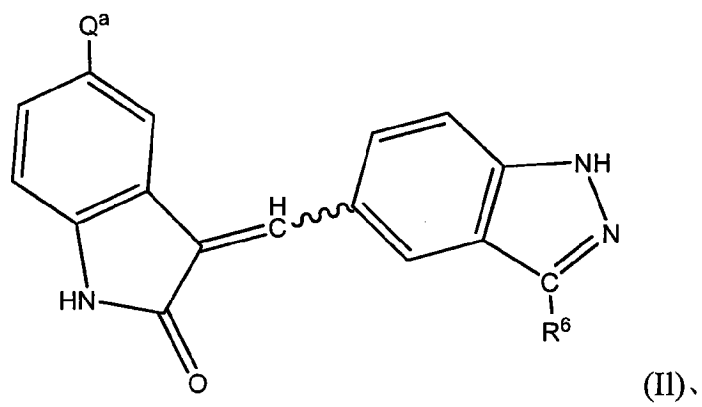
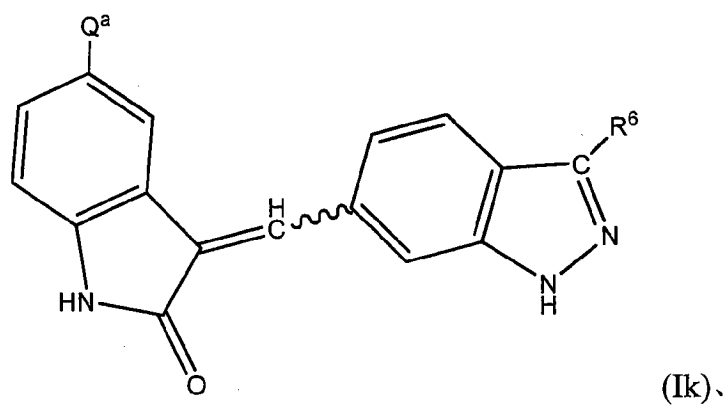
[0157]



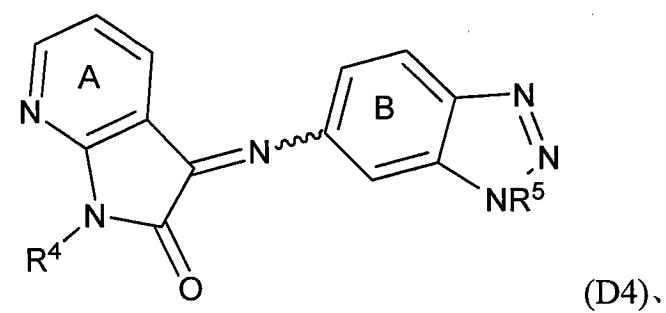
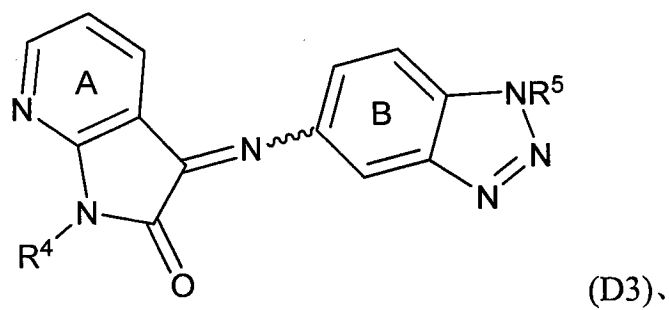
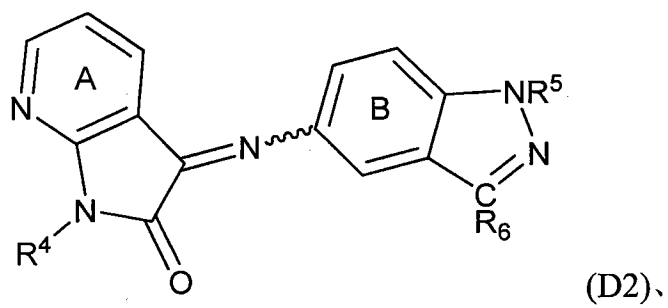
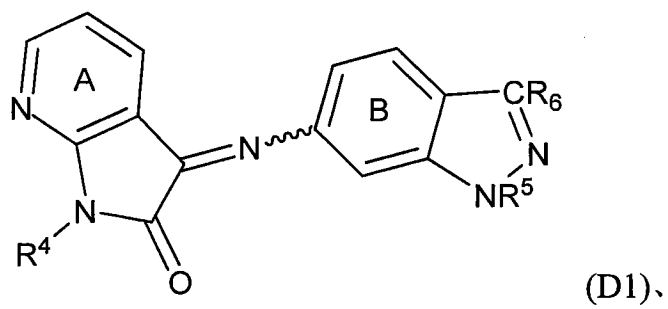
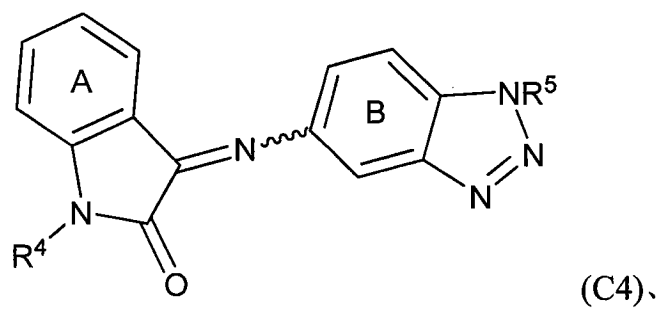
[0158]



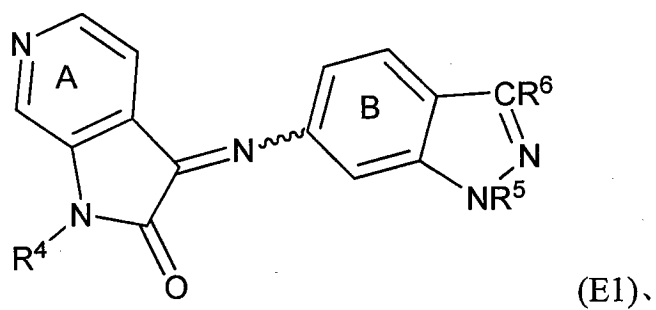
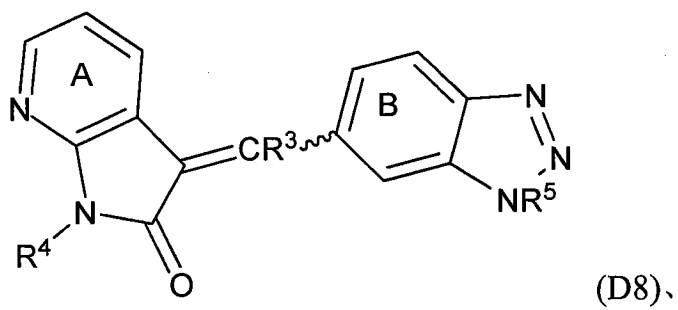
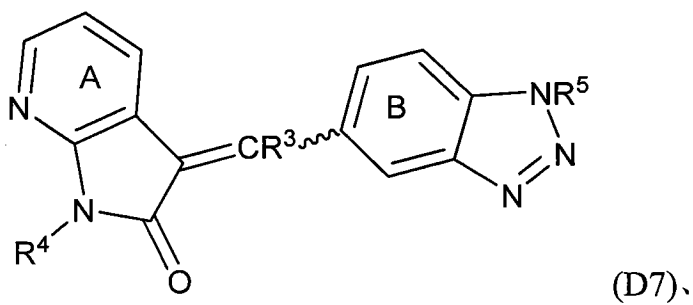
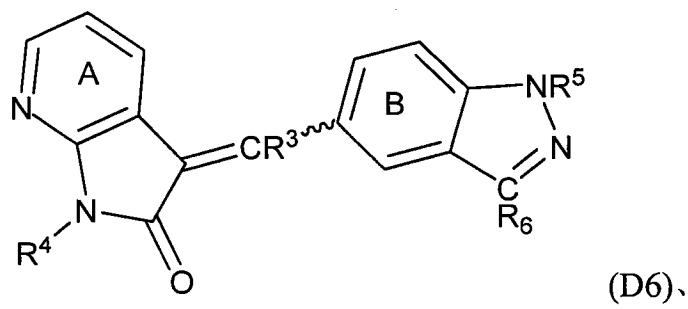
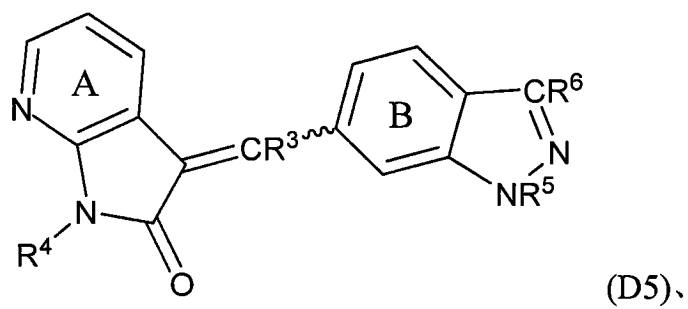
[0159]



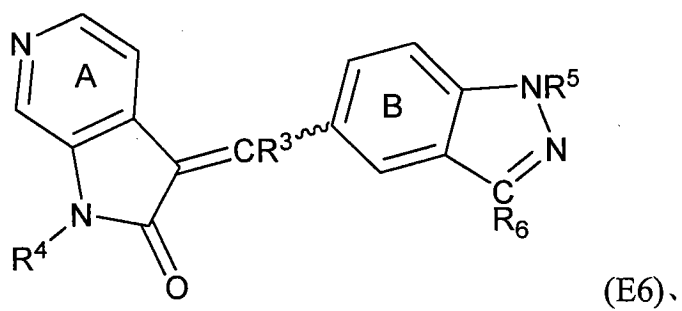
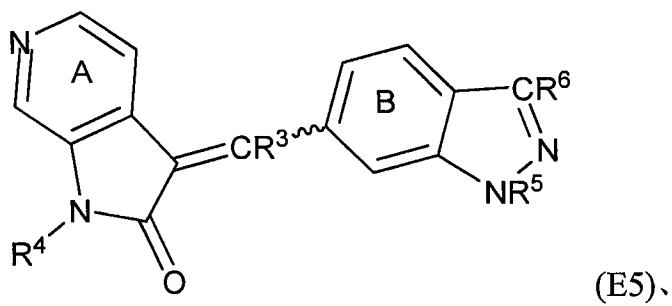
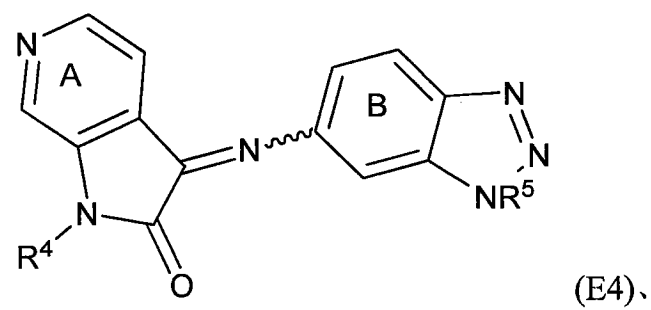
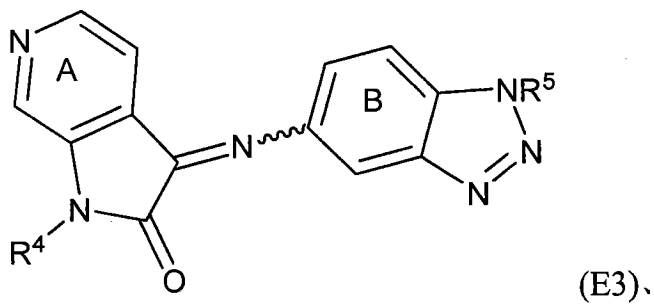
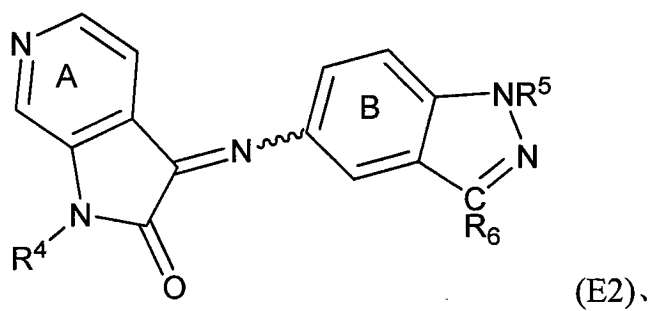
[0160]



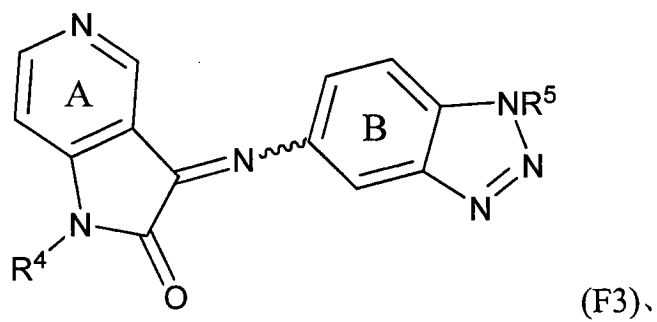
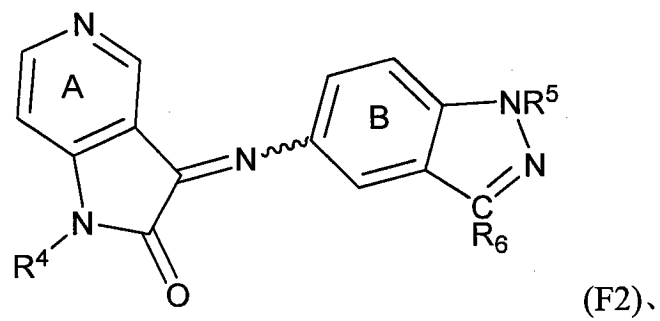
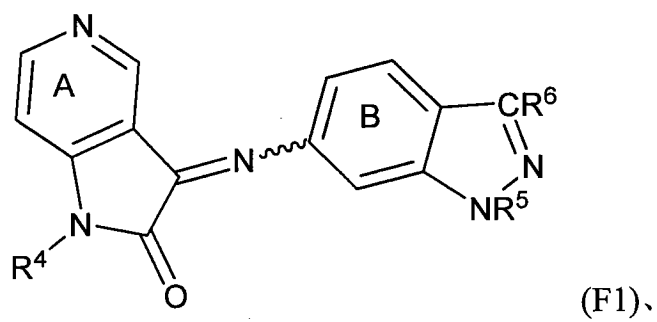
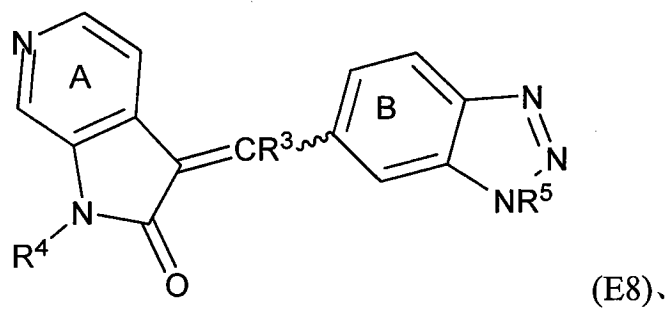
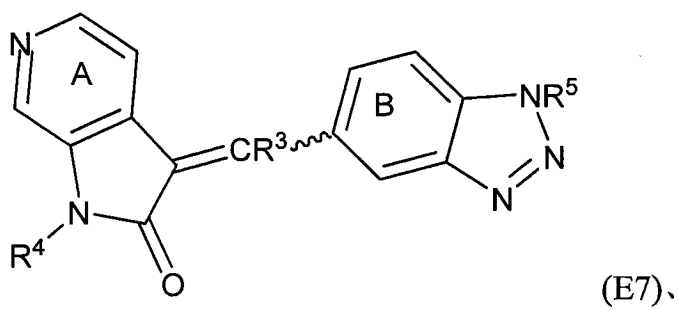
[0161]



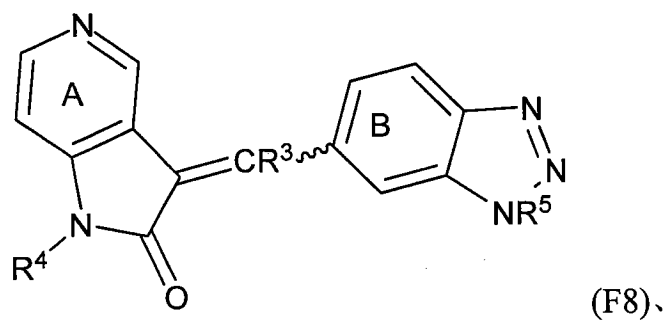
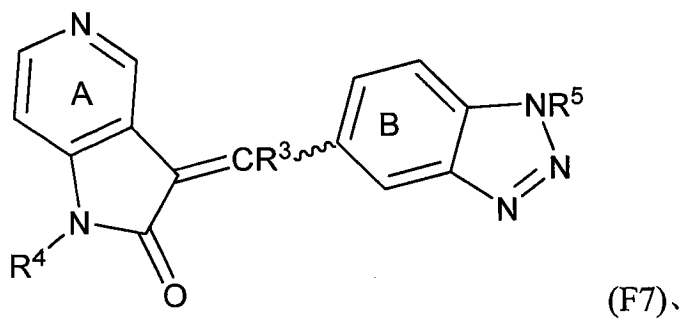
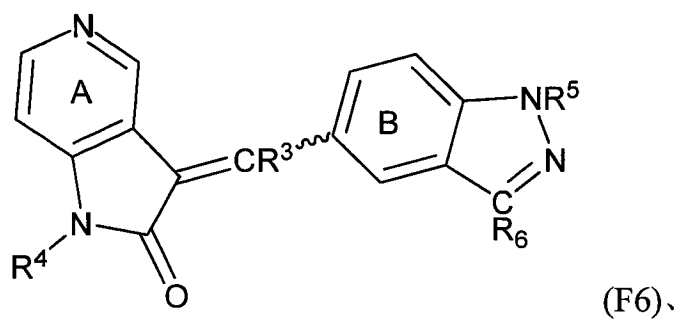
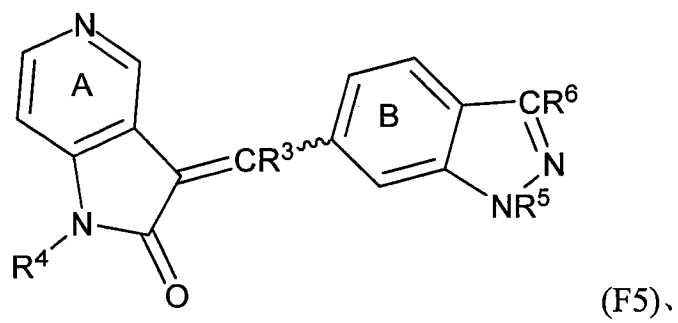
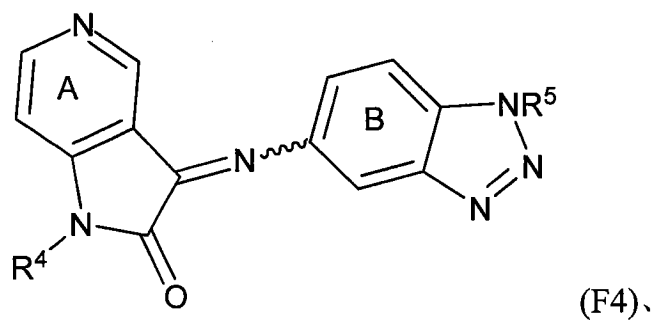
[0162]



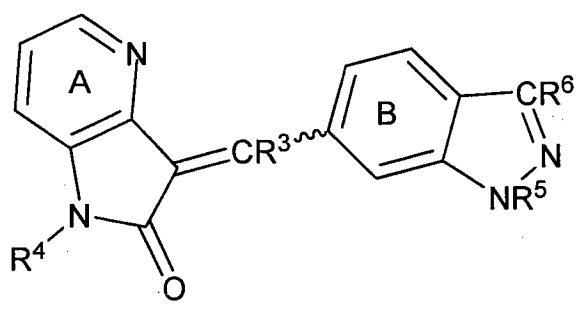
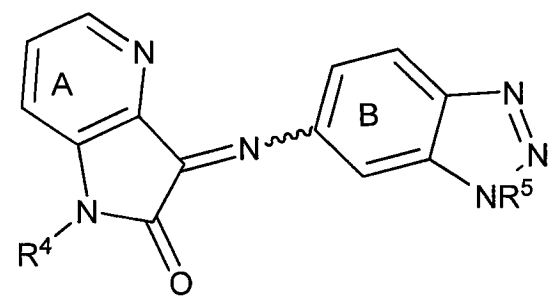
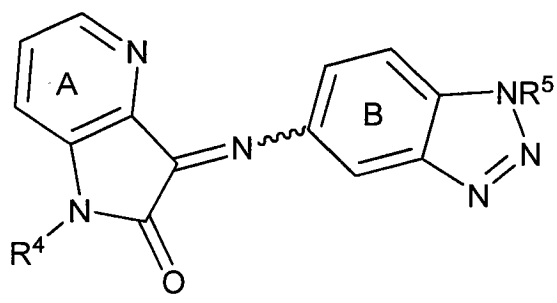
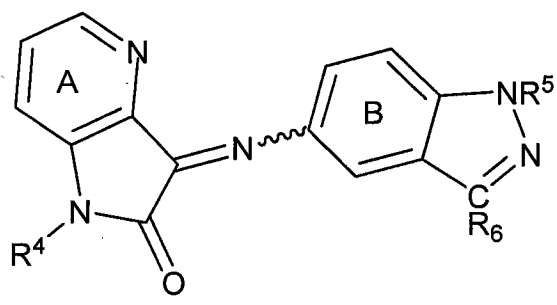
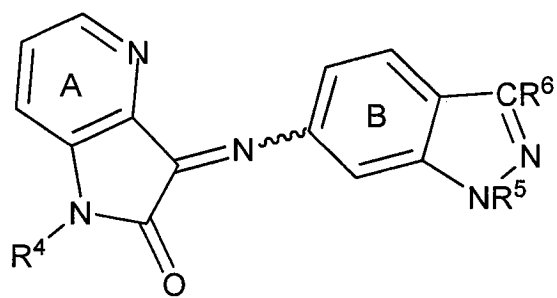
[0163]



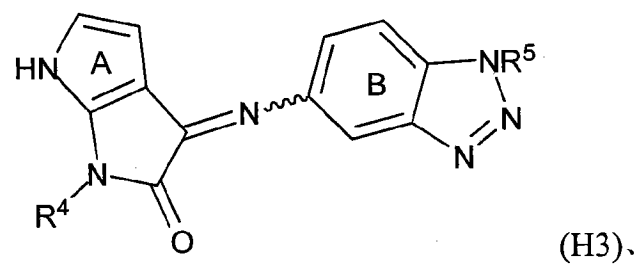
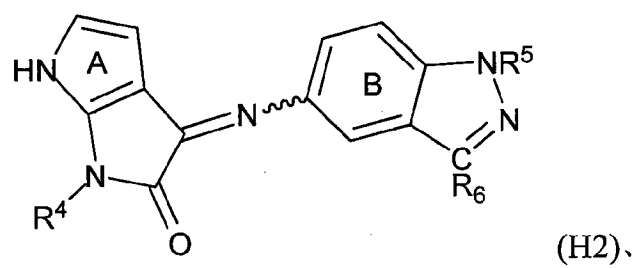
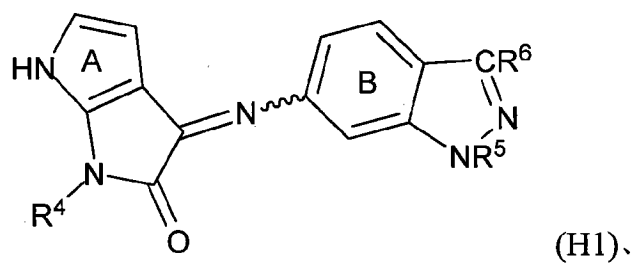
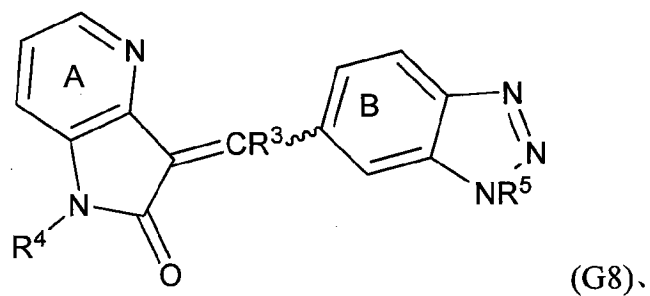
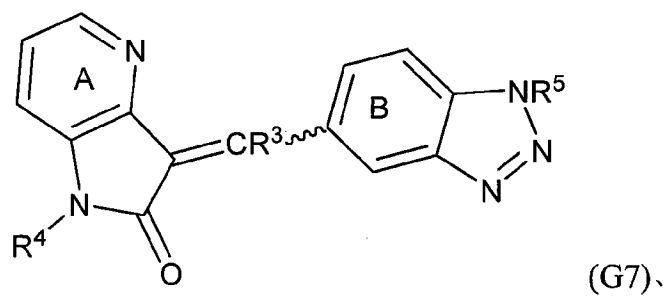
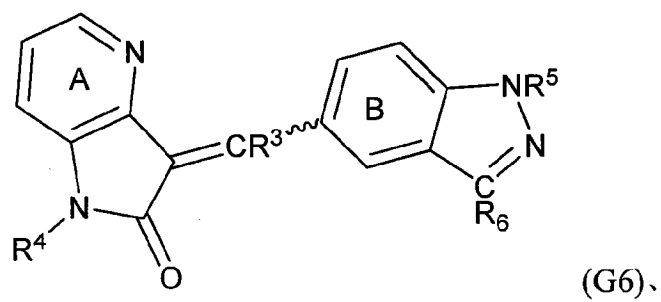
[0164]



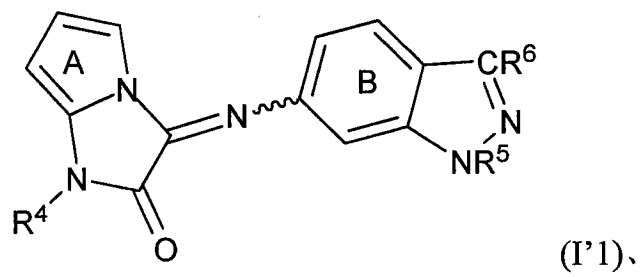
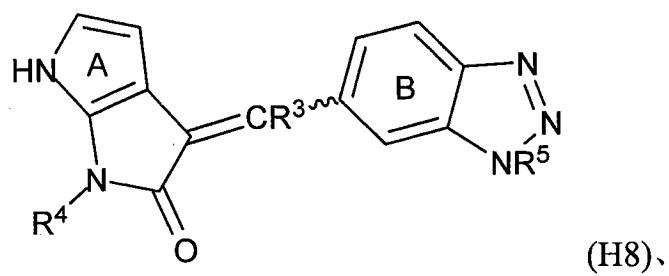
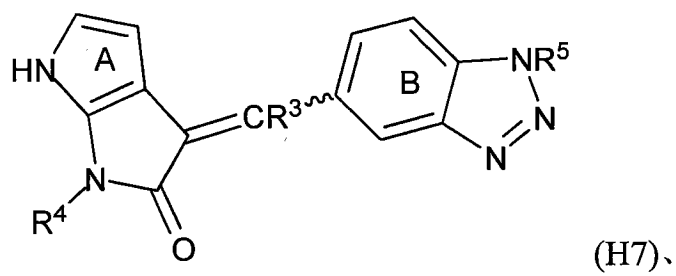
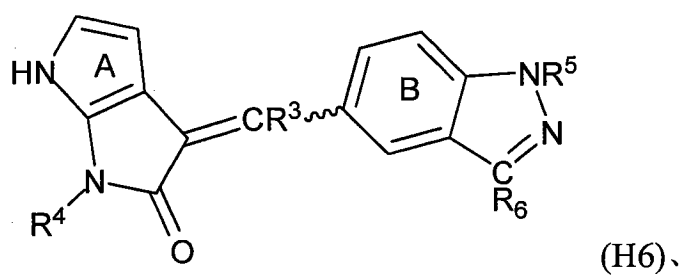
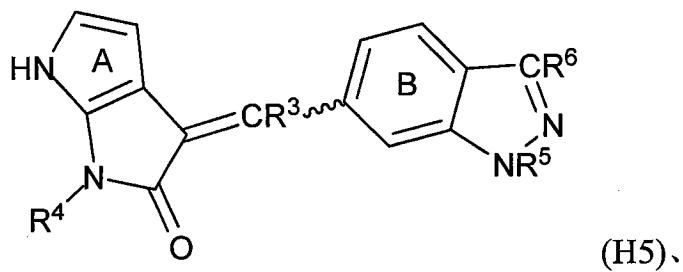
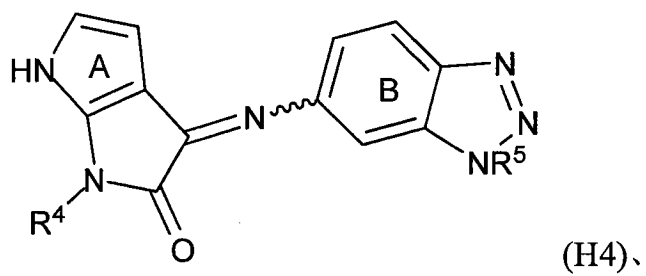
[0165]



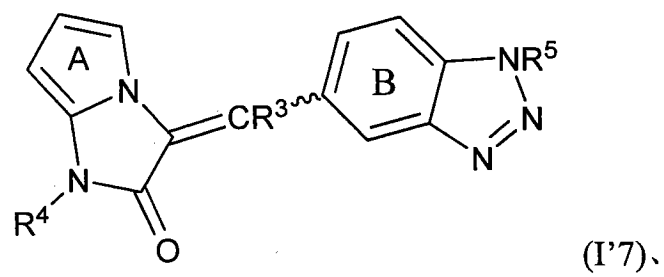
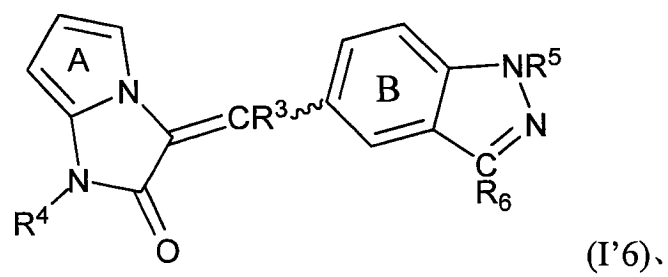
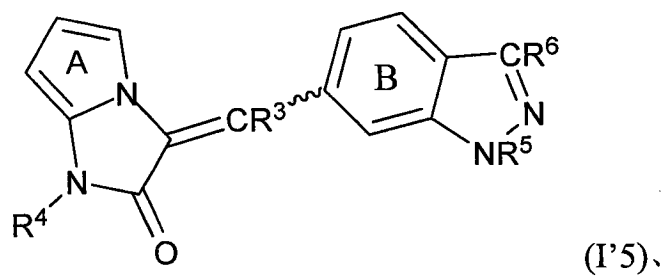
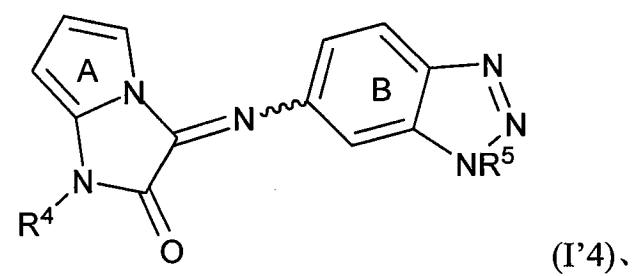
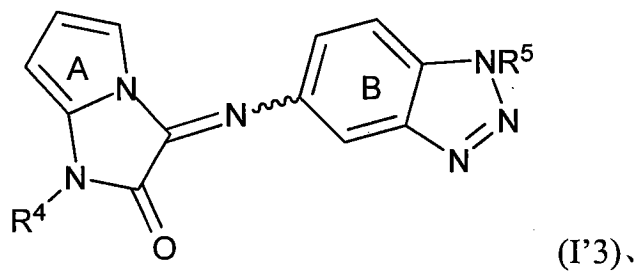
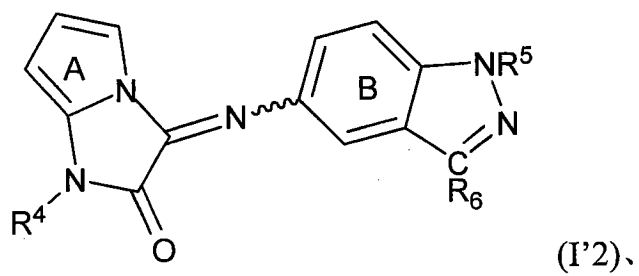
[0166]



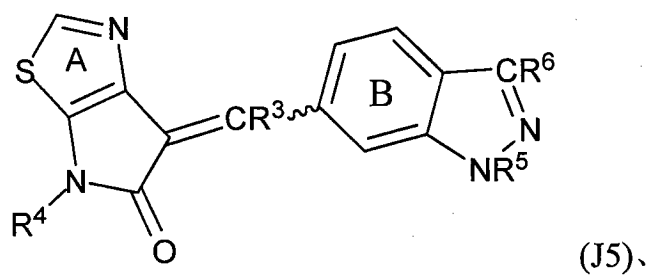
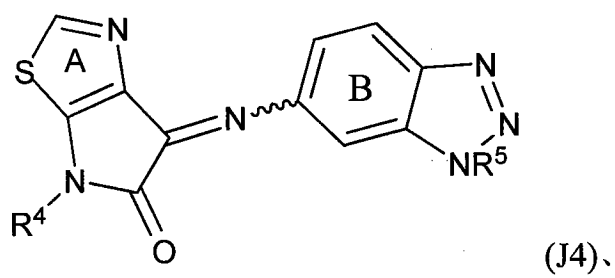
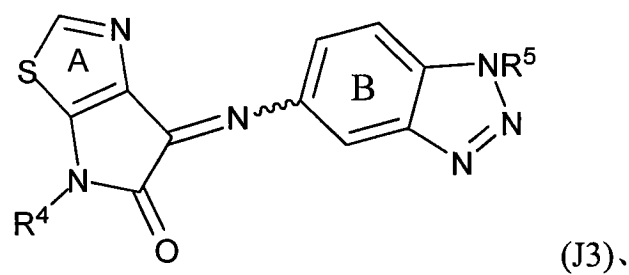
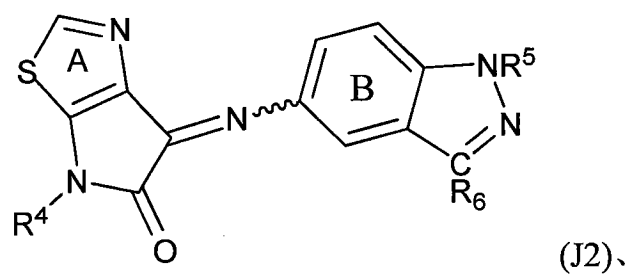
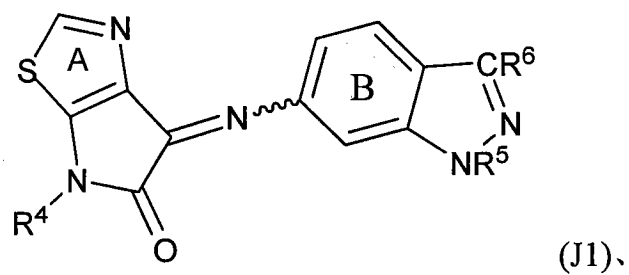
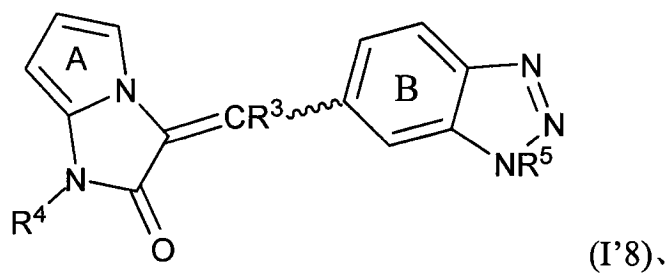
[0167]



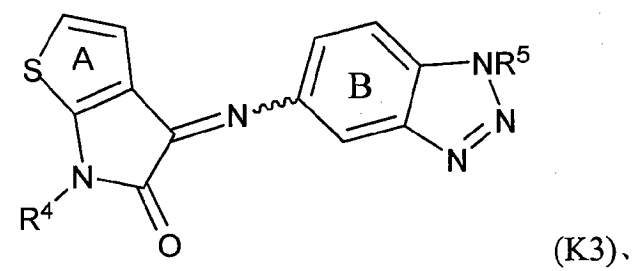
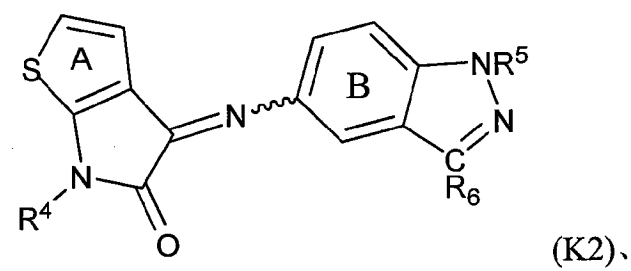
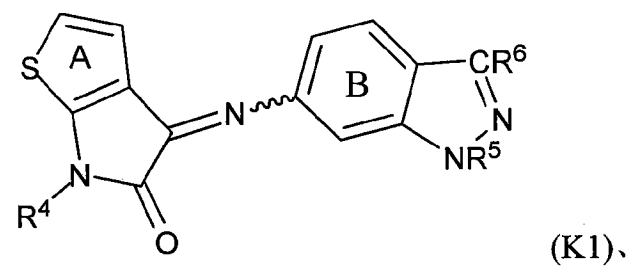
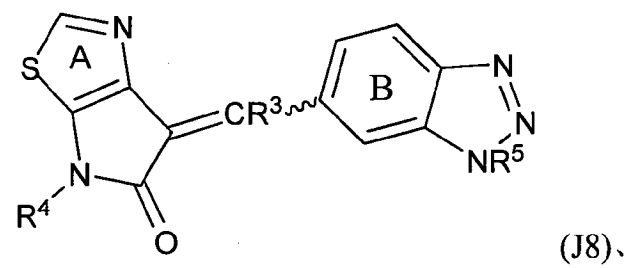
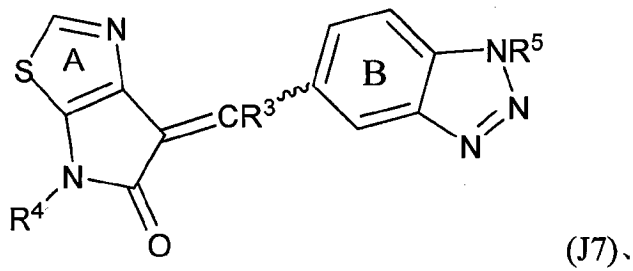
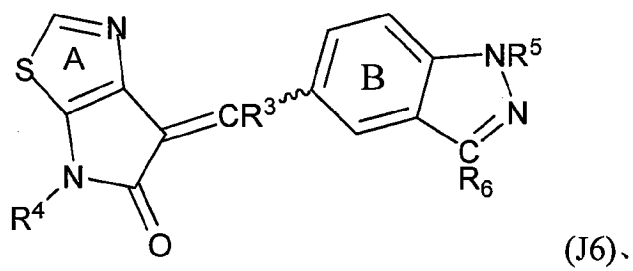
[0168]



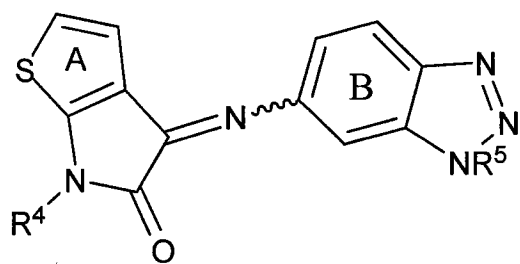
[0169]



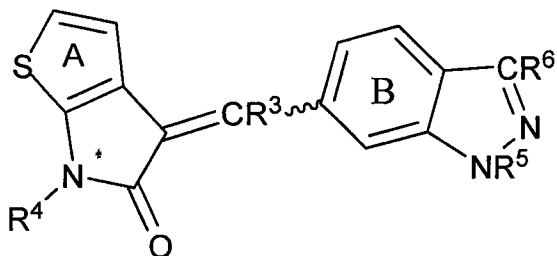
[0170]



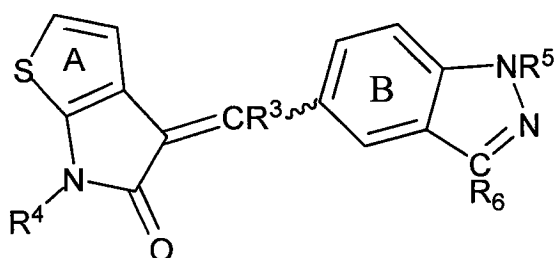
[0171]



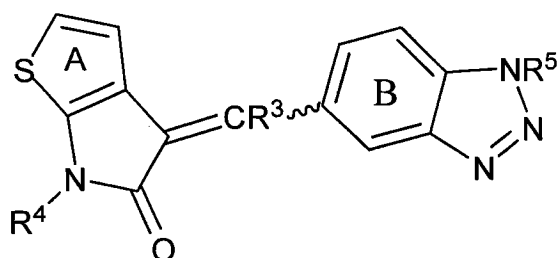
(K4)、



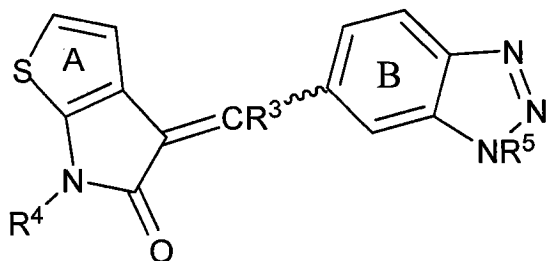
(K5)、



(K6)、



(K7)、或



(K8)、

[0172] 或它们的一种药学上可接受的盐,其中:

[0173] 对于结构式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ik)、(Il)、(C1)、(C2)、(D1)、(D2)、(D5)、(D6)、(E1)、(E2)、(E5)、(E6)、(F1)、(F2)、(F5)、(F6)、(G1)、(G2)、(G5)、(G6)、(H1)、(H2)、(H5)、(H6)、(I' 1)、(I' 2)、(I' 5)、(I' 6)、(J1)、(J2)、(J5)、(J6)、(K1)、(K2)、(K5) 和 (K6) 的 R^6 是可任选取代的苯基、可任选取代的 5-12 元的杂芳基、 $-\text{CH}_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-\text{CH}_2-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (可任选取代的苯基)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (可任选取代的 C_{1-6} 烷基)、或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OC}(=\text{O})$ (可任选取代的 C_{1-6} 烷基)。 R^6 还可以是 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ (可任选取代

的苯基)、 $-C \equiv C-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-C \equiv C-C(O)O$ (可任选取代的 C_{1-6} 烷基)、或 $-C \equiv C-OC(O)$ (可任选取代的 C_{1-6} 烷基)；

[0174] 结构式 (Ig)、(Ih)、(Ii) 和 (Ij) 的 R^7 是 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、或甲基,并且结构式 (Ii)、(Ij)、(Ik) 和 (Il) 中的 n 是 0 或 1。

[0175] 对于结构式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik) 和 (Il) 的剩余变量的值和具体值是如以上在第一实施方案中对于结构式 (I) 所述。对于结构式 (C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 的剩余变量的值和具体值是如以上对于结构式 (A) 所述。

[0176] 在一个实施方案中,对于结构式 (C1),当 R^6 是 $-H$, R^5 是 H 并且 R^4 是 H 或 $C1-C6$ 烷基时,于是环 A 不是苯基或由卤素或三氟甲基取代的苯基。在另一个实施方案中,对于结构式 (C1), R^5 和 R^6 不都是 $-H$ 。在一个实施方案中,对于结构式 (I_a) 和 (Ib), R^3 是 $-H$ 、 $C1-C6$ 烷基、或 $C1-C6$ 卤烷基。

[0177] 在一个第七实施方案中,结构式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 的 R^4 和 R^5 各自独立地是 $-H$ 、 $C1-C6$ 烷基、苯基、 $-C(O)$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-C(O)$ (苯基)、 $-C(O)O$ ($C1-C6$ 烷基)、 $-C(O)O$ (苯基)、 $-S(O)_2$ ($C1-C6$ 烷基)、或 $-S(O)_2$ (苯基),其中在由 R^4 和 R^5 代表的基团中的苯基是各自可任选地由一个或多个独立选自下组的取代基取代,该组的构成为:卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-O$ (C_{1-6} 烷基)、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、氰基、以及硝基。对于剩余变量的值和具体值是如以上在第六实施方案中所述。

[0178] 在一个第八实施方案中,结构式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 的 R^4 和 R^5 是如以上在第七实施方案中所述,并且对于结构式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(C1)、(C2)、(D1)、(D2)、(D5)、(D6)、(E1)、(E2)、(E5)、(E6)、(F1)、(F2)、(F5)、(F6)、(G1)、(G2)、(G5)、(G6)、(H1)、(H2)、(H5)、(H6)、(I' 1)、(I' 2)、(I' 5)、(I' 6)、(J1)、(J2)、(J5)、(J6)、(K1)、(K2)、(K5) 和 (K6) 的 R^6 是可任选取代的苯基、可任选取代的 5-12 元的杂芳基、 $-CH_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-CH_2-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-CH_2-CH_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-CH_2-CH_2-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-CH=CH-$ (可任选取代的苯基)、 $-CH=CH-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-CH=CH-C(O)O$ (可任选取代的 C_{1-6} 烷基)、或 $-CH=CH-OC(O)$ (可任选取代的 C_{1-6} 烷基)。可替代地, R^6 还可以是 $-C \equiv C-$ (可任选取代的苯基)、 $-C \equiv C-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-C \equiv C-C(O)O$ (可任选取代的 C_{1-6} 烷基)、或 $-C \equiv C-OC(O)$ (可任选取代的 C_{1-6} 烷基)。在由 R^6 代表的基团中的 5-12 元的杂芳基是选自下组,该组的构成为:吡啶基、噻唑基、吡嗪基、苯硫基、咪唑基、喹啉基、吡咯基、吡唑基、以及嘧啶基,它们各自是可任选取代的。对于剩余变量的值和具体值是如以上在第六实施方案中所述。

[0179] 在一个第九实施方案中,在以下段落中提供了对于结构式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 中变量的值:

[0180] 在结构式 (C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 中的环 A 是可任选地由一个或多个 Q^a 取代的,

并且在结构式 (C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 中的环 B 是可任选地由一个或多个 Q^b 取代的。

[0181] Q^a 和 Q^b 各自独立地是卤素、氰基、-NR¹R²、-NR²C(O)R¹、-C(O)OR¹、-OC(O)R¹、-C(O)NR¹R²、-NR²C(O)OR¹、-N(R²)C(O)NR¹R²、-OR¹、-SO²NR¹R²、-NR²SO₂R¹、C₁₋₆ 烷基、苯基、或 5-12 元的杂芳基,其中由 Q_a 和 Q_b 代表的 C₁₋₆ 烷基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、-OH、-SH、-O(C₁₋₆ 烷基)、-S(C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 卤代烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基;并且由 Q_a 和 Q_b 代表的苯基或 5-12 元的杂芳基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、-OH、-SH、-O(C₁₋₆ 烷基)、-S(C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤烷基、(C₁₋₆ 卤代烷氧基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷氧基)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、(C₁₋₆ 氨基烷基)、(C₁₋₆ 烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 二烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(苯基)C₁₋₆ 烷基、(5-6 元的杂芳基)C₁₋₆ 烷基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基;

[0182] R¹ 和 R² 各自独立地是 -H- 或 C₁₋₆ 烷基,其中 C₁₋₆ 烷基可任选地由一个或多个独立选自下组的取代基取代,该组的构成为:卤素、-OH、-SH、-O(C₁₋₃ 烷基)、-S(C₁₋₃ 烷基)、以及 C₁₋₆ 卤代烷氧基。

[0183] 对于结构式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(C1)、(C2)、(D1)、(D2)、(D5)、(D6)、(E1)、(E2)、(E5)、(E6)、(F1)、(F2)、(F5)、(F6)、(G1)、(G2)、(G5)、(G6)、(H1)、(H2)、(H5)、(H6)、(I' 1)、(I' 2)、(I' 5)、(I' 6)、(J1)、(J2)、(J5)、(J6)、(K1)、(K2)、(K5) 和 (K6) 的由 R⁶ 代表的基团中的苯基或 5-12 元的杂芳基是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、-OH、-SH、-O(C₁₋₆ 烷基)、-S(C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤烷基、(C₁₋₆ 卤代烷氧基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷氧基)C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基、(C₁₋₆ 氨基烷基)、(C₁₋₆ 烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 二烷氨基)C₁₋₆ 烷基、(苯基)C₁₋₆ 烷基、(5-6 元的杂芳基)C₁₋₆ 烷基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基。在另一个实施方案中,-(CH₂)₀₋₃-N- 哌啶基、-(CH₂)₀₋₃-N- 吗啉基、-(CH₂)₀₋₃-N- 吡咯烷基和 -(CH₂)₀₋₃-N- 哌嗪基(其中该 N- 哌嗪基可任选地由 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 酰基进行了 N'- 取代)是对于由 R⁶ 代表的基团中的苯基或 5-12 元的杂芳基的另外的可允许的取代基;并且

[0184] 对于结构式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(C1)、(C2)、(D1)、(D2)、(D5)、(D6)、(E1)、(E2)、(E5)、(E6)、(F1)、(F2)、(F5)、(F6)、(G1)、(G2)、(G5)、(G6)、(H1)、(H2)、(H5)、(H6)、(I' 1)、(I' 2)、(I' 5)、(I' 6)、(J1)、(J2)、(J5)、(J6)、(K1)、(K2)、(K5) 和 (K6) 的由 R⁶ 代表的基团中的 C₁₋₆ 烷基是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代,该组的构成为:卤素、硝基、氰基、-OH、-SH、-O(C₁₋₆ 烷基)、-S(C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 卤代烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 二烷氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、以及 C₁₋₆ 烷基羰基。

[0185] 对于剩余变量的值和具体值是如以上在第六、第七、或第八实施方案中所述。

[0186] 在一个第十实施方案中,在以下段落中提供了对于结构式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 中变量的值:

[0187] 在结构式 (C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 中的环 A 是可任选地由一个或多个 Q^a 取代的, 并且在结构式 (C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 中的环 B 是可任选地由一个或多个 Q^b 取代的。

[0188] Q^a 是卤素、氰基、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^2C(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-N(R^2)C(O)NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-S(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、以及 C_{1-6} 卤代烷氧基;

[0189] Q^b 是卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷氧基、或 C_{1-3} 卤代烷氧基; 并且

[0190] 在由 R^6 代表的基团中的苯基、5-12 元的杂芳基、以及 C_{1-6} 烷基是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、硝基、氰基、 $-O(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、以及 C_{1-6} 卤代烷氧基。

[0191] 对于剩余变量的值和具体值是如以上在第六、第七、第八、或第九实施方案中所述。

[0192] 在一个第十一实施方案中, 在以下段落中提供了对于结构式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 中变量的值:

[0193] 在结构式 (C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 中的环 A 是可任选地由一个或多个 Q^a 取代的, 并且在结构式 (C1)-(C4)、(D1)-(D8)、(E1)-(E8)、(F1)-(F8)、(G1)-(G8)、(H1)-(H8)、(I' 1)-(I' 8)、(J1)-(J8) 和 (K1)-(K8) 中的环 B 是可任选地由一个或多个 Q^b 取代的。

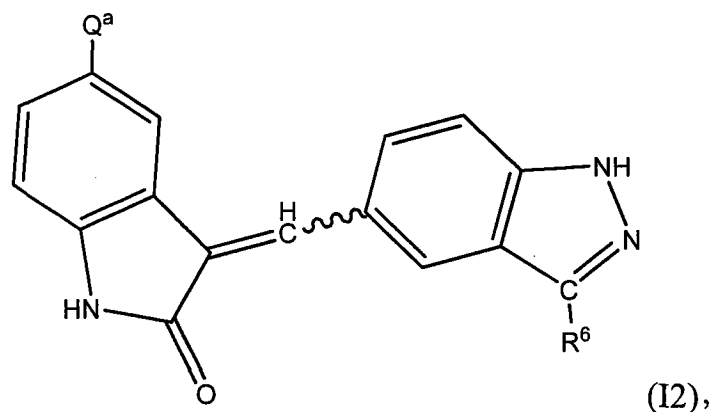
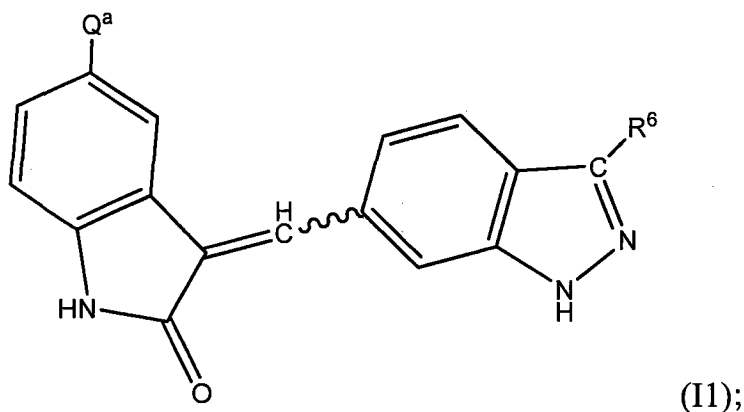
[0194] Q^a 是 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 卤代烷氧基;

[0195] Q^b 是卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷氧基、或 C_{1-3} 卤代烷氧基; 并且

[0196] 在由 R^6 代表的基团中的苯基、5-12 元的杂芳基以及 C_{1-6} 烷基是各自可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代, 该组的构成为: 卤素、甲基、甲氧基、以及三氟甲基。

[0197] 在一个第十二实施方案中, 本发明的化合物是由选自 (I1) 和 (I2) 的一个结构式来代表的:

[0198]



[0199] 或它们的一种药学上可接受的盐,其中:

[0200] Q^a 是 -H、卤素、 $-NH_2$ 、(C_{1-6} 烷基) 胺、或 C_{1-6} 烷氧基;

[0201] R^6 是苯基、5-6 元的杂芳基、 $-CH=CH-$ (苯基)、 $-CH=CH-$ (5-6 元的杂芳基)、 $-C\equiv C-$ (苯基)、 $-C\equiv C-$ (5-6 元的杂芳基), 其中在由 R^6 代表的基团中的苯基和杂芳基是各自可任选地由以下取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、(C_{1-6} 氨基烷基)、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 哌啶基、 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 吗啉基、 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 吡咯烷基、以及 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 哌嗪基, 其中该 N-哌嗪基是可任选地由 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 酰基进行了 N'-取代。可替代地, 对于结构式 (I1) 和 (I2), 在由 R^6 代表的基团中的杂芳基各自是吡啶基、嘧啶基、或吡嗪基, 并且各自可任选地由以下取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、(C_{1-6} 氨基烷基)、(C_{1-6} 烷氨基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 二烷氨基) C_{1-6} 烷基、(苯基) C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{1-6} 二烷氨基、 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 哌啶基、 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 吗啉基、 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 吡咯烷基、以及 $-(CH_2)_{0-3}-N-$ 哌嗪基, 其中 N-哌嗪基是任选地由 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 酰基进行了 N'-取代。

[0202] 对于剩余变量的值和具体值是如以上在第六、第七、第八、第九、或第十实施方案中所述。

[0203] 如在此所使用的, 在由 R^6 代表的基团中的苯基、5-12 元的杂芳基以及 C_{1-6} 烷基是指由 R^6 代表的苯基、5-12 元的杂芳基以及 C_{1-6} 烷基、连同在由 R^6 代表的基团中的苯基、5-12 元的杂芳基以及 C_{1-6} 烷基, 例如由 R^6 代表的 $-CH_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-CH_2-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-CH_2-CH_2-$ (可任选取代的苯基)、 $-CH_2-CH_2-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-CH=CH-$ (可任选取代的苯基)、 $-CH=CH-$ (可任选取代的 5-12 元的杂芳基)、 $-CH=CH-C(=O)O$ (可任选取代的 C_{1-6} 烷基)、以及 $-CH=CH-OC(=O)$ (可任选取代的 C_{1-6}

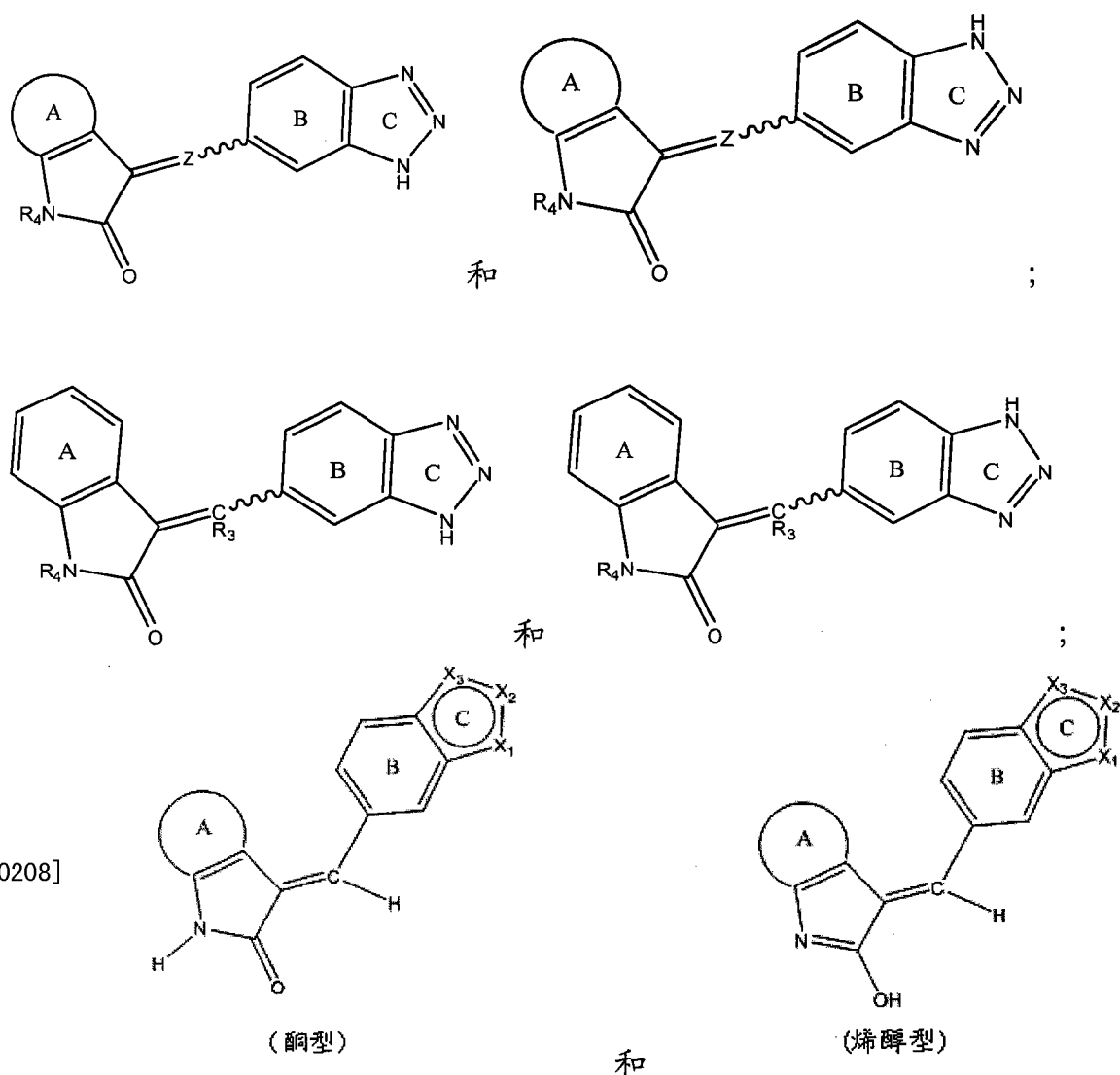
烷基)。类似地,“在由一个变量代表的基团中的一个具体部分”的措辞是指由该变量代表的部分或在由该变量代表的基团中的部分。

[0204] 本发明的化合物的具体例子包括在以下实例中举例的化合物、它们的立体异构体、以及它们的药学上可接受的盐。

[0205] 在此处所述的结构式中,当一个或多个氢原子被描绘在结构式的芳香环的一个或多个具体位置时,不允许在这个或这些具体位置上进行取代。

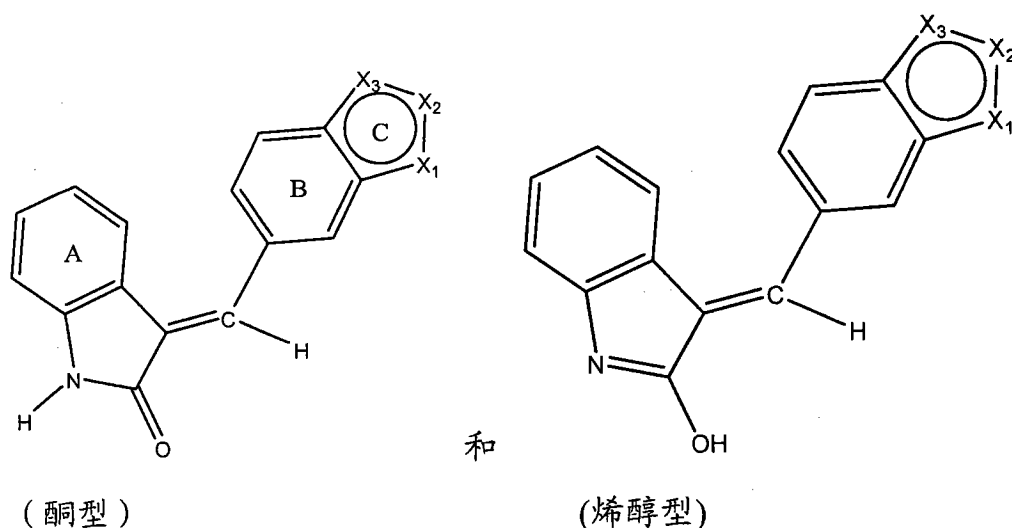
[0206] 当一种化合物是处于快速平衡中的两种或多种结构上不同的化合物的混合物时,存在互变异构形式。本发明的某些化合物作为互变异构形式存在。例如,以下由结构式 (A) 代表的化合物 (其中 X1-X3 中的两个是 N, X1-X3 中的一个是 NH) 或由结构式 (I) 代表的化合物 (其中 X1-X3 中的两个是 N, X1-X3 中的一个为 NH) 包括至少以下互变异构形式:

[0207]



以及

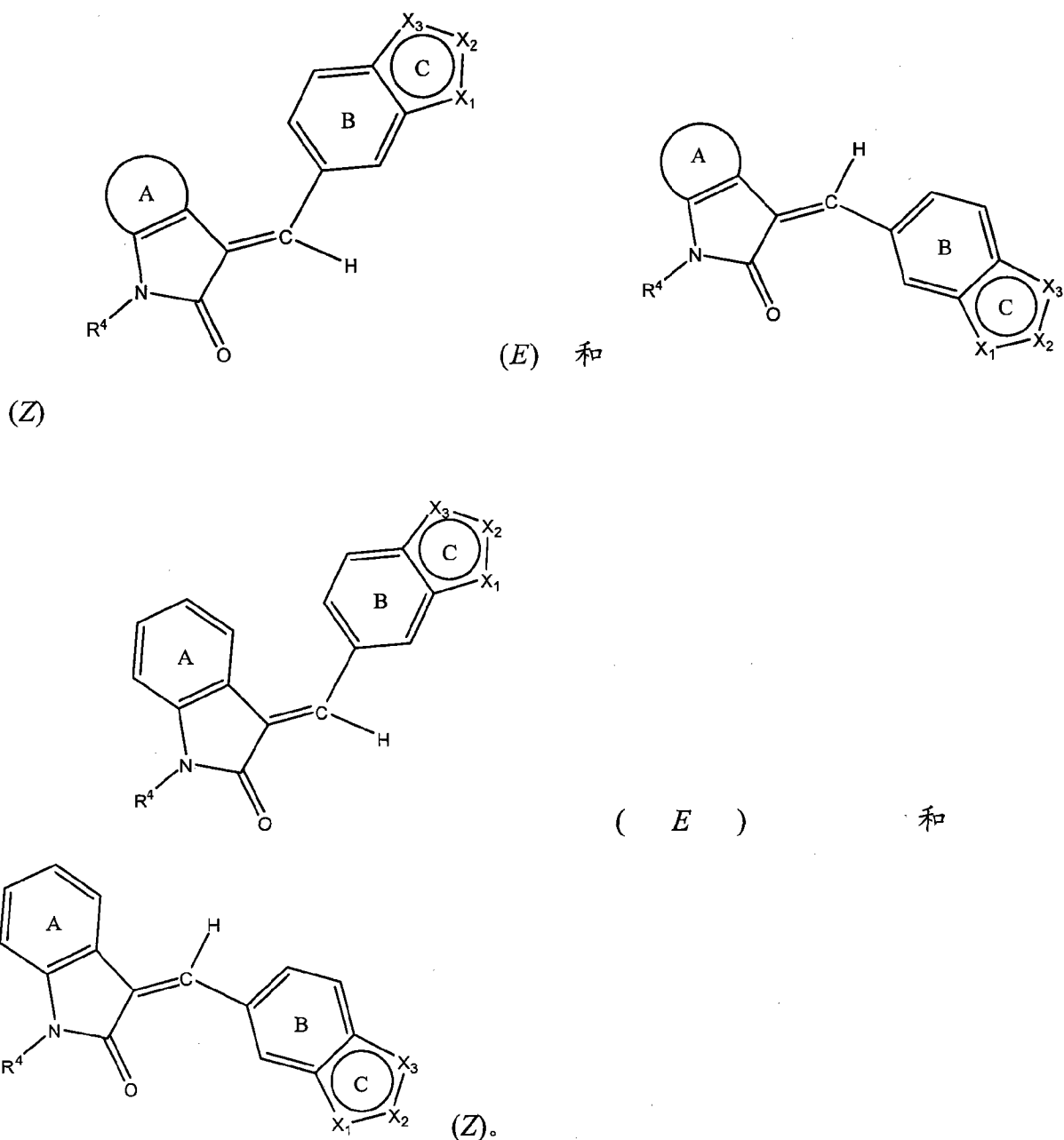
[0209]



[0210] 应理解的是,当由名称或结构描述一种化合物的一个互变异构形式时,包括了该化合物的所有互变异构形式。

[0211] 本发明的化合物可以包含一个或多个手性中心和 / 或双键, 并且因此作为立体异构体存在, 例如双键异构体 (即几何异构体)、对映异构体、和 / 或非对映异构体。当本发明的化合物在没有指出立体化学下被描绘或命名时, 应理解为包括在立体异构体意义上纯的形式 (例如在几何异构体意义上纯的、在对映异构体意义上纯的、或在非对映异构体意义上纯的) 以及立体异构的混合物两者。例如, 由结构式 (A) 或 (I) 代表的化合物具有以下所示的 E 和 Z 几何异构体:

[0212]



[0213] 因此,由结构式(A)或(I)描绘的本发明的化合物包括纯的E几何异构体、纯的Z几何异构体、以及它们的混合物。

[0214] 本发明包括在此披露的化合物的所有在几何异构体意义上纯的形式以及在几何异构体意义上丰富的（即高于 50% 的 E 或 Z 异构体）混合物。混合物包括按摩尔计 1 : 20、1 : 10、20 : 80、30 : 70、40 : 60 和 50 : 50 的 E : Z 和 Z : E 比例。

[0215] 如在此所使用的,消旋的混合物是指 50%的一种对映异构体以及 50%的相对于分子中的所有手性中心的相应的对映异构体。本发明包括具有一个或多个手性中心的本发明的化合物的所有在对映异构体意义上纯的、在对映异构体意义上丰富的、在非对映异构体意义上纯的、在非对映异构体意义上丰富的、以及消旋混合物、以及非对映异构体混合物。

[0216] 通过熟知的方法,可以将对映异构体和非对映异构体的混合物拆分成它们的组分

对映异构体或立体异构体,这些方法如:手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、将化合物作为一种手性盐络合物而结晶、或将化合物在一种手性溶剂中结晶。对映异构体和非对映异构体还可以从在非对映异构体意义上或在对映异构体意义上纯的中间体、试剂、以及催化剂通过熟知的不对称合成法而得到。

[0217] 当披露的化合物的立体化学是通过结构来命名或描绘时,所命名或描绘的立体异构体相对于其他立体异构体是按重量计至少 60%、70%、80%、90%、99% 或 99.9% 纯的。当一种单个的立体异构体是通过结构来命名或描绘时,所描绘或命名的立体异构体是至少 60%、70%、80%、90%、99% 或 99.9% 纯的。按重量计的百分比纯度是所命名的立体异构体的重量与所命名的立体异构体的重量加上它的立体异构体的重量之比。

[0218] 在本发明中包括了在此披露的化合物的药学上可接受的盐。所披露的化合物具有碱性的胺基团并且因此可以与一种或多种药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。本发明的化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、以及硫酸)和有机酸(如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对甲基苯磺酸、以及酒石酸)的盐。具有酸性基团(如羧酸)的本发明的化合物可以与一种或多种药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的碱式盐包括铵盐、碱金属盐(如钠盐和钾盐)以及碱土金属盐(如镁盐和钙盐)。具有一个季铵基团的化合物还包含一个抗衡阴离子,如氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、高氯酸盐、及其类似物。此类盐的其他例子包括盐酸盐、氢溴化物、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐、或它们的混合物,包括消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐、以及与氨基酸(如谷氨酸)的盐。

[0219] 在此使用的术语“卤”是指卤素,并且包括氯、氟、溴、以及碘。

[0220] 一个“脂肪烃基团”是非芳香族的基团,它仅由碳和氢构成,并且可以可任选地包含一个或多个不饱和单元,例如双键和/或三键。脂肪烃基团可以是直链的、支链的、或环的。当是直链或支链时,一个脂肪烃基团典型地包含在大约 1 个与大约 20 个之间的碳原子,典型地在大约 1 个与大约 10 个之间的碳原子,更典型地在大约 1 个与大约 6 个之间的碳原子。当是环的时,脂肪烃基团典型地包含在大约 3 个与大约 10 个之间的碳原子,更典型地在大约 3 个与大约 7 个之间的碳原子。一个“取代的脂肪烃基团”是在任何的一个或多个“可取代的碳原子”处取代的。脂肪烃基团中的一个“可取代的碳原子”是脂肪烃基团中与一个或多个氢原子连接的一个碳原子。一个或多个氢原子可以任选地由一个合适的取代基基团替换。一个“卤脂肪烃基团”是由一个或多个卤原子取代的一个如以上定义的脂肪烃基团。在脂肪烃基团中的一个可取代的碳原子上的合适的取代基与对于烷基基团的那些相同。

[0221] 单独地或作为一个更大的部分(如“烷氧基”、“卤烷基”、“芳烷基”、“烷基胺”、“环烷基”、“二烷基胺”、“烷基氨基”、“二烷基氨基”、“烷基羰基”、“烷氧基羰基”、及其类似物)的一部分而使用的术语“烷基”(如在此所使用的含义)包括饱和的直链的、环的、或支链的脂肪烃基团。如在此所使用的,一个 C1-C6 烷基基团是指“低级烷基”。类似地,术语“低级烷氧基”、“低级卤烷基”、“低级芳烷基”、“低级烷基胺”、“低级环烷基烷基”、“低级二烷基胺”、“低级烷基氨基”、“低级二烷基氨基”、“低级烷基羰基”、“低级烷氧基羰基”包括包含 1 到 6 个碳

原子的直的和分支的饱和链、以及包含 3 到 6 个碳原子的环的饱和链。

[0222] 术语“烷氧基”是指 $-O-$ 烷基；“羟烷基”是指由羟基取代的烷基；“芳烷基”是指由一个芳基基团取代的烷基；“烷氧基烷基”是指由一个烷氧基基团取代的烷基；“烷基胺”是指由一个烷基基团取代的胺；“环烷基烷基”是指由环烷基取代的烷基；“二烷基胺”是指由两个烷基基团取代的胺；“烷基羰基”是指 $-C(O)-R$ ，其中 R 是烷基；“烷氧基羰基”是指 $-C(O)-OR$ ，其中 R 是烷基；并且其中烷基是如以上所定义。

[0223] 术语“卤烷基”和“卤代烷氧基”是指按照可能的情况由一个或多个卤原子取代的烷基或烷氧基。术语“卤素”是指 F 、 Cl 、 Br 、或 I 。优选地，在一个卤烷基或卤代烷氧基中的卤素是 F 。

[0224] 术语“酰基基团”是指 $-C(O)R$ ，其中 R 是一个可任选取代的烷基基团或芳基基团（例如，可任选取代的苯基）。 R 优选是一个未取代的烷基基团或苯基。

[0225] 一个“亚烷基基团”是由 $-[CH_2]_z-$ 代表，其中 z 是一个正整数，优选从 1 到 8，更优选从 1 到 4。

[0226] 一个“亚链烯基基团”是其中至少一对相邻的亚甲基被 $-CH=CH-$ 替换的一个亚烷基。

[0227] 一个“亚炔基基团”是其中至少一对相邻的亚甲基被 $-C\equiv C-$ 替换的一个亚烷基。

[0228] 单独地或作为一个更大的部分（如在“芳烷基”、“芳烷氧基”、或“芳氧基烷基”中）的一部分而使用的术语“芳基基团”是指碳环的芳族环。术语“碳环的芳香族基团”可以与术语“芳基”、“芳基环”、“碳环的芳族环”、“芳基基团”和“碳环的芳香族基团”可替换地使用。一个芳基基团典型地具有 6-14 个环原子。一个“取代的芳基基团”是在任何一个或多个可取代的环原子上取代的。在此使用的术语“ C_{6-14} 芳基”是指一个单环的、二环的、或三环的碳环体系，该体系包含从 6 到 14 个碳原子并且包括苯基、萘基、蒽基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茚基、茚满基、茚基、及其类似物。

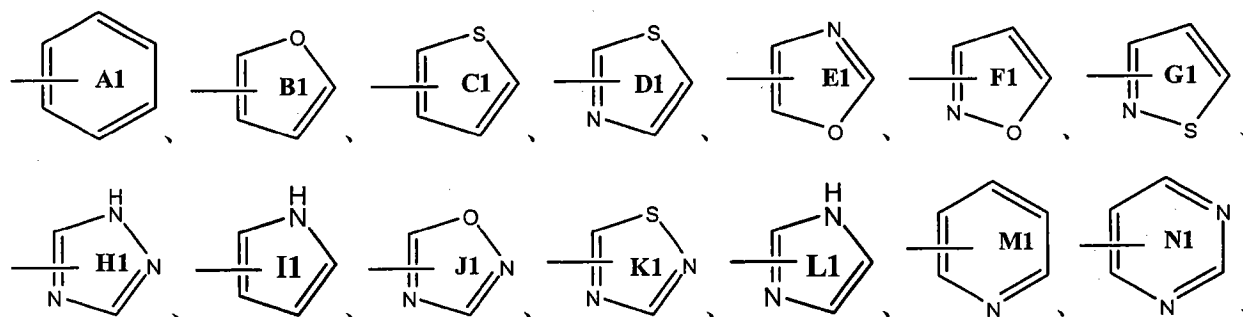
[0229] 单独地或作为一个更大的部分（如在“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”）中的一部分而使用的术语“杂芳基”、“杂芳香族的”、“杂芳基环”、“杂芳基基团”和“杂芳香族基团”是指具有 5 到 14 个环原子的芳族环基团，这些环碳原子选自碳以及至少一个（典型地 1-4 个，更典型地 1 或 2 个）杂原子（例如氧、氮、或硫）。它们包括单碳环以及多碳环，在这些环中一个单环的杂芳香族环稠合到一个或多个其他碳环的芳香族的或杂芳香族的环上。在此使用的术语“5-14 元的杂芳基”是指一个单环的、二环的、或三环体系，该体系包含一个或两个芳族环以及从 5 到 14 个原子，除非另外说明，这些原子的一个、两个、三个、四个、或五个是杂原子，这些杂原子独立地选自 N 、 NH 、 $N(C_{1-6}$ 烷基)、 O 、以及 S ，并且包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、咪唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、及其类似物。

[0230] 单环的 5-6 元的杂芳基基团的例子包括：呋喃基（例如 2-呋喃基、3-呋喃基）、咪唑基（例如 N -咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基）、异噁唑基（例如 3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基）、噁二唑基（例如 2-噁二唑基、5-噁二唑基）、噁唑基（例如 2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基）、吡唑基（例如 3-吡唑基、4-吡唑基）、吡咯基（例如 1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基）、吡啶基（例如 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基）、嘧啶基（例如 2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基）、哒嗪基（例如 3-哒嗪基）、噻唑基（例如 2-噻唑基、

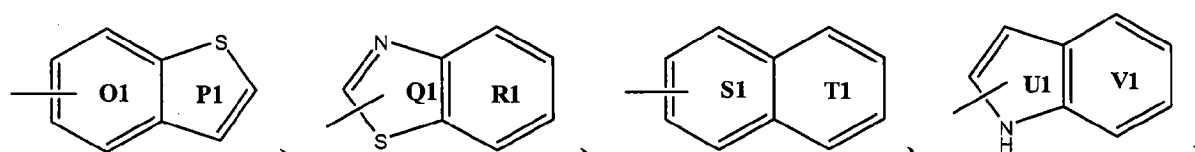
4-噻唑基、5-噻唑基)、三唑基(例如2-三唑基、5-三唑基)、四唑基(例如四唑基)、噻吩基(例如2-噻吩基、3-噻吩基)、嘧啶基、吡啶基、以及哒嗪基。多环的芳香族杂芳基基团的例子包括:呋唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、吡啶基、或苯并异噁唑基。

[0231] 对于芳基和杂芳基基团的其他例子包括:

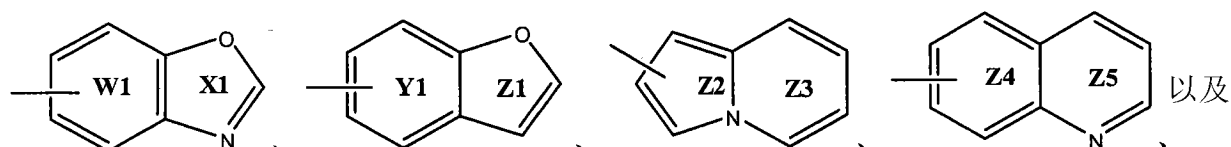
[0232]



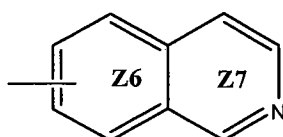
[0233]



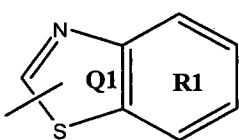
[0234]



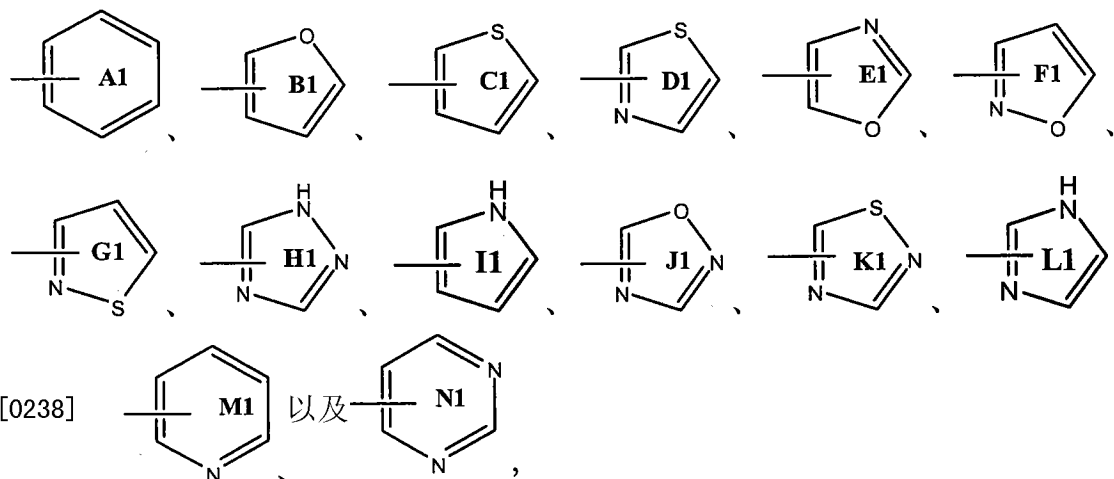
[0235]



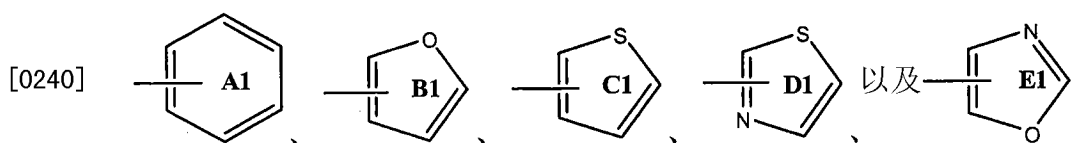
[0236] 其中环 A1-Z7 是各自可任选地取代的。注意到,如以上所示,环 O1-Z7 可以通过这些环的任何不处于将两个芳基基团桥接的一个位置的环碳被附连到它们的指定的原子上。

例如,  是指该基团通过环 Q1 或环 R1 被附连到它的指定的原子上。对于芳基和杂芳基基团的仍然其他的例子包括:

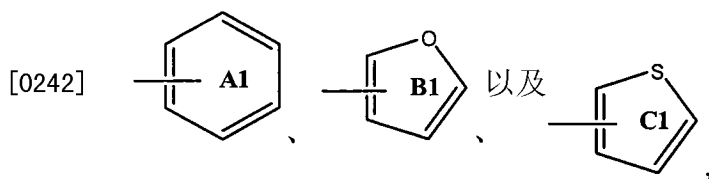
[0237]



[0239] 其中环 A1-N1 是各自可任选地取代的。对于芳基和杂芳基基团的更具体的值包括：



[0241] 其中环 A1-E1 是各自可任选地取代的。对于芳基和杂芳基基团的甚至更具体的值包括：



[0243] 其中环 A1-C1 是各自可任选地取代的。一个可任选取代的环 A1 是对于各个芳基基团（包括 C₆₋₁₄ 芳基基团）的最常见的具体值。

[0244] 如在此所使用的，术语“非芳香族的杂环基团”是指一个单环的（典型地具有 3 到 10 元）或一个多环的（典型地具有 7 到 20 元）杂环体系，该体系是一个不饱和的非芳香环。一个 3 到 10 元的杂环可以包含达 5 个杂原子，并且一个 7 到 20 元的杂环可以包含达 7 个杂原子。典型地，一个杂环具有至少一个碳原子环成员。各个杂原子是独立地选自氮（可以是氧化（例如 N(O)）或季铵化的）；氧；以及硫（包括亚砷以及砷）。杂环可以通过任何的杂原子或碳原子来附连。代表性的杂环包括：吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、乙内酰脲基、戊内酯基、环氧乙烷基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢苯硫基、四氢噻喃基、及其类似物。

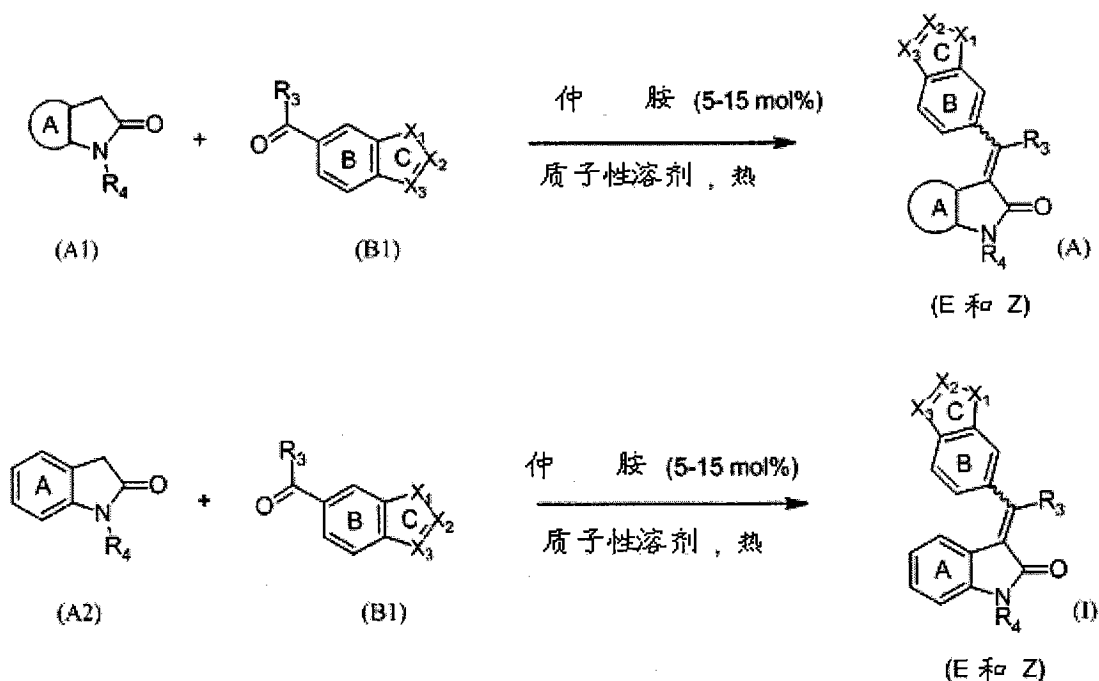
[0245] 芳基基团以及芳香族的和非芳香族的杂芳基基团（除非另外指明）可以是可任选地由选自下组的一个或多个取代基取代，该组的构成为：卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₂₀ 烷基、C₂₋₂₀ 链烯基、C₂₋₂₀ 炔基、氨基、C₁₋₂₀ 烷氨基、C₁₋₂₀ 二烷氨基、C₁₋₂₀ 烷氧基、(C₁₋₁₀ 烷氧基)C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₂₀ 卤代烷氧基、(C₁₋₁₀ 卤代烷氧基)C₁₋₂₀ 烷基、以及 C₁₋₂₀ 卤烷基。典型的取代基包括：卤素、硝基、氰基、羟基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₂₋₁₀ 炔基、氨基、C₁₋₁₀ 烷氨基、C₁₋₁₀ 二烷氨基、C₁₋₁₀ 烷氧基、(C₁₋₆ 烷氧基)C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 卤代烷氧基、(C₁₋₆ 卤代烷氧基)C₁₋₁₀ 烷基、以及 C₁₋₁₀ 卤烷基。更典型的取代基包括：C₁₋₁₀ 烷基、-OH、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 卤烷基、卤素、C₁₋₁₀ 卤代烷

氧基、氨基、硝基、以及氰基。

[0246] 根据本发明的另一个方面,本发明的化合物可以通过与本领域确立的那些类似的方法来制备。通过说明,具有结构式 (A) (其中 Z 是 $=CR^3-$) 或 (I) (其中环 A、B 和 C 如在此所定义) 的化合物可以通过方案 1 中概述的方法来制备。将一种适当地取代的 A1 或二氢吲哚-2-酮 A2 (其中环 A 如在此所定义) 的反应与一种合适的醛 ($R^3 = H$) 或一种酮 (R^3 不是 H) 在一种仲胺 (如哌啶) 的存在下在一种质子性溶剂 (如乙醇) 中在溶剂的回流温度 (总体上约 $60^\circ C$ 到 $120^\circ C$) 下反应。此外,此反应可以在多种可替代的条件下进行,这些条件包括:仲胺在疏质子的溶剂 (如 DMSO 或 DMF) 中;在 KF/Al_2O_3 下无溶剂;酸性条件 (p-TsOH) 在甲苯中或一种强碱 (例如 LDA) 在 THF 中。

[0247] 方案 1

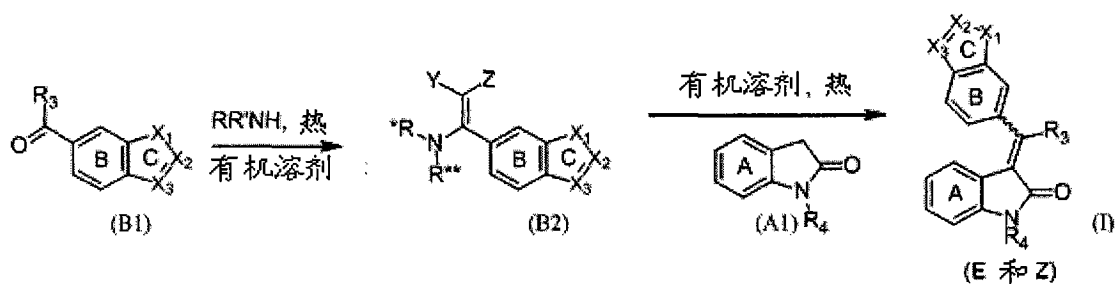
[0248]



[0249] 在本发明的另一个方面 (方案 2), 其中化合物 B1 的 R^3 不是 H, 首先通过与一种仲胺的反应将酮 B1 转化成一种烯胺 (B2) (其中 Y 和 Z 是质子或小的烷基) (其中 R^* 和 R^{**} 是小的烷基或一起形成五或六元的环, 如吡咯烷或哌啶)。烯胺 B2 与二氢吲哚-2-酮 A2 在一种回流的有机溶剂 (如甲苯) 中的随后的反应产生了具有结构式 (I) (其中 Z 是 $=CR^3-$) 的化合物。

[0250] 方案 2.

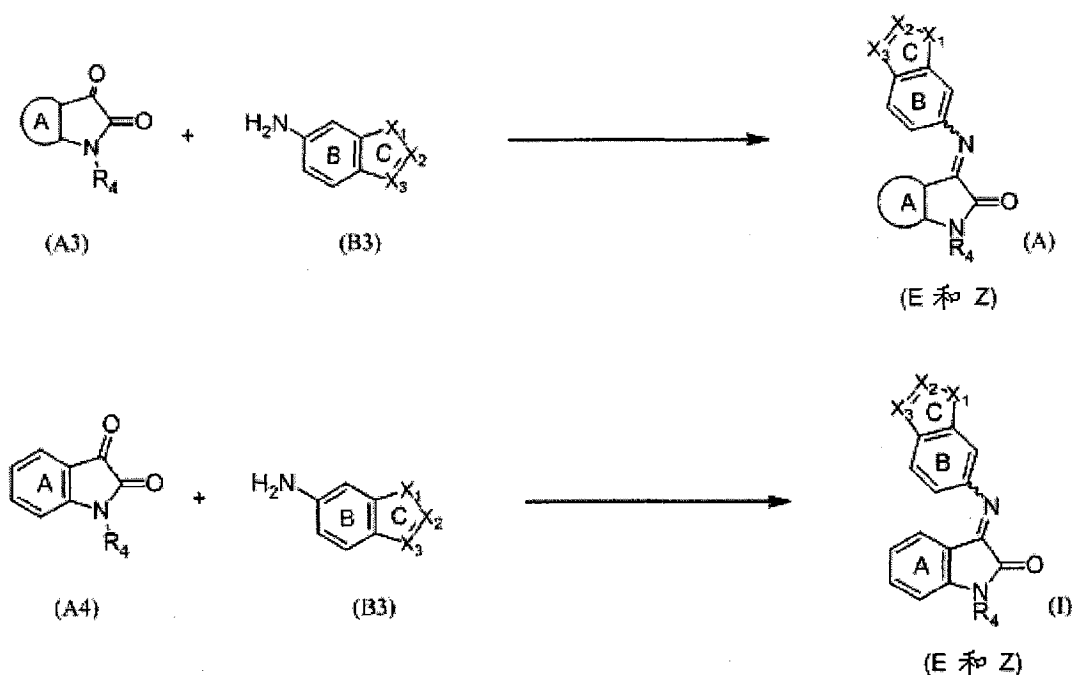
[0251]



[0252] 具有结构式 (A) (其中 Z 是 =N-) 的化合物或具有结构式 (C) (其中 Z 是 =N-) 的化合物 (其中环 A、B 和 C 如在此所定义) 可以通过方案 3 中概述的方法来制备。

[0253] 方案 3

[0254]



[0255] 本发明包括本发明化合物的放射性标记形式,例如通过在结构之中结合进 ^3H 、 ^{11}C 或 ^{14}C 或一种放射性卤素如 ^{125}I 和 ^{18}F 而被标记的本发明的化合物。本发明的一种放射性标记的化合物可以使用本领域中已知的标准方法来制备。例如,可以使用标准方法将氟结合进到本发明的一种化合物之中,例如通过使用氟气和一种催化剂将一种适当的前体氢化成本发明的一种化合物。可替代地,一种包含放射性碘的本发明的化合物可以从相应的三烷基锡 (适当地三甲基锡) 衍生物使用标准的碘化反应条件 (如 ^{125}I 碘化钠在氯胺 T 的存在下在一种合适的溶剂 (如二甲基甲酰胺) 中) 来制备。三烷基锡化合物可以从相应的非放射性的卤代 (适当地碘代) 化合物使用标准的钯催化的甲锡烷基化反应条件 (例如六甲基二锡在四 (三苯膦) 钯 (0) 的存在下在一种惰性溶剂 (如二噁烷) 中,并且在升高的温度下,适当地在 50–100°C 下) 来制备。此外,一种包含放射性氟的本发明的化合物 (例如) 可以通过 $\text{K}[^{18}\text{F}]/\text{K}222$ 与一种合适的前体化合物 (如包括一个合适的离去基团 (例如可以用 ^{18}F 阴离子替换的甲苯磺酰基基团) 的具有式 I 的一种化合物) 的反应来制备。

[0256] 在一些情况下,以上概述的化学作用可能不得不进行更改 (例如通过使用保护基团) 以避免由于反应基团 (如作为取代基附连的反应基团) 的副反应。这可以借助于常规保护基团来实现,例如描述于 “Protective Groups in Organic Chemistry” McOmie, J. F. W. Ed., Plenum Press, 1973 以及 Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999。

[0257] 本发明的二氢吡啶酮化合物可以抑制不同的激酶,包括: PLK4、PLK1、PLK2、Aurora A、Aurora B、以及 FLT-3 (参见实例 B、C、D、E、F、以及 H)。因此,总体上,本发明的二氢吡啶酮化合物在治疗与此类激酶相关的疾病或病症上是有用的。例如,人们相信 PLK4、PLK1、Aurora A 以及 Aurora B 涉及细胞的有丝分裂进程。因此,这些酶的小分子抑制剂可以是有

潜力的抗肿瘤剂。

[0258] 在一个具体的实施方案中,本发明的化合物是 PLK、Aurora A、Aurora B 和 / 或 FLT-3 抑制剂,并且对于治疗与这样一种或多种激酶相关的疾病(如癌症)是有用的。在另一个具体的实施方案中,本发明的化合物是 PLK 抑制剂并且对于治疗与 PLK 相关的疾病(如癌症)是有用的。典型地,该 PLK 是 PLK4、PLK2、以及 PLK1。在一个实例中,该 PLK 是 PLK1 和 PLK4。在另一个实施方案中,该 PLK 是 PLK4。在另一个具体的实施方案中,本发明的化合物是 Aurora A 和 / 或 B 抑制剂并且对于治疗不同的病症(如癌症)在抑制 Aurora A 和 / 或 B 的活性上是有用的。在又一个具体的实施方案中,本发明的化合物是 FLT-3 抑制剂并且对于治疗不同的病症(如癌症)在抑制 FLT-3 活性上是有用的。

[0259] 本发明的另一个方面涉及治疗癌症的一种方法,包括给予一个有效量的在此披露的一种本发明的化合物。在一个实施方案中,本发明的化合物抑制肿瘤的生长。确切地,本发明的化合物抑制过量表达 PLK、Aurora A、Aurora B、以及 FLT-3 中至少一种的肿瘤的生长。更确切地说,本发明的化合物抑制过量表达 PLK(例如 PLK1、PLK2 和 / 或 PLK4)的肿瘤的生长。甚至更确切地,本发明的化合物抑制过量表达 PLK4 的肿瘤的生长。在另一个实施方案中,本发明的化合物通过诱导肿瘤细胞的凋亡或通过抑制肿瘤细胞的增殖来抑制肿瘤的生长。

[0260] 可以通过本发明的方法治疗或预防的癌症包括:肺癌、乳癌、结肠癌、脑癌、成神经细胞瘤、前列腺癌、黑色素瘤、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤、肉瘤、伴肿瘤效应、骨肉瘤、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、以及间皮瘤。在一个具体的实施方案中,该癌症是:肺癌、结肠癌、脑癌、成神经细胞瘤、前列腺癌、黑色素瘤、多形性成胶质细胞瘤、或卵巢癌。在另一个具体的实施方案中,该癌症是:肺癌、乳癌、结肠癌、脑癌、成神经细胞瘤、前列腺癌、黑色素瘤、多形性成胶质细胞瘤、或卵巢癌。在又一个具体的实施方案中,该癌症是一种乳癌。在又一个具体的实施方案中,该癌症是一种基底亚型乳癌或一种管腔 B 亚型乳癌。在又一个具体的实施方案中,该癌症是一种软组织癌。一种“软组织癌”是一个行内公认的术语,它包括源于身体的任何软组织的肿瘤。这些软组织连接、支持、或围绕身体的不同结构和器官,包括但不限于:平滑肌、骨骼肌、腱、纤维组织、脂肪组织、血管和淋巴管、血管周围组织、神经、间充质细胞、以及滑膜组织。因此,软组织癌可以是脂肪组织、肌肉组织、神经组织、关节组织、血管、淋巴管、以及纤维组织的癌。软组织癌可以是良性的或恶性的。总体上,恶性的软组织癌被称为肉瘤或软组织肉瘤。存在多种类型的软组织肿瘤,包括:脂肪瘤、成脂细胞瘤、冬眠瘤、脂肉瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、神经纤维瘤、神经鞘瘤(neurilemoma)、神经瘤、恶性神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、神经源性肉瘤、结节性腱鞘炎、滑膜肉瘤、血管瘤、血管球瘤、血管外皮细胞瘤、血管内皮瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、淋巴管瘤、纤维瘤、弹力纤维瘤、浅表性纤维瘤病、纤维组织细胞瘤、纤维肉瘤、纤维瘤病、隆凸性皮肤纤维肉瘤(DFSP)、恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、粘液瘤、颗粒细胞瘤、恶性间叶瘤、软组织腺泡状肉瘤、上皮样肉瘤、透明细胞肉瘤、以及促结缔组织增生性小细胞瘤。在一个具体的实施方案中,软组织癌是一种选自下组的肉瘤,该组的构成为:一种纤维肉瘤、一种胃肠肉瘤、一种平滑肌肉瘤、一种去分化脂肪肉瘤、一种多形脂肉瘤、一种恶性纤维组织细胞瘤、一种圆形细胞肉瘤、以及一种滑膜肉瘤。

[0261] 本发明进一步涉及一种治疗带有肿瘤细胞的受试者的方法,包括给予该受试者一

个量的在此披露的对于在该受试者内有效降低 PLK 活性（如 PLK2 或 PLK4 活性）有效的一种化合物。在一个具体的实施方案中，该 PLK 是 PLK4。

[0262] 本发明进一步涉及一种在需要抑制 Aurora B 和 / 或 PLK-4 的受试者中抑制 Aurora B 和 / 或 PLK-4 的方法。如在此所使用的，“需要抑制 Aurora B 和 / 或 PLK-4 的受试者”是指该患者患有与 Aurora B 和 / 或 PLK-4 的过量表达有关的一种或多种疾病或病症，或者患有抑制 Aurora B 和 / 或 PLK-4 对其有一种或多种有益作用的一种或多种疾病或病症。

[0263] 术语本发明的化合物的一个“治疗有效量”、“有效量”或一个“充足的量”是一个数量，该数量当给予受试者（包括哺乳动物，例如人）时足以产生有益的或所希望的效果（包括临床效果）。本发明的化合物的一个“治疗有效量”是在受试者（与一个对照相比）内预防、限制、抑制、或减小癌瘤的一个量（例如由临床症状或癌细胞的数量来确定）。确切地说，“治疗患有癌症的患者”包括部分地实现或基本上实现以下各项中的一或多项：阻止癌瘤的生长或扩散、减小癌瘤的程度（例如减小肿瘤的大小或减小受侵袭部位的数目）、抑制癌瘤的生长速度、以及改善或改进与癌症相关的临床症状或指标（例如组织或血清组分）。

[0264] 总体上，本发明的化合物的一个治疗有效量取决于不同因素而变化，这些因素如：所给的药物或化合物、药物配方、给药途径、疾病或紊乱的类型、受到治疗的受试者或宿主的个性特征、等等，但尽管如此，可以由本领域的普通技术人员常规地确定。如在此所定义的，本发明的化合物的一个治疗有效量可以由普通技术人员通过本领域中已知的常规方法而容易地确定。

[0265] 在一个实施方案中，本发明的一种化合物的一个治疗有效量的范围是从约 0.1mg/kg 到约 15mg/kg 体重，合适地是约 1mg/kg 到约 5mg/kg 体重，并且更合适地是从约 2mg/kg 到约 3mg/kg 体重。有技术的技工将理解的是，某些因素可以影响所要求的有效治疗一位罹患癌症的受试者的剂量，并且这些因素包括但不限于：疾病或紊乱的严重性、先前的治疗、受试者的整体健康状态和 / 或年龄、以及存在的其他疾病。

[0266] 此外，用一个治疗有效量的本发明的化合物对受试者进行的一个“治疗”方案可以包括一种单独的给药或可替代地包括一系列的施用。例如，可以将本发明的化合物一周给予至少一次。然而，在另一个实施方案中，对于一个给定的治疗，可以向受试者从约一周一次到每天一次给予该化合物。治疗周期的长度取决于多种因素，如：疾病的严重性、患者的年龄、本发明的化合物的浓度和活性、或它们的组合。还将理解的是，经过一个具体的治疗或预防方案的过程，可以增加或降低用于治疗或预防的化合物的有效剂量。通过本领域中已知的标准的诊断测定，剂量的改变可以产生并且变得清楚。在一些情况下，可以要求慢性的给药。

[0267] 如在此所使用的，“治疗”是用于获得有益的或所希望的效果（包括临床效果）的一种方法。有益的或所希望的临床效果可以包括但不限于：一种或多种症状或病症的减轻或改善、疾病程度的减小、疾病的稳定（即没有恶化）的状态、疾病扩散的避免、疾病发展的延迟或放慢、疾病状态的改善或缓和、以及缓解（不论部分的或完全的），不论可检出的或不可检出的。“治疗”还可以指，与不接受治疗的预期的存活相比，延长存活。

[0268] 如在此所使用的，术语“受试者”或“患者”或它们的同义词包括所有的动物界成员，特别是哺乳动物，包括人类。该受试者或患者适当地是人。

[0269] 在一个实施方案中，本发明的方法是一种单一疗法，其中本发明的药物组合是

单独给予的。因此,在此实施方案中,本发明的化合物是药物组合物中的唯一的药物活性成分或是给予受试者的唯一的药物活性成分。

[0270] 在另一个实施方案中,本发明的方法是与本领域中已知的用于治疗所要求的疾病或适应症的一种或多种其他治疗上活性的药物或疗法的一种共同疗法。在一个实例中,将一种或多种其他抗增殖的或抗癌的疗法与本发明的化合物进行组合。在另一个实施方案中,将在此披露的化合物与本领域中已知的一种或多种其他抗癌药物共同给予。可以与本发明的化合物组合使用的抗癌疗法包括:外科手术、放射疗法(包括但不限于: γ 辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法、以及全身放射性同位素)、以及内分泌疗法。可以与本发明的化合物组合使用的抗癌剂包括:生物反应调节剂(包括但不限于:干扰素、白细胞介素、以及肿瘤坏死因子(TNF))、体温过高和冷冻疗法、使任何的不良反应减弱的药剂(例如止吐剂)、以及其他认可的化学治疗药(例如紫杉酚及其类似物)。

[0271] 当本发明的化合物与其他抗癌药物组合时,它们可以同时期给药。如在此所使用的,“同时期给药”是指同时给予一位受试者两种物质,这两种物质在受试者内都是生物学上有活性的。给药的精确细节将取决于两种物质在彼此存在下的药物代谢动力学,并且可以包括在给予一种物质的一段时间内给予另一种物质,例如 24 小时内给予另一种物质(如果药物代谢动力学是合适的)。合适的剂量方案的设计对于本领域的普通技术人员是常规的。在具体的实施方案中,两种物质基本上将是实质上同时给予的,即彼此的几分钟内,或在包括这两种物质的一种单个的组合物中。可替代地,这两种药剂可以是分别给予的,这样使得在受试者中同时只有一种物质是有生物活性的。

[0272] 本领域的普通技术人员应理解的是,本发明的化合物可以根据所选择的给药途径以多种形式给予一位患者。本发明的化合物可以是例如通过以下方式进行给药:口服的、肠胃外的、口腔的、舌下的、鼻的、直肠的、贴剂、泵送、或经皮的给药,并且由此配制了药物组合物。肠胃外的给药包括:静脉内的、腹膜内的、皮下的、肌内的、经上皮的、鼻的、肺内的、鞘内的、直肠的、以及局部的方式的给药。肠胃外的给药可以通过连续输注一段选定的时间来进行。

[0273] 本发明的化合物可以合适地被配制用于给予一位受试者的药物组合物。本发明的药物组合物可任选地包括一种或多种药学上可接受的载体和/或其对应的稀释剂,如乳糖、淀粉、纤维素、以及葡萄糖。还可以包括其他的赋形剂,如调味剂、增甜剂、以及防腐剂,如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、以及对羟基苯甲酸丁酯。可以在 Handbook of Pharmaceutical Excipients(5th Ed., Pharmaceutical Press (2005)) 中找到合适的赋形剂的更完整的列表。本领域的普通技术人员将知道如何制备适合用于不同类型的给药途径的配制品。例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences(2003-20th 版) 和美国药典:国家处方集(USP24NF19)(1999 年出版) 中描述了用于选择和制备合适的配制品的常规程序和成分。在与药物组合物的其他成分相容并且不对其接受者有害的意义下,载体、稀释剂和/或赋形剂是“可接受的”。

[0274] 典型地,对于口服治疗的给药,本发明的一种化合物可以掺有赋形剂并且按以下形式使用:可吸收的片剂、口腔片剂、含片、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆、薄片,及其类似物。

[0275] 典型地,对于肠胃外的给药,本发明的一种化合物的溶液总体上可以在与一种表

面活性剂（如羟丙基纤维素）适当混合的水中制备。还可以在甘油、液体聚乙二醇、DMSO 及其混合物（有或没有醇）中并且在油中制备分散体。在普通的保存和使用条件下，这些制剂包含一种防腐剂以避免微生物的生长。

[0276] 典型地，对于可注射的用途，对于临时制备无菌的可注射的溶液或分散体，本发明的一种化合物的无菌的水溶液或分散体、以及无菌的粉末。

[0277] 对于鼻的给药，本发明的化合物可以作为气溶胶、滴剂、凝胶以及粉未来配制。气溶胶配制品典型地包括活性物质在一种生理学上可接受的水的或非水的溶剂中的一个溶液或细悬浮液，并且通常是以单或多剂量数、以无菌形式在一个密封的容器中存在的，该容器可以采用一个筒或换装件的形式用于与一台雾化装置一起使用。可替代地，密封的容器可以是一台整体的分配装置，如一台单剂量鼻吸入器或安装有一个计量阀门（旨在用于使用后的处理）的一台气溶胶分配器。在剂型包括一个气溶胶分配器时，它将包含一种可以是一种压缩气体（如压缩空气）的推进剂或一种有机推进剂（如氟氯烃）。气溶胶剂型还可以采用一种泵送喷雾器的形式。

[0278] 对于口腔或舌下给药，本发明的化合物可以与一种载体（如糖、阿拉伯胶、黄耆胶、或明胶以及甘油）作为片剂、锭剂或软锭剂来配制。

[0279] 对于直肠给药，本发明的化合物可以是以包含一种常规的栓剂基质（如可可豆油）的栓剂形式来配制。

[0280] 本发明的化合物可以单独配制或与配置为与其他治疗癌症的药剂同时给药。因此，在另一个方面，本发明的一种药物组合物包括一种药学上可接受的载体或稀释剂、在此披露的一种化合物或它的一种药学上可接受的盐、以及另一种抗癌剂（例如但不限于一种葡萄糖代谢抑制剂或紫杉酚）。

[0281] 以下提供了在此使用的缩写的含义：

[0282] 化学品：

[0283]	THF	四氢呋喃
[0284]	EtOAc	乙酸乙酯
[0285]	Et ₂ O	二乙醚
[0286]	PDC	重铬酸吡啶鎓
[0287]	MeOH	甲醇
[0288]	DMSO	二甲亚砜
[0289]	DMF	N, N- 二甲基甲酰胺
[0290]	H ₂ NMe	甲基胺
[0291]	AcOH、HOAc	乙酸
[0292]	DMAP	二甲基氨基吡啶
[0293]	dba	二苯亚甲基丙酮
[0294]	n-BuOH	正丁醇
[0295]	DCM	二氯甲烷
[0296]	DI-H ₂ O	蒸馏水或去离子水
[0297]	^t BuOK	叔丁醇钾
[0298]	Et ₃ N	三乙胺

[0299]	EtOH	乙醇
[0300]	TBTU	... 铀 **
[0301]	HOBT	1- 羟基 - 苯并三唑
[0302]	DIPEA	二异丙基乙胺 (Hunig' s base)
[0303]	TFA	三氟乙酸
[0304]	MeCN	乙腈
[0305]	OAc	乙酸盐 (例如 Pd(OAc) ₂)
[0306]	o-Tol	邻亚苄基 **
[0307]	o-tolyl	邻亚苄基 **
[0308]	o-MeC ₆ H ₄	邻亚苄基 **
[0309]	EDC	**
[0310]	Hex	己烷
[0311]	TBAB	四丁基溴化铵
[0312]	SEMC1	(2-(氯甲氧基) 乙基) 三甲基硅烷
[0313]	mCPBA	间氯过氧苯甲酸
[0314]	DME	二甲氧基乙烷
[0315]	TBAF	氟化四丁基铵
[0316]	PPh ₃	三苯膦
[0317]	PhMe	甲苯
[0318]	n-BuLi	正丁基锂
[0319]	其他 :	
[0320]	NMR	核磁共振
[0321]	s、d、t、q、br、s、m	单峰、双峰、三重峰、四重峰、宽的单峰、多重峰
[0322]	MS ESI	质谱、电喷射离子化
[0323]	LC-MS	液相色谱与质谱相偶联
[0324]	HPLC	高压液相色谱法
[0325]	prep-HPLC	制备级高压液相色谱法
[0326]	prepTLC	制备级薄层色谱法
[0327]	calcd	计算为
[0328]	mL、L、uL	毫升、升、微升
[0329]	mmol、mol	毫摩尔、摩尔
[0330]	mg、g	毫克、克
[0331]	MHz	兆赫
[0332]	M	摩尔的
[0333]	N	当量浓度的
[0334]	rt	室温
[0335]	°C	摄氏度
[0336]	min	分钟
[0337]	hrs、h	小时

[0338]	d	天
[0339]	sep.	分离性的
[0340]	wt. %	重量百分数
[0341]	atm	大气压力
[0342]	temp.	温度
[0343]	sat.、sat	饱和的
[0344]	O/N	过夜
[0345]	quant	定量的
[0346]	xs.	过量
[0347]	anh、anh.	无水的
[0348]	aq	水的
[0349]	SPE	固相萃取

[0350] 通过以下实例对本发明进行阐述,这些实例不旨在以任何方式进行限制。

[0351] 举例

[0352] A. 本发明化合物的合成

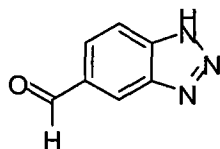
[0353] 一般性实验方法

[0354] 所有的起始材料、试剂、以及溶剂是从商业来源得到按原样使用。总体上,无水的反应是在一种惰性气氛(如氮气或氩气)下进行的。微波反应是用一台 Biotage Initiator 微波反应器来进行的。反应进度总体上是通过 TLC 使用 Merck 硅胶板用 UV 在 254nm 处显像、通过分析型 HPLC 或 LCMS (Bruker Exquire 4000) 来进行监测的。工作进程是指经硫酸钠或硫酸镁干燥、进行过滤、并且在真空中浓缩。中间产物或终产物的快速柱色谱纯化是使用来自 EMD 化学品的 230-400 筛目硅胶 60 来进行的。终产物有时是通过制备型反相 HPLC 来纯化的。纯化是在一个 Varian PrepStar model SD-1HPLC 系统上使用 Varian Monochrom 10u C-18 反相柱(使用约 5-30% 的乙腈 / 0.05% TFA 的水到 70-100% 乙腈 / 0.05% TFA 的水的梯度,经 20-40 分钟的时间,流速为 30-50mL/min) 来进行的。将包含所希望的材料的部分进行浓缩并且冻干以获得终产物。在一台 Bruker Avance III 400MHz 光谱仪上记录了质子 NMR,并且使用一台 Bruker Esquire 4000 光谱仪得到了质谱。

[0355] 起始材料的制备

[0356] 1H- 苯并 [d] [1,2,3] 三唑 -5- 甲醛的合成

[0357]



[0358] A. (1H- 苯并 [d] [1,2,3] 三唑 -5- 基) 甲醇的合成

[0359] 在氮气气氛下,向一个干燥的圆底烧瓶中加入 LiAlH_4 (0.316g, 7.90mmol) 和 THF (15mL)。然后在室温下经 10 分钟分部分地加入甲基 1H- 苯并 [d] [1,2,3] 三唑 -5- 羧酸盐 (1.0g, 5.64mmol), 并且允许反应搅拌 4 小时,此时将反应用 EtOAc (5mL) 猝灭,并且将混合物倒入冰水中。将混合物用 10% 的 H_2SO_4 酸化到 $\text{pH} = 3$, 并且用 EtOAc 萃取 4X。将合并的有机层用盐水洗涤、进行干燥 (MgSO_4)、并且将溶剂去除。将生成的棕色固体在

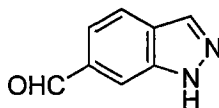
Et₂O 中煮沸, 并且将固体过滤并进行干燥以给出标题化合物, 为一种浅棕色固体 (678mg, 81%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.85 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.79 (s, 2H); MS ESI 150.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₇H₇N₃O+H]⁺150.16。

[0360] B. 1H- 苯并 [d] [1,2,3] 三唑 -5- 甲醛

[0361] 将 (1H- 苯并 [d] [1,2,3] 三唑 -5- 基) 甲醇 (0.860g, 5.77mmol) 在丙酮 (25mL) 中的一个悬浮液用 Ar 通过鼓泡经过溶液来进行吹扫, 然后经 20 分钟分部分地加入 PDC (2.60g, 6.92mmol)。将反应搅拌过夜 (18 小时)。将丙酮在真空中去除, 将固体溶解在 MeOH 中并且加入硅胶。然后将 MeOH 去除并且将硅石干法上载到一个硅胶柱上, 并且将产物用 1 : 1 的己烷 /EtOAc 进行洗脱以给出 444mg、52% 的一种白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 10.14 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4Hz, 1H); MS ESI 148.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₇H₅N₃O+H]⁺148.14。

[0362] 1H- 吡唑 -6- 甲醛的合成

[0363]



[0364] A. 6- 溴 -1H- 吡唑

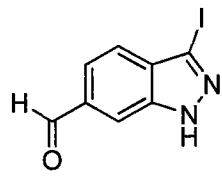
[0365] 向 5- 溴 -2- 氟苯甲醛 (40.6g, 0.2mol) 在 DMSO (80mL) 中的一个剧烈搅拌的溶液中经 15 分钟逐滴 (缓慢加入以保持反应不过热) 加入 N₂H₄ · xH₂O (40mL, 0.8mol)。将生成的黄色浆料在 120℃ (油温) 下加热 21 小时。将整个混合物转移到一个 1L 的烧瓶中, 并且在用冰 (300mL) 和冰冷的 H₂O (100mL) 猝灭之前在空气中冷却 10 分钟。将生成的混合物在室温下搅拌 30 分钟。将形成的沉淀通过抽吸过滤进行收集、用 H₂O (100mL x 2)、2M HCl (100mL x 2)、H₂O (100mL x 2)、0.5M Na₂CO₃ (100mL x 2)、H₂O (100mL x 2) 彻底漂洗、在空气中干燥 1 小时并且在高真空下干燥 2 天以给出 6- 溴 -1H- 吡唑 (30.05g, 76%), 为一种浅黄色固体。MS ESI 196.9 [M+H]⁺, 计算为 [C₇H₅BrN₂+H]⁺197.0。

[0366] B. 1H- 吡唑 -6- 甲醛

[0367] 向 60% NaH (10.0g, 0.24mol) 在 THF (240mL) 中的一个悬浮液中经 45 分钟逐滴加入 6- 溴 -1H- 吡唑 (39.4g, 0.2mol) 在 THF (280mL) 中的一个悬浮液。在加入之后, 将生成的混合物在室温下搅拌 1 小时以给出一种深红色的澄清溶液, 然后将其冷却到 -78℃。经 1 小时逐滴加入 s-BuLi (在己烷中 1.4M, 300mL, 0.42mol)。在这个加入过程中, 加入另外的 THF (130mL) 以保持混合物搅拌。在加入之后, 将生成的混合物在 -78℃ 下搅拌 75 分钟; 逐滴加入 DMF (90mL) (注意: 在加入 DMF 时反应固化, 需要偶尔的加温以保持混合物搅拌)。将生成的混合物在室温下搅拌过夜并且冷却到 0℃。加入固体 NH₄Cl 以及饱和的 NH₄Cl 以使反应猝灭并且使 pH 到大约 7。将产物用 EtOAc (800mL+200mL+300mL, 总共 1.3L) 萃取, 并且将合并的萃取液用 H₂O (300mL x 3) 洗涤并且进行干燥 (Na₂SO₄)。溶剂的蒸发给出了一种深红色固体, 将该固体用 EtOAc 进行研磨 (4 次, 将最后的滤液通过快速色谱进行纯化) 以给出标题化合物 (总共 16.96g, 58%), 为黄棕色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.62 (s, 1H, NH), 10.12 (s, 1H, CHO), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4Hz, 1H); MS ESI 147.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₈H₆N₂O+H]⁺147.0。

[0368] 3- 碘 -1H- 吡唑 -6- 甲醛的合成

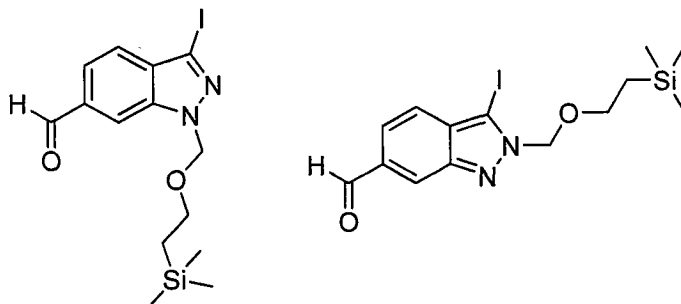
[0369]



[0370] 向 1H- 吡唑 -6- 甲醛 (2.00g, 13.7mmol)、 K_2CO_3 (3.79g, 27.4mmol) 在 DMF (15mL) 中的一个溶液中逐滴加入 I_2 (5.91g, 23.3mmol) 在 DMF (15mL) 中的一个溶液, 并且允许反应搅拌 2 小时。然后加入其构成为 $Na_2S_2O_4$ (3.30g) / K_2CO_3 (0.20g) / H_2O (30mL) 的一个水溶液, 并且将溶液搅拌 1 小时。然后通过将溶液倒在冰水 (300mL) 上使产物沉淀并且通过真空过滤进行收集, 在干燥后以给出 3.02g、81% 的一种米色粉末。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 10.11 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.34Hz$, 1H), 7.62 (d, $J = 8.34Hz$, 1H); MS ESI 272.9 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_8H_5IN_2O+H]^+ 272.95$ 。

[0371] 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛以及 3-碘-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-6-甲醛的合成

[0372]

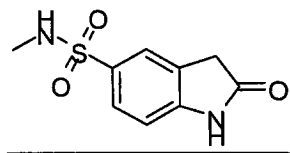


[0373] 向 3-碘-1H-吡唑-6-甲醛 (3.01g, 11.1mmol) 在 CH_2Cl_2 (70mL) 和 50% 的水性 KOH (20mL) 中的一个悬浮液中加入四丁基溴化铵 (36mg, 0.111mmol) 并且将溶液冷却到 0℃。然后逐滴加入 (2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (2.3mL, 13.3mmol), 并且将反应在 0℃ 下搅拌 3 小时。然后将溶液转移到包含 CH_2Cl_2 (200mL) 的一个分液漏斗中, 并且将有机层用盐水洗涤 (2X 100mL)、进行干燥 ($MgSO_4$)、并且将溶剂在真空中去除。将生成的残余物通过柱色谱 (100% CH_2Cl_2) 进行纯化以给出 2.88g、65% 的 N-1 异构体 (较高的洗脱斑点) 以及 757mg、17% 的 N-2 异构体 (较低的洗脱斑点)。N-1 异构体: ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4Hz$, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4Hz$, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), -0.042 (s, 9H); MS ESI 425.0 $[M+Na]^+$, 计算为 $[C_{14}H_{19}IN_2O_2Si+Na]^+ 425.02$ 。

[0374] N-2 异构体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 10.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.039 (s, 9H); MS ESI 425.0 $[M+Na]^+$, 计算为 $[C_{14}H_{19}IN_2O_2Si+Na]^+ 425.02$

[0375] N-甲基-2-氧代二氢吡唑-5-氨基磺胺的合成

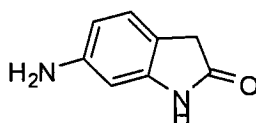
[0376]



[0377] 向一个圆底烧瓶中加入 H_2NMe 在 THF 中的一个 2.0M 的溶液 1mL。然后加入 2-氧代二氢吲哚-5-磺酰氯 (100mg, 0.432mmol) 并且将反应搅拌过夜。将溶剂去除并且将残余物通过柱色谱法 (硅胶柱, 93 : 7 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 进行纯化以给出 73mg、74% 的一种棕色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.52 (s, 3H); MS ESI 226.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+ 227.05$ 。

[0378] 6-氨基二氢吲哚-2-酮的合成

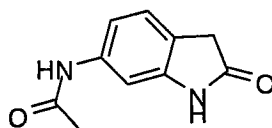
[0379]



[0380] 将 2-(2,4-二硝基苯基)乙酸 (1.0g, 4.42mmol)、AcOH (10mL)、以及 MeOH (5mL) 的一个溶液用 Ar 吹扫 15 分钟, 此时加入 10wt. % Pd/C (100mg)。然后将混合物用 H_2 简单地吹扫, 并且然后在 1atm 的 H_2 下搅拌过夜。将混合物过滤通过一个 c 盐垫层, 将溶剂在真空中去除, 并且将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 90 : 10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 进行纯化以给出 462mg、71% 的一种棕色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 6.95 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.38 (s, 2H); MS ESI 149.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+ 149.07$ 。

[0381] N-(2-氧代二氢吲哚-6-基)乙酰胺的合成

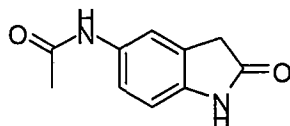
[0382]



[0383] 向 THF (1mL) 中的 6-氨基二氢吲哚-2-酮 (30mg, 0.202mmol) 中加入乙酸酐 (19 μL , 0.202mmol)。2 小时后, 将产物用醚进行沉淀、进行过滤、并且进行干燥以给出 25mg、66% 的一种白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.41 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.12 (s, 3H); MS ESI 191.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+ 191.08$ 。

[0384] N-(2-氧代二氢吲哚-5-基)乙酰胺的合成

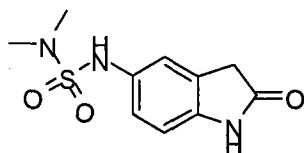
[0385]



[0386] 根据用于合成 N-(2-氧代二氢吲哚-6-基)乙酰胺的程序 (除了代入 5-氨基二氢吲哚-2-酮 (50mg, 0.34mmol) 外), 制备了标题化合物, 为一种米色固体 (46mg, 71%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。

[0387] N,N-二甲基-N'-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)磺酰胺的合成

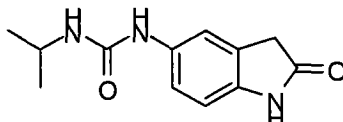
[0388]



[0389] 向乙酸乙酯/DMF 1 : 1 (2mL) 中的 5-氨基二氢吡咯-2-酮 (100mg, 0.68mmol) 中加入二甲基氨基磺酰基氯 (290mg, 2.04mmol) 以及 DMAP (1mg)。72 小时后, 将产物用醚进行沉淀、进行过滤、并且进行干燥以给出 56mg、32% 的一种白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.77 (s, 6H)。

[0390] 1-异丙基-3-(2-氧代二氢吡咯-5-基)脲的合成

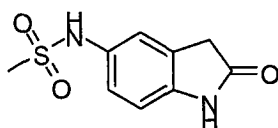
[0391]



[0392] 向乙酸乙酯 (1mL) 中的 5-氨基二氢吡咯-2-酮 (50mg, 0.34mmol) 中加入异丙基异氰酸酯 (0.04mL, 0.4mmol)。将溶液在室温下搅拌 16 小时, 并且将产物用醚进行沉淀、进行过滤、并且进行干燥以给出 46mg、58% 的一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.31 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.77 (d, J = 7.3Hz, 6H)。

[0393] N-(2-氧代二氢吡咯-5-基)甲磺酰胺的合成

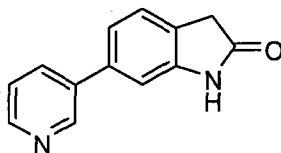
[0394]



[0395] 向 DMF (1mL) 中的 5-氨基二氢吡咯-2-酮 (50mg, 0.34mmol) 中加入甲磺酰氯 (51mg, 0.51mmol) 以及 DMAP (1mg)。将溶液在室温下搅拌 16 小时, 并且将产物用醚进行沉淀、进行过滤、并且进行干燥以给出 10mg、13% 的一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.22 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.91 (s, 3H)。

[0396] 6-(吡啶-3-基)二氢吡咯-2-酮的合成

[0397]

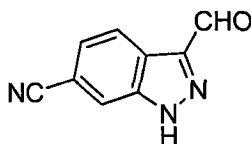


[0398] 将 6-氯二氢吡咯-2-酮 (100mg, 0.60mmol)、3-(3,3,4,4-四甲基环戊硼烷-1-基)吡啶 (184mg, 0.90mmol)、Pd₂dba₃ (5.4mg, 0.0060mmol) 以及粉末状的 K₃PO₄ (252mg, 1.2mmol) 在 n-BuOH (2mL) 中的一个混合物通过抽空进行脱气并且用 Ar 再填充。在 Ar 气氛下加入二环己基 (2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)膦 (11.4mg, 0.024mmol)。将反应混合物密封并且在搅拌下在 100℃微波辐射下加热 99 分钟。稍后, 将反应冷却到室温并且用脱气的 H₂O (0.25mL) 进行处理。将混合物在 110℃微波辐射下重新加热 1 小时。将粗的反应混合物在减压下浓缩并且通过硅胶上的快速色谱法 (使用 DCM 中的 MeOH (0 到 6%) 作为洗脱

液)进行纯化以提供标题化合物,为一种淡黄色固体(100mg,80%)。%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.77(d, J = 1.52Hz, 1H), 8.52(dd, J = 4.80, 1.52Hz, 1H), 8.05–8.10(m, 1H), 7.52(dd, J = 7.33, 4.80Hz, 1H), 7.39(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.30(dd, J = 7.71, 1.39Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 3.59(s, 2H); MS ESI 211.0(100) [M+H]⁺, 计算为 [C₁₃H₁₀N₂O+H]⁺211.2。

[0399] 3-甲酰基-1H-吲唑-6-腈的合成

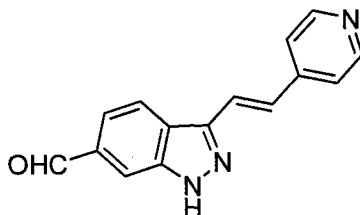
[0400]



[0401] 向 NaNO₂ (11.04g, 160mmol) 在 DI-H₂O (200mL) 中的一个溶液中缓慢地一次性加入 6-氰基吲唑 (5.68g, 40mmol)。将生成的悬浮液在室温下搅拌 5 分钟。通过一个滴液漏斗经 30 分钟逐滴加入 6N HCl (32mL, 192mmol), 并且 pH 为大约 1。在加入 400mL 的 EtOAc 之前, 将生成的悬浮液在室温下搅拌 4.5 小时。在搅拌另外的 10 分钟以溶解沉淀后, 将两层分离并且将水层用 EtOAc (150mL) 进行萃取。将合并的萃取液经 Na₂SO₄ 干燥。溶剂的去除提供了 6.864g (100%) 标题化合物, 为棕色 (咖啡色) 固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.70 (s, 1H, NH), 10.22 (s, 1H, CHO), 8.38 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4Hz, 1H)。MSESI 172.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₉H₅N₃O+H]⁺172.0。

[0402] (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-甲醛的合成

[0403]



[0404] a) (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-腈

[0405] 向 4-氯吡啶盐酸盐 (3.28g, 20mmol) 在苯 (50mL) 中的一个悬浮液中加入 40% NaOH (1.35mL)。将生成的混合物超声处理 10 分钟并且进行过滤。将残余物用另外的苯 (15mL) 处理、进行超声处理、并且进行过滤。将合并的苯层进行干燥 (Na₂SO₄) 以给出 4-氯吡啶的一个溶液, 将其使用而未经进一步表征 (参阅下文)。将磷酸二乙酯 (3.03g, 22mmol) 在苯 (35mL) 中的一个溶液用新切的 Na (510mg, 22mmol) 进行处理。将生成的混合物在室温下回流 30 分钟 (油温 90℃)、冷却到 0℃、然后用 4-氯吡啶在苯中的一个溶液 (如上所述而制备) 经 10 分钟逐滴加入进行处理。在加入后, 将生成的混合物在氩下回流 3 小时 (油温 100℃) 然后冷却到室温。将不溶解的白色沉淀通过过滤而去除并且用苯进行漂洗 (20mL)。将合并的滤液浓缩并且在高真空下干燥以给出 3.5g 二乙基吡啶-4-基甲基磷酸酯, 为一种无色液体。

[0406] 将二乙基吡啶-4-基甲基磷酸酯再溶解在 DMF (25mL) 中, 并且冷却到 0℃。经 2 分钟分部分地加入 ^tBuOK (3.36g, 30mmol) 并且将反应混合物变成深棕红。在 0℃ 下搅拌 2 分钟后, 通过移液管经 5 分钟逐滴加入 3-甲酰基-1H-吲唑-6-腈 (1.71g, 10mmol) 在 DMF (15mL) 中的一个溶液。在用冰、2N HCl (20mL) 以及 H₂O (20mL) 进行猝灭之前, 将生成的混合物在 0℃

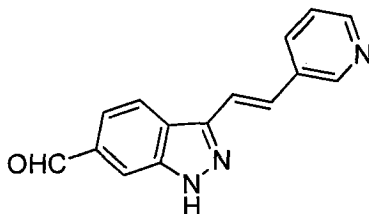
下搅拌 40 分钟。在室温下搅拌 10 分钟后,将反应混合物小心地用饱和的 NaHCO_3 碱化到 pH 大约 8,并且形成了大量的黄色沉淀。将固体通过抽吸过滤进行收集并且用 H_2O 进行漂洗。在高真空下干燥后,获得了 2.016g (82%) 标题化合物,为米色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.90 (s, 1H, NH), 8.60–8.54 (m, 2H), 8.43 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H, 与双峰在 7.55ppm 部分地重叠), 7.55 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H, 与双峰在 7.58ppm 部分地重叠); MS ESI 250.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}+\text{H}]^+ 250.1$ 。

[0407] b) (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-甲醛

[0408] 向 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-腈 (246mg, 1mmol) 在 HOAc /吡啶 (3mL/6mL) 中的一个溶液中加入次磷酸钠 (352mg, 4mmol) 在水 (3mL) 中的一个溶液,随后加入拉内镍 2400 (在 H_2O 中的浆料, 0.2mL)。将生成的混合物在 55°C (油温) 下加热 1 小时然后冷却到室温。加入水 (30mL), 并且将混合物用 EtOAc (30mL $\times$ 3) 进行萃取。将合并的萃取液用 H_2O (20mL $\times$ 3)、盐水 (10mL) 洗涤、并且进行干燥 (Na_2SO_4)。溶剂的去除给出了一种包含吡啶的黄色溶液。在涡旋下加入 H_2O (60mL), 并且形成了大量的黄色沉淀, 将沉淀通过抽吸过滤进行收集并且用 H_2O 进行漂洗。在高真空下干燥后, 获得了标题化合物 (75mg, 30%), 为一种米色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.90 (s, 1H, NH), 10.14 (s, 1H, CHO), 8.57 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 8.40 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.73–7.69 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H). MS ESI 247.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}+\text{H}]^+ 247.1$ 。

[0409] (E)-3-(2-(吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-甲醛的合成

[0410]



[0411] a) (E)-3-(2-(吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-腈

[0412] 向 3-氯吡啶盐酸盐 (6.54g, 40mmol) 在苯 (75mL) 中的一个悬浮液中加入 40% NaOH (2.7mL)。将生成的混合物超声处理 10 分钟并且进行过滤。将残余物用另外的苯 (25mL) 处理、进行超声处理、并且进行过滤。将合并的苯层进行干燥 (Na_2SO_4) 以给出 4-氯吡啶在苯中的一个溶液。

[0413] 向磷酸二乙酯 (6.06g, 44mmol) 在苯 (50mL) 中的一个溶液中加入新切的 Na (1.02g, 44mmol)。将生成的混合物回流 (油温 95°C) 30 分钟然后冷却到 0°C 。将以上得到的 4-氯吡啶在苯中的溶液通过滴液漏斗经 15 分钟逐滴加入到此溶液中。在加入后, 将生成的混合物回流 2 小时 (油温 100°C), 并且 LC-MS 指示出反应的完成。在冷却到室温后, 将不溶解的白色沉淀 (NaCl) 过滤出并且用苯 (50mL) 进行漂洗。将滤液浓缩并且在高真空下干燥以给出 6.30g 二乙基吡啶-3-基甲基膦酸酯, 为一种浅黄色液体。

[0414] 将二乙基吡啶-3-基甲基膦酸酯再溶解在 DMF (50mL) 中、冷却到 0°C 、并且用 $^t\text{BuOK}$ (6.72g, 60mmol) 经 3 分钟分部分地处理; 反应变成一种深红棕色。在 0°C 下搅拌 3

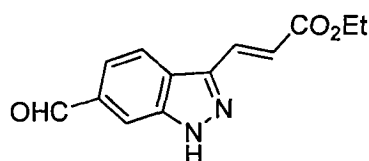
分钟后,通过移液管经 5 分钟逐滴加入 3-甲酰基-1H-吲唑-6-腈 (3.42g, 20mmol) 在 DMF (25mL) 中的一个溶液。在加入后,在用冰 (100mL) 猝灭之前,将生成的混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却到 0℃ 并且缓慢地用 2M HCl 进行酸化直到 pH 5 为止。在这个加入过程中,形成了大量的沉淀。在此温度下搅拌 2 分钟后,缓慢地加入饱和的 NaHCO₃ 直到 pH 8 并且将混合物搅拌另外的 2 分钟。加入水直到总体积达到 600mL。在搅拌 10 分钟后,将生成的沉淀通过抽吸过滤进行收集并且用水彻底漂洗、然后在高真空下干燥以给出标题化合物 (3.30g, 67%), 为一种米色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.4Hz, 1H), 4.42 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.22-8.17 (m, 2H), 7.74 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.59 (d, J = 18.0Hz, 1H, 与双峰在 7.55ppm 部分地重叠), 7.55 (d, J = 10.0Hz, 1H, 与双峰在 7.59ppm 部分地重叠), 7.43 (dd, J = 8.0Hz, 5.6Hz, 1H); MS ESI 247.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₁₀N₄+H]⁺ 247.1。

[0415] b) (E)-3-(2-(吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-甲醛

[0416] 向 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-腈 (984mg, 3mmol) 在吡啶 (30mL) 中的一个悬浮液中加入 HOAc (8mL), 随后加入 DMF (30mL)。将生成的混合物加热并且进行超声处理以制作一种澄清溶液。在冷却到 0℃ 后, 加入次磷酸钠 (1.408g, 16mmol) 在 H₂O (8mL) 中的一个溶液, 随后加入拉内镍 2400 (在水中的浆料, 0.8mL)。在冷却到室温之前, 将生成的混合物在 60℃ (油温) 下加热 1 小时。加入 H₂O (50mL), 并且将混合物用 EtOAc (100mL+50mL x 2) 进行萃取。将合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄)。低沸点溶剂的去除给出了在 DMF (大约 30mL) 中的一个黄色溶液; 在涡旋下加入 H₂O (500mL), 并且形成了一种黄色沉淀。静置 10 分钟后, 将生成的沉淀通过抽吸过滤进行收集、用 H₂O 进行漂洗、并且在高真空下干燥以给出标题化合物 (500mg, 50%), 为一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.79 (s, 1H, NH), 10.14 (s, 1H, CHO), 8.90 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.2Hz, 1H, 与单线在 8.18ppm 部分地重叠), 8.18 (s, 1H, 与双峰在 8.19ppm 部分地重叠), 7.75 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.59 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0Hz, 5.2Hz, 1H); MS ESI 250.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₁₁N₃O+H]⁺ 250.1。

[0417] (E)-乙基 3-(6-甲酰基-1H-吲唑-3-基) 丙烯酸酯的合成

[0418]



[0419] A) (E)-乙基 3-(6-氰基-1H-吲唑-3-基) 丙烯酸酯

[0420] 向三乙基磷酰基乙酸酯 (125mg, 0.55mmol) 以及 LiOH (26.4mg, 1.1mmol) 在 DMF (3mL) 中的一个处于室温的混合物中一次性地加入 3-甲酰基-1H-吲唑-6-腈 (85.5mg, 0.5mmol)。将生成的混合物在室温下搅拌过夜。将其用冰猝灭, 随后加入 2M HCl (6mL)。搅拌 5 分钟后, 将生成的沉淀通过抽吸过滤进行收集、用 H₂O、己烷进行洗涤、进行干燥以给出标题化合物 (75mg, 62%), 为一种米色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.18 (s, 1H, NH), 8.35 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.82 (d, J = 16.4Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS ESI

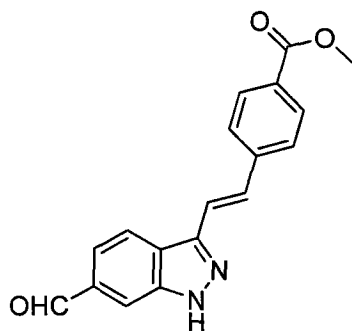
242.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₃H₁₁N₂O₃+H]⁺242.1。

[0421] B) (E)-乙基 3-(6-甲酰基-1H-吲唑-3-基)丙烯酸酯

[0422] 向 (E)-乙基 3-(6-氰基-1H-吲唑-3-基)丙烯酸酯 (723mg, 3mmol) 在吡啶 (10mL) 中的一个溶液中加入乙酸 (3mL), 随后加入 NaH₂PO₂ (1.056g, 12mmol) 在 H₂O (3mL) 中的一个溶液。在一次性加入拉内镍 2400 (在 H₂O 中的浆料, 0.6mL) 之前, 将生成的混合物在室温下搅拌 0.5 分钟。在冷却到室温之前, 将生成的混合物在 55℃ (油温) 下加热 1 小时。加入 H₂O (30mL), 并且将混合物用 EtOAc (50mL x 2) 进行萃取。将合并的萃取液用 H₂O (20mL)、2M HCl (20mL)、H₂O (20mL x 2)、盐水 (15mL) 洗涤、并且进行干燥 (Na₂SO₄)。溶剂的去除给出了一种橙红色的油, 该油在高真空中静止过夜时固化。然后将其用 H₂O (30mL) 研磨并且进行抽吸过滤、用 H₂O 漂洗、进行干燥以给出标题化合物 (476mg, 65%), 为一种橙红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.16 (s, 1H, NH), 10.14 (s, 1H, CHO), 8.30 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.22 (q, J = 6.8Hz, 2H), 1.28 (t, J = 6.8Hz, 3H); MSES 245.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₃H₁₂N₂O₃+H]⁺245.1。

[0423] (E)-甲基 4-(2-(6-甲酰基-1H-吲唑-3-基)乙烯基)苯甲酸酯的合成

[0424]



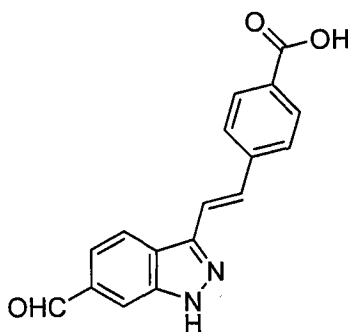
[0425] 将甲基 4-(溴甲基)苯甲酸酯 (4.58g, 20mmol) 以及三甲基亚磷酸酯 (3.54mL, 30mmol) 的一个混合物在氩下回流 (油温 125℃) 1 小时。冷却到室温后, 将反应混合物用 DMF (50mL) 进行稀释并且使用冰浴冷却到 0℃。缓慢加入 ^tBuOK (3.92g, 35mmol)。在加入后, 在通过一个巴氏移液管经 5 分钟逐滴加入 3-甲酰基-1H-吲唑-6-腈 (2.0g, 11.7mmol) 在 DMF (15mL) 中的一个溶液之前, 将生成的深棕色溶液在 0℃下搅拌 5 分钟。然后将反应混合物在 0℃下搅拌 90 分钟; 经 2 分钟缓慢地加入 2N HCl (25mL), 随后加入 H₂O (100mL)。将生成的悬浮液在 0℃下搅拌 5 分钟。将通过抽吸过滤而收集的沉淀用 H₂O 彻底洗涤并且进行干燥以给出粗的 (E)-甲基 4-(2-(6-氰基-1H-吲唑-3-基)乙烯基)苯甲酸酯 (3.70g), 为一种橙色固体。用 50mL 醚进行研磨, 随后进行超声处理以及抽吸过滤, 给出了纯的 (E)-甲基 4-(2-(6-氰基-1H-吲唑-3-基)乙烯基)苯甲酸酯 (2.56g, 72%), 为一种橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.83 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.63 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); MS ESI 304.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₈H₁₃N₃O₂+H]⁺304.1。

[0426] 向 (E)-甲基 4-(2-(6-氰基-1H-吲唑-3-基)乙烯基)苯甲酸酯 (606mg, 2mmol) 在 HOAc/吡啶/DMF (4mL/8mL/6mL) 中的一个混合物中加入 NaH₂PO₂ (704mg, 8mmol) 在 H₂O (4mL) 中的一个溶液, 随后加入拉内镍 2400 (在 H₂O 中的浆料, 0.4mL)。将生成的混合物在

55℃(油温)下加热1小时。在冷却到室温后,将其用EtOAc(80mL)稀释并且用H₂O(30mL)洗涤。将水层用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层用2N HCl(20mL)、H₂O(20mL)洗涤并且进行干燥(Na₂SO₄)。溶剂的蒸发给出了粗的标题化合物,为一种橙色固体,将其用EtOAc(10mL)研磨,随后进行抽吸过滤以给出标题化合物(240mg,39%),为一种浅米色固体。将滤液浓缩、用H₂O研磨、进行超声处理,并且将生成的沉淀通过抽吸过滤进行收集并且用H₂O漂洗、进行干燥以给出另外的标题化合物(151mg,25%),为一种橙色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.82(s,1H),10.14(s,1H),8.40(d, J = 8.8Hz,1H),8.18(s,1H),7.97(d, J = 8.0Hz,2H),7.88(d, J = 7.6Hz,2H),7.77(d, J = 16.8Hz,1H),7.79(d, J = 8.4Hz,1H),7.64(d, J = 15.6Hz,1H),3.86(s,3H);MS ESI 307.0[M+H]⁺,计算为[C₁₈H₁₄N₂O₃+H]⁺307.1。

[0427] (E)-4-(2-(6-甲酰基-1H-吲唑-3-基)乙烯基)苯甲酸的合成

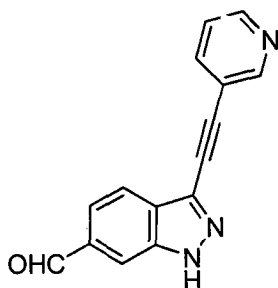
[0428]



[0429] 向包含(E)-甲基 4-(2-(6-氰基-1H-吲唑-3-基)乙烯基)苯甲酸酯(606mg, 2mmol)的一个圆底烧瓶中加入2M NaOH(20mL,40mmol),随后加入THF(10mL)以及MeOH(10mL)。将生成的混合物在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发仪将THF和MeOH去除之后,将残余物冷却到0℃并且用2M HCl(25mL)处理并且在这一温度下搅拌2分钟。将通过抽吸过滤而收集的沉淀用H₂O洗涤以给出粗的(E)-4-(2-(6-氰基-1H-吲唑-3-基)乙烯基)苯甲酸,为一种棕红色固体。将其再溶解在HOAc/吡啶/DMF(4mL/8mL/6mL)中,并且加入NaH₂PO₂(704mg,8mmol)在H₂O(4mL)中的一个溶液,随后加入拉内镍2400(在H₂O中的浆料,0.4mL)。将生成的混合物在55℃(油温)下加热1小时。进行通常的水性工作进程,随后用H₂O进行研磨,给出了标题化合物(332mg,54%),为一种米色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.81(s,1H),12.90(s,br,1H),10.14(s,1H),8.39(d, J = 8.0Hz,1H),8.19(s,1H),7.96(d, J = 8.0Hz,2H),7.86(d, J = 8.0Hz,2H),7.76(d, J = 16.8Hz,1H),7.79(d, J = 8.4Hz,1H),7.64(d, J = 16.4Hz,1H);MS ESI 293.0[M+H]⁺,计算为[C₁₇H₁₂N₂O₃+H]⁺293.1。

[0430] 3-(吡啶-3-基乙炔基)-1H-吲唑-6-甲醛的合成

[0431]



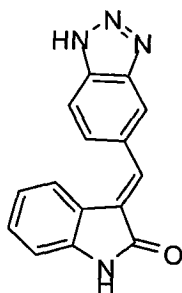
[0432] 向3-碘-1H-吲唑-6-甲醛(136mg,0.5mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(14mg,0.02mmol)以及

CuI (7.6mg, 0.04mmol) 在 DMF (3mL) 中的一个溶液中加入 Et₃N (5mL), 随后加入 3-乙炔基吡啶 (77mg, 0.75mmol)。将生成的混合物在 100℃ (油温) 下加热 45 分钟。将 Et₃N 去除后, 将残余物直接装到一个硅胶柱上。进行快速色谱 (洗脱液: 己烷到乙酸乙酯), 随后用水研磨并且进行抽吸过滤, 给出了标题化合物 (112mg, 91%), 为一种浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.16 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 6.64 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0Hz, J = 5.2Hz, 1H); MS ESI 248.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₉N₃O+H]⁺ 248.1。

[0433] 本发明化合物的制备

[0434] 实例 A1. (E)-3-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

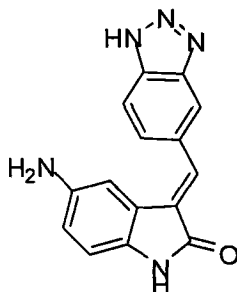
[0435]



[0436] 向一个闪烁瓶中加入二氢吡啶-2-酮 (101mg, 0.760mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛 (123mg, 0.836mmol)、哌啶 (7.5uL, 0.076mmol)、以及 EtOH (4mL)。然后将反应加热到 90℃ 持续 2 小时。形成了一种黄色沉淀, 将其通过冷却到室温并且加入更多的 EtOH (5mL) 而进一步沉淀。然后将该黄色固体过滤并且用 EtOH (20mL) 洗涤, 给出了 149mg、75% 的标题化合物。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.94 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.51 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6Hz, 1H); MS ESI 263.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₁₀N₄O+H]⁺ 263.09。

[0437] 实例 A2. (E)-3-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)亚甲基)-5-氨基二氢吡啶-2-酮

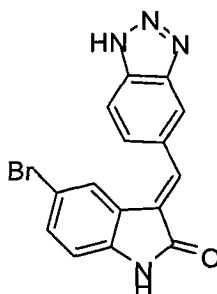
[0438]



[0439] 向一个闪烁瓶中加入 5-氨基二氢吡啶-2-酮 (37mg, 0.247mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛 (40mg, 0.272mmol)、哌啶 (2.5uL, 0.025mmol)、以及 EtOH (2mL)。然后将反应加热到 90℃ 持续 2 小时。将 EtOH 在真空中去除并且将残余物装到一个硅胶柱上用 92 : 8 的 CH₂Cl₂/MeOH 洗脱以给出 14mg、20% 的一种红色固体。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.96 (bs, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.73 (bs, 1H),

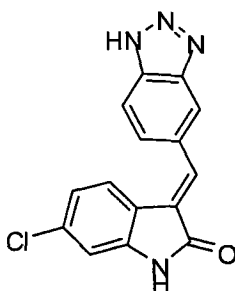
7.67 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.59-6.47 (m, 2H), 4.65 (bs, 2H); MS ESI 278.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₁₁N₅O+H]⁺278.10。

[0440] 实例 A3. (E)-3-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)亚甲基)-5-溴二氢吡啶-2-酮
[0441]



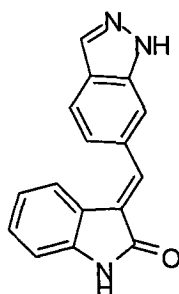
[0442] 除了将 5-溴羟吡啶 (39mg, 0.185mmol) 与 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛 (30mg, 0.204mmol) 反应外, 根据对于实例 A1 描述的方法合成了标题化合物, 以获得 32mg、51%。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.97 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.37 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3Hz, 1H); MS ESI 341.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₉BrN₄O+H]⁺341.00。

[0443] 实例 A4. (E)-3-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)亚甲基)-6-氯二氢吡啶-2-酮
[0444]



[0445] 除了将 6-氯羟吡啶 (36mg, 0.216mmol) 与 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛 (35mg, 0.238mmol) 反应外, 根据对于实例 A1 描述的方法合成了标题化合物, 以获得 32mg、51%。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.95 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.49 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.91 (bs, 2H); MS ESI 297.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₉ClN₄O+H]⁺297.05。

[0446] 实例 A5. (E)-3-((1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮
[0447]

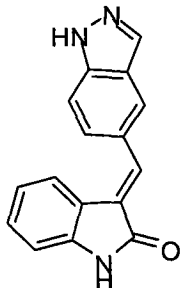


[0448] 除了将羟吡啶 (67mg, 0.216mmol) 与 1H-吡啶-6-甲醛 (73mg, 0.238mmol) 反应外, 根据对于实例 A1 描述的方法合成了标题化合物, 以获得 32mg、51%。¹H NMR (400MHz, CD₃OD)

δ 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H); MS ESI 262.0 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{16}H_{11}N_3O+H]^+ 262.10$ 。

[0449] 实例 A6. (E)-3-((1H-吡唑-5-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

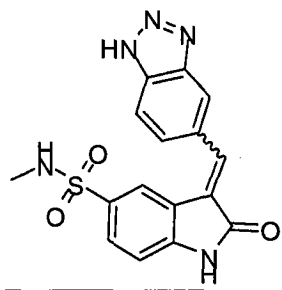
[0450]



[0451] 向一个闪烁瓶中加入二氢吲哚-2-酮 (67mg, 0.500mmol)、1H-吡唑-5-甲醛 (73mg, 0.550mmol)、哌啶 (5.0uL, 0.076mmol)、以及 EtOH (2mL)。然后将反应加热到 90℃ 持续 2 小时。将 EtOH 去除并且将产物通过制备型反相 HPLC 进行纯化以给出 10mg、7.6% 的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.18 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); MS ESI 262.0 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{16}H_{11}N_3O+H]^+ 262.10$ 。

[0452] 实例 A7. 3-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)亚甲基)-N-甲基-2-氧代二氢吲哚-5-氨基磺胺

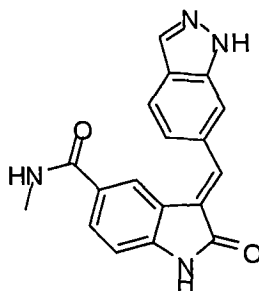
[0453]



[0454] 根据对于实例 A6 所说明的方法合成该化合物, 除 N-甲基-2-氧代二氢吲哚-5-氨基磺胺 (14mg, 0.0618mmol) 是与 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛 (10mg, 0.0680mmol) 反应之外, 以获得 5.6mg、12% 的标题化合物, 为 (E) 和 (Z) 异构体的一种混合物 (通过 NMR 为 69 : 21)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 16.02, 16.00 (bs, 1H), 11.10, 11.15 (s, 1H), 8.55-8.10 (m, 2H), 7.95-7.80 (m, 3H), 7.77-7.60 (m, 1H), 7.27, 7.21 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.07, 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.44, 2.36 (s, 3H); MS ESI 356.1 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{16}H_{13}N_5O_3S+H]^+ 356.08$ 。

[0455] 实例 A8. (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-N-甲基-2-氧代二氢吲哚-5-甲酰胺

[0456]



[0457] A. N-甲基-2-氧代二氢吲哚-5-甲酰胺

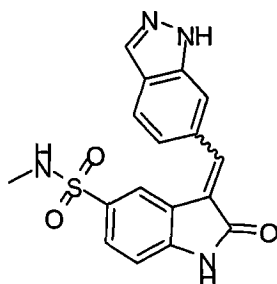
[0458] 向一个烘干的圆底烧瓶中装入 2-氧代二氢吲哚-5-羧酸 (89mg, 0.500mmol)、TBTU (193mg, 0.600mmol)、HOBt 水合物 (81mg, 0.600mmol)、DIPEA (0.13ml, 0.750mmol)、以及 DMF (3.0mL) 并且搅拌 5 分钟。然后加入甲基胺 (在 THF 中的 0.75mL 的一种 2.0M 溶液) 并且将反应搅拌 4 小时, 在此时加入 NaHCO_3 (饱和) (2mL)。在真空中将溶剂去除并且通过柱色谱将残余物进行纯化 (硅胶, 92 : 8 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 以给出标题化合物 (11mg, 12%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 7.69–7.75 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.97 (s, 3H); MS ESI 191.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+ 191.08$ 。

[0459] B. (E)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-N-甲基-2-氧代二氢吲哚-5-甲酰胺

[0460] 根据对于实例 A1 所说明的方法从 N-甲基-2-氧代二氢吲哚-5-甲酰胺 (11mg, 0.0578mmol) 和 1H-吲唑-6-甲醛 (10mg, 0.0636mmol) 合成标题化合物以获得 3.0mg、17%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 13.33 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.24–8.22 (m, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.93–7.88 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.68 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 3H); MS ESI 319.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+ 319.12$ 。

[0461] 实例 A9. (E 和 Z)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-N-甲基-2-氧代二氢吲哚-5-氨基磺胺

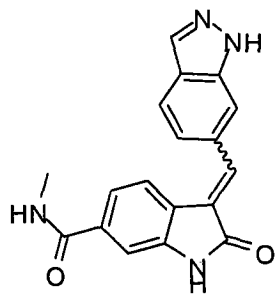
[0462]



[0463] 根据对于实例 A1 所说明的方法, 从 N-甲基-2-氧代二氢吲哚-5-氨基磺胺 (41mg, 0.181mmol) 和 1H-吲唑-6-甲醛 (29mg, 0.199mmol) 将标题化合物作为几何异构体的一种混合物 (24mg, 38%) 而制备。(E) 和 (Z) 异构体: 通过 NMR 为 55 : 45。 ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 13.43, 13.38 (s, 1H), 11.13, 11.11 (s, 1H), 9.03, 8.23 (s, 1H), 8.20–7.82 (m, 5H), 7.65, 7.47 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.25, 7.20 (m, 1H), 7.06, 7.01 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.45, 2.32 (s, 3H); MS ESI 355.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+ 355.09$ 。

[0464] 实例 A10. (E 和 Z)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-N-甲基-2-氧代二氢吲哚-6-甲酰胺

[0465]



[0466] A. N-甲基-2-氧代二氢吲哚-6-甲酰胺

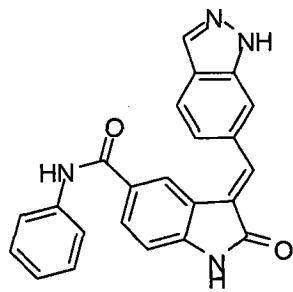
[0467] 根据对于N-甲基-2-氧代二氢吲哚-5-甲酰胺所说明的方法(除了代入2-氧代二氢吲哚-6-羧酸(89mg, 0.500mmol)之外)合成该化合物,以获得标题化合物(18mg, 19%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.52(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.15(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.40(d, J = 7.6Hz, 1H), 3.33(s, 2H), 2.87(s, 3H); MS ESI 191.0[M+H]⁺, 计算为 [C₁₀H₁₀N₂O₂+H]⁺ 191.08。

[0468] B. (3-((1H-吲哚-6-基)亚甲基)-N-甲基-2-氧代二氢吲哚-6-甲酰胺

[0469] 根据对于实例A6所说明的方法,从N-甲基-2-氧代二氢吲哚-6-甲酰胺(18mg, 0.0950mmol)而获得标题化合物(2.8mg, 9.3%),为(E)和(Z)异构体(通过NMR为70:30)的一种混合物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.99, 8.16(s, 1H), 8.10-7.69(m, 4H), 7.52-7.36(m, 1H), 7.37-7.28(m, 2H), 2.94, 2.91(s, 3H); MS ESI 319.1[M+H]⁺, 计算为 [C₁₈H₁₄N₄O₂+H]⁺ 319.12。

[0470] 实例A 11. (E)-3-((1H-吲哚-6-基)亚甲基)-2-氧代-N-苯基二氢吲哚-5-甲酰胺

[0471]



[0472] A. 2-氧代-N-苯基二氢吲哚-5-甲酰胺

[0473] 根据对于N-甲基-2-氧代二氢吲哚-5-甲酰胺所说明的方法从2-氧代二氢吲哚-6-羧酸(89mg, 0.500mmol)和苯胺(0.14mL, 1.50mmol)合成标题化合物,以获得45mg、36%。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.88(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.67(d, J = 7.9Hz, 2H), 7.36(t, J = 7.9Hz, 2H), 7.15(t, J = 7.4Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.0Hz, 1H), 3.34(s, 2H); MS ESI 253.0[M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₁₂N₂O₂+H]⁺ 253.10。

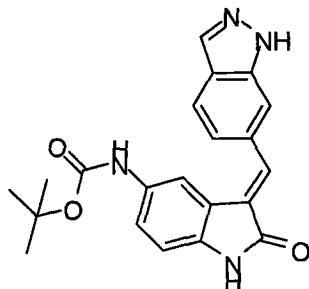
[0474] B. (E)-3-((1H-吲哚-6-基)亚甲基)-2-氧代-N-苯基二氢吲哚-5-甲酰胺

[0475] 向一个闪烁瓶中装入2-氧代-N-苯基二氢吲哚-5-甲酰胺(22mg, 0.087mmol)、1H-吲哚-6-甲醛(14mg, 0.096mmol)、哌啶(1μL, 0.008mmol)和MeOH(2mL)。然后将该反应加热至60℃达2小时。形成了一种黄色沉淀,通过冷却至室温并且加入更多甲醇(2mL)而使其进一步沉淀。然后将该黄色固体过滤并且用MeOH(10mL)洗涤以给出8.0mg、24%的

标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) δ 13.42(s, 1H), 11.02(s, 1H), 10.16(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.14(s, 2H), 8.03(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.89-7.82(m, 2H), 7.79(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 7.36(t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.09(m, 1H), 6.96(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H); MS ESI 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$ 381.14。

[0476] 实例 A12. (E)-叔丁基 3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吲唑-5-基氨基甲酸酯

[0477]



[0478] A. 叔丁基 2-氧代二氢吲唑-5-基氨基甲酸酯

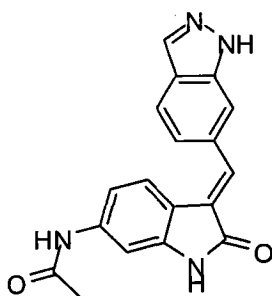
[0479] 在室温下在 N_2 下, 用 Et_3N (0.37mL, 2.7mmol) 处理 5-氨基二氢吲唑-2-酮 (200mg, 1.3mmol) 和二叔丁基重碳酸盐 (300mg, 1.4mmol) 的一种 THF (20mL) 溶液。继续在室温下搅拌过夜; 在减压下使该反应混合物浓缩, 带入 DCM 并且进行洗涤 (H_2O 2x, 盐水)。有机层用进行干燥 (Na_2SO_4) 并且在减压下浓缩。用己烷研磨提供了标题化合物 (260mg, 77%), 为一种白色固体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) ppm 7.43(br. s., 2H), 7.07(dd, $J = 8.84, 1.26\text{Hz}$, 1H), 6.77(d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 6.39(br. s., 1H), 3.52(s, 2H), 1.52(s, 9H); MS ESI 249.0 (80) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$ 249.3。

[0480] B. (E)-叔丁基 3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吲唑-5-基氨基甲酸酯

[0481] 根据对于实例 A11B 所说明的方法从叔丁基 2-氧代二氢吲唑-5-基氨基甲酸酯 (100mg, 0.403mmol) 合成标题化合物, 并且用 CH_2Cl_2 沉淀以获得标题化合物 (70mg, 46%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.92(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.89-7.80(m, 4H), 7.18(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 6.80(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.56(s, 9H); MS ESI 377.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H}]^+$ 377.16。

[0482] 实例 A13. (E)-N-(3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吲唑-6-基)乙酰胺

[0483]

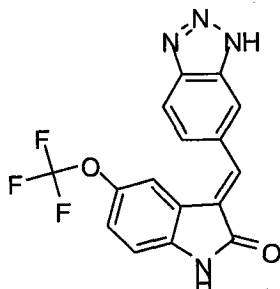


[0484] 根据对于实例 A11B 所说明的方法 (除了代入 N-(2-氧代二氢吲唑-6-基)乙酰胺 (25mg, 0.131mmol)) 合成标题化合物, 以获得 12mg、29%。 ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO)

δ 13.25 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.04 (s, 3H); MS ESI 319.1 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{18}H_{14}N_4O_2+H]^+$ 319.12。

[0485] 实例 A14. (E)-3-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)亚甲基)-5-(三氟甲氧基)二氢吲哚-2-酮

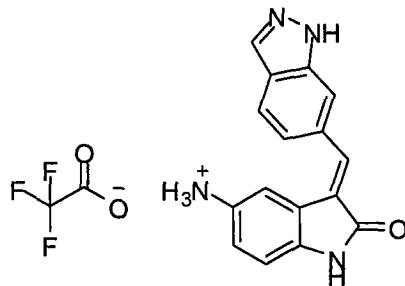
[0486]



[0487] 向一个闪烁瓶中装入 5-(三氟甲氧基)二氢吲哚-2-酮 (27mg, 0.124mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛 (20mg, 0.136mmol)、哌啶 (2 μ L, 0.012mmol) 和 MeOH (2mL)。将该反应加热至 60°C 达 2 小时。在真空中将 MeOH 去除, 并且将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 95 : 4 : 1, CH_2Cl_2 /MeOH/AcOH) 纯化以给出标题化合物, 为一种黄色固体 (10mg, 23%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.99 (s, 1H); MS ESI 347.0 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{16}H_9F_3N_4O_2+H]^+$ 347.08。

[0488] 实例 A15. (E)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吲哚-5-铵 2,2,2-三氟乙酸盐

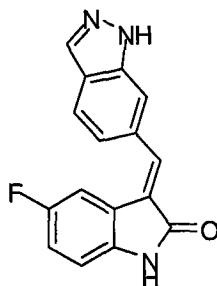
[0489]



[0490] 向在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的 (E)-叔丁基 3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吲哚-5-基氨基甲酸酯 (15mg, 0.040mmol) 加入 TFA (0.1mL)。在 1.5 小时之后, 将溶剂去除并且将产品用醚沉淀并进行过滤, 用醚洗涤以给出 9mg, 56% 的标题化合物, 为一种棕色固体。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 13.41 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.25-8.90 (bs, 3H), 9.01 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H); MS ESI 277.0 $[M]^+$, 计算为 $[C_{16}H_{13}N_4O]^+$ 277.11。

[0491] 实例 A16. (E)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-5-氟二氢吲哚-2-酮

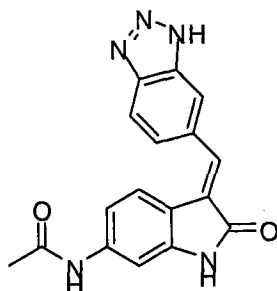
[0492]



[0493] 向一个闪烁瓶中装入 5- 氟二氢吡啶 -2- 酮 (40mg, 0. 265mmol)、1H- 吡啶 -6- 甲醛 (43mg, 0. 292mmol)、哌啶 (3 μ L, 0. 027mmol) 和 MeOH(2mL)。将该反应加热至 60℃ 达 2 小时。滤出的黄色固体的 LC-MS 分析表明几何异构体的一种 9 : 1 的混合物。经由制备型 HPLC 纯化对混合物进行拆分以作为标题化合物给出 11mg、15% 的主要异构体 (E)。还分离了该较少的部分 ; 见实例 A32。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 13. 31(s, 1H), 10. 66(s, 1H), 8. 18(s, 1H), 7. 92(d, J = 8. 7Hz, 1H), 7. 91(s, 1H), 7. 86(s, 1H), 7. 42(d, J = 8. 5Hz, 1H), 7. 29(d, J = 9. 5Hz, 1H), 7. 10(t, J = 6. 8Hz, 1H), 6. 88(dd, J₁ = 8. 8Hz, J₂ = 4. 7, 1H) ; MS ESI 280. 0[M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₀FN₃O+H]⁺280. 09。

[0494] 实例 A17. (E)-N-(3-((1H- 苯并 [d] [1,2,3] 三唑 -5- 基) 亚甲基)-2- 氧代二氢
吲哚 -6- 基) 乙酰胺

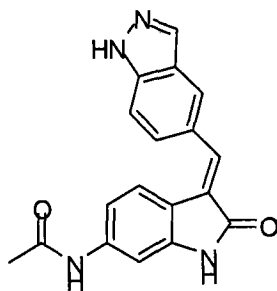
[0495]



[0496] 根据对于实例 A11B 所说明的方法（除了代入 N-(2-氧代二氢吡啶-6-基)乙酰胺 (30mg, 0.158mmol) 和 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-甲醛 (26mg, 0.174mmol)）合成标题化合物, 以获得 22mg、44%。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ ~ 16 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4Hz, 1H), 2.02 (s, 3H); MS ESI 320.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₇H₁₃N₅O₂+H]⁺ 320.11。

[0497] 实例 A18. ((E)-N-(3-((1H-吡唑-5-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡啶-6-基)乙酰胺

[0498]

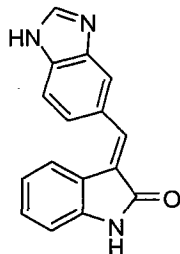


[0499] 根据对于实例 A11B 所说明的方法（除了代入 N-(2-氧代二氢吡啶-6-基)乙酰胺

(40mg, 0.210mmol) 和 1H-吡啶-5-甲醛 (34mg, 0.231mmol) 合成标题化合物, 以获得 41mg、61%。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 13.31(s, 1H), 10.55(s, 1H), 10.07(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.71-7.64(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.57(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 6.89(d, J = 8.3Hz, 1H), 2.04(s, 3H); MS ESI 319.1[M+H]⁺, 计算为 [C₁₈H₁₄N₄O₂+H]⁺319.12。

[0500] 实例 A19(E)-3-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

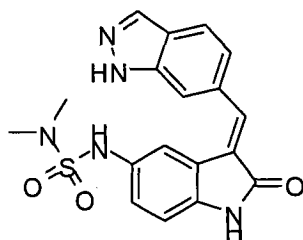
[0501]



[0502] 将在 EtOH(2mL) 中的二氢吡啶-2-酮 (80mg, 0.60mmol)、1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛 (97mg, 0.66mmol)、以及哌啶 (2 滴) 在一个密封管中在 90℃ 的微波辐射下在搅拌下加热 15 分钟。过滤出一种黄色沉淀并且用 EtOH 漂洗。从 EtOH 中的重结晶给出了标题化合物, 为一种黄色粉末 (15.5mg, 10%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.71(br. s., 1H), 10.59(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.65-7.75(m, 2H), 7.59(d, J = 8.34Hz, 1H), 7.22(t, J = 7.58Hz, 1H), 6.82-6.91(m, 2H); MS ESI [M+H]⁺262.0, 计算为 [C₁₆H₁₁N₃O+H]⁺262.3。

[0503] 实例 A20.N'-[(3E)-3-(1H-吡啶-6-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-N,N-二甲基磺酰胺

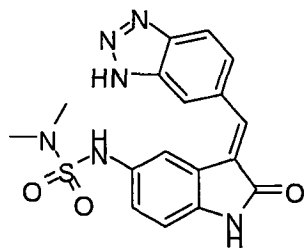
[0504]



[0505] 向 N,N-二甲基-N'-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)磺酰胺 (28mg, 0.11mmol) 的一种溶液加入 1H-吡啶-6-甲醛 (18mg, 0.12mmol)、哌啶 (2μL, 0.012mmol) 和 MeOH(2mL)。然后将该反应加热至 85℃ 达 30 分钟。在真空中将 MeOH 去除, 并且将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 95 : 5, CH₂Cl₂/MeOH) 纯化以给出 14mg、33% 的标题化合物, 为一种橙色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.13(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.45(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.07(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.86(d, J = 8.3Hz, 1H), 2.59(s, 6H); MS ESI 384.1[M+H]⁺, 计算为 [C₁₈H₁₇N₅O₃S+H]⁺384.1。

[0506] 实例 A21.N'-[(3E)-3-(1H-苯并三唑-5-基亚甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-N,N-二甲基磺酰胺

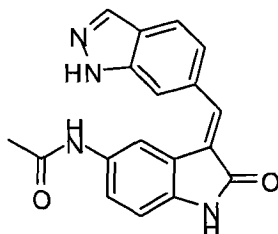
[0507]



[0508] 根据在实例 A20 中所说明的方法（除了代入 1H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑 -5- 甲醛 (18mg, 0.12mmol)），获得了标题化合物，为一种橙色固体 (16mg, 38%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6Hz, 1H), 2.61 (s, 6H) ; MSES I 385.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₇H₁₆N₆O₃S+H]⁺385.1。

[0509] 实例 A22. (E)-N-(3-((1H- 吡唑 -6- 基) 亚甲基)-2- 氧代二氢吡唑 -5- 基) 乙酰胺

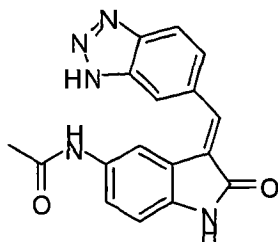
[0510]



[0511] 向 N-(2-氧代二氢吡唑 -5- 基) 乙酰胺 (19mg, 0.1mmol) 的一种溶液中加入 1H- 吡唑 -6- 甲醛 (16mg, 0.12mmol)、哌啶 (2μL, 0.011mmol) 和 MeOH (2mL)。然后将该反应加热至 85°C 达 30 分钟。在真空中将 MeOH 去除，并且用醚研磨该固体以给出 11mg、34% 的标题化合物，为一种橙色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.88 (d, J = 8.3Hz, 1H), 2.04 (s, 3H) ; MS ESI 319.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₈H₁₇N₅O₃S+H]⁺319.11。

[0512] 实例 A23. (E)-N-(3-((1H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑 -5- 基) 亚甲基)-2- 氧代二氢吡唑 -5- 基) 乙酰胺

[0513]

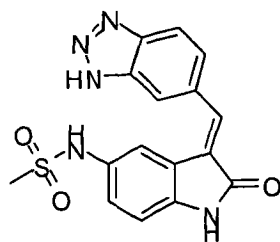


[0514] 根据在实例 A22 中所说明的方法（除了代入 1H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑 -5- 甲醛 (16mg, 0.12mmol)），获得了标题化合物 (7mg, 22%)，为一种橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.32-8.22 (m, 1H), 8.05-7.75 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.80-7.7 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 6.82 (d, J = 8.3Hz, 1H), 1.92 (s, 3H) ; MS ESI 320.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₇H₁₃N₅O₂+H]⁺320.1。

[0515] 实例 A24. (E)-N-(3-((1H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑 -5- 基) 亚甲基)-2- 氧代二氢

吡啶-5-基) 甲磺酰胺

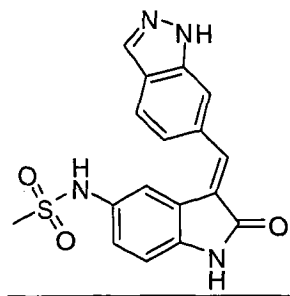
[0516]



[0517] 根据实例 A20 的方法 (除了代入 N-(2-氧代二氢吡啶-5-基) 甲磺酰胺 (12mg, 0.053mmol) 和 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛 (9mg, 0.058mmol)), 获得了标题化合物, 为一种橙色固体 (8mg, 42%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.3Hz, 1H), 2.86 (s, 3H); MS ESI 356.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₃N₅O₃S+H]⁺ 356.1。

[0518] 实例 A25. (E)-N-(3-((1H-吡啶-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡啶-5-基) 甲磺酰胺

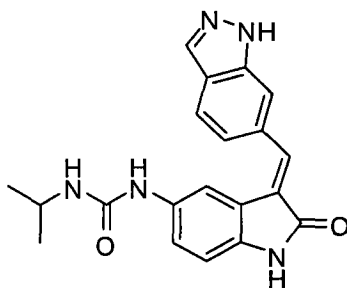
[0519]



[0520] 根据实例 A20 的方法 (除了代入 N-(2-氧代二氢吡啶-5-基) 甲磺酰胺 (10mg, 0.044mmol)), 获得了标题化合物, 为一种橙色固体 (2mg, 13%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.29 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86-7.87 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0Hz, 1H), 2.86 (s, 3H); MS ESI 355.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₃N₅O₃S+H]⁺ 355.1。

[0521] 实例 A26. (E)-1-(3-((1H-吡啶-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡啶-5-基)-3-异丙基脒

[0522]

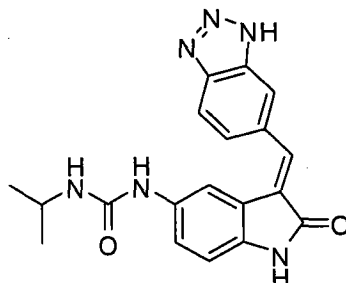


[0523] 根据实例 A20 的方法 (除了代入 1-异丙基-3-(2-氧代二氢吡啶-5-基) 脒 (23mg, 0.099mmol)), 获得了标题化合物, 为一种橙色固体 (8mg, 22%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.29 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.72 (s,

1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.1Hz, 1H), 5.76 (d, J = 8.6Hz, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 1.03-1.00 (m, 6H); MS ESI 362.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₀H₁₉N₅O₂+H]⁺ 362.2。

[0524] 实例 A27. (E)-1-(3-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡啶-5-基)-3-异丙基脒

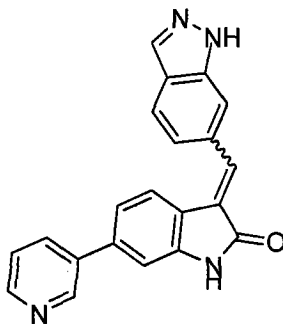
[0525]



[0526] 根据实例 A20 的方法 (除了代入 1-异丙基-3-(2-氧代二氢吡啶-5-基)脒 (23mg, 0.099mmol) 和 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛 (15mg, 0.11mmol)), 获得了标题化合物, 为一种橙色固体 (6mg, 16%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.6Hz, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 1.03-1.00 (d, 6H); MS ESI 363.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₀H₁₉N₅O₂+H]⁺ 363.2。

[0527] 实例 A28. (E 和 Z)-3-(3-((1H-吡啶-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡啶-6-基)吡啶鎓 2,2,2-三氟乙酸盐

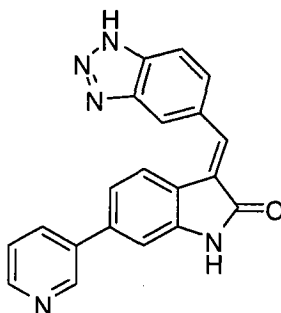
[0528]



[0529] 将 6-(吡啶-3-基)二氢吡啶-2-酮 (25mg, 0.12mmol) 和 1H-吡啶-6-甲醛 (17.4mg, 0.12mmol) 在一个密封管中在 90℃ 的微波辐射下在搅拌下加热 15 分钟。使该粗混合物浓缩并且通过制备型 TLC (SiO₂ 20% MeOH/DCM) 纯化, 随后通过 HPLC 纯化。随后从 MeCN 中的重结晶以 E 和 Z 异构体的一种混合物 (2 : 1) 提供了标题化合物, 为一种暗橙色固体 (6.2mg, 12%)。E-异构体: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.97 (br. s., 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.45 (d, J = 7.83Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76-8.01 (m, 5H), 7.50 (d, J = 8.34Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H); Z-异构体: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 9.01 (br. s., 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.54 (d, J = 7.33Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76-8.01 (m, 6H), 7.43 (d, J = 7.58Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H); MS ESI 339.1 (100) [M+H]⁺, 计算为 [C₂₁H₁₄N₄O+H]⁺ 339.4。

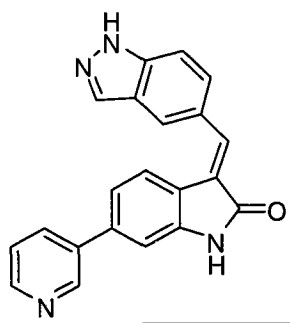
[0530] 实例 A29. (E)-3-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)亚甲基)-6-(吡啶-3-基)二氢吡啶-2-酮

[0531]



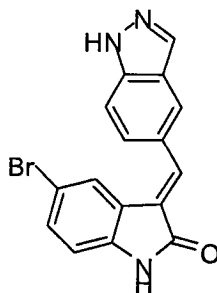
[0532] 根据实例 A19 的方法,利用 6-(吡啶-3-基)二氢吲哚-2-酮 (37.1mg,0.18mmol) 和 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛 (25.8mg,0.18mmol) 获得了标题化合物,为一种橙色固体 (20mg,34%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.96(br. s, 1H), 10.83(s, 1H), 8.86(br. s., 1H), 8.57-8.61(m, 1H), 8.45(br. s., 0.5H), 8.18(br. s., 1H), 8.05(d, J = 7.83Hz, 1H), 7.95(br. s., 1H), 7.86(s, 0.5H), 7.75(br. s., 1H), 7.64(d, J = 7.33Hz, 1H), 7.49(dd, J = 7.71, 4.93Hz, 1H), 7.22(d, J = 7.58Hz, 1H), 7.17(s, 1H); ¹H NMR(400MHz, DMF-d₇) δ ppm 10.77(br. s., 1H), 8.94(br. s., 1H), 8.61-8.65(m, 1H), 8.42(s, 1H), 8.13(t, J = 7.96Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.90(d, J = 8.84Hz, 1H), 7.78(d, J = 7.83Hz, 1H), 7.52(dd, J = 7.71, 4.67Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.30(d, J = 7.83Hz, 1H); MS ESI 340.1(100) [M+H]⁺, 计算为 [C₂₀H₁₃N₅O+H]⁺340.4。

[0533] 实例 A30. (E)-3-((1H-吲唑-5-基)亚甲基)-6-(吡啶-3-基)二氢吲哚-2-酮
[0534]



[0535] 根据实例 A19 的方法,利用 6-(吡啶-3-基)二氢吲哚-2-酮 (25mg,0.12mmol) 和 1H-吲唑-5-甲醛 (17.4mg,0.12mmol),获得了标题化合物,为一种橙色固体 (7mg,17%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.32(br. s., 1H), 10.81(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.89(d, J = 1.26Hz, 1H), 8.57(dd, J = 4.55, 1.26Hz, 1H), 8.52(d, J = 7.83Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.06-8.11(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.87(d, J = 7.83Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.84Hz, 1H), 7.49(dd, J = 7.33, 4.55Hz, 1H), 7.38(dd, J = 7.83, 1.26Hz, 1H), 7.11(d, J = 1.01Hz, 1H); MS ESI 339.1(100) [M+H]⁺, 计算为 [C₂₁H₁₄N₄O+H]⁺339.4。

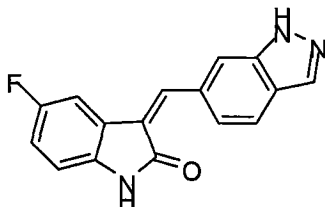
[0536] 实例 A31. (E)-3-((1H-吲唑-5-基)亚甲基)-5-溴代二氢吲哚-2-酮
[0537]



[0538] 根据对于实例 A11B 所说明的方法（除了代入 5-溴羟吲哚（40mg, 0.189mmol）和 1H-吲哚-5-甲醛（30mg, 0.208mmol））合成标题化合物，以作为一种黄色固体获得标题化合物（6.8mg, 4.0%）。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.76–7.68 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.59Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.59Hz, 1H); MS ESI 340.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₀BrN₃O+H]⁺340.01。

[0539] 实例 A32. (Z)-3-((1H-吲哚-6-基)亚甲基)-5-氟二氢吲哚-2-酮

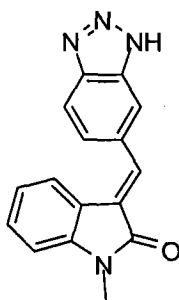
[0540]



[0541] 通过将来自实例 A16 的 (E) 和 (Z) 异构体的混合部分由制备型 HPLC 进行拆分而分离出标题化合物，以获得 6.1mg (8.0%) 的一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94–7.85 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.59Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.84Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.20Hz, 1H), 6.87–6.81 (m, 1H); MS ESI 280.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₀FN₃O+H]⁺280.09。

[0542] 实例 A33. (E)-3-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)亚甲基)-1-甲基二氢吲哚-2-酮

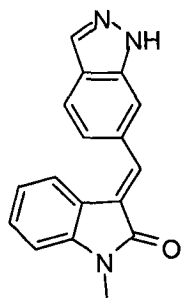
[0543]



[0544] 根据对于实例 A11B 所说明的方法（除了代入 1-甲基二氢吲哚-2-酮（18mg, 0.124mmol）和 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-甲醛（20mg, 0.136mmol））合成标题化合物，并且然后通过制备型 HPLC 纯化以获得 3.4mg、10% 的一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.23 (bs, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84–7.75 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.58Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.00Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.83Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.58Hz, 1H), 3.35 (s, 3H); MS ESI 277.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₂N₄O+H]⁺277.11。

[0545] 实例 A34. (E)-3-((1H-吲哚-6-基)亚甲基)-1-甲基二氢吲哚-2-酮

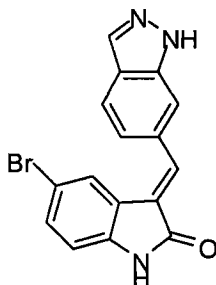
[0546]



[0547] 根据对于实例 A11B 所说明的方法（除了代入 1- 甲基二氢吲哚 -2- 酮 (37mg, 0.249mmol) 和 1H- 吲唑 -6- 甲醛 (40mg, 0.274mmol)）合成所希望的产物, 然后通过制备型 HPLC 纯化以获得标题化合物 (12mg, 17%), 为一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 3H), 7.67 (d, J = 7.83Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.08Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.71Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.83Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.71Hz, 1H), 3.31 (s, 3H); MS ESI 276.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₇H₁₃N₃O+H]⁺276.11。

[0548] 实例 A35. (E)-3-((1H- 吲唑 -6- 基) 亚甲基) -5- 溴代二氢吲哚 -2- 酮

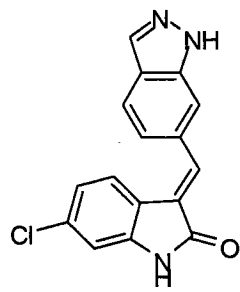
[0549]



[0550] 根据对于实例 A11B 所说明的方法（除了代入 5- 溴羟吲哚 (40mg, 0.189mmol) 和 1H- 吲唑 -6- 甲醛 (30mg, 0.208mmol)）合成标题化合物, 以获得 1.0mg (1.6%) 的一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.34Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.59Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.34Hz, 1H); MS ESI 340.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₀BrN₃O+H]⁺340.01。

[0551] 实例 A36. (E)-3-((1H- 吲唑 -6- 基) 亚甲基) -6- 氯二氢吲哚 -2- 酮

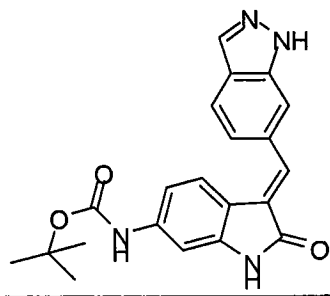
[0552]



[0553] 根据对于实例 A11B 所说明的方法（除了代入 6- 氯羟吲哚 (30mg, 0.179mmol) 和 1H- 吲唑 -6- 甲醛 (29mg, 0.197mmol)）合成标题化合物以获得 22mg (42%) 的一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 13.30 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.00Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.80Hz, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H); MS ESI 296.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₀ClN₃O+H]⁺296.06。

[0554] 实例 A37. (E)-叔丁基 3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-2-氧代吡唑-6-基氨基甲酸酯

[0555]



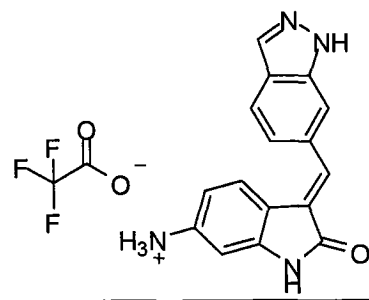
[0556] A. 叔丁基 2-氧代吡唑-6-基氨基甲酸酯

[0557] 在室温下在 N_2 下,用 Et_3N (0.28mL, 2.03mmol)处理6-氨基二氢吡唑-2-酮(100mg, 0.675mmol)和二叔丁基重碳酸盐(155mg, 0.709mmol)的一种 THF (2.5mL) 溶液。在真空中将溶剂去除,并且通过柱色谱法(硅胶, $CH_2Cl_2/MeOH$, 98 : 2 至 95 : 5)将残余物进行纯化以给出 76mg、45%的一种褐色的固体。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.21(s, 1H), 7.10(d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 6.88(d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 3.45(s, 2H), 1.51(s, 9H); MS ESI 249.0[M+H] $^+$, 计算为 $[C_{13}H_{16}N_2O_3+H]^+249.12$ 。

[0558] B. (E)-叔丁基 3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡唑-6-基氨基甲酸酯遵循在实例 A11B 中所说明的合成方法,其中纯化程序有所修改。在真空中将该甲醇去除并且用 95 : 5 的 $CH_2Cl_2/MeOH$ 处理残余物。将生成的沉淀过滤出并且用 95 : 5 的 $CH_2Cl_2/MeOH$ 洗涤以获得标题化合物,为一种黄棕色固体(40mg, 35%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.11(s, 1H), 7.89-7.83(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.52(d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 7.44(d, $J = 9.60$ Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 6.73(d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 1.51(s, 9H); MSESI 377.2[M+H] $^+$, 计算为 $[C_{21}H_{20}N_4O_3+H]^+377.16$ 。

[0559] 实例 A38. (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡唑-6-铵 2,2,2-三氟乙酸盐

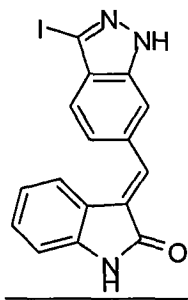
[0560]



[0561] 根据对于实例 A15 所说明的方法(除了代入(E)-叔丁基 3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡唑-6-基氨基甲酸酯(31mg, 0.0823mmol))合成标题化合物,以获得 14mg(44%)的一种棕色固体。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.09(s, 1H), 7.85(d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.49-7.37(m, 2H), 6.34(d, $J = 1.77$ Hz, 1H), 6.23(dd, $J = 8.46, 1.89$ Hz, 1H); MS ESI 277.0[M+H] $^+$, 计算为 $[C_{16}H_{12}N_4O+H]^+277.11$ 。

[0562] 实例 A39. (E)-3-((3-碘-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

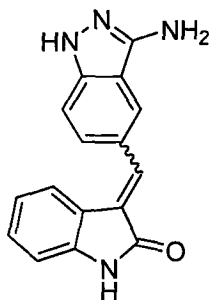
[0563]



[0564] 根据对于实例 A11B 所说明的方法从 3-碘-1H-吲唑-6-甲醛 (15mg, 0.0551mmol) 和羟吲哚 (8mg, 0.0616mmol) 合成标题化合物, 并且通过柱色谱法 (硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98 : 2 至 96 : 4) 纯化以获得 6.9mg、33% 的一种黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.89–7.82 (m, 2H), 7.63–7.49 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 8.21\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 1H), 6.89–6.83 (m, 1H); MS ESI 388.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}+\text{H}]^+$ 387.99。

[0565] 实例 A40 : (E&Z)-3-((3-氨基-1H-吲唑-5-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0566]



[0567] A. 5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-氟苯甲腈

[0568] 向 2-氟-5-甲酰基苯甲腈 (450mg, 3mmol) 在甲苯 (10mL) 中的一种溶液中加入乙二醇 (2mL) 和对甲苯磺酸 (25mg)。将该溶液加热至 70℃ 过夜。将该溶液冷却到室温。加入乙酸乙酯 (100mL), 并且用饱和碳酸氢钠 (10mL)、水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤该溶液, 经 MgSO_4 干燥, 并且浓缩成一种透明的油 (567mg, 98%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 (dd 1H, $J = 6.3, 2.3\text{Hz}$), 7.74–7.70 (m, 1H), 7.27–7.24 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.14–4.08 (m, 4H)。

[0569] B. 5-(1,3-二氧戊环-2-基)-1H-吲唑-3-胺

[0570] 向 5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-氟苯甲腈 (567mg, 3mmol) 在正丁醇 (5mL) 中的一种溶液加入水合肼 (1.47mL, 30mmol)。将该溶液加热至 110℃ 达 2 小时, 并且冷却至室温。将该溶液搅拌过夜并且收集生成的沉淀以给出标题化合物, 为一种白色固体 (220mg, 36%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.44 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28–7.26 (m, 1H), 7.21–7.19 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.37 (bs), 4.08–4.02 (m, 2H), 3.98–3.92 (m, 2H); MS ESI 206.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$ 206.1。

[0571] C. 3-氨基-1H-吲唑-5-甲醛

[0572] 向 5-(1,3-二氧戊环-2-基)-1H-吲唑-3-胺 (75mg, 0.36mmol) 在 THF (5mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的一种溶液中加入对甲苯磺酸 (25mg), 并且将该反应在室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (75mL) 并且用饱和碳酸氢钠 (5mL)、盐水 (2x5mL) 洗涤该溶液, 经 MgSO_4 干燥, 并且浓缩以给出标题化合物, 为一种橙色固体 (52mg, 89%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.68 (s,

1H), 8.94 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 7.6Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.4Hz)。

[0573] D. 叔丁基 5-甲酰基-1H-吡啶-3-基氨基甲酸酯

[0574] 向 3-氨基-1H-吡啶-5-甲醛 (50mg, 0.31mmol) 在 DMF (3mL) 中的一种溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (135mg, 0.62mmol) 和三乙胺 (0.17mL, 1.2mmol)。将该混合物搅拌过夜并且浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯 (50mL), 用 H₂O 洗涤并且经 MgSO₄ 干燥。通过硅胶色谱法 (EtOAc/Hex 1 : 1) 将标题化合物纯化成为一种红色固体 (25mg, 30%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 10.07 (s, 1H), 8.26-8.02 (m, 3H), 1.73-1.71 (m, 9H)。

[0575] E. (E)-叔丁基 5-((2-氧代二氢吡啶-3-亚基)甲基)-1H-吡啶-3-基氨基甲酸酯

[0576] 向羟吡啶 (13mg, 0.01mmol) 和叔丁基 5-甲酰基-1H-吡啶-3-基氨基甲酸酯 (25mg, 0.01mmol) 在乙醇 (1mL) 中的一种溶液中加入吡啶 (1 滴)。将该混合物加热至 80°C 达 2 小时并且冷却至室温。将该溶液上载到硅胶柱上, 并且用 EtOAc/Hex 4 : 1 将标题化合物洗脱成为一种红色固体 (14mg, 37%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.14-8.02 (m, 2H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.24 (bs, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 1.71 (s, 9H)。

[0577] F. (E 和 Z)-3-((3-氨基-1H-吡啶-5-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

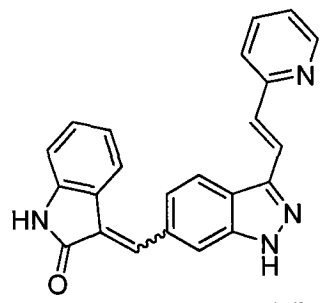
[0578] 向 (E)-叔丁基 5-((2-氧代二氢吡啶-3-亚基)甲基)-1H-吡啶-3-基氨基甲酸酯 (14mg, 0.04mmol) 在 CH₂Cl₂ (1mL) 中的一种溶液加入 TFA (0.25mL), 并且将该反应搅拌 3 小时。使该溶液浓缩至干燥并且通过制备型 HPLC 纯化以给出标题化合物, 为一种 E/Z 异构体的 3 : 2 的混合物。ESI 277.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₂N₄O+H]⁺277.1。

[0579] E-异构体: 通过反相 HPLC 的短的保留时间; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 8.6Hz), 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 7.7Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8.6Hz), 7.26-7.21 (m 1H), 6.94-6.88 (m, 2H)。

[0580] Z-异构体: 通过反相 HPLC 的长的保留时间; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 8.9Hz), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 7.0Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.26-7.21 (m 1H), 7.05 (t, 1H, J = 7.6Hz) 6.94-6.88 (m, 1H)。

[0581] 实例 A41 : (E 和 Z)-3-((3-((E)-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[0582]



[0583] A. 3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-6-甲醛

[0584] 在 Ar 下向一个烘干的圆底烧瓶中装入 3-碘-1H-吡啶-6-甲醛 (50mg, 0.184mmol)、THF (1.5mL) 和 CH₂Cl₂ (1.0mL)。加入甲磺酸 (1.4μL, 0.0221mmol), 并且用一种冰水浴使该溶液冷却。然后经 15 分钟逐滴加入 3,4-二氢-2H-吡喃 (41μL, 0.460mmol) 在

CH_2Cl_2 (0.5mL) 中的一种溶液, 并且将该反应搅拌过夜。在真空中将这些溶剂去除, 并且通过柱色谱法 (硅胶, 99 : 1 至 98 : 2 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 将残余物进行纯化以给出标题化合物, 为一种白色粉末 (16mg, 25%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.84-5.77 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H); MS ESI 378.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}_2+\text{Na}]^+ 378.99$ 。

[0585] B. (E)-3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-6-甲醛的合成

[0586] 在一个闪烁瓶中用 Ar 吹扫 3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-6-甲醛 (24mg, 0.0673mmol)、2-乙炔吡啶 (9.4 μL , 0.0875mmol)、DIPEA (24 μL , 0.135mmol) 和 DMF (1.0mL) 的一种溶液, 持续 20 分钟。然后加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.5mg, 0.0067mmol) 和 $\text{P}(\text{邻甲苯基})_3$ (6.1mg, 0.0202mmol) 并且将该小瓶盖帽然后加热至 100 $^\circ\text{C}$ 过夜。将该溶液冷却至室温并且用 EtOAc 萃取, 用 NH_4Cl (饱和)、 H_2O 、以及盐水洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥, 在真空中将溶剂去除, 并且将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 96 : 4 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化以给出 17mg、77% 的一种黄色油, 它是通过 NMR 为 70% 纯的。这种粗物质被用于随后的合成步骤。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 10.16 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.95-7.83 (m, 4H), 7.75 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.00 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.92-1.66 (m, 3H); MS ESI 334.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+ 334.16$ 。

[0587] C. (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[0588] 向 (E)-3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-6-甲醛 (25mg, 0.0749mmol)、羟吡啶 (10mg, 0.0749mmol)、以及 MeOH (1mL) 的一种溶液中加入哌啶 (1 μL), 并且将该反应加热至 60 $^\circ\text{C}$ 达 3 小时。将该反应冷却至室温并且用 MeOH (1mL) 将产物黄色固体沉淀出并且然后过滤以给出 11mg。通过柱色谱法 (硅胶, 99 : 1 至 98 : 2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 将该滤液纯化以给出另外 6mg 产物 (总计 17mg, 50%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.69-8.62 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 8.00-7.91 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 16.9\text{Hz}$, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.44 (b. s., 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 5.77 (d, $J = 10.6\text{Hz}$, 1H), 4.09 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 3H); MS ESI 449.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+ 449.20$ 。

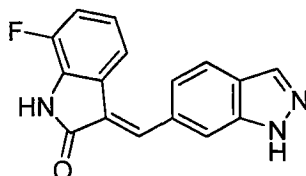
[0589] D. (E 和 Z)-3-((3-((E)-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)-二氢吡啶-2-酮

[0590] 向 (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮 (17mg, 0.0379mmol) 在 MeOH (3mL) 中的一种溶液中加入 $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30mg)。将该反应加热至回流 5 小时, 在此时 LC-MS 表明起始材料的完全消耗。在真空中将 MeOH 去除, 并且将该产物萃取到 EtOAc 中, 用 NaHCO_3 (饱和)、 H_2O 、以及盐水洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥并且将溶剂去除以给出一种橙色固体。在倾析溶剂时将固体用 5 : 1 的己烷/ Et_2O 研磨 2 次以给出橙色固体 (10mg, 71%)。该化合物是 (E)/(Z) 异构体的

一种 3 : 1 的混合物 (通过质子 NMR 分析)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 13.60, 13.50 (s, 1H), 10.71, 10.65 (s, 1H), 9.01, 7.92 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.33, 8.25 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.08–7.53 (m, 7H), 7.34–7.17 (m, 2H), 6.93–6.82 (m, 2H); MS ESI $365.2[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+365.14$ 。

[0591] 实例 A42. (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-7-氟二氢吡唑-2-酮

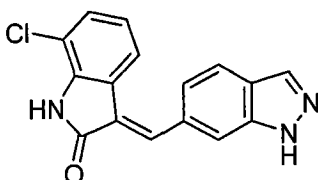
[0592]



[0593] 根据在实例 A6 中所说明的方法 (除了代入 7- 氟羟吡唑 (15mg, 0.1mmol)) 制备标题化合物, 为一种棕色固体 (20mg, 71%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.90 (s, 1H), 7.48 (dd, 2H, $J = 8\text{Hz}, 4\text{Hz}$), 7.08 (t, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 6.89–6.84 (m, 1H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}+\text{H}]^+280.09$; 发现 m/z 280.1。

[0594] 实例 A43. (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-7-氯二氢吡唑-2-酮

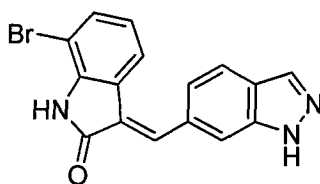
[0595]



[0596] 根据在实例 A6 中所说明的方法 (除了代入 7- 氯羟吡唑 (17mg, 0.1mmol)) 制备标题化合物, 为一种暗黄色固体 (29mg, 97%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.33 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.55 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.42 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.32 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 6.88 (t, 1H, $J = 8\text{Hz}$); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}+\text{H}]^+296.06$; 发现 m/z 296.1。

[0597] 实例 A44. (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-7-溴代二氢吡唑-2-酮

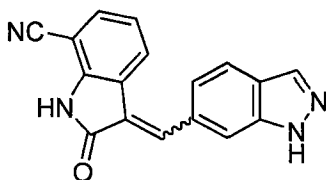
[0598]



[0599] 根据在实例 A6 中所说明的方法 (除了代入 7- 溴羟吡唑 (21mg, 0.1mmol)) 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (6.8mg, 20%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.46 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.41 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 6.81 (t, 1H, $J = 8\text{Hz}$); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}+\text{H}]^+340.01$; 发现 m/z 340.0。

[0600] 实例 A45. (E 和 Z)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡唑-7-腈

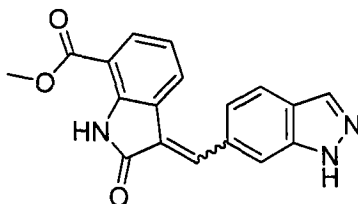
[0601]



[0602] 根据在实例 A6 中所说明的方法（除了代入 7- 氰基吡啶 (32mg, 0.2mmol)），制备标题化合物，为异构体 (Z : E = 41 : 59) 的一种混合物并且为红色固体 (40mg, 70%)。Z 异构体：¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 7.6Hz), 7.99 (d, 1H, J = 7.6Hz), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 7.6Hz)。E 异构体：¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.17 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 3H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8Hz), 6.99 (t, 1H, J = 8Hz) ; MS ESI [M+H]⁺, 计算为 [C₁₇H₁₀N₄O+H]⁺287.09 ; 发现 m/z 287.1。

[0603] 实例 A46. (E 和 Z)- 甲基 3-((1H-吡啶-6-基) 亚甲基)-2-氧代二氢吡啶-7-羧酸盐

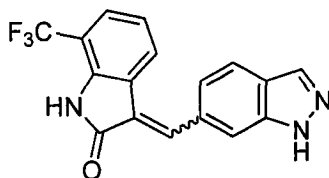
[0604]



[0605] 根据在实例 A6 中所说明的方法（除了代入 甲基羧吡啶-7-羧酸盐 (23mg, 0.12mg)），制备标题化合物，为异构体 (Z : E = 62 : 38) 的一种混合物并且为黄色固体 (36mg, 91%)。Z 异构体：¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.45 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.14 (d, 1H, J = 7.6Hz), 8.06 (d, 1H, J = 7.6Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.76 (d, 1H, J = 8Hz), 7.15 (t, 1H, J = 8Hz), 3.89 (s, 3H)。E 异构体：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.01 (t, 1H, J = 8Hz), 3.99 (s, 3H) ; MS ESI [M+H]⁺, 计算为 [C₁₈H₁₃N₃O₃+H]⁺320.10 ; 发现 m/z 320.1。

[0606] 实例 A47. (E 和 Z)-3-((1H-吡啶-6-基) 亚甲基)-7-(三氟甲基) 二氢吡啶-2-酮

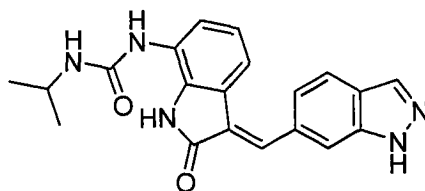
[0607]



[0608] 根据在实例 A6 中所说明的方法（除了代入 7-(三氟甲基) 二氢吡啶-2-酮 (40mg, 0.2mmol)），制备标题化合物，为异构体 (Z : E = 1 : 5) 的一种混合物并且为黄色固体 (4.6mg, 7%)。Z 异构体：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 8Hz), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 8Hz), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.19 (t, 1H, J = 8Hz)。E 异构体：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 8Hz), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 8Hz), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.00 (t, 1H, J = 8Hz) ; MS ESI [M+H]⁺, 计算为 [C₁₇H₁₀F₃N₃O+H]⁺330.08 ; 发现 m/z 330.1。

[0609] 实例 A48. (E)-1-(3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡唑-7-基)-3-异丙基-脲

[0610]



[0611] A. 1-异丙基-3-(2-氧代二氢吡唑-7-基)脲

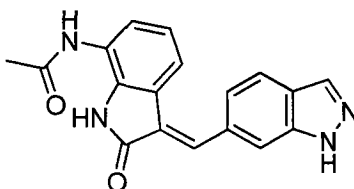
[0612] 向 7-氨基二氢吡唑-2-酮 (60mg, 0.41mmol) 在 THF (3mL) 中的一种悬浮液中加入 DIPEA (0.28mL, 1.62mmol) 和 2-异氰酸异丙酯 (0.05mL, 0.49mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜然后过滤。用二乙醚洗涤该滤饼以给出标题化合物, 为一种淡色固体 (57.3mg, 61%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.09-7.04 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.64 (m, 1H), 1.20 (d, 6H, J = 6.4Hz)。MS ESI [M+H]⁺, 计算为 [C₁₂H₁₅N₃O₂+H]⁺ 234.12; 发现 m/z 234.0。

[0613] B. (E)-1-(3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡唑-7-基)-3-异丙基-脲

[0614] 根据在实例 A6 中所说明的方法 (除了代入 1-异丙基-3-(2-氧代二氢吡唑-7-基)脲 (57mg, 0.24mmol)) 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (61.4mg, 70%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.29 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, J = 8Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8Hz), 6.77 (t, 1H, J = 8Hz), 6.09 (d, 1H, J = 7.6Hz), 3.77 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H); MS ESI [M+H]⁺, 计算为 [C₂₀H₁₉N₅O₂+H]⁺ 362.16; 发现 m/z 362.2。

[0615] 实例 A49. (E)-N-(3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡唑-7-基)乙酰胺

[0616]



[0617] A. N-(2-氧代二氢吡唑-7-基)乙酰胺

[0618] 根据在实例 A48a 中所说明的方法, 使 7-氨基二氢吡唑-2-酮 (80mg, 0.54) 与乙酸酐 (66mg, 0.65mmol) 反应以给出标题化合物, 为一种白色固体 (82mg, 80%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.13 (d, 2H, J = 8Hz), 6.99 (t, 1H, J = 8Hz), 3.57 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)。MS ESI [M+H]⁺, 计算为 [C₁₀H₁₀N₂O₂+H]⁺ 191.08; 发现 m/z 191.0。

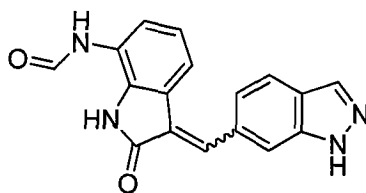
[0619] B. (E)-N-(3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡唑-7-基)乙酰胺

[0620] 根据在实例 A6 中所说明的方法 (除了代入 N-(2-氧代二氢吡唑-7-基)乙酰胺 (18mg, 0.095mmol)) 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (6.8mg, 20%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.54 (d, 1H, J = 8Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8Hz), 7.26 (d, 1H, J = 8Hz), 6.89 (t, 1H, J = 8Hz), 2.19 (s, 3H)。MS ESI [M+H]⁺, 计算为 [C₁₈H₁₄N₄O₂+H]⁺ 319.12; 发现 m/z 319.1。

[0621] 实例 A50. (E 和 Z)-N-(3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吡唑-7-基)

甲酰胺

[0622]



[0623] A) N-(2-氧代二氢吲哚-7-基)甲酰胺

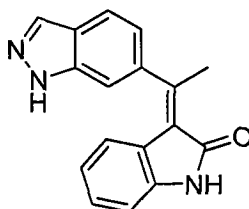
[0624] 向 7-氨基羟吲哚 (32mg, 0.22mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的一种悬浮液中加入 EDC (83mg, 0.43mmol) 和甲酸 (12mg, 0.26mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时并且然后过滤。用二乙醚洗涤该滤饼以给出标题化合物, 为一种灰色固体 (27mg, 71%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.15 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.02 (t, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 3.59 (s, 2H); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+ 177.07$; 发现 m/z 177.0。

[0625] B. N-(3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-2-氧代二氢吲哚-7-基)甲酰胺

[0626] 根据在实例 A1 中所说明的方法 (除了代入 N-(2-氧代二氢吲哚-7-基)甲酰胺 (20mg, 0.11mmol)), 制备标题化合物, 为异构体 (Z : E = 35 : 65) 的一种混合物并且为暗棕色固体 (12mg, 35%)。Z 异构体: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.25 (m, 1H), 7.01 (t, 1H, $J = 8\text{Hz}$)。E 异构体: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.84 (t, 1H, $J = 8\text{Hz}$); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+ 305.10$; 发现 m/z 305.1。

[0627] 实例 A51: (E)-3-(1-(1H-吲唑-6-基)亚乙基)二氢吲哚-2-酮

[0628]



[0629] A. 1-(1H-吲唑-6-基)乙醇

[0630] 在 -78°C 下向 1H-吲唑-6-甲醛 (200mg, 1.37mmol) 在 THF (7mL) 中的一种溶液在氩气下逐滴加入甲基溴化镁 (1.4mL, 4.11mmol)。将该溶液暖化至室温并且用饱和氯化铵猝灭 (2mL)。将该混合物萃取到乙酸乙酯 (3x 10mL) 中, 并且经 MgSO_4 干燥, 并且浓缩。将该黄色油通过硅胶色谱法 (EtOAc/Hex 4 : 1) 纯化以产生标题化合物, 为一种透明的油 (135mg, 60%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 5.05 (q, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.57 (d, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+ 163.1$; 发现 m/z 163.0。

[0631] B. 1-(1H-吲唑-6-基)乙醇

[0632] 向 1-(1H-吲唑-6-基)乙醇 (100mg, 0.6mmol) 在丙酮 (50mL) 中的一种溶液中加入 PDC (1.11g, 3mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物过滤通过硅胶并且通过硅胶色谱法 (4 : 1 EtOAc/Hex) 纯化以给出标题化合物, 为一种棕色固体 (70mg, 72%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H),

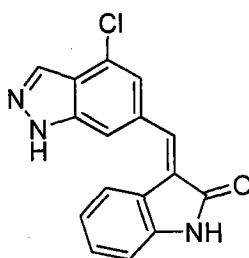
2. 72(s, 3H)。

[0633] C. (E)-3-(1-(1H-吲唑-6-基)亚乙基)二氢吲哚-2-酮

[0634] 使羟吲哚 (16mg, 0.12mmol)、吡咯烷 (10 μ L, 0.12mmol) 和在甲苯中的 1-(1H-吲唑-6-基)乙酮 (20mg, 0.12mmol) 的一种溶液在一种迪安-斯脱克分水器 (Dean-Stark trap) 中回流 2 小时。然后将该溶液在 50℃ 下搅拌 72 小时。加入两当量的吡咯烷并且将该溶液加热至回流 48 小时。使该溶液浓缩并且将该红色残余物通过制备型 HPLC 纯化以给出标题化合物, 为一种橙色固体 (5mg, 16%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.13(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.70(d, 1H, J = 8.5Hz), 7.34(d, 1H, J = 8.5Hz), 7.03(t, 1H, J = 7.6Hz), 6.81(d, 1H, J = 7.7Hz), 6.50(t, 1H, J = 7.6Hz), 6.05(d, 1H, J = 7.7Hz), 2.82(s, 3H); MS ESI [M+H]⁺, 计算为 [C₁₇H₁₃N₃O+H]⁺ 276.1; 发现 m/z 276.0。

[0635] 实例 A52: (E)-3-((4-氯-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0636]



[0637] A. (4-氯-1H-吲唑-6-基)甲醇

[0638] 将在 THF (1mL) 中的一种 4-氯-1H-吲唑-6-羧酸 (100mg, 0.5mmol) 的溶液在氩气下冷却至 0℃。逐滴加入硼烷 (1.4mL, 1.4mmol), 并且将该溶液在室温下搅拌过夜。用冰冷的饱和碳酸氢钠使该反应猝灭, 用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取, 经 MgSO₄ 干燥, 并且浓缩以给出标题化合物, 为一种白色固体 (60mg, 66%)。MS ESI [M+H]⁺, 计算为 [C₈H₇ClN₂O+H]⁺ 183.0; 发现 m/z 183.0。

[0639] B. 4-氯-1H-吲唑-6-甲醛

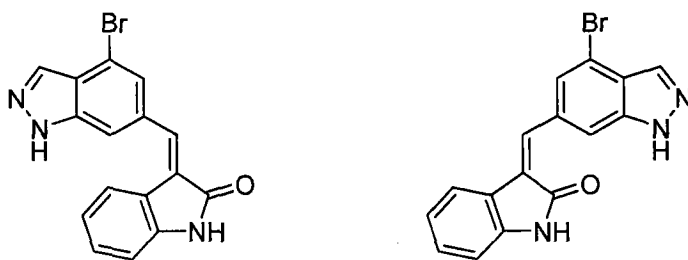
[0640] 向 (4-氯-1H-吲唑-6-基)甲醇 (30mg, 0.18mmol) 在丙酮 (5mL) 中的一种溶液中加入 PDC (100mg, 0.27mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物经由 c 盐过滤, 用乙酸乙酯洗涤该滤饼。用水 (2x 10mL)、盐水 (10mL) 洗涤该溶液, 经 MgSO₄ 干燥, 并且浓缩成一种棕色固体 (30mg, 100%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 10.1(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.62(s, 1H)。

[0641] C. (E)-3-((4-氯-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0642] 根据对于实例 A1 所说明的方法合成该化合物。使羟吲哚 (8mg, 0.06mmol) 与 4-氯-1H-吲唑-6-甲醛 (11mg, 0.06mmol) 反应以给出标题化合物, 为一种橙色固体 (3mg, 13%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.21(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.59(d, 1H, J = 7.8Hz), 7.48(s, 1H), 7.28(t, 1H, J = 7.9Hz), 6.95(d, 1H, J = 7.7Hz), 6.90(t, 1H, J = 8.2Hz); MS ESI [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₀ClN₃O+H]⁺ 296.1; 发现 m/z 296.1。

[0643] 实例 A53a: (E)-3-((4-溴-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮和 A53b: (Z)-3-((4-溴-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0644]



[0645] A. (4-溴-1H-吲唑-6-基) 甲醇

[0646] 根据 A52A 的方法,使 4-溴-1H-吲唑-6-羧酸 (1g, 4mmol) 与硼烷 (6mL, 6mmol) 反应以给出标题化合物,为一种淡黄色固体 (800mg, 88%)。MS ESI $[M+H]^+$, 计算为 $[C_8H_7BrN_2O+H]^+$ 227.0, 229.0; 发现 m/z 226.9, 228.9。

[0647] B. 4-溴-1H-吲唑-6-甲醛

[0648] 根据 A52B 的方法,用 PDC 将 (4-溴-1H-吲唑-6-基) 甲醇氧化以给出标题化合物,为一种米色固体 (413mg, 53%)。MS ESI $[M+H]^+$, 计算为 $[C_8H_5BrN_2O+H]^+$ 225.0, 227.0; 发现 m/z 224.9, 226.9。

[0649] C. 3-((4-溴-1H-吲唑-6-基) 亚甲基) 二氢吲哚-2-酮

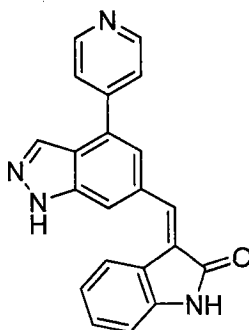
[0650] 根据对于实例 A1 所说明的方法,使羟吲哚 (15mg, 0.11mmol) 与 4-溴-1H-吲唑-6-甲醛 (25mg, 0.11mmol) 反应以给出标题化合物,为一种橙色固体。通过 HPLC 将 E 和 Z 立体异构体分离。

[0651] (E-异构体为 7mg, 19%, HPLC 保留时间为 11min)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 7.7Hz$), 7.28 (t, 1H, $J = 7.8Hz$), 6.93 (d, 1H, $J = 7.7Hz$), 6.89 (t, 1H, $J = 7.7Hz$); MS ESI $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{16}H_{10}BrN_3O+H]^+$ 339.0, 341.0; 发现 m/z 340.0, 342.0。

[0652] (Z-异构体为 3mg, 8%, HPLC 保留时间为 11.8min) ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.75 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, $J = 7.5Hz$), 7.22 (t, 1H, $J = 7.5Hz$), 7.02 (t, 1H, $J = 7.4Hz$), 6.85 (d, 1H, $J = 7.8Hz$); MS ESI $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{16}H_{10}BrN_3O+H]^+$ 339.0, 341.0; 发现 m/z 340.0, 342.0。

[0653] 实例 A54a: (E)-3-((4-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-6-基) 亚甲基) 二氢吲哚-2-酮
和 A54b: (E)-3-((4-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-6-基) 亚甲基) 二氢吲哚-2-酮

[0654]



[0655] A. 4-溴-1-((2-(三甲基硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-吲唑-6-甲醛

[0656] 在 0℃ 下向 4-溴-1H-吲唑-6-甲醛 (225mg, 1mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 和水性 KOH (2mL, 50% wt) 中的一种溶液中加入 TBAB (3mg, 0.01mmol) 和 SEMCl (200mg, 1.2mmol)。在

0℃下将该混合物搅拌 4 小时,暖化至室温并且用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。用水 (2x 10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤该有机相,经 MgSO_4 干燥,并且浓缩。通过硅胶色谱法 (1 : 1EtOAc/Hex) 将残余物进行纯化以给出标题化合物,为一种淡黄色固体 (280mg, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 10.02 (s, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 0.95-0.92 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)。

[0657] B. 4-(吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛

[0658] 向 4-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (50mg, 0.14mmol) 和吡啶硼酸 (20mg, 0.16mmol) 在 10 : 1 的 DMF/水 (1mL) 中的一种溶液中加入 K_2CO_3 (36mg, 0.26mmol) 和四三苯基磷钨 (7.5mg, 0.007mmol)。将该混合物在 120℃ 的微波辐射下加热 20 分钟。加入乙酸乙酯 (20mL) 并且用水 (2x 5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤该溶液,经 MgSO_4 干燥,并且浓缩。通过硅胶色谱法 (3 : 1EtOAc/Hex) 将残余物进行纯化以给出标题化合物,为一种淡黄色固体 (31mg, 62%)。MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}+\text{H}]^+$ 354.2; 发现 m/z 354.2。

[0659] C. 3-((4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

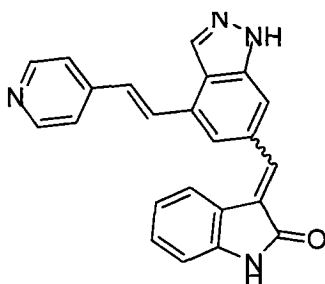
[0660] 向羟吡啶 (12mg, 0.08mmol) 和 4-(吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (31mg, 0.087mmol) 在乙醇 (2mL) 中的一种溶液中加入吡咯烷 (20 μL)。将该混合物加热至 70℃ 达 3 小时。使该溶液浓缩至干燥并且在 70℃ 下用 4M HCl (1mL) 在乙醇 (3mL) 中处理 4 小时。将该溶液冷却至室温并且用乙酸乙酯萃取 (50mL), 经 MgSO_4 干燥,并且浓缩,以给出标题化合物,为 E/Z 异构体的一种混合物,它们通过制备型 HPLC 进行分离。

[0661] (E-异构体为 5.4mg, 18%, HPLC 保留时间为 6.6min)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.91 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$), 8.16 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.26 (t, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.95 (d, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.86 (t, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+$ 339.1; 发现 m/z 339.1。

[0662] (Z-异构体为 3.3mg, 12%, HPLC 保留时间为 7.2min) ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.92 (d, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (d, 2H, $J = 6.7\text{Hz}$), 8.43 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.28 (t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.08 (t, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.90 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$); MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+$ 339.1; 发现 m/z 339.1。

[0663] 实例 A55. (E 和 Z)-3-((4-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[0664]



[0665] A. (E)-4-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛

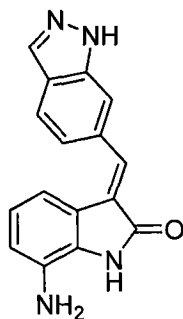
[0666] 用氩气吹扫 4-(吡啶-4-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (50mg, 0.14mmol) 和 4-乙烯基吡啶 (20 μ L, 0.19mmol) 在乙腈 (1.5mL) 中的一种溶液。加入乙酸钡 (2mg, 0.007mmol)、三-邻甲苯基膦 (4mg, 0.014mmol) 和 DIPEA (50 μ L), 并且将该混合物加热至 70℃ 达 16 小时。加入乙酸乙酯 (50mL), 并且将该混合物用水 (2x 5mL)、盐水 (5mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并且浓缩。通过硅胶色谱法 (98 : 2EtOAc/MeOH) 将残余物进行纯化以给出标题化合物, 为一种黄色固体 (28mg, 53%)。MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}+\text{H}]^+ 380.2$; 发现 m/z 380.2。

[0667] B. (E 和 Z)-3-((4-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡啶-2-酮

[0668] 根据 A54C 的方法, 羟吡啶 (10mg, 0.07mmol) 与 (E)-4-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (27mg, 0.06mmol) 进行反应, 然后用 HCl 处理以给出标题化合物, 为 E/Z 异构体的 3 : 1 的混合物 (4mg, 28%)。MS ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+ 365.1$; 发现 m/z 365.2。E-异构体 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82-8.79 (m, 2H), 8.20-8.12 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.23 (t, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.89 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.88-6.86 (m, 1H); Z-异构体 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60-8.58 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, $J = 16.8\text{Hz}$), 7.77 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.74 (d, 2H, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 7.23 (t, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.02 (t, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$), 6.86 (d, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$)。

[0669] 实例 A56. (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-7-氨基二氢吡啶-2-酮

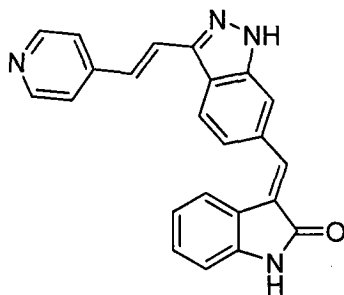
[0670]



[0671] 用哌啶 ($\sim 1\mu\text{L}$, 0.00877mmol) 处理 7-氨基羟吡啶 (T. Nakashima & I. Suzuki, Chem. Pharm. Bull. (1969) 11, 2293) 和 1H-吡唑-6-甲醛 (14mg, 0.0965mmol) 在 MeOH (1.0mL) 中的一种 13mg (0.0877mmol) 的溶液, 并且将该反应加热至 60℃ 达 4 小时。然后在真空中将 MeOH 去除并且用 95 : 5 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 处理残余物。将生成的沉淀过滤出并且用 95 : 5 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 洗涤以获得标题化合物, 为一种橙色粉末 (6.7mg, 28%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 8.19\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 7.63\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J = 7.89\text{Hz}$, 1H), 6.81 (t, $J = 7.79\text{Hz}$, 1H); MS ESI 277.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+ 277.11$ 。

[0672] 实例 A57. (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡啶-2-酮

[0673]



[0674] A. (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛

[0675] 用氩气将 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛 (2.0g, 4.98mmol)、4-乙烯吡啶 (0.69mL, 6.47mmol)、二异丙基乙胺 (1.74mL, 9.96mmol) 和 DMF (50mL) 的溶液吹扫 20 分钟, 在此时加入 Pd(OAc)₂ (112mg, 0.500mmol) 和 P(邻甲苯基)₃ (457mg, 1.50mmol)、并且将该反应加热至 100℃ 达 20 小时。将该反应冷却至室温并且在 EtOAc 和 NH₄Cl 之间分配。用 EtOAc (3X) 萃取该水层并且用水 (2X) 和盐水 (2X) 洗涤该合并的有机层。将该有机层经 MgSO₄ 干燥并且在真空中去除该 EtOAc。通过柱色谱法 (硅胶, 97 : 3CH₂Cl₂/MeOH) 使该残余物纯化以给出 927mg, 49% 的标题化合物, 未经进一步纯化就使用。MS ESI 380.2[M+H]⁺, 计算为 [C₂₁H₂₅N₃O₂Si+H]⁺380.18。

[0676] B. (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

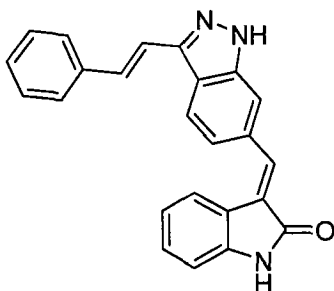
[0677] 向 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛 (927mg, 2.44mmol)、羟吲哚 (325mg, 2.44mmol) 和 MeOH (20mL) 的一种溶液加入哌啶 (24μL, 0.244mmol)、并且将该反应加热至 60℃ 达 4 小时。一种黄色沉淀从反应介质中冲出, 将其用 MeOH 过滤并且洗涤, 以给出标题化合物 (960mg, 79%), 为一种黄色固体。MS ESI 495.3[M+H]⁺, 计算为 [C₂₉H₃₀N₄O₂Si+H]⁺495.22。

[0678] C. (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-二氢吲哚-2-酮

[0679] 在 N₂ 气氛下, 向干燥的圆底烧瓶中装入 (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮 (906mg, 1.83mmol) 和 CH₂Cl₂ (100mL)。逐滴加入三氟化硼合乙醚 (2.3mL, 18.3mmol) 并且将该反应搅拌 4 小时, 在此时 LC-MS 表明完全转变成该部分脱保护的物质 (E)-3-((1-(羟甲基)-3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-二氢吲哚-2-酮。在真空中将该 CH₂Cl₂ 去除, 并且然后加入 150mL EtOH/2M HCl 的一种 2 : 1 的混合物、并且将该反应加热至 50℃ 达 3 小时, 在此时 LC-MS 表明完全转变成标题化合物。用一种冰浴将该反应冷却并且用 NH₄OH 使之中和至 pH ~ 8, 将该 EtOH 去除并且用水洗涤该过滤的悬浮液。收集该干燥的固体, 然后用 90 : 10CH₂Cl₂/MeOH 研磨和过滤若干次, 干燥后给出标题化合物, 为一种橙色固体 (353mg, 53%)。¹H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ 13.57 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.16Hz, 2H), 8.38 (d, J = 8.13Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 16.7Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 5.16Hz, 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.23 (t, J = 8.29Hz, 1H), 6.91-6.82 (m, 2H); MSES I 365.1[M+H]⁺, 计算为 [C₂₃H₁₆N₄O+H]⁺365.14。

[0680] 实例 A58. (E)-3-((E)-3-苯乙基-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0681]



[0682] A. (E)-3-苯乙炔基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛

[0683] 用氩气将 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛 (100mg, 0.249mmol)、苯乙烯 (37 μ L, 0.324mmol)、二异丙基乙胺 (87 μ L, 0.324mmol) 和 DMF (2.5mL) 的一种溶液吹扫 20 分钟, 在此时加入 Pd(OAc)₂ (2.8mg, 0.0125mmol) 和 P(邻甲基)₃ (11mg, 0.0374mmol)、并且将该反应加热至 100℃ 达 20 小时。将该反应冷却至室温并且在 EtOAc 和 NH₄Cl 之间分配。用 EtOAc (3X) 萃取水层并且用水 (2X) 和盐水 (2X) 洗涤合并的有机物。将有机层经 MgSO₄ 干燥并且在真空中去除 EtOAc。通过柱色谱法 (硅胶, 5 : 1 的己烷/EtOAc) 将残余物进行纯化以给出标题化合物 (63mg, 67%), 未经进一步纯化就使用。MS ESI 379.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₂H₂₆N₂O₂Si+H]⁺ 379.18。

[0684] B. (E)-3-苯乙炔基-1H-吲唑-6-甲醛

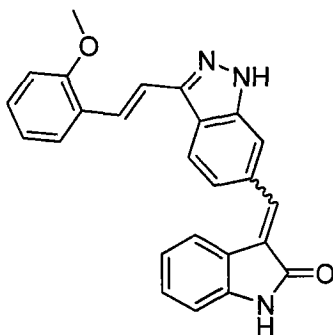
[0685] 用 TBAF (0.83mL 在 THF 中的 1M 溶液) 处理 (E)-3-苯乙炔基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛 (63mg, 0.166mmol) 在 THF (2.0mL) 中的溶液并且回流过夜。将溶剂去除并且将残余物重新溶解在 EtOAc 中。将这些有机物用水 (2X)、盐水 (2X) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄)。将溶剂去除, 并且通过柱色谱法 (硅胶, 98 : 2CH₂Cl₂/MeOH) 将残余物进行纯化以给出标题化合物 (27mg, 66%), 未经进一步纯化就使用。MS ESI 249.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₂N₂O+H]⁺ 249.10。

[0686] C. (E)-3-((E)-3-苯乙炔基-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0687] 用哌啶 (1 μ L, 0.011mmol) 处理 (E)-3-苯乙炔基-1H-吲唑-6-甲醛 (27mg, 0.109mmol) 和羟吲哚 (15mg, 0.109mmol) 在 MeOH (1.0mL) 中的一种溶液, 并且在 60℃ 下将该反应搅拌 4 小时。将 MeOH 去除, 并且通过制备型 HPLC 将残余物进行纯化以给出 4.7mg、12% 的一种黄色粉末。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.26 (d, J = 8.38Hz, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.41Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.49Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.89Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.75Hz, 1H), 6.89 (t, J = 6.86Hz, 1H); MS ESI 364.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₄H₁₇N₃O+H]⁺ 364.14。

[0688] 实例 A59. (E 和 Z)-3-((3-((E)-2-甲氧基苯乙炔基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-二氢吲哚-2-酮

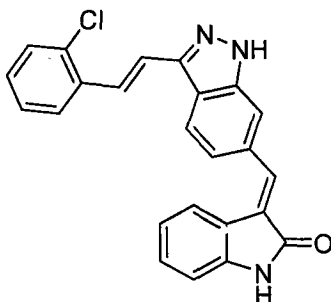
[0689]



[0690] 该合成方法遵循在实例 A58 中所说明的方法, 从 2-甲氧基苯乙烯 (43 μ L, 0.324mmol) 和 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (100mg, 0.249mmol) 开始。在制备型 HPLC 纯化后, 获得了 4.6mg (经 3 个步骤, 产率为 4.7%) 的一种黄色粉末。作为 (E)/(Z) 异构体的一种 75 : 25 混合物被分离。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.91, 7.89 (s, 1H), 8.19, 8.09 (d, J = 7.43Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.96-6.87 (m, 2H), 3.97 (s, 3H); MS ESI 394.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₅H₁₉N₃O₂+H]⁺ 394.16。

[0691] 实例 A60. (E)-3-((3-((E)-2-氯苯乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

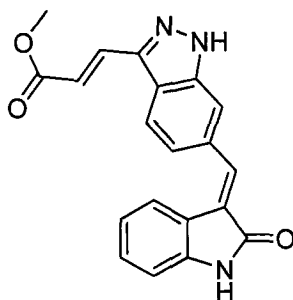
[0692]



[0693] 根据在实例 A58 中所说明的方法, 在制备型 HPLC 纯化后, 2-氯苯乙烯 (42 μ L, 0.324mmol) 与 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (100mg, 0.249mmol) 发生反应, 以获得标题化合物, 为一种黄色粉末 (2.0mg, 2.0%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.20 (d, J = 8.51, 1H), 7.99-7.88 (m, 4H), 7.68 (d, J = 7.32Hz, 1H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.68Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.02Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.77Hz, 1H); MS ESI 398.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₄H₁₆ClN₃O+H]⁺ 398.11。

[0694] 实例 A61. (E)-甲基 3-(6-((E)-(2-氧代二氢吡啶-3-亚基)甲基)-1H-吡唑-3-基)丙烯酸酯

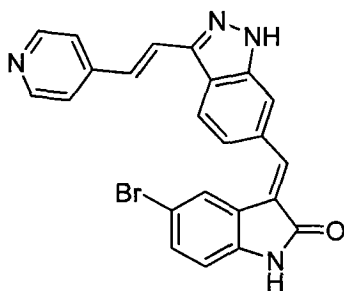
[0695]



[0696] 该合成方法遵循在实例 A58 中所说明的方法,从甲基丙烯酸酯 (41 μ L, 0.457mmol) 和 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲醛 (153mg, 0.381mmol) 开始。在该最终的步骤中,一种黄色固体从该反应介质中沉淀出来,将该黄色固体过滤并用 MeOH 洗涤以给出标题化合物 (3.8mg, 2.9%)。 ^1H NMR (400MHz, d^6 -DMSO) δ 13.87 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.74Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, J = 16.7Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.28Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 3H), 3.77 (s, 3H); MS ESI 346.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$ 346.12。

[0697] 实例 A62. (E)-5-溴-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)-亚甲基)-二氢吡啶-2-酮

[0698]



[0699] A. (E)-5-溴-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吡啶-6-基)-亚甲基)-二氢吡啶-2-酮

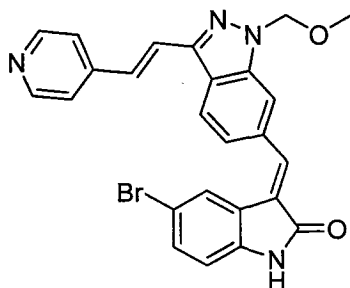
[0700] 如在实例 A57 部分 B 中所说明的,从 5-溴羟吡啶 (36mg, 0.171mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲醛 (65mg, 0.171mmol) 制备标题化合物,以在硅胶柱色谱法 (洗脱液: 98 : 2 CH_2Cl_2 / MeOH) 之后给出标题化合物,为一种黄色的油 (75mg, 77%)。MS ESI 573.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{Si}+\text{H}]^+$ 573.13。

[0701] B. (E)-5-溴-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)-亚甲基)-二氢吡啶-2-酮

[0702] 将在 12mL 的 MeOH/EtOH/4M HCl (2 : 1 : 1) 的一种混合物中的一种 (E)-5-溴-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)-乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-基)-亚甲基)-二氢吡啶-2-酮 (75mg, 0.131mmol) 溶液加热至 80 $^\circ\text{C}$ 达 24 小时。LC-MS 表明标题化合物加上部分脱保护的甲氧基甲基吡啶化合物的一种混合物 (见实例 A63)。将这些溶剂去除,并且通过制备型 HPLC 将该混合物纯化以给出 7.3mg (13%) 标题化合物,为一种黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, d^6 -DMSO) δ 13.87 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.78Hz, 2H), 8.45 (d, J = 8.00Hz, 1H), 8.23-8.13 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, J = 16.6Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.81Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.31Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.11Hz, 1H); MS ESI 443.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}+\text{H}]^+$ 443.05。

[0703] 实例 A63. (E)-5-溴-3-((1-(甲氧基甲基)-3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)-亚甲基)-二氢吡啶-2-酮

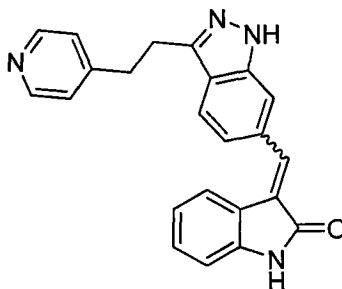
[0704]



[0705] 通过制备型 HPLC 作为来自实例 A62 中的最终脱保护步骤中的一种副产物来分离标题化合物 (4.0mg, 7.0% 的一种黄色粉末)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 10.84 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 4.81\text{Hz}$, 2H), 8.48 (d, $J = 8.54\text{Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18–8.10 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.67–7.61 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 7.53\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.33 (s, 3H); MS ESI 487.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2+\text{H}]^+ 487.08$ 。

[0706] 实例 A64. (E 和 Z)-3-((3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡唑-2-酮

[0707]



[0708] A. 4-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛

[0709] 用氩气将 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (制备参见实例 A2) (58mg, 0.153mmol) 在 EtOAc (5.0mL) 中的一种溶液吹扫 10 分钟, 在此时加入 6mg 的 10% Pd/C (Degussa 型)。然后将该反应简单地用 $\text{H}_{2(g)}$ 吹扫, 然后在 $\text{H}_{2(g)}$ 气氛下搅拌 5 小时。然后将该反应过滤通过一个 c 盐的垫层, 用 EtOAc 洗涤, 并且将溶剂去除以给出标题化合物 (54mg, 93%), 为一种黄色油。MS ESI 382.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}+\text{H}]^+ 382.20$ 。

[0710] B. 3-((3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)-亚甲基)-二氢吡唑-2-酮

[0711] 用哌啶 (1.5uL, 0.0142mmol) 处理 3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (54mg, 0.142mmol)、羟吡唑 (19mg, 0.142mmol) 在 MeOH (2.0mL) 中的一种溶液, 并且将该反应加热至 60°C 并且搅拌 4 小时, 在此时将溶剂去除, 并且将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 96 : 4 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化以给出标题化合物 (57mg, 80%), 为一种黄色薄膜。MS ESI 497.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}+\text{H}]^+ 497.24$ 。

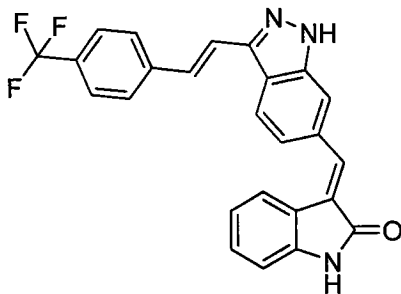
[0712] C. (E 和 Z)-3-((3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡唑-2-酮

[0713] 用 TBAF (在 THF 中的 0.58mL 的 1.0M 溶液) 处理 3-((3-(2-(吡啶-4-基)乙

基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮 (57mg, 0.115mmol) 在 THF (3mL) 中的一种溶液, 并且将该反应在回流下加热 20 小时。将溶剂去除并且将残余物重新溶解在 EtOAc 中。将这些有机物用水 (2X)、盐水 (2X) 洗涤并且然后干燥 (MgSO₄)。将溶剂去除, 并且将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 93 : 7CH₂Cl₂/MeOH) 纯化以给出一种黄色固体, 通过 LC-MS 表明该黄色固体是不纯的。将该混合物通过制备型 HPLC 进一步纯化以给出 11.3mg、27% 的标题化合物, 为 (E)/(Z) 几何异构体的一种 76 : 24 混合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.79, 7.87 (s, 1H), 8.69, 8.66 (d, J = 6.52Hz, 2H), 7.98-7.73 (m, 4H), 7.74, 7.62 (d, J = 8.36Hz, 1H), 7.66, 7.44 (d, J = 8.44Hz, 1H), 7.25, 7.05 (t, J = 7.79Hz, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 3.53, 3.51 (s, 4H); MS ESI 367.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₃H₁₈N₄O+H]⁺ 367.16。

[0714] 实例 A65. (E&Z)-3-((3-((E)-4-(三氟甲基)苯乙烯基)-1H-吡啶-6-基)-亚甲基)-二氢吡啶-2-酮

[0715]



[0716] A. (E)-3-((3-((E)-4-(三氟甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

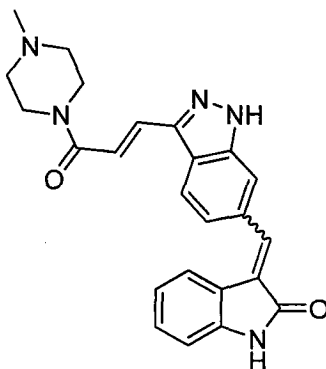
[0717] 该合成方法遵循在实例 A57 的 A 和 B 部分中所说明的, 从 4-三氟甲基苯乙烯 (48uL, 0.324mmol) 和 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲醛 (100mg, 0.249mmol) 开始以获得标题化合物 (49mg, 35%)。MS ESI 562.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₃₁H₃₀F₃N₃O₂Si+H]⁺ 562.21。

[0718] B. (E 和 Z)-3-((3-((E)-4-(三氟甲基)苯乙烯基)-1H-吡啶-6-基)-亚甲基)-二氢吡啶-2-酮

[0719] 该合成方法遵循在实例 A64 部分 C 中所说明的, 从 (E)-3-((3-((E)-4-(三氟甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮 (49mg, 0.087mmol) 开始。在制备型 HPLC 纯化之后, 获得了一种黄色粉末的标题化合物 (4.5mg, 12%), 该化合物的构成是 (E)/(Z) 异构体的 72 : 28 的混合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.92, 7.89 (两个 s, 1H), 8.27, 8.16 (两个 d, J = 8.45Hz, 1H), 7.98-7.83 (m, 3H), 7.70-7.56 (m, 5H), 7.26, 7.06 (两个 t, J = 8.24Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H); MS ESI 432.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₅H₁₆F₃N₃O+H]⁺ 432.13。

[0720] 实例 A66. (E 和 Z)-3-((3-((E)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯亚甲基)-二氢吡啶-2-酮

[0721]



[0722] A. 1-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

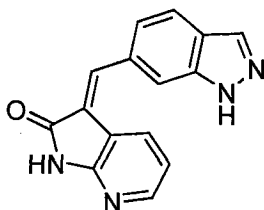
[0723] 向干燥的圆底烧瓶中装入 1-甲基哌嗪 (0.15 mL, 1.36 mmol)、二异丙基乙胺 (0.65 mL, 3.72 mmol) 和 CH_2Cl_2 (6 mL), 然后用冰水浴使该溶液冷却。然后逐滴加入丙烯酰氯 (0.10 mL, 1.24 mmol), 并且允许将该反应暖化至室温。3 小时后 TLC 表明反应完成。将 CH_2Cl_2 去除并且将残余物吸收在 EtOAc 中, 用 NaHCO_3 (饱和的) (1X)、盐水 (2X) 洗涤, 然后经 MgSO_4 干燥。在真空中将 EtOAc 去除, 干燥后它产生标题化合物, 为一种橙棕色的油。 (400 MHz, CDCl_3) δ 6.57 (dd, $J_1 = 16.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.29 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.70 (d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.73 (bs, 2H), 3.60 (bs, 2H), 2.46–2.41 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); MS ESI 155.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 。

[0724] B. (E 和 Z)-3-((3-((E)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0725] 该合成方法遵循在实例 A2 中所说明的, 其中纯化过程有所修改。获得了一种黄色油, 将其用 1 : 5 Et_2O / 己烷研磨和超声处理, 倾析溶剂后它给出 4.7 mg (经 3 个步骤, 产率为 8.5%) 的橙黄色粉末, 为 (E)/(Z) 异构体的一种 73 : 27 混合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93, 7.97 (s, 1H), 8.17, 8.06 (d, $J = 8.33 \text{ Hz}$, 1H), 7.98–7.87 (m, 2H), 7.69–7.58 (m, 2H), 7.46, 7.42 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J = 7.77 \text{ Hz}$, 1H), 7.07–6.85 (m, 2H), 3.95–3.78 (m, 4H), 2.68–2.55 (bs, 4H), 2.41 (s, 3H); MS ESI 414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}]^+$ 414.19。

[0726] 实例 A67 : (E)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

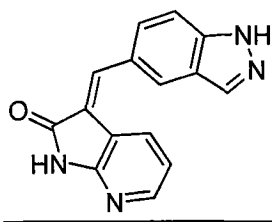
[0727]



[0728] 通过注射器针头向 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮 (26.8 mg, 0.2 mmol) 和 1H-吲唑-6-甲醛 (29.2 mg, 0.2 mmol) 在 MeOH (2 mL) 中的一种混合物中加入 1 滴的哌啶。使产生的混合物回流 2 小时 (油温 70°C) 然后冷却至室温。通过抽吸过滤收集产生的沉淀, 以给出标题化合物, 为一种黄色固体 (37 mg, 71%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.31 (s, 1H, NH), 11.25 (s, 1H, NH), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.93–7.87 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 5.6 Hz , 1H); MS ESI 263.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+$ 263.1。

[0729] 实例 A68 : (E)-3-((1H-吲唑-5-基)亚甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

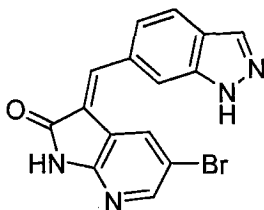
[0730]



[0731] 根据对于实例 A67 所说明的方法使用 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮 (26.8mg, 0.2mmol) 和 1H-吲唑-5-甲醛 (29.2mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (50mg, 95%), 为一种橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.36 (s, 1H, NH), 11.20 (s, 1H, NH), 8.21 (s, 2H), 8.09 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.0Hz, 5.6Hz, 1H); MS ESI 263.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₁₀N₄O+H]⁺ 263.1。

[0732] 实例 A69: (E 和 Z)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

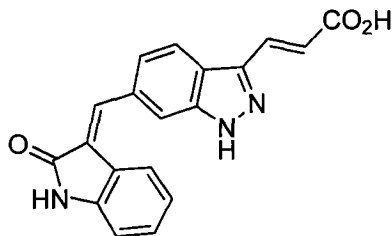
[0733]



[0734] 根据对于实例 A67 所说明的方法使用 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮 (21.3mg, 0.1mmol) 和 1H-吲唑-6-甲醛 (14.6mg, 0.1mmol) 合成标题化合物 (50mg, 95%), 为一种绿色固体。¹H NMR 表明了 E/Z 异构体的 56 : 44 的混合物。E 异构体: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.38 (s, 1H, NH), 11.45 (s, 1H, NH), 8.38 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4Hz, 2.0Hz, 1H); Z 异构体: δ 13.46 (s, 1H, NH), 11.45 (s, 1H, NH), 8.94 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.8Hz, 1.6Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0Hz, 1H); MS ESI 341.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₉BrN₄O+H]⁺ 341.1。

[0735] 实例 A70: (E)-3-(6-((E)-(2-氧代二氢吲唑-3-亚基)甲基)-1H-吲唑-3-基)丙烯酸

[0736]



[0737] a) (E)-3-(6-氰基-1H-吲唑-3-基)丙烯酸

[0738] 向 3-甲酰基-1H-吲唑-6-腈 (34mg, 0.2mmol) 和苹果酸 (104mg, 1mmol) 在吡啶 (3mL) 中的一种混合物中加入 2 滴哌啶。在冷却至 0℃ 前, 使产生的混合物回流 1h (油温

130℃)。用冰、随后用 2M HCl (30mL) 使该反应猝灭。将产生的混合物用 EtOAc (30mL+15mL) 进行萃取。将这些合并的萃取物用 2M HCl 洗涤并且干燥 (Na₂SO₄)。这些溶剂的蒸发给出标题化合物 (29mg, 68%), 为一种橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.13 (s, 1H, NH), 12.55 (brs, 1H, CO₂H), 8.31 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.75 (d, J = 16.4Hz, 1H); MS ESI 214.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₁H₈N₂O₃+H]⁺ 214.1。

[0739] b) (E)-3-(6-甲酰基-1H-吡啶-3-基)丙烯酸

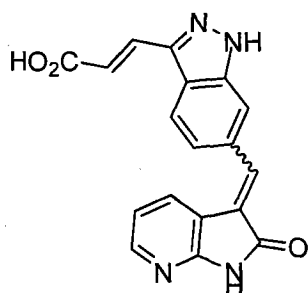
[0740] 向 (E)-3-(6-氰基-1H-吡啶-3-基)丙烯酸 (25mg, 0.12mmol) 在乙酸/吡啶 (2mL/4mL) 中的一种溶液加入次磷酸钠 (42mg, 0.48mmol) 在 H₂O (2mL) 中的一种溶液, 随后加入拉内镍 2400 (在 H₂O 中的浆料, 0.1mL)。在冷却至室温之前将产生的混合物在 55℃ (油温) 下加热 1h。加入水 (20mL), 并且将混合物用 EtOAc (30mL x 2) 进行萃取。将这些合并的萃取物用 2M HCl (10mL x 2)、H₂O (10mL x 2)、盐水 (10mL) 洗涤然后干燥 (Na₂SO₄)。去除溶剂以给出标题化合物 (18mg, 72%), 为一种米色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.12 (s, 1H, NH), 12.24 (brs, 1H, CO₂H), 10.01 (s, 1H, CHO), 8.26 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.76 (d, J = 16.4Hz, 1H); MS ESI 217.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₁H₈N₂O₃+H]⁺ 217.1。

[0741] c) (E)-3-(6-((E)-(2-氧代二氢吡啶-3-亚基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙烯酸

[0742] 根据对于实例 A67 所说明的方法, 使用羟吡啶 (13.3mg, 0.1mmol) 和 (E)-3-(6-甲酰基-1H-吡啶-3-基)丙烯酸 (21.6mg, 0.1mmol) 合成标题化合物 (7mg, 21%), 为一种橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (br. s, 1H, NH), 10.64 (s, 1H, CO₂H), 8.20 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.75 (d, J = 16.0Hz, 1H); MS ESI 332.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₉H₁₃N₃O₃+H]⁺ 332.1。

[0743] 实例 A71: (E)-3-(6-((E&Z)-(2-氧代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3(2H)-亚基)-甲基)-1H-吡啶-3-基)丙烯酸

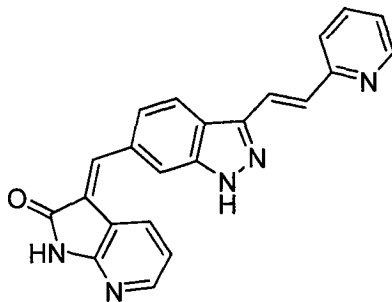
[0744]



[0745] 根据对于实例 A67 所说明的方法, 使用 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮 (13.4mg, 0.1mmol) 和 (E)-3-(6-甲酰基-1H-吡啶-3-基)丙烯酸 (21.6mg, 0.1mmol) 合成标题化合物 (13mg, 39%), 为一种橙色固体。¹H NMR 表明 E/Z 异构体的一种 5 : 2 的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (br. s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.4Hz, 3.2Hz, 1H), 6.75 (d, J = 16.0Hz, 1H); MS ESI 332.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₈H₁₂N₄O₃+H]⁺ 332.1。

[0746] 实例 A72 : (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

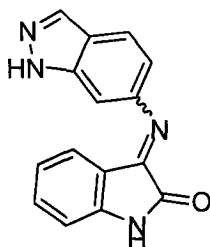
[0747]



[0748] 根据对于实例 A67 所说明的方法,使用 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮 (9.3mg, 0.07mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-甲醛 (17mg, 0.068mmol) 作为黄色固体合成标题化合物 (7mg, 21%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.53 (s, 1H, NH), 11.27 (s, 1H, NH), 8.62 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.02-7.89 (m, 4H), 7.82 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.63 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.28 (t, J = 6.0Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.6Hz, 5.6Hz, 1H); MS ESI 366.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₂H₁₅N₅O+H]⁺ 366.1。

[0749] 实例 A73 : (E 和 Z)-3-(1H-吡啶-6-基亚氨基)二氢吡啶-2-酮

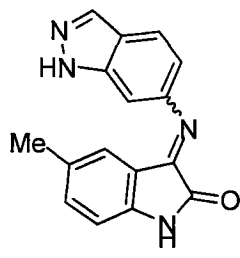
[0750]



[0751] 向靛红 (147mg, 1mmol) 和 6-氨基吡啶 (133mg, 1mmol) 在 EtOH (5mL) 中一种混合物中加入 2 滴乙酸。将产生的混合物盖帽并且在 120°C 下微波 60 分钟。冷却至室温后,通过抽吸过滤收集沉淀以给出 135mg (48%) 的标题化合物,为黄色固体。¹H NMR 表明 E/Z 异构体的一种 85 : 15 的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (s, 1H, NH), 11.00 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.6Hz, 1H); MS ESI 263.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₁₀N₄O+H]⁺ 263.1。

[0752] 实例 A74 : (E 和 Z)-3-(1H-吡啶-6-基亚氨基)-5-甲基二氢吡啶-2-酮

[0753]

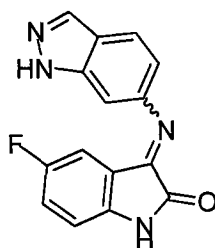


[0754] 向在 EtOH (2mL) 中的 5-甲基靛红 (80.5mg, 0.5mmol) 和 6-氨基吡啶 (66.5mg,

0.5mmol) 的一种混合物中加入 1 滴乙酸。将产生的混合物盖帽并且在 120℃ 下微波 30 分钟。冷却至室温后,在室温下将其搅拌 5 分钟并且通过抽吸过滤收集产生的沉淀以给出标题化合物 (35mg, 28%), 为一种橙红色固体。¹H NMR 表明 E/Z 异构体的一种 80 : 20 的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.03 (s, 1H, NH), 10.89 (s, 1H, NH), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 2.49 (s, 3H, CH₃); MS ESI 277.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₂N₄O+H]⁺277.1。

[0755] 实例 A75 : (E 和 Z)-3-(1H-吡唑-6-基亚氨基)-5-氟二氢吡唑-2-酮

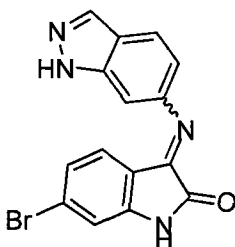
[0756]



[0757] 根据对于实例 A74 所说明的方法,使用 5-氟靛红 (82.5mg, 0.5mmol) 和 6-氨基吡唑 (66.5mg, 0.5mmol) 合成标题化合物 (76mg, 54%), 为一种暗红色固体。¹H NMR 分析表明 E/Z 异构体的一种 79 : 21 的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.08 (s, 1H, NH), 11.03 (s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.22 (dt, J = 9.2Hz, 2.8Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.4Hz, 4.4Hz, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 5.98 (dd, J = 8.0Hz, 2.0Hz, 1H); MS ESI 281.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₉FN₄O+H]⁺281.1。

[0758] 实例 A76 : (E 和 Z)-3-(1H-吡唑-6-基亚氨基)-6-溴代二氢吡唑-2-酮

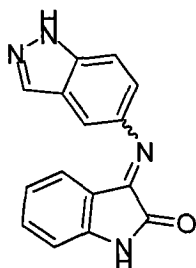
[0759]



[0760] 根据对于实例 A74 所说明的方法,使用 6-溴靛红 (113mg, 0.5mmol)、6-氨基吡唑 (73mg, 0.55mmol) 合成标题化合物 (82mg, 48%), 为一种橙红色固体。¹H NMR 表明 E/Z 异构体的一种 83 : 17 的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.07 (s, 1H, NH), 10.93 (brs, 1H, NH), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.4Hz, 1.2Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.0Hz, 1H); MS ESI 341.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₉BrN₄O+H]⁺341.1。

[0761] 实例 A77 : (E 和 Z)-3-(1H-吡唑-5-基亚氨基)二氢吡唑-2-酮

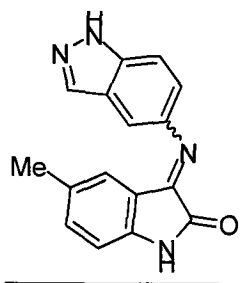
[0762]



[0763] 根据对于实例 A74 所说明的方法,使用靛红 (147mg, 1mmol)、5-氨基吲唑 (133mg, 1mmol) 和 2 滴 HOAc 合成标题化合物 (165mg, 63%), 为一种黄色固体。¹H NMR 表明 E/Z 异构体的一种 5 : 1 混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.17 (s, 1H, NH), 11.00 (s, 1H, NH), 8.07 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.2Hz, 1.6Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.67 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.6Hz, 1H); MS ESI 263.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₁₀N₄O+H]⁺ 263.1。

[0764] 实例 A78 : (E 和 Z)-3-(1H-吲唑-5-基亚氨基)-5-甲基二氢吲哚-2-酮

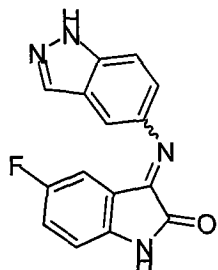
[0765]



[0766] 根据对于实例 A74 所说明的方法,使用 5-甲基靛红 (80.5mg, 0.5mmol)、5-氨基吲唑 (66.5mg, 0.5mmol) 合成标题化合物 (83mg, 60%), 为一种棕色固体。¹H NMR 表明 E/Z 异构体的一种 78 : 22 的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H, NH), 10.86 (s, 1H, NH), 8.08 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 1.89 (s, 3H); MS ESI 277.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₂N₄O+H]⁺ 277.1。

[0767] 实例 A79 : (E 和 Z)-3-(1H-吲唑-5-基亚氨基)-5-氟二氢吲哚-2-酮

[0768]

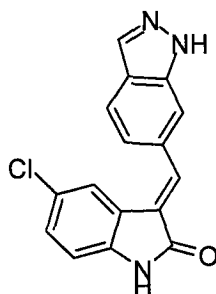


[0769] 根据对于实例 A74 所说明的方法,使用 5-氟靛红 (82.5mg, 0.5mmol)、5-氨基吲唑 (66.5mg, 0.5mmol) 合成标题化合物 (62mg, 43%) (代替在室温下搅拌, 加入 1mL 的 H₂O 以使该产物冲出), 为一种砖红色固体。¹H NMR 表明 E/Z 异构体的一种 3 : 1 的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.22 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (dt, J = 9.2Hz, 2.4Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8Hz, 1.6Hz, 1H), 6.90 (dd,

$J = 8.8\text{Hz}, 4.4\text{Hz}, 1\text{H}$), $6.14(\text{dd}, J = 8.8\text{Hz}, 2.8\text{Hz}, 1\text{H})$; MS ESI $281.0[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}+\text{H}]^+281.1$ 。

[0770] 实例 A80 (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-氯二氢吡唑-2-酮

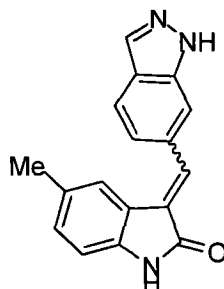
[0771]



[0772] 根据在实例 A1 中所说明的程序 (除了代入 5-氯羟吡唑 (21mg, 0.13mmol)) 制备标题化合物, 以给出 6.3mg 的一种黄色固体 (29%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 4.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.45 (d, $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.25 (dd, $J = 8.0, 4.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.92 (d, $J = 4.0\text{Hz}, 1\text{H}$); MS ESI $296.0[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}+\text{H}]^+296.06$ 。

[0773] 实例 A81. (E 和 Z)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-甲基二氢吡唑-2-酮

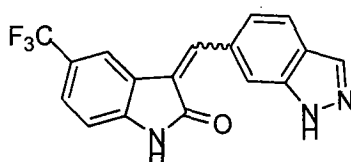
[0774]



[0775] 根据在实例 A1 中所说明的程序 (除了代入 5-甲基羟吡唑 (18mg, 0.12mmol)) 制备标题化合物, 以给出 15mg 的一种黄色固体 (43%)。获得了 (E)-和 (Z)-异构体的一种混合物 (通过 NMR 为 89 : 11)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.07 (d, $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.82 (d, $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.18 (s, 3H); MS ESI $276.1[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}+\text{H}]^+276.11$ 。

[0776] 实例 A82. (E 和 Z)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-(三氟甲基)-二氢吡唑-2-酮

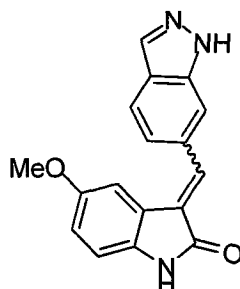
[0777]



[0778] 根据在实例 A1 中所说明的程序 (除了代入 5-三氟甲基-羟吡唑 (28mg, 0.14mmol)) 制备标题化合物, 以给出 2.2mg 的一种黄色固体 (7%)。获得了 (E 和 Z)-异构体的一种混合物 (通过 NMR 为 40 : 60)。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 13.43 (br s, 1H), 11.07 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.93 (d, J

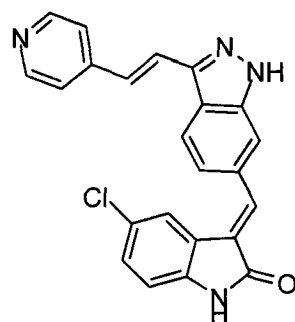
= 12.4Hz, 1H), 7.84(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.57(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.0Hz, 1H); MS ESI 330.1[M+H]⁺, 计算为 [C₁₇H₁₀F₃N₃O+H]⁺330.08。

[0779] 实例 A83. (E 和 Z)-3-((1H-吡啶-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-酮
[0780]



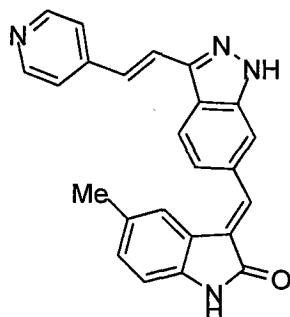
[0781] 根据在实例 A1 中所说明的程序 (除了代入 5-甲氧基羟吡啶 (22mg, 0.14mmol)) 制备标题化合物, 以作为一种黄色固体给出 12.3mg (31%)。获得了 (E)- 和 (Z)- 异构体 (通过 NMR 为 84 : 16) 的一种混合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.14(s, 1H), 7.95-7.87(m, 3H), 7.46(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 6.84(s, 2H), 3.62(s, 3H); MS ESI 292.1[M+H]⁺, 计算为 [C₁₇H₁₃N₃O₂+H]⁺292.10。

[0782] 实例 A84. (E)-5-氯-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮
[0783]



[0784] 根据用于合成 (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮的程序 (实例 A57), 除了代入 5-氯羟吡啶 (14mg, 0.08mmol) 之外, 制备标题化合物 (13.5mg, 42%), 为一种橙色固体。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 13.63(br s, 1H), 10.78(br. s, 1H), 8.56(d, J = 4.0Hz, 2H), 8.40(d, J = 10.0Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.89(d, J = 13.2Hz, 2H), 7.72(d, J = 3.5Hz, 2H), 7.57(d, J = 12.0Hz, 1H), 7.52(d, J = 12.0Hz, 2H), 7.30(d, J = 10.0Hz, 1H), 6.90(d, J = 11.5Hz, 1H); MS ESI 399.2[M+H]⁺, 计算为 [C₂₃H₁₅ClN₄O+H]⁺399.09。

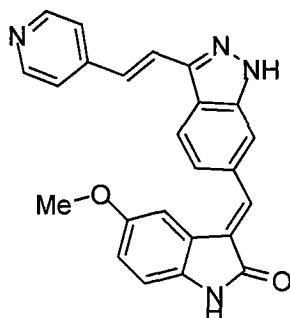
[0785] 实例 A85. (E)-5-甲基-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮
[0786]



[0787] 根据对于合成 (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲唑-2-酮的程序,除了代入 5-甲基羟吲唑 (9mg, 0.06mmol) 之外,给出标题化合物,为一种橙色固体 (5.9mg, 26%)。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 13.58 (br s, 1H), 10.53 (br s, 1H), 8.57 (br s, 2H), 8.36 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.93-7.46 (m, 8H), 7.06 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.79 (d, J = 5.8Hz, 1H), 2.16 (s, 3H); MS ESI 379.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₄H₁₈N₄O+H]⁺ 379.15。

[0788] 实例 A86. (E)-5-甲氧基-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲唑-2-酮

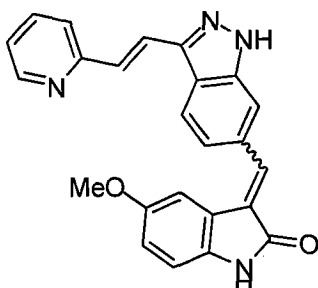
[0789]



[0790] 根据对于合成 (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲唑-2-酮的程序 (除了代入 5-甲氧基羟吲唑 (11mg, 0.068mmol)) 来给出标题化合物,为一种橙色固体 (13.6mg, 51%)。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 13.58 (brs, 1H), 10.45 (br s, 1H), 8.57 (d, J = 6.0Hz, 2H), 8.37 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 16.6Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.57 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.3Hz, 1H), 7.18 (d, J = 10.0Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.5Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3Hz, 1H), 3.6 (s, 3H); MS ESI 395.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₄H₁₈N₄O₂+H]⁺ 395.14。

[0791] 实例 A87. (E 和 Z)-5-甲氧基-3-((3-((E)-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲唑-2-酮

[0792]

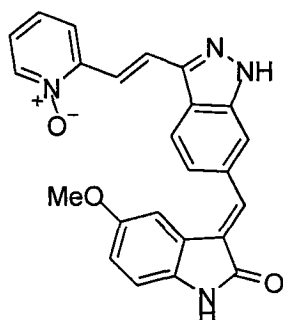


[0793] 根据对于合成 (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚

甲基)二氢吡啶-2-酮的程序(实例 A41)(除了代入 5-甲氧基羟吡啶(14mg, 0.086mmol))制备标题化合物,为一种橙色固体(8.8mg, 26%)。获得了(E)-和(Z)-异构体(通过 NMR 为 80 : 20)的一种混合物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.59-57(m, 1H), 8.28(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.95(d, J = 16.6Hz, 1H), 7.92-7.89(m, 2H), 7.86(dd, J = 7.5, 1.8Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.65(d, J = 16.6Hz, 1H), 7.59(dd, J = 8.8, 1.3Hz, 1H), 7.33(ddd, J=7.5, 5.0, 1.3Hz, 1H), 7.27(t, J = 1.3Hz, 1H), 6.86-6.85(m, 2H), 3.85(s, 3H); MS ESI 395.2[M+H]⁺, 计算为 [C₂₄H₁₈N₄O₂+H]⁺395.14。

[0794] 实例 A88. 2-((E)-2-(6-((E)-5-甲氧基-2-氧代二氢吡啶-3-亚基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙烯基)吡啶 1-氧化物

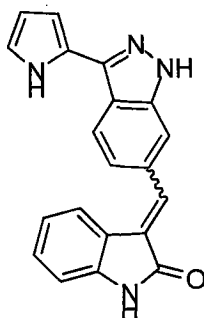
[0795]



[0796] 向一个圆底烧瓶中装入(E)-5-甲氧基-3-((3-((E)-2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮(25mg, 0.063mmol)、mCPBA(13mg, 0.076mmol)、以及二氯甲烷(4mL)。在室温下将该反应搅拌 24 小时。在真空中将溶剂去除并且将残余物上载到一个硅胶柱上。用 90 : 10 的 CH₂Cl₂/MeOH 洗脱以给出标题化合物,为一种橙色固体 9mg(35%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.41(d, J = 6.0Hz, 1H), 8.31(d, J = 8.5Hz, 1H), 8.19(d, J = 16.3Hz, 1H), 8.14(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.04(d, J = 17.1Hz, 1H), 7.91(d, J = 16.1Hz, 2H), 7.67-7.60(m, 2H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.25(s, 1H), 6.85(s, 2H), 3.64(s, 3H); MS ESI 411.2[M+H]⁺, 计算为 [C₂₄H₁₈N₄O₃+H]⁺411.14。

[0797] 实例 A89. (E 和 Z)-3-((3-(1H-吡咯-2-基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[0798]



[0799] A. 3-(1H-吡咯-2-基)-1H-吡啶-6-甲醛

[0800] 通过抽空并且用 Ar 覆盖将 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲醛(50mg, 0.12mmol)、1-(叔-丁氧基羰基)-1H-吡咯-2-基硼酸(40mg, 0.19mmol)、Pd(PPh₃)₄(15mg, 0.012mmol)、以及 2M Na₂CO₃(0.19mL, 0.37mmol)在 DME/H₂O(2mL/1mL)中的一种混合物脱气。将反应混合物密封并且在 125℃的微波辐射下在搅拌

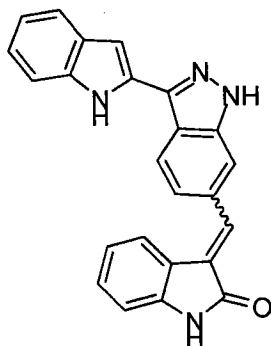
下加热 60 分钟。将粗反应混合物在减压下浓缩。使用在 DCM 中的 EtOAc (2%) 作为洗脱液通过在硅胶上的快速色谱法将残余物进行纯化以提供一种淡黄色固体 (39mg, 71%)。将该固体溶解在 THF (8mL) 中并且用 1M TBAF (0.44mL, 0.44mmol) 处理; 在回流下将产生的反应混合物加热 16 小时。使粗反应混合物在减压下浓缩。加入乙酸乙酯 (5mL) 并且用盐水 (2x 10mL) 洗涤该溶液、经 MgSO_4 干燥、过滤、并且浓缩。使用在 DCM 中的 EtOAc (20%) 作为洗脱液, 通过在硅胶上的快速色谱法将粗产物纯化以提供一种为淡黄色固体的标题化合物 (4.3mg, 24%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 10.11 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.28 (s, 1H); MS ESI 212.0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}+\text{H}]^+ 212.07$ 。

[0801] B. (E 和 Z)-3-((3-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0802] 根据在 A1 中所说明的程序 (除了代入 3-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲唑-6-甲醛 (6.9mg, 0.033mmol)), 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (6.8mg, 64%)。获得了 (E)- 和 (Z)- 异构体 (通过 NMR 为 83 : 17) 的一种混合物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 19.1\text{Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J = 7.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.88 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.29 (t, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H); MS ESI 327.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+ 327.12$ 。

[0803] 实例 A90. (E 和 Z)-3-((3-(1H-吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0804]



[0805] A. 3-(1H-吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-甲醛

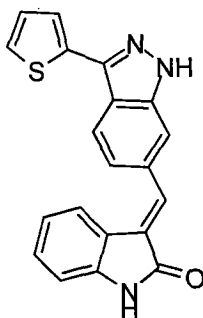
[0806] 根据合成用于 3-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲唑-6-甲醛的程序 (除了代入 1-(叔-丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基硼酸 (39mg, 0.15mmol)), 制备标题化合物, 为一种米色固体 (4.4mg, 14%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H); MS ESI 262.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}+\text{H}]^+ 262.09$ 。

[0807] B. (E 和 Z)-3-((3-(1H-吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0808] 根据用于合成 (E)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮的程序 (除了代入 3-((3-(1H-吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮 (4.6mg, 0.018mmol)), 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (2.2mg, 33%)。获得了 (E)- 和 (Z)- 异构体 (通过 NMR 为 66 : 34) 的一种混合物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H),

7.19-7.14(m, 2H), 7.09-7.03(m, 1H), 6.95(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.90(td, $J = 7.5, 1.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI 377.2[M+H]⁺, 计算为 $[\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+$ 377.13。

[0809] 实例 A91. (E)-3-((3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮
[0810]



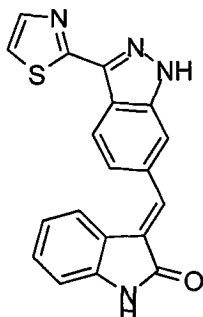
[0811] A. 3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-6-甲醛

[0812] 在回流下将 1H-吡唑-6-甲醛 (50mg, 0.18mmol)、噻吩-2-基硼酸 (47mg, 0.37mmol)、Pd(PPh₃)₄ (21mg, 0.018mmol)、以及 2M Na₂CO₃ (0.28mL, 0.55mmol) 在 DME/H₂O (2mL/1mL) 中的一种混合物加热 16 小时。在减压下使该粗反应混合物浓缩并且使用在 DCM 中的 EtOAc (10% 至 20%) 作为洗脱液通过在硅胶上的快速色谱法纯化以提供标题化合物, 为一种淡黄色固体 (29mg, 70%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 10.09(s, 1H), 8.15(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.09(s, 1H), 7.72(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.69(d, $J = 3.8\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.19(dd, $J = 4.8, 3.8\text{Hz}$, 1H); MS ESI 229.0(100) [M+H]⁺, 计算为 $[\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}+\text{H}]^+$ 229.04。

[0813] B. (E)-3-((3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[0814] 根据用于合成 (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮的程序 (除了代入 3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-6-甲醛 (29mg, 0.13mmol)), 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (19.7mg, 45%)。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.64(br s, 1H), 8.22(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.92(s, 1H), 7.79(s, 2H), 7.61(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.20(m, 2H), 6.89(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.85(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H); MS ESI 344.1[M+H]⁺, 计算为 $[\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}+\text{H}]^+$ 344.08。

[0815] 实例 A92. (E)-3-((3-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮
[0816]



[0817] A. 3-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-6-甲醛

[0818] 通过抽空并且用氩再填充使 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (100mg, 0.25mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (85mg, 0.23mmol)、

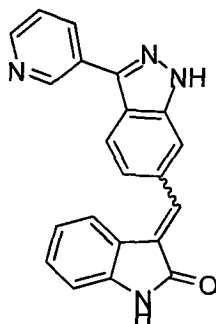
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23mg, 0.025mmol)、 $\text{P}(\text{邻甲苯基})_3$ (15mg, 0.05mmol)、以及 Et_3N (0.05mL, 0.30mmol) 在 DMF (2mL) 中的一种混合物脱气。将该反应混合物密封并且在 125℃ 的微波辐射下在搅拌下加热 2 小时。加入乙酸乙酯 (5mL) 并且用盐水 (2x 20mL) 洗涤该溶液、经 MgSO_4 干燥、过滤、并且浓缩。使用在己烷中的 EtOAc (10%) 作为洗脱液、通过在硅胶上的快速色谱法将粗产物进行纯化以提供一种淡黄色固体 (33mg, 37%)。将该固体溶解在 THF (10mL) 中, 并且加入 1M TBAF (0.47mL, 0.47mmol)。在回流下将产生的反应混合物加热 16 小时。使粗反应混合物在减压下浓缩。加入乙酸乙酯 (5mL), 并且用盐水 (2x 10mL) 洗涤该溶液、经 MgSO_4 干燥、过滤、并且浓缩。使用在己烷中的 EtOAc (40%) 作为洗脱液、通过在硅胶上的快速色谱法将粗产物纯化以提供标题化合物一种淡黄色固体的 (4.6mg, 8%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 10.18 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 8.86 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H); MS ESI 230.0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}+\text{H}]^+ 230.03$ 。

[0819] B. (E)-3-((3-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[0820] 根据用于合成 (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮的程序 (除了代入 3-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-6-甲醛 (4.6mg, 0.02mmol)), 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (2.3mg, 36%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 13.75 (br. s, 1H), 10.64 (br. s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.25 (td, $J = 7.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.85 (td, $J = 7.5, 1.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI 345.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}+\text{H}]^+ 345.07$ 。

[0821] 实例 A93. (E 和 Z)-3-((3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[0822]



[0823] A. 3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-甲醛

[0824] 通过抽空并且用氩再充填将 3-碘-1H-吡唑-6-甲醛 (50mg, 0.18mmol)、吡啶-3-基硼酸 (27mg, 0.22mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13mg, 0.018mmol)、以及 2M Na_2CO_3 (0.10mL, 0.18mmol) 在 DME/ H_2O /EtOH (1.4mL/0.4mL/0.2mL) 中的一种混合物脱气。将反应混合物密封并且在 125℃ 的微波辐射下在搅拌下加热 60 分钟。使该粗反应混合物在减压下浓缩。加入乙酸乙酯 (5mL) 并且用盐水 (2x 20mL) 洗涤该溶液、经 MgSO_4 干燥、过滤、并且浓缩。使用在 DCM 中的 MeOH (5%) 作为洗脱液、通过在硅胶上的快速色谱法将粗产物纯化以提供为一种淡黄色固体的标题化合物 (24mg, 59%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 10.17 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.69 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 5.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI

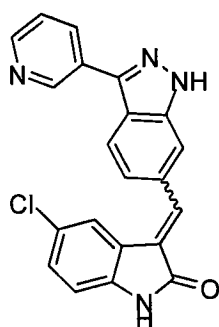
224.0 (100) $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{13}H_9N_3O+H]^+$ 224.07。

[0825] B. (E 和 Z)-3-((3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

[0826] 根据用于合成 (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮的程序 (除了代入 3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-甲醛 (24mg, 0.11mmol)), 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (9.2mg, 25%)。获得了 (E)-和 (Z)-异构体 (通过 NMR 为 83 : 17) 的一种混合物。¹H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.65 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H); MS ESI 339.1 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{21}H_{14}N_4O+H]^+$ 339.12。

[0827] 实例 A94. (E 和 Z)-5-氯-3-((3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡唑-2-酮

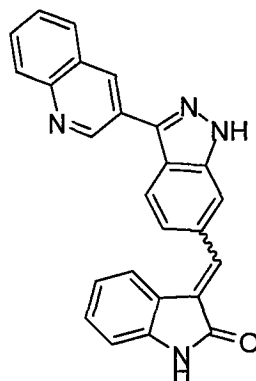
[0828]



[0829] 根据用于合成 3-((3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮的程序 (除了代入 5-氯羟吡唑 (5.3mg, 0.031mmol)) 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (6.5mg, 54%)。获得了 (E)-和 (Z)-异构体 (通过 NMR 为 68 : 32) 的一种混合物。¹H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 13.77 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 9.24 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.41 (dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 4.5$, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); MS ESI 373.1 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{21}H_{13}ClN_4O+H]^+$ 373.08。

[0830] 实例 A95. (E 和 Z)-3-((3-(喹啉-3-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

[0831]



[0832] A. 3-(喹啉-3-基)-1H-吡唑-6-甲醛

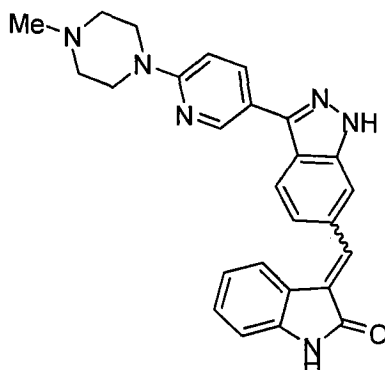
[0833] 根据用于合成 3-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛的程序(除了代入喹啉-3-基硼酸(38mg, 0.22mmol)), 获得了标题化合物, 为一种米色固体(15mg, 30%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 10.19(s, 1H), 9.61(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.73(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.27(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.21(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.98(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.87(dd, J = 8.5, 1.3Hz, 1H), 7.80(ddd, J = 8.3, 7.0, 1.5Hz, 1H), 7.66(ddd, J = 8.3, 7.0, 1.3Hz, 1H); MS ESI 274.0(100) [M+H]⁺, 计算为 [C₁₇H₁₁N₃O+H]⁺274.09。

[0834] B. (E 和 Z)-3-((3-(喹啉-3-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0835] 根据用于合成 (E)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)-二氢吲哚-2-酮的步骤(除了代入 3-(喹啉-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛(8mg, 0.03mol)), 获得了标题化合物, 为一种黄色固体(4.3mg, 38%)。获得了 (E)-和 (Z)-异构体(通过 NMR 为 94 : 6)的一种混合物。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 13.75(br s, 1H), 10.66(br. s, 1H), 9.61(d, J = 2.0Hz, 1H), 9.04(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.47(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.22(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.80(td, J = 6.8, 1.3Hz, 1H), 7.68(t, J = 7.8, 1H), 7.64(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.61(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.25(t, J = 7.8Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.86(t, J = 7.8Hz, 1H); MS ESI 389.1[M+H]⁺, 计算为 [C₂₅H₁₆N₄O+H]⁺389.13。

[0836] 实例 A96. (E 和 Z)-3-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0837]



[0838] A. 3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛

[0839] 根据用于合成 3-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛的程序(除了代入 1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁-环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪(67mg, 0.22mmol)), 获得了标题化合物, 为一种米色固体(57mg, 99%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 10.11(s, 1H), 8.73(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.16(dd, J = 8.8, 2.3Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.09(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.05(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.83-3.78(m, 4H), 3.01(t, J = 5.0Hz, 4H), 2.67(s, 3H); MS ESI 322.1(100) [M+H]⁺, 计算为 [C₁₈H₁₉N₅O+H]⁺322.16。

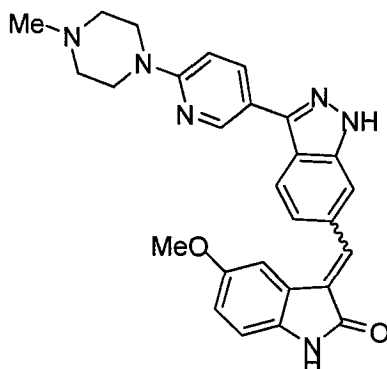
[0840] B. (E 和 Z)-3-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-二氢吲哚-2-酮

[0841] 根据用于合成 (E)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮的程序(除了代入 3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛(40mg, 0.12mol)), 制备标题化合物, 为一种黄色固体(4.9mg, 9%)。获得了 (E)-和 (Z)-异构体(通过 NMR 为

79 : 21) 的一种混合物。 ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) δ 13.34(br. s, 1H), 10.64(br. s, 1H), 8.76(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.14(dd, $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$, 2H), 7.91(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.62(d, $J = 7.8, 1\text{H}$), 7.48(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 6.99(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.85(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 3.57(t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H), 2.42(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 4H), 2.23(s, 3H); MS ESI 437.2[M+H] $^+$, 计算为 $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}+\text{H}]^+$ 437.20。

[0842] 实例 A97. (E 和 Z)-5-甲氧基-3-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

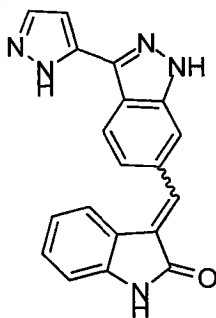
[0843]



[0844] 根据用于合成 3-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮的步骤(实例 A97)(除了代入 5-甲氧基二氢吡唑(28mg, 0.087mol)), 制备标题化合物, 为一种黄色固体(14.4mg, 35%)。获得了(E)-和(Z)-异构体(通过 NMR 为 83 : 17)的一种混合物。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) 8.74(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.14(dd, $J = 8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.07(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.87(d, $J = 10.0\text{Hz}$, 2H), 7.49(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.26(s, 1H), 7.01(d, $J = 8.8, 1\text{H}$), 6.83(s, 2H), 3.75-3.69(br. m, 4H), 3.62(s, 3H), 2.82-2.76(br. m, 4H), 2.51(s, 3H); MS ESI 467.2[M+H] $^+$, 计算为 $[\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}]^+$ 467.21。

[0845] 实例 A98. (E 和 Z)-3-((3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡唑-2-酮

[0846]



[0847] A. 3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-6-甲醛

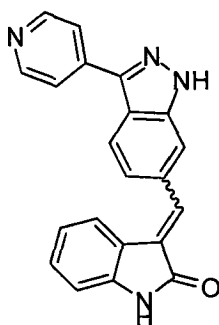
[0848] 根据用于合成 3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-甲醛的程序(除了代入 1H-吡唑-5-硼酸(25mg, 0.22mmol)), 制备标题化合物, 为一种米色固体(5.3mg, 13%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) ppm 10.13(s, 1H), 8.44-8.32(br. m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.78(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.90(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI 213.0(100) [M+H] $^+$, 计算为 $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+$ 213.07。

[0849] B. (E 和 Z)-3-((3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

[0850] 根据用于合成 (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮的程序 (除了代入 3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-6-甲醛 (5.3mg, 0.025mmol)), 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (4.4mg, 54%)。获得了 (E)-和 (Z)-异构体 (通过 NMR 为 78 : 22) 的一种混合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.35 (br. s, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 3H); MS ESI 328.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₉H₁₃N₅O+H]⁺328.11。

[0851] 实例 A99. (E 和 Z)-3-((4-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

[0852]



[0853] A. 3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-6-甲醛

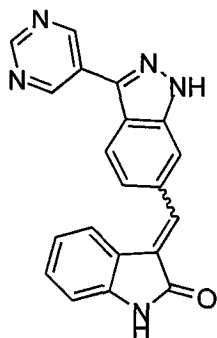
[0854] 根据用于合成 3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-甲醛的程序 (除了代入吡啶-4-基硼酸 (27mg, 0.22mmol)), 获得了标题化合物, 为一种米色固体 (3.7mg, 9%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 10.15 (s, 1H), 8.69 (d, J = 6.3Hz, 2H), 8.32 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.84 (d, J = 6.3Hz, 1H); MS ESI 224.0 (100) [M+H]⁺, 计算为 [C₁₃H₉N₃O+H]⁺224.07。

[0855] B. (E 和 Z)-3-((4-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

[0856] 根据用于合成 (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡唑-2-酮的程序 (除了代入 3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-6-甲醛 (3.9mg, 0.017mol)), 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (4.8mg, 81%)。获得了 (E)-和 (Z)-异构体 (通过 NMR 为 64 : 36) 的一种混合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.69 (d, J = 6.0Hz, 2H), 8.30 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.13 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.8Hz, 1H); MS ESI 339.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₁H₁₄N₄O+H]⁺339.12。

[0857] 实例 A100. (E 和 Z)-3-((3-(嘧啶-5-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡唑-2-酮

[0858]



[0859] A. 3-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-6-甲醛

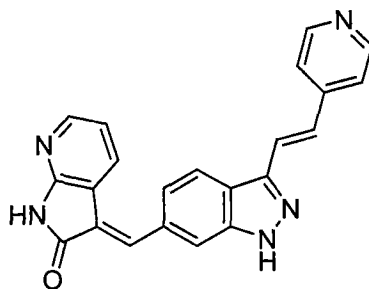
[0860] 根据该用于 3-(1H-吡咯-2-基)-1H-吲唑-6-甲醛的合成程序 (除了代入嘧啶-5-基硼酸 (34mg, 0.15mmol)), 获得了标题化合物, 为一种米色固体 (8.1mg, 30%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.23 (t, J = 1.3Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.3Hz, 1H); MS ESI 225.0 (100) [M+H]⁺, 计算为 [C₁₂H₈N₄O+H]⁺ 225.07。

[0861] B. (E 和 Z)-3-((3-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0862] 根据用于合成 (E)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮的程序 (除了代入 3-(嘧啶-5-基)-1H-吲唑-6-甲醛 (8.5mg, 0.038mol)), 制备标题化合物, 为一种黄色固体 (1.2mg, 9%)。获得了 (E)-和 (Z)-异构体 (通过 NMR 为 63 : 37) 的一种混合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.47 (s, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.8Hz, 1H); MS ESI 340.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₀H₁₃N₅O+H]⁺ 340.11。

[0863] 实例 A101: (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-2(3H)-酮

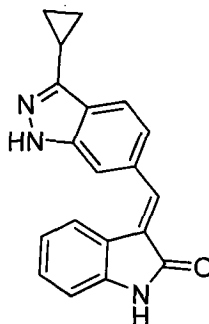
[0864]



[0865] 根据实例 A11B 所说明的方法从 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-2(3H)-酮 (26.8mg, 0.2mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-甲醛 (49.8mg, 0.2mmol) 合成了标题化合物 (64mg, 64%), 为橙红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.60 (s, 1H, NH), 11.28 (s, 1H, NH), 8.57 (d, J = 5.6Hz, 2H), 8.39 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.90 (d, J = 6.4Hz, 1H, 与 7.87ppm 处的峰部分地重叠), 7.87 (d, J = 16.4Hz, 1H, 与 7.90ppm 处的峰部分地重叠), 7.71 (d, J = 5.6Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0Hz, 1H, 与 7.56ppm 的峰部分地重叠), 7.56 (d, J = 16.4Hz, 1H, 与 7.57ppm 处的峰部分地重叠), 6.91 (dd, J = 7.6Hz, 5.2Hz, 1H); MS ESI 366.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₂H₁₅N₅O+H]⁺ 366.1。

[0866] 实例 A102. (E)-3-((3-环丙基-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0867]



[0868] A. 3-环丙基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛

[0869] 在 Ar 下在 95-100°C 下将 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛 (51mg, 0.12mmol)、环丙基硼酸 (21mg, 0.24mmol)、粉末状的 K_3PO_4 (103mg, 0.48mmol)、以及 $Pd(PPh_3)_4$ (10mg, 0.009mmol) 在 PhMe (2mL) 和 H_2O (0.1mL) 中的一种脱气的混合物在一个密封管中在搅拌下加热 1 天。使该粗混合物浓缩并且通过制备型 TLC (SiO_2 5 : 1 己烷/EtOAc) 纯化以提供标题化合物, 为一种透明的油 (40mg, 定量) : ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.28Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.28Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.54 (d, J = 8.53Hz, 2H), 2.19-2.28 (m, 1H), 1.06-1.12 (m, 4H), 0.89 (d, J = 8.28Hz, 2H), -0.07 (s, 9H); MS ESI 317.1 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{17}H_{24}N_2O_2Si+H]^+$ 317.5)。

[0870] B. (E)-3-((3-环丙基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

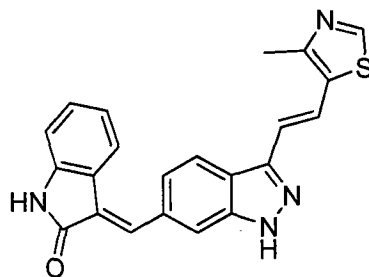
[0871] 根据实例 A19 的方法, 使二氢吲哚-2-酮 (17mg, 0.13mmol) 与 3-环丙基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛 (40mg, 0.13mmol) 反应以获得粗产物。通过制备型 TLC (SiO_2 , 在 DCM 中的 2% MeOH) 将该粗混合物纯化以提供标题化合物, 为一种黄色固体 (48mg, 88%)。MS ESI 432.2 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{25}H_{29}N_3O_2Si+H]^+$ 432.6。

[0872] C. (E)-3-((3-环丙基-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0873] 在 Ar 下使在无水 THF (30mL) 中的 (E)-3-((3-环丙基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮 (47mg, 0.11mmol) 和氟化四丁基铵 (在 THF 中的 1.0M, 10mL, 10mmol) 的一种混合物回流 18 小时。然后将该反应混合物浓缩成一种棕色的油, 将该油用 H_2O 稀释、萃取 (在 DCM 中的 2% MeOH)、洗涤 (H_2O (2x), 盐水)、干燥 (Na_2SO_4 和 $MgSO_4$)、并且在减压下浓缩。将该物质悬浮在 DCM 中、通过过滤收集并且用 xs. DCM 洗涤以提供标题化合物, 为一种黄色固体 (7.0mg, 21%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 7.90 (d, J = 8.53Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.03Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.78Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.03Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.78Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.65Hz, 1H), 2.26-2.36 (m, 1H), 1.04-1.11 (m, 4H); MS ESI 302.1 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{19}H_{15}N_3O+H]^+$ 302.3。

[0874] 实例 A103. (E)-3-((3-((E)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

[0875]



[0876] A. (E)-3-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛

[0877] 在 Ar 下在 90℃ 下将 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛 (70mg, 0.17mmol)、4-甲基-5-乙炔基噻唑 (44mg, 0.35mmol)、N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (DIPEA, 45mg, 0.35mmol)、Pd(OAc)₂ (3.9mg, 0.017mmol) 以及 P(o-MeC₆H₄)₃ (16mg, 0.052mmol) 在无水 MeCN (2mL) 中的一种脱气混合物在搅拌下在一个密封管中加热 1 天。随后在减压下将粗混合物浓缩并且通过制备型 TLC (SiO₂, 5 : 1 的己烷 / EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (30mg, 43%) : ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 10.17 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.28Hz, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64 (d, J = 16.06Hz, 1H), 7.12 (d, J = 16.31Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.62 (t, J = 8.28Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 0.92 (t, J = 8.28Hz, 2H), -0.05 (s, 9H) ; MSES I 400.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₀H₂₅N₃O₂SSi +H]⁺ 400.6。

[0878] B. (E)-3-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-甲醛

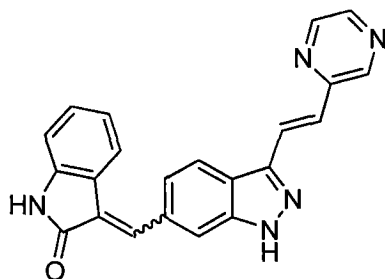
[0879] 在 Ar 下使 (E)-3-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛 (30mg, 0.075mmol) 和氟化四丁基铵 (在 THF 中的 1.0M, 0.37mL, 0.37mmol) 在无水 THF (10mL) 中的一种混合物回流 1 天。然后将该反应混合物在减压下浓缩并且通过制备型 TLC 纯化 (SiO₂ 10% MeOH/DCM) 以提供标题化合物 (15mg, 74%), 为一种褐色固体 (7.0mg, 21%)。MS ESI 270.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₄H₁₁N₃OS+H]⁺ 270.3。

[0880] C. (E)-3-((3-((E)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-二氢吲哚-2-酮

[0881] 根据实例 A19 的方法, 二氢吲哚-2-酮 (7.5mg, 0.056mmol) 与 3-(E)-3-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-甲醛 (15mg, 0.059mmol) 反应以获得粗产物。使该粗混合物在减压下浓缩并且用 DCM、随后用 MeCN 研磨, 以提供标题化合物, 为一种黄色固体 (3.0mg, 13%)。¹H NMR (400MHz, DMF-d₇) δ ppm 13.67 (br. s., 1H), 10.66 (br. s., 1H), 9.01 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.03Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, J = 16.1Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.03Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.28Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.78Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.28Hz, 1H), 2.62 (s, 3H) ; MS ESI 385.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₂H₁₆N₄OS+H]⁺ 385.4。

[0882] 实例 A104. (E 和 Z)-3-((3-((E)-2-(吡嗪-2-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-二氢吲哚-2-酮

[0883]



[0884] A. (E)-3-(2-(吡嗪-2-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛

[0885] 将 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛 (70mg, 0.17mmol)、2-乙烯基吡嗪 (27mg, 0.25mmol)、N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (DIPEA, 45mg, 0.35mmol)、Pd(OAc)₂ (3.9mg, 0.017mmol)、以及 P(o-MeC₆H₄)₃ (16mg, 0.052mmol) 在无水 MeCN (2.5mL) 中的一种脱气混合物在 120℃ 的微波辐射下在一个密封管中在搅拌下加热 40 分钟。随后在减压下将该粗混合物浓缩并且通过制备型 TLC 纯化 (SiO₂ : 1 己烷 / EtOAc) 以提供标题化合物, 为一种无色的固体 (28mg, 43%) : ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 10.18 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (br. s., 1H), 8.47 (d, J = 2.26Hz, 1H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.07 (d, J = 16.06Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.53Hz, 1H), 7.61 (d, J = 16.31Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.61 (t, J = 8.28Hz, 2H), 0.94 (t, J = 8.53Hz, 2H), -0.05 (s, 9H); MS ESI 381.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₀H₂₄N₄O₂Si + H]⁺ 381.5。

[0886] B. (E)-3-((3-((E)-2-(吡嗪-2-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲唑-2-酮

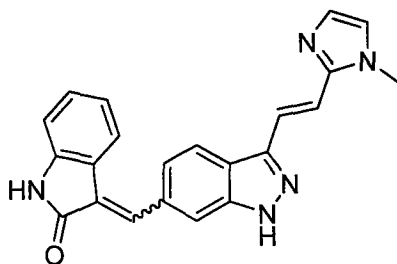
[0887] 根据实例 A19 的方法, 利用二氢吲唑-2-酮 (10.0mg, 0.075mmol) 和 (E)-3-(2-(吡嗪-2-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛 (28mg, 0.074mmol) 合成标题化合物。使该粗混合物在减压下浓缩并且通过制备型 TLC 纯化 (SiO₂, 2% MeOH/DCM) 以提供标题化合物, 为一种黄色物质 (20mg, 55%); MS ESI 496.3 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₈H₂₉N₅O₂Si + H]⁺ 496.6。

[0888] C. (E&Z)-3-((3-((E)-2-(吡嗪-2-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲唑-2-酮

[0889] 在 Ar 下使 (E)-3-((3-((E)-2-(吡嗪-2-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲唑-2-酮 (20mg, 0.040mmol) 和氟化四丁基铵 (在 THF 中的 1.0M, 0.6mL, 0.6mmol) 在无水 THF (10mL) 中的一种混合物回流 1 天。然后将该反应混合物在减压下浓缩并且通过制备型 TLC 纯化 (SiO₂ 12% MeOH/DCM) 并且用 DCM 研磨以提供标题化合物, 为异构体的一种 1.5 : 1.0 (E : Z) 的混合物: 一种黄色固体 (1.7mg, 12%)。¹H NMR (400MHz, DMF-d₇) δ ppm 9.33 (s, 0.35H), 9.16 (d, J = 1.51Hz, 1.0H), 8.84-8.87 (m, 1.1H), 8.70 (t, J = 2.26Hz, 1.0H), 8.60 (d, J = 8.78Hz, 0.6H), 8.51 (d, J = 8.28Hz, 0.45H), 8.37-8.46 (m, 1.6H), 8.26 (d, J = 5.52Hz, 1.0H), 8.04 (s, 0.6H), 8.02 (d, J = 7.53Hz, 0.39H), 7.92-7.98 (m, 1.7H), 7.79 (d, J = 8.03Hz, 0.60H), 7.41-7.49 (m, 1.1H), 7.05-7.25 (m, 2.1H); MS ESI 366.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₂H₁₅N₅O + H]⁺ 366.4。

[0890] 实例 A105. (E 和 Z)-3-((3-((E)-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲唑-2-酮

[0891]



[0892] A. (E)-3-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吡唑-6-甲醛

[0893] 根据实例 A103 的方法,利用 1-甲基-2-乙烯基-1H-咪唑 (35mg, 0.32mmol) 和 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (100mg, 0.23mmol) 合成标题化合物。通过制备型 TLC (SiO_2 10% MeOH/DCM) 纯化以提供标题化合物 (15mg, 74%), 为一种褐色的油 (41.6mg, 47%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 10.09 (s, 1H), 8.22 (t, $J = 1.00\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.53, 1.25\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 16.06\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 16.06\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 1.25\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 1.00\text{Hz}$, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.89 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 0.87 (t, $J = 8.03\text{Hz}$, 2H), -0.10 (s, 9H); MS ESI 383.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}+\text{H}]^+ 383.5$ 。

[0894] B. (E)-3-((3-((E)-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

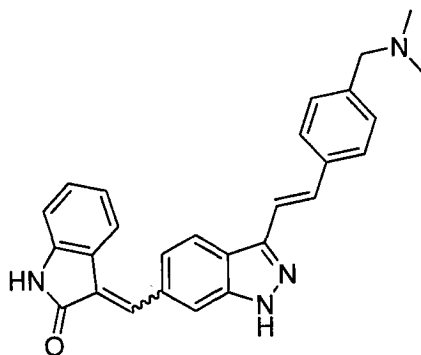
[0895] 根据实例 A19 的方法合成,利用二氢吡啶-2-酮 (14.5mg, 0.11mmol) 和 (E)-3-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (41.6mg, 0.11mmol)。使该粗混合物在减压下浓缩并且通过制备型 TLC 纯化 (SiO_2 10% MeOH/DCM) 以提供标题化合物 (35.4mg, 65%), 为一种黄色物质; MS ESI 498.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}+\text{H}]^+ 498.7$ 。

[0896] C. (E 和 Z)-3-((3-((E)-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡啶-2-酮盐酸盐

[0897] 将 (E)-3-((3-((E)-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮 (35.4mg, 0.071mmol) 在 EtOH (4mL) 和水性 HCl (4M, 1mL) 中的一种密封的、脱气的混合物在 Ar 下在 75-80°C 下加热 1 天。将该反应混合物冷却至室温,用 MeCN (10mL) 和 Et₂O (5mL) 稀释并且储存在 -20°C 下过夜。通过过滤收集沉淀,用 MeCN 洗涤以提供标题化合物 (作为异构体的一种 1.5 : 1.0 (E : Z) 混合物: 一种黄色固体 (14.5mg, 51%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.93 (s, 0.44H), 8.25 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 1.00H), 8.13 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 0.65H), 8.02-8.06 (m, 0.45H), 8.02 (s, 1.78H), 7.92-8.00 (m, 1.78H), 7.86-7.91 (m, 1.47H), 7.58-7.71 (m, 5.0H), 7.53 (d, $J = 16.81\text{Hz}$, 1.29H), 7.25 (t, $J = 7.65\text{Hz}$, 1.52H), 7.05 (t, $J = 7.78\text{Hz}$, 0.66H), 6.94 (d, $J = 7.78\text{Hz}$, 1.01H), 6.83-6.91 (m, 1.73H), 4.04 (s, 2.46H), 4.03 (s, 1.41H); MS ESI 368.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}+\text{H}]^+ 368.4$ 。

[0898] 实例 A106. (E 和 Z)-3-[(3-[(E)-2-[4-((二甲氨基)甲基)-苯基]-乙烯基]-1H-吡唑-6-基)亚甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮 2,2,2-三氟乙酸盐

[0899]



[0900] A. (E)-3-(4-((二甲氨基)甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛

[0901] 根据实例 A103 的方法, 利用 N, N-二甲基-1-(4-乙烯基苯基)甲胺 (42mg, 0.26mmol) 和 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (70mg, 0.17mmol) 合成标题化合物。通过制备型 TLC(SiO_2 10% MeOH/DCM) 纯化以提供标题化合物, 为一种淡橙色胶质 (33.4mg, 44%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 10.13 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 9.29\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 16.6\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 2.50 (s, 6H), 0.87 (t, $J = 8.03\text{Hz}$, 2H), -0.09 (s, 9H); MSES I 436.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}+\text{H}]^+ 436.6$ 。

[0902] B. (E)-3-((3-(4-((二甲氨基)甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

[0903] 根据实例 A19 的方法合成, 利用二氢吡唑-2-酮 (10.4mg, 0.078mmol) 和 (E)-3-(4-((二甲氨基)甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (33.4mg, 0.077mmol)。使该粗混合物在减压下浓缩并且通过制备型 TLC 纯化 (SiO_2 10% MeOH/DCM) 以提供标题化合物, 为异构体的一种 1.5-2.0 : 1.0 (E : Z) 的混合物: 一种黄色固体 (29.1mg, 67%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 9.09-9.14 (s, 0.31H), 8.22 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 0.84H), 8.09 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 0.34H), 7.83-7.87 (m, 1.25H), 7.61-7.69 (m, 4.02H), 7.56-7.60 (m, 1.69H), 7.50 (s, 0.61H), 7.36-7.48 (m, 3.85H), 7.24 (t, $J = 7.78\text{Hz}$, 1.48H), 7.03 (t, $J = 7.28\text{Hz}$, 0.48H), 6.92 (d, $J = 7.53\text{Hz}$, 1.01H), 6.81-6.89 (m, 1.49H), 5.80 (s, 0.60H), 5.78 (s, 1.52H), 3.59-3.65 (m, 2.20H), 2.37-2.42 (m, 7.40H), 0.89 (t, $J = 8.28\text{Hz}$, 3.05H), -0.09 (s, 9H); MS ESI 551.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}+\text{H}]^+ 551.8$ 。

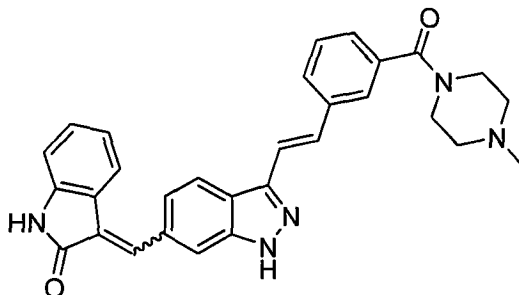
[0904] C. (E 和 Z)-3-[(3-[(E)-2-[4-((二甲氨基)甲基)苯基]-乙烯基]-1H-吡唑-6-基)亚甲基]-1,3-二氢-2H-吡唑-2-酮 2,2,2-三氟乙酸盐

[0905] 根据实例 A105-C 的方法, 利用 (E)-3-((3-(4-((二甲氨基)甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮 (29.1mg, 0.052mmol) 合成标题化合物。在减压下使该粗反应混合物浓缩至干燥, 用 Et_2O 和 DCM 研磨。随后通过制备型 TLC (SiO_2 30% MeOH/DCM) 将该物质纯化, 随后通过制备型 HPLC 以提供标题化合物, 为异构体的一种 1.7 : 1.0 (E : Z) 混合物: 一种黄色固体 (1.8mg, 6%)。 ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ ppm 7.93-8.36 和 5.96-7.33 (m, 13H), 3.82 (br. s., 2H), 2.62 (br. s.,

6H); MS ESI 421.2[M+H]⁺, 计算为 [C₂₇H₂₄N₄O+H]⁺421.5。

[0906] 实例 A107. (E 和 Z)-3-((3-((E)-3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯乙炔基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮 2,2,2-三氟乙酸盐

[0907]



[0908] A. (E)-3-((3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯乙炔基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

[0909] 根据实例 A103 的方法, 利用 1-[(3-乙炔基苯基)羰基]-4-甲基哌嗪 (76mg, 0.33mmol) 和 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮 (100mg, 0.25mmol) 合成标题化合物。通过制备型 TLC(SiO₂10% MeOH/DCM) 纯化以提供标题化合物, 为一种无色物质 (30.1mg, 24%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 10.14(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.80(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.65(d, J = 16.6Hz, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.57(s, 1H), 7.48-7.55(m, 2H), 7.35(d, J = 7.28Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 3.69-3.90(m, 2H), 3.63(t, J = 7.91Hz, 2H), 3.43-3.56(m, 2H), 2.40-2.64(m, 4H), 2.35(s, 3H), 0.88(t, J = 7.91Hz, 2H), -0.09(m, 9H); MS ESI 505.4[M+H]⁺, 计算为 [C₂₈H₃₆N₄O₃Si+H]⁺505.7。

[0910] B. (3E&3Z)-3-((3-((E)-3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯乙炔基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

[0911] 根据实例 A19 的方法, 利用二氢吡唑-2-酮 (7.9mg, 0.059mmol) 和 (E)-3-((3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯乙炔基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮 (30.1mg, 0.060mmol) 合成标题化合物。使该粗混合物在减压下浓缩并且通过制备型 TLC 纯化 (SiO₂10% MeOH/DCM) 以提供标题化合物, 为异构体的一种 ~ 2.5 : 1(E : Z) 的混合物: 一种黄色固体 (21.6mg, 59%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.06(s, 0.22H), 8.20(d, J = 8.28Hz, 0.72H), 8.07(d, J = 8.53Hz, 0.27H), 7.94-7.96(m, 0.98H), 7.92(d, J = 9.0Hz, 0.82H), 7.84(s, 0.82H), 7.72-7.79(m, 2.53H), 7.45-7.66H), 7.31-7.36(m, 1.29H), 7.18-7.25(m, 1.30H), 7.01(t, J = 7.40Hz, 0.42H), 6.90(d, J = 7.78Hz, 0.83H), 5.78(s, 0.57H), 5.77(s, 1.24H), 3.75-3.90(m, 2.28H), 3.58-3.68(m, 2.63H), 3.45-3.57(m, 2.43H), 2.39-2.62(m, 4.67H), 2.36(s, 3.53H), 0.84-0.93(t, J = 7.91Hz, 2.63H), -0.09(s, 9.81H); MS ESI 505.4[M-CH₂CH₂SiMe₃-Me+H]⁺, 计算为 [C₃₀H₂₆N₅O₃•+H]⁺505.6。

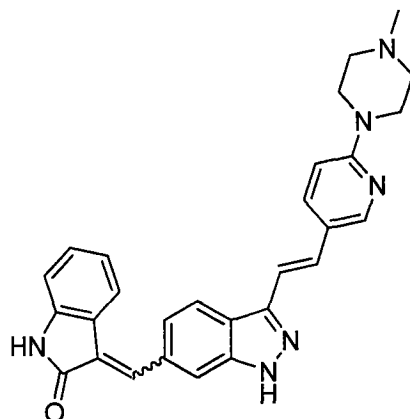
[0912] C. (E 和 Z)-3-((3-((E)-3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯乙炔基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮 2,2,2-三氟乙酸盐

[0913] 在 Ar 下使 (3E)-3-((3-((E)-3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯乙炔基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮 (21.6mg, 0.035mmol)、氟化四丁基铵 (在 THF 中的 1.0M, 0.05mL, 0.05mmol) 以及活化的分子筛 (4A)

在无水 THF (5mL) 中的一种混合物回流 1 天。将该反应混合物用 MeOH 稀释、过滤、在减压下浓缩, 并且通过制备型 HPLC 纯化以提供标题化合物, 为异构体的一种约 4 : 1 (E : Z) 的混合物: 一种黄色固体 (2.8mg, 14%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.88 (s, 0.28H), 8.26 (d, J = 8.28Hz, 1.00H), 8.15 (d, J = 8.28Hz, 0.29H), 7.98 (d, J = 8.28Hz, 0.37H), 7.88-7.91 (m, 1.65H), 7.82-7.87 (m, 1.51H), 7.79 (s, 1.14H), 7.52-7.71 (m, 5.35H), 7.42 (d, J = 7.53Hz, 1.13H), 7.25 (t, J = 7.78Hz, 1.19H), 7.05 (d, J = 7.53Hz, 0.28H), 6.94 (d, J = 8.03Hz, 1.01H), 6.84-6.91 (m, 1.15H), 3.36-3.81 (m, 4.22H), 3.06-3.28 (m, ~4H), 2.98 (s, 3.42H); MS ESI 490.3 [M+H]⁺, 计算为 [C₃₀H₂₇N₅O₂+H]⁺ 490.6。

[0914] A108 (E 和 Z)-3-((3-((E)-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[0915]



[0916] A 1-甲基-4-(5-乙烯基吡啶-2-基)哌嗪

[0917] 在 Ar 下将粉末状的 KOH (123mg, 2.2mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (0.05mL, 0.6mmol) 在无水 THF (2mL) 中的密封的、脱气的混合物在微波辐射下在 95℃ 加热 70 分钟。然后将该反应混合物冷却至室温并用 Pd(OAc)₂ (5.0mg, 0.022mmol)、PPh₃ (11.5mg, 0.044mmol)、1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪 (120mg, 0.39mmol) 处理并且用 MeOH (2mL) 脱气。将密封的反应混合物在 95℃ 下在微波辐射下再次加热 60 分钟。使该粗混合物在减压下浓缩并且通过制备型 TLC (SiO₂ 10% MeOH/DCM) 纯化以提供一种无色胶质的标题化合物 (0.18g, 定量): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.07 (d, J = 2.26Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.91, 2.38Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.03Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 17.82, 11.04Hz, 1H), 5.63 (d, 1H), 5.12 (d, J = 10.79Hz, 4H), 3.52-3.66 (m, 4H), 2.50-2.61 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); MS ESI 204.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₂H₁₇N₃+H]⁺ 204.3。

[0918] B. (E)-3-(2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)-乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲醛

[0919] 根据实例 A103 的方法, 利用 1-甲基-4-(5-乙烯基吡啶-2-基)哌嗪 (65mg, 0.32mmol) 和 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲醛 (100mg, 0.25mmol) 合成标题化合物。通过制备型 TLC (SiO₂ 10% MeOH/DCM) 纯化以提供标题化合物, 为一种淡橙色物质 (46mg, 39%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 10.14 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.26Hz, 1.0H), 8.24-8.28 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 8.91, 2.38Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.78Hz, 1H), 7.51 (d, J = 16.56Hz, 1H), 7.36 (d, J = 16.56Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.29Hz, 1H),

5.85(s, 2H), 3.77-3.87(m, 4H), 3.63(t, $J = 7.91\text{Hz}$, 2H), 3.06-3.15(m, 4H), 2.75(s, 3H), 0.88(t, $J = 8.03\text{Hz}$, 2H), -0.09(s, 9H); MS ESI 478.3[M+H]⁺, 计算为 $[\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}+\text{H}]^+ 478.7$ 。

[0920] C. (E&Z)-3-((3-((E)-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)二氢吡啶-2-酮

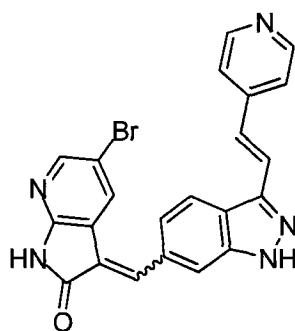
[0921] 根据实例 A19 的方法, 利用二氢吡啶-2-酮 (8.3mg, 0.062mmol) 和 (E)-3-(2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲醛 (46mg, 0.096mmol) 合成标题化合物。使该粗混合物在减压下浓缩并且通过制备型 TLC 纯化 (SiO_2 10% MeOH/DCM) 以提供标题化合物, 为异构体的一种 (E : Z) 混合物: 一种黄色固体 (22.5mg, 40%); MS ESI 593.4[M+H]⁺, 计算为 $[\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2\text{Si}+\text{H}]^+ 593.8$ 。

[0922] D. (E&Z)-3-((3-((E)-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮二盐酸化物

[0923] 根据实例 A105-C 的方法, 利用 (E&Z)-3-((3-((E)-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)-亚甲基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)二氢吡啶-2-酮 (22.5mg, 0.038mmol) 制备标题化合物。将该粗反应混合物储存在 -20°C 下过夜。通过过滤收集沉淀, 用 MeCN 洗涤以提供标题化合物, 为异构体的一种约 4 : 1 (E : Z) 的混合物: 一种黄色固体 (6.9mg, 34%)。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.87(s, 0.16H), 8.56(d, $J = 9.54\text{Hz}$, 1.0H), 8.33(s, 0.95H), 8.26(d, $J = 8.28\text{Hz}$, 0.72H), 8.14(d, $J = 9.54\text{Hz}$, 0.23H), 7.98(d, $J = 8.53\text{Hz}$, 0.20H), 7.85-7.91(m, 1.56H), 7.68(d, $J = 7.03\text{Hz}$, 0.25H), 7.65(d, $J = 7.78\text{Hz}$, 0.86H), 7.50-7.61(m, 3.31H), 7.25(t, $J = 7.53\text{Hz}$, 1.03H), 7.05(t, $J = 8.03\text{Hz}$, 0.24H), 6.94(d, $J = 7.53\text{Hz}$, 0.73H), 6.84-6.91(m, 0.93H), 4.49(br. s., 1.66H), 3.73(br. s., 3.84H), 3.34-3.52(m, 1.47H), 3.03(s, 2.78H); MS ESI 463.2[M+H]⁺, 计算为 $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}+\text{H}]^+ 462.5$ 。

[0924] 实例 A109: (E 和 Z)-5-溴-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-2(3H)-酮

[0925]

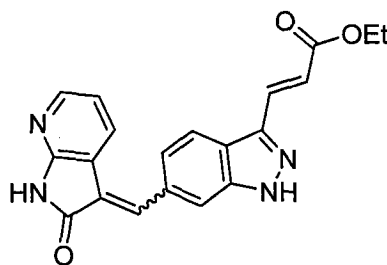


[0926] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75°C, 回流 2 小时) 使用 5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-2(3H)-酮 (42.6mg, 0.2mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-甲醛 (49.8mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (64mg, 64%), 为一种绿黄色固体。¹H NMR 表明 E/Z 异构体的 7 : 6 的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.57(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 8.34(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.26(d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.12(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.03(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.89(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.72(t, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 7.55(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H);

MS ESI 444.3[M+H]⁺, 计算为 [C₂₂H₁₄BrN₅O+H]⁺444.0。

[0927] 实例 A110 : (E 和 Z)-乙基 3-(6-((E)-(2-氧代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3(2H)-亚基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙烯酸酯

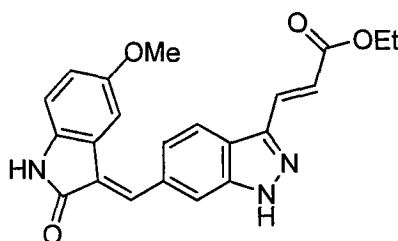
[0928]



[0929] 根据对于实例 A67 所说明的方法（油温 75℃, 回流 2 小时）使用 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮 (26.8mg, 0.2mmol) 和 (E)-乙基 3-(6-甲酰基-1H-吡啶-3-基)丙烯酸酯 (48.8mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (46mg, 64%), 为一种棕色固体。¹H NMR 表明 E/Z 异构体的 7 : 3 的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 (br. s, 1H, NH), 11.20 (br. s, 1H, NH), 8.26 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.5Hz, 1H, 与在 8.09ppm 的峰部分地重叠), 8.09 (d, J = 6.4Hz, 1H, 与 8.11ppm 处的峰部分地重叠), 7.95 (d, J = 17.2Hz, 1H, 与 7.93ppm 处的峰部分地重叠), 7.93 (s, 1H, 与 7.95ppm 处的峰部分地重叠), 7.87 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.6Hz, 4.8Hz, 1H), 6.81 (d, J = 16.4Hz, 1H), 4.23 (q, J = 6.8Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.8Hz, 3H); MS ESI 361.1[M+H]⁺, 计算为 [C₂₀H₁₆N₄O₃+H]⁺361.1。

[0930] 实例 A111 : (E)-乙基 3-(6-((E)-(5-甲氧基-2-氧代二氢吡啶-3-亚基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙烯酸酯

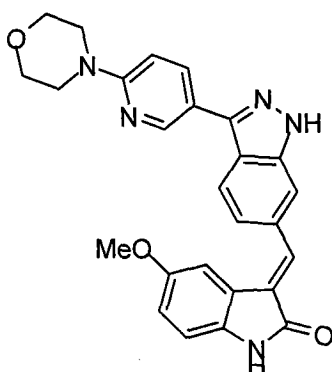
[0931]



[0932] 根据对于实例 A67 所说明的方法（油温 75℃, 回流 2 小时）使用 5-甲氧基羟吡啶 (26.8mg, 0.2mmol) 和 (E)-乙基 3-(6-甲酰基-1H-吡啶-3-基)丙烯酸酯 (48.8mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (60mg, 77%), 为一种橙红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (brs, 1H, NH), 10.44 (s, 1H, NH), 8.26 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.90-6.80 (m, 3H), 4.23 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS ESI 390.3[M+H]⁺, 计算为 [C₂₂H₁₉N₃O₄+H]⁺390.1。

[0933] 实例 A112. (E)-5-甲氧基-3-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)-亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[0934]



[0935] A. 3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛

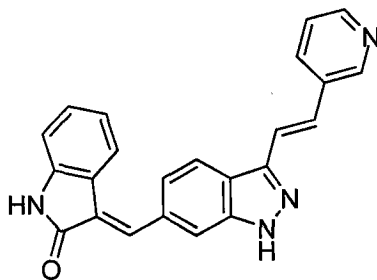
[0936] 根据对于合成 3-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛 (除了代入 2-(4-吗啉代)吡啶-5-硼酸频哪醇酯 (64mg, 0.22mmol)) 的程序制备标题化合物, 为一种黄色粉末 (35mg, 62%)。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ ppm 13.71 (br s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.77 (d, J = 1.9Hz, 1H), 8.02-8.18 (m, 2H), 8.15 (dd, J = 8.9Hz, 2.5, 1H), 7.64 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.5Hz, 4H), 3.53 (t, J = 5.1Hz, 4H); MS ESI 309.1 (100) [M+H]⁺, 计算为 [C₁₇H₁₆N₄O₂+H]⁺ 309.13。

[0937] B. (E)-5-甲氧基-3-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-二氢吲哚-2-酮

[0938] 根据对于合成 (E)-3-((1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮 (除了代入 3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛 (35mg, 0.11mmol)) 的程序, 制备标题化合物, 为一种橙色粉末 (22mg, 42%)。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 13.37 (br s, 1H), 10.43 (br s, 1H), 8.79 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.6Hz, 4H), 5.59 (s, 3H), 3.53 (t, J = 4.8Hz, 4H); MS ESI 454.3 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₆H₂₃N₅O₂+H]⁺ 454.18。

[0939] 实例 A113: (E)-3-((3-((E)-2-(吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-二氢吲哚-2-酮

[0940]

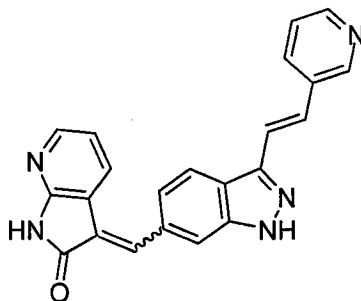


[0941] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75°C, 回流 90 分钟) 使用羟吲哚 (26.6mg, 0.2mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-甲醛 (49.8mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (61mg, 84%), 为一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.46 (s, 1H, NH), 10.64 (s, 1H, NH), 8.91 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.4Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2Hz, 1H, 与 7.60ppm 处的峰部分地重叠), 7.60 (d, J = 17.2Hz, 1H, 与 7.61ppm 处的峰部分地重叠),

7.54(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.43(dd, $J = 7.8\text{Hz}$, 4.8Hz, 1H), 7.24(t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.85(t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H); MSES 365.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+ 365.1$ 。

[0942] 实例 A114: (E 和 Z)-3-((3-((E)-2-(吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

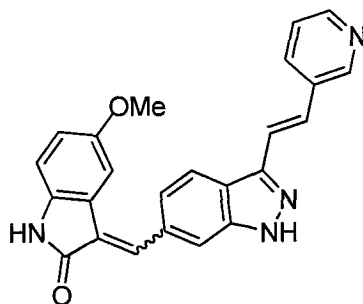
[0943]



[0944] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75°C , 回流 90 分钟) 使用 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮 (26.8mg, 0.2mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-甲醛 (49.8mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (59mg, 81%), 为一种橙色固体。 ^1H NMR 表明 Z/E 异构体的 5 : 2 的混合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.60(s, 1H, NH), 11.30(s, 1H, NH), 8.95(s, 1H), 8.91(d, 1H), 8.47(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.31(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.19(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.13-8.07(m, 4H), 7.72(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 7.42(dd, $J = 8.0\text{Hz}$, 4.4Hz, 1H), 7.50(dd, $J = 7.2\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H); MS ESI 444.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}+\text{H}]^+ 366.1$ 。

[0945] 实例 A115: (E 和 Z)-5-甲氧基-3-((3-((E)-2-(吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

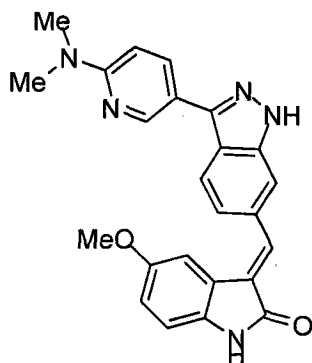
[0946]



[0947] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75°C , 回流 90 分钟) 使用 5-甲氧基二氢吡啶 (32.6mg, 0.2mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-甲醛 (49.8mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (53mg, 67%), 为一种橙红色固体。 ^1H NMR 表明 E/Z 异构体的 4 : 1 的混合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.50(br. s, 1H, NH), 10.44(s, 1H, NH), 8.91(d, 1H), 8.48(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.20(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.92(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.73(d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.43(dd, $J = 8.0\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.19(d, 1H), 6.86(dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 6.81(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.78(s, 3H); MS ESI 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+ 395.1$ 。

[0948] 实例 A116: (E)-3-((3-(6-(二甲氨基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-酮

[0949]



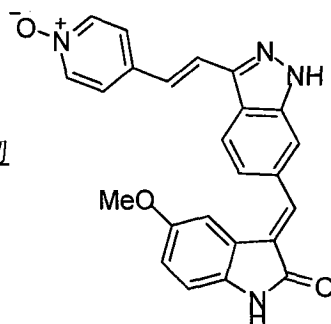
[0950] A. 3-(6-(二甲氨基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛

[0951] 根据用于合成 3-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛的程序(除了代入 2-(二甲氨基)吡啶-5-硼酸水合物(41mg, 0.22mmol)), 制备标题化合物, 为一种黄色粉末(14mg, 29%)。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ ppm 10.13(s, 1H), 8.72(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.17-8.16(m, 2H), 8.09(dd, J = 8.4, 2.1Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.9Hz, 1H), 6.79(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.09(s, 6H); MS ESI 267.0(100) [M+H]⁺, 计算为 [C₁₅H₁₄N₄O+H]⁺ 267.12。

[0952] B. (E)-3-((3-(6-(二甲氨基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吲哚-2-酮

[0953] 根据用于合成 (E)-3-((1H-吲唑-6-基)-亚甲基)-二氢吲哚-2-酮的程序(除了代入 3-(6-(二甲氨基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛(14mg, 0.053mmol)), 制备标题化合物, 为一种红色固体(2.9mg, 13%)。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 13.30(br. s, 1H), 10.43(br. s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.15(d, J = 8.7Hz, 1H), 8.11(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.47(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 6.86-6.79(m, 3H), 3.60(s, 3H), 3.10(s, 6H); MS ESI 412.2[M+H]⁺, 计算为 [C₂₄H₂₁N₅O₂+H]⁺。

[0954] 实例 A117. 4-((E)-2-(6-((E)-5-甲氧基-2-氧代二氢吲哚-3-亚基)甲

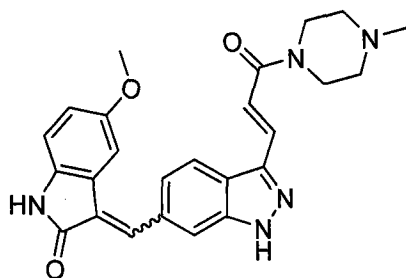


基)-1H-吲唑-3-基)乙烯基)吡啶 1-氧化物

[0955] 根据该用于合成 2-((E)-2-(6-((E)-5-甲氧基-2-氧代二氢吲哚-3-亚基)甲基)-1H-吲唑-3-基)乙烯基)吡啶 1-氧化物(实例 A88)的程序(除了代入 (E)-5-甲氧基-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮(8.1mg, 0.021mmol)), 制备标题化合物, 为一种橙色固体(1.3mg, 15%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.55(br. s, 1H), 10.45(s, 1H), 8.35(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.20(d, J = 6.8Hz, 2H), 7.93(s, 1H), 7.79-7.72(m, 4H), 7.55(d, J = 14.3Hz, 1H), 7.54(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.17(d, J = 2.7Hz, 1H), 6.86(dd, J = 8.5, 2.7Hz, 1H), 6.80(d, J = 8.5Hz, 1H), 3.60(s, 3H); MS ESI 411.2[M+H]⁺ 计算为 [C₂₄H₁₈N₄O₃+H]⁺ 411.14。

[0956] 实例 A118. (E 和 Z)-5-甲氧基-3-((3-((E)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

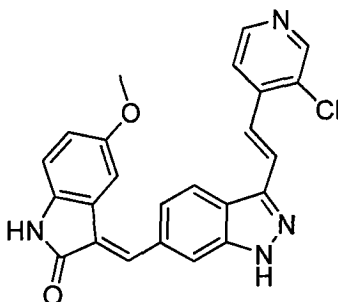
[0957]



[0958] 该合成方法遵循在实例 A66 中所说明的,从 5-甲氧基二氢吡啶 (10mg, 0.0583mmol) 和 (E)-3-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-酮 (25mg, 0.0583mmol) 开始,以给出 2.5mg 的标题化合物,为 (E)/(Z) 异构体的一种 85 : 15 的混合物。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) 8.95, 7.80 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.52Hz, 1H), 7.45 (d, J = 15.7Hz, 1H), 7.32, 7.22 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.84, 3.63 (s, 3H), 3.90-3.75 (m, 4H), 2.62-2.48 (br. s, 4H), 2.34 (s, 3H); MS ESI 444.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₅H₂₅N₅O₃+H]⁺444.20。

[0959] 实例 A119. (E)-3-((3-((E)-2-(3-氯吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-酮

[0960]



[0961] A. 3-氯-4-乙烯基吡啶

[0962] 将含有碘化甲基三苯基磷 (632mg, 1.77mmol) 和 THF (25mL) 的一个干燥的圆底烧瓶用冰水浴冷却并且用 n-BuLi (在己烷中的 1.0mL 的一种 1.6M 溶液) 处理该悬浮液,并且将该反应搅拌 0.5 小时。将该溶液冷却至 -78℃ 并且分部分地加入 3-氯异烟醛 (250mg, 1.77mmol) 然后允许该反应经 4 小时暖化至室温。将该反应用 AcOH (0.10mL) 猝灭并且在真空中去除 THF。将残余物溶解在 EtOAc 中,然后用水 (2X)、以及盐水 (2X) 洗涤,干燥该有机层 (MgSO₄) 并且去除 EtOAc。将残余物通过柱色谱法、硅胶 (99 : 1 至 98 : 2CH₂Cl₂/MeOH) 纯化以给出标题化合物 (135mg, 55%), 为一种黄色油。MS ESI 140.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₇H₆ClN+H]⁺140.03。

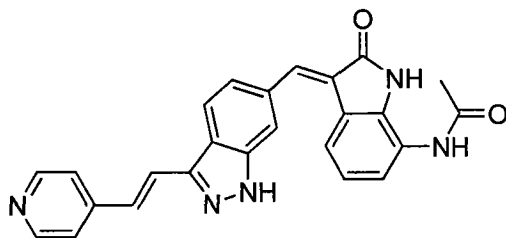
[0963] B. (E)-3-((3-((E)-2-(3-氯吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-酮

[0964] 该合成方法遵循在实例 A57 中所说明的,从 3-氯-4-乙烯基吡啶 (42mg, 0.299mmol) 和 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-酮 (100mg, 0.249mmol) 开始,其中纯化程序有所修改。通过制备型 HPLC 将标题化合物纯化以给出 4.0mg 的一种

橙红色粉末。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.97(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.50(d, $J = 5.20\text{Hz}$, 1H), 8.11-7.84(m, 6H), 7.33(s, 1H), 6.86-6.78(m, 2H), 3.85(s, 3H); MS ESI 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2+\text{H}]^+429.11$ 。

[0965] 实例 A120: N-((E)-2-氧代-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)-亚甲基)-二氢吡唑-7-基)乙酰胺

[0966]



[0967] A. N-((E)-2-氧代-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡唑-7-基)乙酰胺

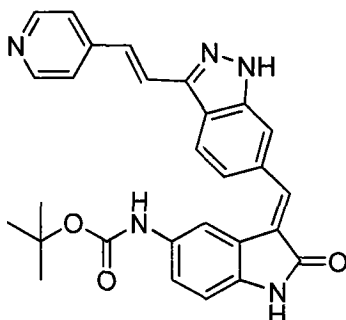
[0968] 根据 A57B 的方法, 用 N-(2-氧代二氢吡唑-7-基)乙酰胺 (30mg, 0.16mmol) 与 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (60mg, 0.16mmol) 反应以给出标题化合物, 为一种橙色固体 (64mg, 72%)。MS ESI 552.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}+\text{H}]^+552.2$ 。

[0969] B. N-((E)-2-氧代-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡唑-7-基)乙酰胺

[0970] 根据 A57C 的方法, 用三氟化硼合乙醚处理 N-((E)-2-氧代-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡唑-7-基)乙酰胺 (64mg, 0.11mmol), 随后用 2N HCl 处理, 以给出标题化合物, 为一种橙色固体 (33mg, 71%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 10.33(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.85(d, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 8.46-8.30(m, 4H), 7.98(s, 1H), 7.87-7.78(m, 2H), 7.80(s, 1H), 7.63(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.35(m, 2H), 6.81(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 2.05(s, 3H); MS ESI 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}]^+422.2$ 。

[0971] 实例 A121: 叔丁基 (E)-2-氧代-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-二氢吡唑-5-基氨基甲酸酯

[0972]

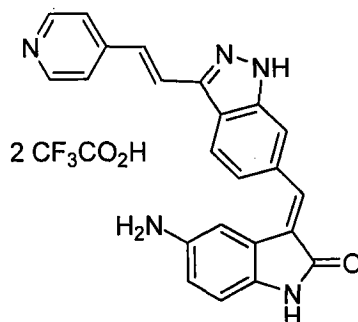


[0973] 根据对于实例 A11B 所说明的方法从叔丁基 2-氧代二氢吡唑-5-基氨基甲酸酯 (70mg, 0.282mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-甲醛 (70mg,

0.282mmol) 合成标题化合物, 为橙黄色固体 (102mg, 76%)。¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 13.53 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.5Hz, 2H), 8.33 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 3H), 7.74 (s, 2H), 7.69 (d, J = 6.5Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.2Hz, 1H), 1.34 (s, 9H); MS ESI 480.3 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₈H₂₅N₅O₃+H]⁺ 480.20。

[0974] 实例 A122: (E)-5-氨基-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)-亚甲基)二氢吡啶-2-酮二(2,2,2-三氟乙酸盐)

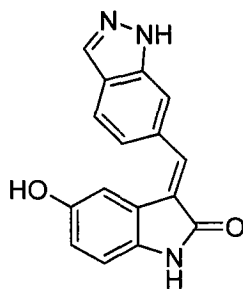
[0975]



[0976] 将叔丁基 (E)-2-氧代-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)-亚甲基)二氢吡啶-5-基氨基甲酸酯 (13mg, 0.027mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (1.0mL) 中, 并且然后加入三氟乙酸 (0.1mL) 并且将该反应搅拌 1 小时。将溶剂去除并且用乙醚/EtOAc 研磨该残余物以在干燥后给出 4.6mg、29% 的标题化合物, 为一种橙色粉末。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.68 (d, J = 5.8Hz, 2H), 8.31 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.21-8.12 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6Hz, 1H); MS ESI 380.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₃H₁₇N₅O+H]⁺ 380.15。

[0977] 实例 A123: (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-羟基吡啶-2-酮

[0978]



[0979] A 5-羟基吡啶-2-酮

[0980] 向一个烘干的烧瓶中装入 BBr₃·SMe₂ (2.80g, 9.20mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (15mL)。然后加入 5-甲氧基二氢吡啶-2-酮 (0.30g, 1.84mmol), 并且然后将该混合物加热至回流 18 小时然后将混合物冷却到室温并且用 MeOH (10mL) 进行猝灭。然后将该混合物用 EtOAc 萃取、用盐水 (3X) 洗涤。将有机层经 MgSO₄ 干燥、过滤, 并且在真空中将溶剂去除; 然后通过柱色谱法 (硅胶, 94 : 6 至 92 : 8 的 CH₂Cl₂/MeOH) 将产生的残余物纯化, 以给出 144mg、53% 的一种米色粉末。MS ESI 149.9 [M+H]⁺, 计算为 [C₈H₇NO₂+H]⁺ 150.06。

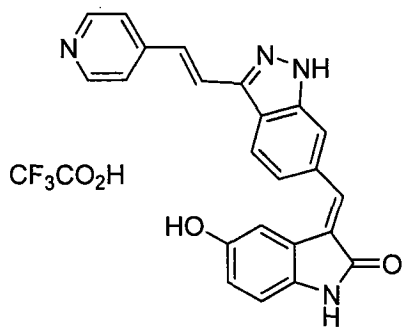
[0981] B. (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-羟基吡啶-2-酮

[0982] 根据对于实例 A11B 所说明的方法从 5-羟基吡啶-2-酮 (16mg, 0.107mmol) 合成标题化合物, 并且用 98 : 2 的 CH₂Cl₂/MeOH 沉淀以获得标题化合物 (18mg, 60%)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H); MS ESI 278.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+278.09$ 。

[0983] 实例 A124: (E)-5-羟基-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮 2,2,2-三氟乙酸盐

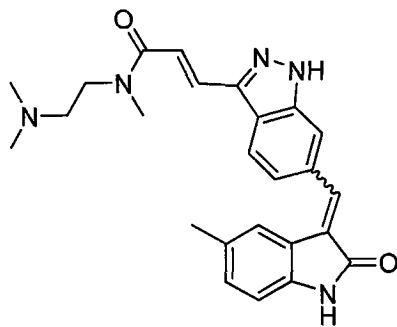
[0984]



[0985] 根据在实例 A57 中所说明的方法, 从 5-羟基吡唑啉-2-酮 (10mg, 0.107mmol) 合成标题化合物, 其中纯化程序有所修改。通过制备型 HPLC 将标题化合物纯化以给出 10mg、30% 的一种黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 8.35 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 8.24 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H); MS ESI 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+381.13$ 。

[0986] 实例 A125: (E 和 Z)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-3-(6-((E)-(5-甲基-2-氧代二氢吡唑-3-亚基)甲基)-1H-吡唑-3-基)丙烯酰胺

[0987]



[0988] A. (E)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-3-(6-甲酰基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基丙烯酰胺

[0989] 向一个干燥的圆底烧瓶中装入 N1, N1, N2-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0.32mL, 2.50mmol)、二异丙基乙胺 (0.87mL, 5.00mmol) 和 CH_2Cl_2 (12mL) 并且用冰水浴使该溶液冷却。逐滴加入丙烯酰氯 (0.20mL, 2.50mmol) 并且允许该反应暖化至室温。3 小时后将溶剂去除, 并且通过柱色谱法 (硅胶, 在 MeOH 中的 88 : 10 : 2 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/7\text{M}$ NH_3) 将残余物进行纯化以给出 50mg 的一种粗油, 向其中加入 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (105mg, 0.262mmol)、DMF (5mL) 和二异丙基乙胺 (0.091mL, 0.524mmol)。通过将氩气鼓泡通过该溶液达 15 分钟将该混合物脱气。然后加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.0mg, 0.013mmol) 和 $\text{P}(\text{邻甲苯基})_3$ (12mg, 0.039mmol)、并且将该反应加热至

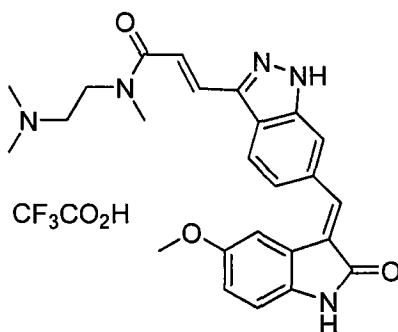
110°C 达 18 小时。将该混合物冷却至室温,加入 NaHCO_3 (饱和) (5mL) 并且用 EtOAc (3X) 萃取该产物。用水 (2X) 和盐水 (2X) 洗涤有机层,然后经 MgSO_4 干燥。在去除溶剂后通过柱色谱法 (硅胶, 93 : 6 : 1 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/$ 在 MeOH 中的 7M NH_3) 将残余物进行纯化以给出 41mg、41% 的一种红 - 橙色油。MS ESI $431.2[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}+\text{H}]^+431.25$ 。

[0990] B. (E 和 Z)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-3-(6-((E)-(5-甲基-2-氧代二氢吡啶-3-亚基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙烯酸酰胺

[0991] 根据在实例 A57 中所说明的方法,从 5-甲基二氢吡啶-2-酮 (8.0mg, 0.0535mmol) 和 (E)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-3-(6-甲酰基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基丙烯酸酰胺 (23mg, 0.0535mmol) 合成标题化合物,其中纯化程序有所修改。在最终脱保护步骤后将产物萃取到 EtOAc 中并且用 NaHCO_3 (饱和) (2X)、盐水 (2X) 洗涤,并且经 MgSO_4 将有机层干燥。在去除溶剂后将产生的薄膜用 $\text{Et}_2\text{O}/$ 己烷研磨以在干燥后给出 9.4mg、41% 产率的一种黄色固体,它是 (E)/(Z) 异构体的一种 77 : 23 的混合物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.94, 7.91 (s, 1H), 8.20, 8.16 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59, 7.43 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.82, 6.78 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.60, 3.13 (s, 3H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.19 (s, 3H); MS ESI $430.3[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}]^+430.22$ 。

[0992] 实例 A126 : (E)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-3-(6-((E)-(5-甲氧基-2-氧代二氢吡啶-3-亚基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基丙烯酸酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐

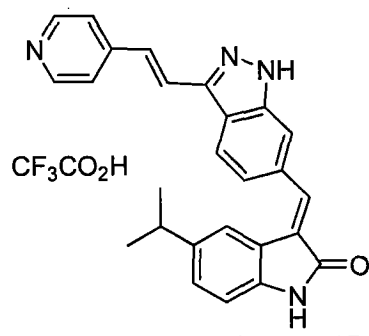
[0993]



[0994] 根据在实例 A57 中所说明的方法从 5-甲氧基二氢吡啶-2-酮 (8.0mg, 0.0535mmol) 和 (E)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-3-(6-甲酰基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基丙烯酸酰胺 (23mg, 0.0535mmol) 合成标题化合物,其中纯化程序有所修改。通过制备型 HPLC 将最终化合物进行纯化以给出 4.0mg、17% 的一种黄色粉末。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 15.5\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.03 (s, 6H); MS ESI $446.3[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算为 $[\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3+\text{H}]^+446.22$ 。

[0995] 实例 A127 : (E)-5-异丙基-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮 2,2,2-三氟乙酸盐

[0996]



[0997] A. 5-异丙基二氢吡唑-2-酮

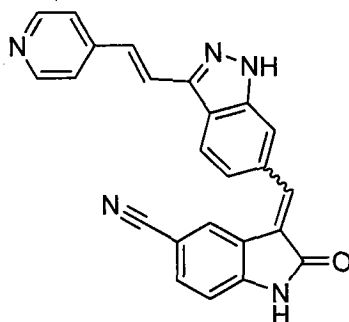
[0998] 将5-溴代二氢吡唑-2-酮 (106mg, 0.500mmol)、异丙烯基硼酸频哪醇酯 (0.14mL, 0.750mmol)、 K_3PO_4 (212mg, 1.00mmol)、水 (1mL) 和 *n*-BuOH (4mL) 的一种混合物在一个微波小瓶中进行简单超声处理, 然后用氩气吹扫 15 分钟。加入三(二苯亚甲基丙酮)二钯 (9.2mg, 0.010mmol) 和二环己基(2', 4', 6' -三异丙基联苯基-2-基)膦 (19mg, 0.040mmol), 将该小瓶密封并且在微波反应器中在 110°C 下加热 1 小时。将溶剂去除, 并且将残余物通过柱色谱法(硅胶, 2 : 1 的己烷/EtOAc)进行纯化以给出 40mg、46% 的 5-异丙烯基二氢吡唑-2-酮, 为一种米色固体; 然后将 5-异丙烯基二氢吡唑-2-酮 (15mg, 0.0866mmol) 溶于 MeOH 并且用 $N_2(g)$ 吹扫该溶液。然后加入 2mg 的 10% Pd/C (Degussa 型) 并用 $H_2(g)$ 简单地吹扫该混合物。在 1 大气压的 $H_2(g)$ 下将该混合物搅拌 3 小时, 然后过滤通过一个 c 盐的垫层。将溶剂去除以给出 15mg、99% 的产物, 为一种灰白色固体。MS ESI 176.0[M+H]⁺, 计算为 $[C_{11}H_{13}NO+H]^+$ 176.11。

[0999] B. (E)-5-异丙基-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮 2,2,2-三氟乙酸盐

[1000] 根据在实例 A57 中所说明的方法从 5-异丙基二氢吡唑-2-酮 (7.0mg, 0.040mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (15mg, 0.040mmol) 合成标题化合物, 其中纯化程序有所修改。通过制备型 HPLC 将最终化合物纯化以给出 3.1mg、19% 产率的一种黄色粉末。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 6.7Hz, 2H), 8.36 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.7Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 16.3Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 16.3Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 6.7Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 6.5Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.9Hz, 6H); MS ESI 407.2[M+H]⁺, 计算为 $[C_{26}H_{22}N_4O+H]^+$ 407.19。

[1001] 实例 A128: (E 和 Z)-2-氧代-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-5-腈

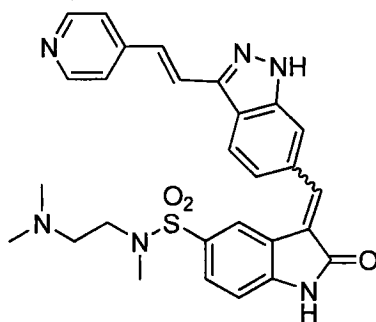
[1002]



[1003] 根据在实例 A57 中所说明的方法从 2-氧代二氢吡唑-5-腈 (10mg, 0.063mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (25mg, 0.063mmol) 合成标题化合物, 其中纯化程序有所修改。用 EtOAc 使该产物沉淀, 并且过滤, 用 EtOAc 洗涤以给出 4.5mg、30% 的一种黄色粉末, 它是 (E)/(Z) 异构体的一种 65 : 35 的混合物。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 14.04, 13.94 (s, 1H), 11.24, 11.22 (s, 1H), 9.01, 8.42 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.5Hz, 2H), 8.50-8.17 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81-7.65 (m, 3H), 7.07, 7.01 (d, J = 8.4Hz, 1H); MS ESI 390.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₄H₁₅N₅O+H]⁺ 390.14。

[1004] 实例 A129: (E 和 Z)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-2-氧代-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-5-氨基苯磺胺

[1005]



[1006] A. N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-2-氧代二氢吡唑-5-氨基苯磺胺

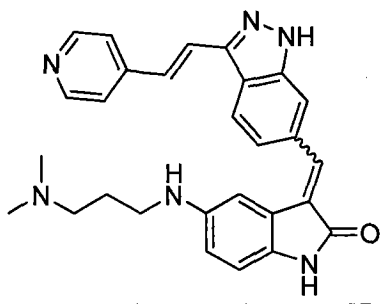
[1007] 向 N1, N1, N2-三甲基乙烷-1,2-二胺 (26uL, 0.20mmol) 在 THF (2mL) 中的一种溶液中加入 2-氧代二氢吡唑-5-磺酰氯 (30mg, 0.130mmol) 并且将该反应搅拌 3 小时。将溶剂去除并且将粗物质用于下一步骤。MS ESI 298.0 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₃H₁₉N₃O₃S+H]⁺ 298.12。

[1008] B. (E 和 Z)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-2-氧代-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-5-氨基苯磺胺

[1009] 根据在实例 A57 中所说明的方法从 N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-2-氧代二氢吡唑-5-氨基苯磺胺和 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (25mg, 0.065mmol) 合成标题化合物, 其中纯化程序有所修改。用 EtOAc 萃取该产物, 并且用 NaHCO₃ (饱和) (2X)、盐水 (2X) 洗涤, 然后经 MgSO₄ 使有机层干燥。在去除溶剂后, 将产生的黄色固体用 Et₂O/己烷研磨以在干燥后给出 1.5mg、4.1% 产率的一种黄色固体, 它是 (E)/(Z) 异构体的一种 77 : 23 的混合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.01, 8.03 (s, 1H), 8.55-8.45 (m, 2H), 8.30-8.05 (m, 3H), 7.96-7.76 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.10, 7.07 (d, J = 8.6Hz, 1H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.90, 2.72 (m, 2H), 2.80, 2.63 (s, 3H), 2.57, 2.34 (s, 6H); MSES I 529.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₈H₂₈N₆O₃S+H]⁺ 529.20。

[1010] 实例 A130: (E 和 Z)-5-(3-(二甲氨基)丙胺基)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

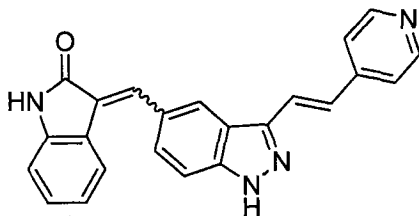
[1011]



[1012] 将单 (4-((E)-2-(6-((E)-5-氨基-2-氧代二氢吡啶-3-亚基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙烯基)吡啶鎓)二(2,2,2-三氟乙酸盐)(10mg, 0.016mmol)、 K_2CO_3 (11mg, 0.082mmol) 和 DMF(1.0mL) 的一种混合物冷却至 $0^\circ C$, 并且然后加入 3-溴-N,N-二甲基丙烷-1-胺氢溴化物(4.0mg, 0.0164mmol)。允许将该反应暖化至室温, 并且搅拌 18 小时。加入 EtOAc(10mL) 并且用盐水(3X) 洗涤该混合物。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥并且去除溶剂以给出一种红色胶质, 在倾析该母液时用乙醚/EtOAc(约 10 : 1) 将该胶质研磨三次以在干燥后给出 2.4mg、32% 的一种红色粉末, 它是 (E)/(Z) 异构体的一种 85 : 15 的混合物。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.03, 7.93(s, 1H), 8.55-8.49(m, 2H), 8.23(d, $J = 8.3Hz$, 1H), 7.82-7.73(m, 2H), 7.68-7.64(m, 2H), 7.59-7.50(m, 2H), 7.11, 7.10(s, 1H), 6.71-6.64(m, 2H), 4.54-4.50(m, 2H), 2.40-2.34(m, 2H), 2.25, 2.22(s, 6H), 2.18-2.10(m, 2H); MS ESI 465.2 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{28}H_{28}N_6O+H]^+$ 465.24。

[1013] 实例 A131: (E 和 Z)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-5-基)-亚甲基)二氢吡啶-2-酮盐酸盐

[1014]



[1015] A. 3-碘-1H-吡啶-5-甲醛

[1016] 向 1H-吡啶-5-甲醛(315.2mg, 2.16mmol)、 K_2CO_3 (598.8mg, 4.33mmol) 在 DMF(2.5mL) 中的一种溶液中逐滴加入 I_2 (938mg, 3.7mmol) 在 DMF(2.5mL) 中的一种溶液并且允许将该反应搅拌三小时。然后加入由 $Na_2S_2O_4$ (511mg)/ K_2CO_3 (35mg)/ H_2O (3.5mL) 构成的一种水溶液, 并且将该溶液搅拌两小时。加入水(30mL) 和水性硫酸氢钠(1M, 10mL) 并且用乙酸乙酯(350mL) 萃取该产物; 用盐水(3x 25mL) 洗涤该有机层。然后用二氯甲烷(3x 75mL) 萃取水层, 还用盐水(25mL) 洗涤该第二有机层。TLC 表明两者中都存在, 所以将这些残余物合并, 并且通过色谱法(10g 硅石 SPE 管, Silicycle, 在二氯甲烷中的 5% 乙酸乙酯) 纯化以产生一种米色固体(203mg, 35%)。通过真空过滤收集在最初的水层中形成的沉淀以在干燥后给出一种米色固体(第一次产量 135.6mg, 23%; 第二次产量 147mg, 25%)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$ 加上一滴 CD_3OD) δ 10.03(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.95(d, $J = 8.8Hz$, 1H), 7.54(d, $J = 8.8Hz$, 1H)。

[1017] B. 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-甲醛

[1018] 向 3-碘-1H-吡啶-6-甲醛(126.6mg, 0.46mmol) 和 50% 的水性 KOH(1.0mL) 在

CH₂Cl₂ (5mL) 中的悬浮液中加入四丁基溴化铵 (3.4mg, 0.01mmol) 并且将该溶液冷却至 0℃。然后逐滴加入 (2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (0.10mL, 0.56mmol) 并且将该反应在 0℃ 下搅拌 1.5 小时。然后将该溶液转入含有乙酸乙酯 (200mL) 的一个分液漏斗中并且用水 (2x 20mL) 和盐水 (20mL) 将有机层洗涤, 将其干燥 (Na₂SO₄), 并且在真空中将溶剂去除。将产生的残余物吸附在硅石上, 使用二氯甲烷-甲醇来溶解, 并且蒸发至干燥。色谱法 (10g 硅石 SPE 管, Silicycle, 在己烷中的 50-100% 二氯甲烷, 在二氯甲烷中的 10% 乙酸乙酯) 以给出 88mg, 47%。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 10.12 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.67 (d, J = 9.2Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), -0.048 (s, 9H)。

[1019] C. (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-甲醛

[1020] 在氩气下向 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-甲醛 (87mg, 0.22mmol)、NaOAc (36mg, 0.44mmol)、ⁿBu₄NCl (61mg, 0.44mmol)、以及 Pd(OAc)₂ (8.0mg, 0.036mmol) 在 DMF (2mL) 中的一种悬浮液中加入 4-乙烯基吡啶 (0.05mL, 0.46mmol)。在 100℃ 下在一个密封的小瓶中将产生的混合物加热 14 小时。加入乙酸乙酯 (200mL) 并且用水 (20mL) 和盐水 (3x 20mL) 洗涤该溶液, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并且浓缩。将残余物进行色谱分析 (5g 硅石 SPE 管, Silicycle, 在 CH₂Cl₂ 中的 1-2% MeOH, 对于混合的部分重复进行) 给出了标题化合物, 为一种黄色固体 (43mg, 52%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃ 加上一滴 CD₃OD) δ 10.07 (s, 1H), 8.52 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8Hz, 1H); 7.60 (d, J = 16.4Hz, 1H); 7.48 (m, 3H); 5.73 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), -0.12 (s, 9H)。

[1021] D. (E 和 Z)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[1022] 将吡啶 (0.2M 在 EtOH 中, 0.10mL, 0.02mmol) 的一种溶液加入羟吡啶 (16.5mg, 0.12mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-甲醛 (42.5mg, 0.11mmol) 在 EtOH (4mL) 中的一种悬浮液中。然后将该反应加热到 75℃ 达 15 小时。在真空下除去溶剂。加入 MeOH 并且将产生的悬浮液超声处理, 但是该溶液甚至在加入 EtOAc 后仍然是浑浊的。通过过滤将固体去除并且在真空中将溶剂蒸发。色谱法 (5g 硅石 SPE 管, Silicycle, 在 CH₂Cl₂ 中的 2% MeOH) 给出了一种黄色固体 (35mg, 64%, E/Z 异构体的一种 55 : 45 的混合物)。

[1023] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃ 加上一滴 CD₃OD) δ 9.77 (s, 0.45H), 8.63 (m, 1.9H), 8.42 (s, 0.55H), 8.18 (s, 0.45H), 8.14 (dd, J = 8.8, 1.2Hz, 0.45H), 8.00 (s, 1H), 7.83-7.42 (m, 7H), 7.26 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6Hz, 0.45H), 6.94-6.88 (m, 1.6H), 5.80 (s, 0.55H), 5.77 (s, 0.45H), 3.64 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), -0.02 (s, 5H), -0.03 (s, 4H)。

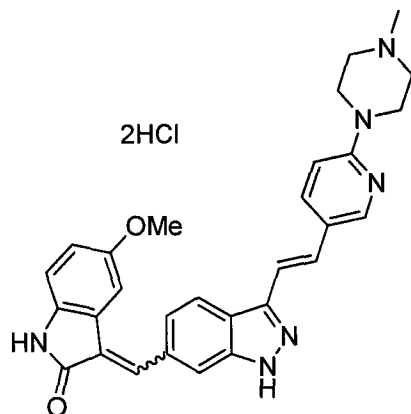
[1024] E. (E 和 Z)-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-5-基)亚甲基)-二氢吡啶-2-酮盐酸盐

[1025] 根据 A57C 和 D 的方法, 用三氟化硼合乙醚处理 3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮 (13.1mg, 0.026mmol), 随后通过 2N HCl (水/EtOH) 处理。抽吸过滤给出一种固体, 将其用 1 : 1 的 EtOH : 水 (2x 1mL) 漂洗。在高真空下泵抽给出一种橙色固体 (7.3mg, 69%, E/

Z 异构体的 55 : 45 的混合物, HCl 盐)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.83(s, 0.4H), 8.73(m, 2H), 8.59(s, 0.6H), 8.33-8.20(m, 3.5H), 7.95(m, 1H), 7.91-7.87(m, 1H), 7.80-7.63(m, 3H), 7.25(t, J = 8.4Hz, 1H), 7.07(t, J = 7.6Hz, 0.4H), 6.96-6.87(m, 1.6H); MS ESI 365.2[M+H]⁺, 计算为 [C₂₃H₁₆N₄O+H]⁺365.14。

[1026] 实例 A132: (E 和 Z)-5-甲氧基-3-((3-((E)-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮二盐酸化物

[1027]



[1028] A. 5-甲氧基-3-(E&Z)-((3-((E)-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

[1029] 根据实例 A19 的方法, 利用 5-甲氧基二氢吡唑-2-酮 (14.7mg, 0.090mmol) 和 (E)-3-(2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (实例 A108-B: 41mg (0.086mmol)) 合成标题化合物。使该粗混合物在减压下浓缩并且通过制备型 TLC (SiO₂ 5% MeOH/DCM) 纯化以提供标题化合物, 为异构体的一种 (E : Z) 混合物: 一种黄色固体 (11.5mg, 21%); ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.29(d, J = 2.26Hz, 1H), 8.22(d, J = 8.03Hz, 1H), 7.92-7.97(m, 2H), 7.86(s, 1H), 7.57(d, J = 8.53Hz, 1H), 7.50(d, J = 16.6Hz, 1H), 7.30(d, J = 16.6Hz, 1H), 7.20(br. s, 1H), 6.89(d, J = 9.03Hz, 1H), 6.84(s, 2H), 5.77(s, 2H), 3.58-3.67(m, 9H), 2.55-2.62(m, 4H), 2.37(s, 3H), 0.88(t, J = 8.16Hz, 2H), -0.09(s, 9H); MS ESI [M+2H-CH₂CH₂SiMe₃]⁺523.4, 计算为 [C₃₅H₄₂N₆O₃Si+H]⁺623.8。

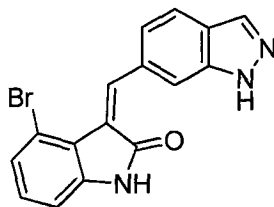
[1030] B. (E 和 Z)-5-甲氧基-3-((3-((E)-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮二盐酸化物

[1031] 在 0 °C 下向 5-甲氧基-3-(E&Z)-((3-((E)-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮 (0.85g, 1.36mmol) 的一种 DCM(50mL) 溶液加入 BF₃OEt₂ (1.7mL, 13.6mmol) 中。移开冷却浴并且将反应混合物搅拌 4 小时。在减压下在去除溶剂后, 将残余物在 EtOH(40mL) 和 2M 水性 HCl(20mL) 中在 60 °C 下加热过夜。然后将该反应储存在 5 °C 下过夜。收集一种红色沉淀并且用 EtOAc、MeCN、以及 Et₂O 分开洗涤以提供标题化合物, 为异构体的一种 3.3 : 1 (E : Z) 的混合物: 一种橙红色粉末 (0.32g, 42%)。 ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.87(s, 0.3H), 8.53-8.61(m, 1.0H), 8.28-8.32(m, 1H), 8.26(d, J = 8.53Hz, 0.7H), 8.13(d, J = 8.28Hz, 0.3H), 8.00(t, J = 7.99Hz, 0.3H),

7.95–8.02 (m, 1.5H), 7.83–7.90 (m, 3.3H), 7.30 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 0.3H), 7.24 (s, 0.7H), 6.84 (s, 1.4H), 6.76–6.84 (m, 0.4H), 4.39–4.59 (br. s., 2H), 3.64–3.85 (br. s., 4H), 3.63 (s, 3H), 3.32–3.60 (br. s., 2H), 3.03 (s, 3H); MS ESI $[M+H]^+$ 493.3, 计算为 $[C_{29}H_{28}N_6O_2+H]^+$ 493.6。

[1032] 实例 A133: (Z)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-4-溴代二氢吡唑-2-酮

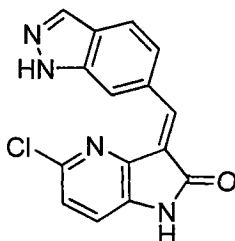
[1033]



[1034] 根据实例 A19 的方法, 利用 4-溴代二氢吡唑-2-酮 (50mg, 0.23mmol) 和 1H-吡唑-6-甲醛 (34.5mg, 0.23mmol) 合成标题化合物。完成时将该反应混合物储存在室温下过夜。过滤并且用 EtOH 漂洗若干次, 提供了标题化合物, 为一种橙色固体 (30mg, 38%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.36 (br. s., 1H), 10.91 (br. s., 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J = 7.78\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 7.78\text{Hz}$, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 340.1/341.9, 计算为 $[C_{16}H_{10}BrN_3O+H]^+$ 340.0/342.0。

[1035] 实例 A134: (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮

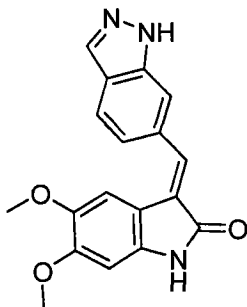
[1036]



[1037] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75°C , 回流 30 分钟) 使用 5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮 (33.7mg, 0.2mmol) 和 1H-吡唑-6-甲醛 (29.2mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (40mg, 67%), 为一种橙色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.56 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H); MS ESI 297.0 $[M+H]^+$, 计算为 $[C_{15}H_9ClN_4O+H]^+$ 297.1。

[1038] 实例 A135: (E)-3-((1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5,6-二甲氧基二氢吡唑-2-酮

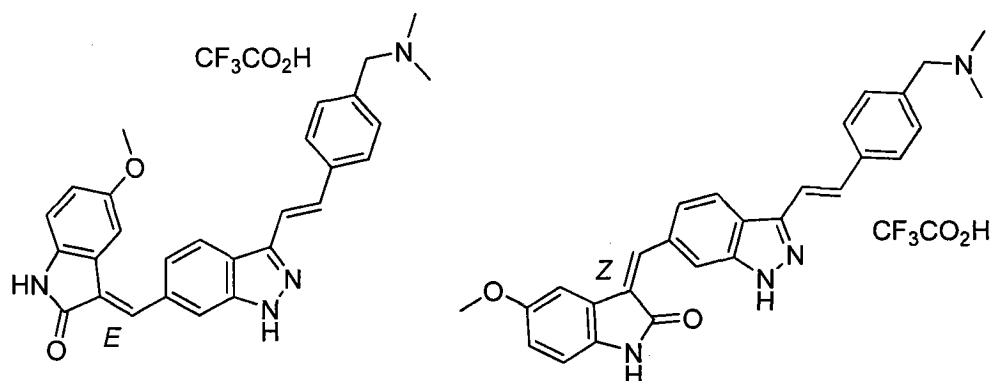
[1039]



[1040] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75℃, 回流 90 分钟) 使用 5,6-二甲氧基二氢吡啶-2-酮 (38.6mg, 0.2mmol) 和 1H-吡啶-6-甲醛 (29.2mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (43mg, 67%), 为一种橙黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.26 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (s, 3H); MS ESI 322.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₁₈H₁₅N₃O₃+H]⁺ 322.1。

[1041] 实例 A136(a): (E)-3-((3-(4-((二甲氨基)甲基)苯乙烯基)-1H-吡啶-6-基)-亚甲基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-酮 2,2,2-三氟乙酸盐和 A136(b): (Z)-3-((3-(4-((二甲氨基)甲基)苯乙烯基)-1H-吡啶-6-基)-亚甲基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-酮 2,2,2-三氟乙酸盐

[1042]



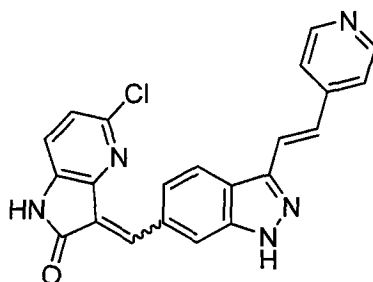
[1043] 将吡啶 (0.01mL, 0.1mmol) 加入 5-甲氧基二氢吡啶 (52mg, 0.32mmol) 和 (E)-3-(4-((二甲氨基)甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲醛 (被来自之前的脱保护尝试的 TBAF 所污染, 95.5mg, 0.22mmol) 在 EtOH (5mL) 中的一种溶液中。然后将该反应加热到 75℃ 达 25 小时。在真空下除去溶剂。色谱分析 (5g 硅石 SPE 管, Silicycle, 在 CH₂Cl₂ 中的 5-10% MeOH) 给出一种棕色的油 (105mg, 通过 NMR 含有产物和 TBAF)。将残余物溶解在 EtOAc (100mL) 中并且用盐水 (3x 15mL) 洗涤、经 Na₂SO₄ 干燥, 并且使溶剂在真空中蒸发以给出 3-((3-(4-((二甲氨基)甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-酮, 为一种褐色油 (110mg, 没有进一步纯化就使用)。

[1044] 根据 A57C 的方法, 用三氟化硼合乙醚处理 3-((3-(4-((二甲氨基)甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吡啶-2-酮 (19mg, 0.033mmol), 随后用 2N HCl (水/EtOH) 处理。在真空中使用额外的 EtOH 将这些溶剂去除以通过共沸去除水。将残余物溶解在 MeOH/EtOAc 中并且过滤以去除固体, 然后在真空中将溶剂蒸发。通过制备型 HPLC 进行的纯化给出了标题化合物 (E 异构体, 第一洗脱部分, 通过 HPLC 测为 94%) (11mg, 60% 的产率), 为一种橙色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.3Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.89 (s, 6H); MS ESI 451.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₈H₂₆N₄O₂+H]⁺ 451.22。第二洗脱部分是 Z-异构体 (5mg, 30%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.0, 1.3Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.33 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.34 (s,

2H), 3.84(s, 3H), 2.89(s, 6H); MS ESI 451.2[M+H]⁺, 计算为 [C₂₈H₂₆N₄O₂+H]⁺451.22。

[1045] 实例 A137: (E 和 Z)-5-氯-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮

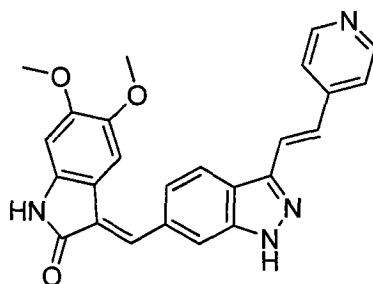
[1046]



[1047] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 70℃, 回流 60 分钟) 使用 5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮 (33.7mg, 0.2mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-甲醛 (49.8mg, 0.2mmol) 合成标题化合物, 为一种橙色固体 (E/Z = 3 : 1, 63mg, 84 %)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) E 异构体: δ 13.83(s, 1H), 10.92(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.57(d, J = 6.0Hz, 3H), 8.37(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.90(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.75-7.70(m, 2H), 7.57(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.4Hz, 1H); Z 异构体: δ 13.80(s, 1H), 11.03(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.57(d, J = 6.0Hz, 2H, 埋藏在 8.57 处的双峰之下), 8.34(d, J = 8.4Hz, 1H, 与 8.37 处的双峰部分地重叠), 8.25(d, J = 9.2Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.86(d, J = 14.4Hz, 1H, 与 7.90 处的双峰部分地重叠), 7.75-7.70(m, 埋藏在 7.75-7.70 处的多重峰之下), 7.56(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.0Hz, 1H); MS ESI 400.0[M+H]⁺, 计算为 [C₂₂H₁₄ClN₅O+H]⁺400.1。

[1048] 实例 A138: (E)-5,6-二甲氧基-3-((3-((E)-2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[1049]



[1050] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75℃, 回流 90 分钟) 使用 5,6-二甲氧基二氢吡啶-2-酮 (38.6mg, 0.2mmol) 和 (E)-3-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-甲醛 (49.8mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (36mg, 42 %), 为一种橙红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.54(s, 1H), 10.39(s, 1H), 8.60-8.53(m, 2H), 8.35(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.87(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.75-7.67(m, 2H), 7.63-7.50(m, 3H), 7.25(s, 1H), 6.53(s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.55(s, 3H); MS ESI 425.2[M+H]⁺, 计算为 [C₂₅H₂₀N₄O₃+H]⁺425.1。

[1051] 实例 A139: (E 和 Z)-5-溴-3-((3-((E)-2-(吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮

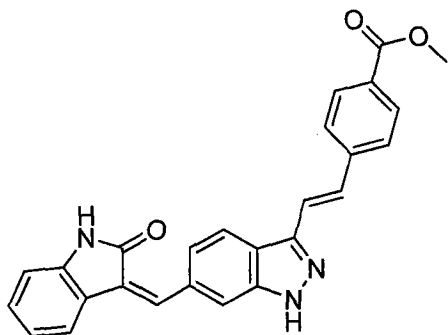
O=C1NC(=O)C(=C2C(=C(C=C2)C(=C3C(=CC=C3)N4C(=N5C(=CC=C5)N=CC=C4N)C=C3)C=C2)C=C1Br

[1053] 实例 A140:(E 和 Z)-5-溴-3-((3-((E)-2-(吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

O=C1NC(=O)C2=C(C=C1)c3c(Br)ncn32/C=C/c4ccc5c(c4)c[nH]5/C=C/c6cccnc6

[1056] 实例 A141: 甲基 4-((E)-2-(6-((Z)-2-氧代二氢吡啶-3-亚基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙烯基)苯甲酸酯

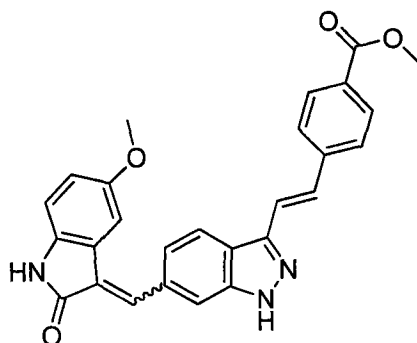
187



[1058] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75℃, 回流 150 分钟) 使用二氢吡啶-2-酮 (26.6mg, 0.2mmol) 和 (E)-甲基 4-(2-(6-甲酰基-1H-吡啶-3-基) 乙烯基) 苯甲酸酯 (61.2mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (40mg, 83%), 为一种橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.60 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4Hz, 1H, 与 7.74 处的双峰部分地重叠), 7.74 (d, J = 17.2Hz, 1H, 与 7.77 处的双峰部分地重叠), 7.63 (d, J = 17.2Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); MS ESI 422.3 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₆H₁₉N₃O₃+H]⁺ 422.1。

[1059] 实例 A142: 甲基 4-((E)-2-(6-((E 和 Z)-(5-甲氧基-2-氧代二氢吡啶-3-亚基) 甲基)-1H-吡啶-3-基) 乙烯基) 苯甲酸酯

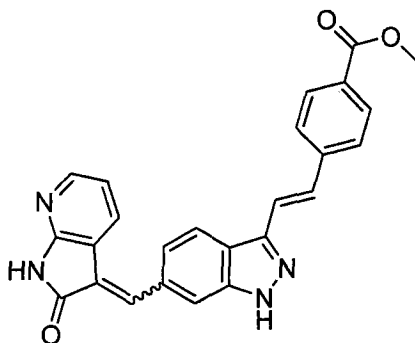
[1060]



[1061] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75℃, 回流 150 分钟) 使用 5-甲氧基二氢吡啶-2-酮 (32.6mg, 0.2mmol) 和 (E)-甲基 4-(2-(6-甲酰基-1H-吡啶-3-基) 乙烯基) 苯甲酸酯 (61.2mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (E/Z = 2 : 1, 60mg, 67%), 为一种橙红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) E 异构体: δ 13.25 (s, br, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.64 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.6 (s, 3H); Z 异构体: δ 13.25 (s, br, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 2H, 被 7.98 处的双峰埋藏), 7.89 (d, J = 8.0Hz, 2H, 被 7.89 处的双峰埋藏), 7.74 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.63 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.80 (d, 1H, 被 6.80 处的双峰埋藏), 6.74 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); MS ESI 452.3 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₇H₂₁N₃O₄+H]⁺ 452.2。

[1062] 实例 A143: 甲基 4-((E)-2-(6-((E 和 Z)-(2-氧代-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3(2H)-亚基) 甲基)-1H-吡啶-3-基) 乙烯基) 苯甲酸酯

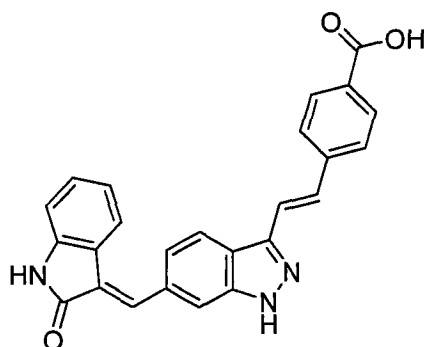
[1063]



[1064] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75℃, 回流 120 分钟) 使用 1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-2(3H)-酮 (26.8mg, 0.2mmol) 和 (E)-甲基 4-(2-(6-甲酰基-1H-吡唑-3-基) 乙烯基) 苯甲酸酯 (61.2mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (E/Z = 9 : 1, 62mg, 73%), 为一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 15.53 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.4Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.95-7.87 (m, 5H), 7.76 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.64 (d, J = 17.2Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.2Hz, J = 5.6Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); MS ESI 423.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₅H₁₈N₄O₃+H]⁺ 423.1。

[1065] 实例 A144: 4-((E)-2-(6-((E)-2-氧代二氢吡唑-3-亚基) 甲基)-1H-吡唑-3-基) 乙烯基) 苯甲酸

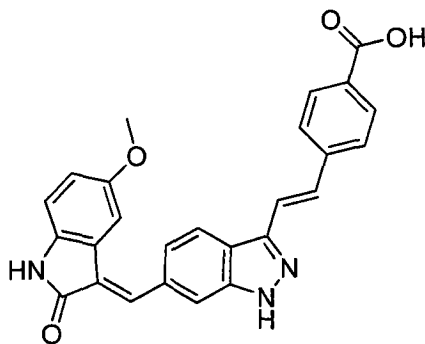
[1066]



[1067] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75℃, 回流 90 分钟) 使用二氢吡唑-2-酮 (26.6mg, 0.2mmol) 和 (E)-4-(2-(6-甲酰基-1H-吡唑-3-基) 乙烯基) 苯甲酸 (58.4mg, 0.2mmol) 合成标题化合物 (17mg, 21%), 为一种橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.49 (s, 1H), 12.90 (s, br, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.63 (d, J = 15.6Hz, 1H, 与 7.62 处的单峰部分地重叠), 7.62 (s, 1H, 与 7.63 处的双峰部分地重叠), 7.24 (t, J = 7.4Hz, 1H), 6.91-6.82 (m, 2H); MS ESI 408.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₅H₁₇N₃O₃+H]⁺ 408.1。

[1068] 实例 A145: 4-((E)-2-(6-((E)-5-甲氧基-2-氧代二氢吡唑-3-亚基) 甲基)-1H-吡唑-3-基) 乙烯基) 苯甲酸

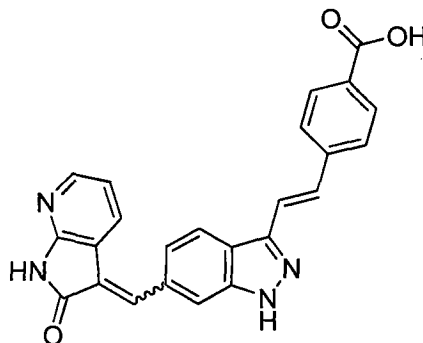
[1069]



[1070] 根据对于实例 A67 所说明的方法（油温 75℃，回流 90 分钟）使用 5-甲氧基二氢吲哚-2-酮（32.6mg, 0.2mmol）和（E）-4-（2-（6-甲酰基-1H-吲唑-3-基）乙烯基）苯甲酸（58.4mg, 0.2mmol）合成标题化合物（20mg, 23%），为一种橙红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.50 (s, 1H), 12.90 (s, br, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.63 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8Hz, J = 2.4Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.60 (s, 3H); MS ESI 438.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₆H₁₉N₃O₄+H]⁺ 438.1。

[1071] 实例 A146 : 4-((E)-2-(6-((E/Z)-(2-氧代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3(2H)-亚基)甲基)-1H-吲唑-3-基)乙烯基)苯甲酸

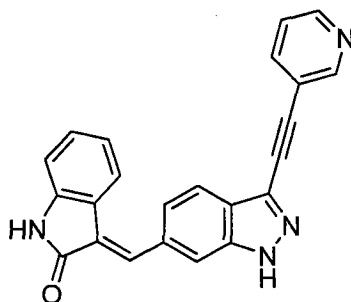
[1072]



[1073] 根据对于实例 A67 所说明的方法（油温 75℃，回流 450 分钟）使用 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮（26.8mg, 0.2mmol）和（E）-4-（2-（6-甲酰基-1H-吲唑-3-基）乙烯基）苯甲酸（58.4mg, 0.2mmol）合成标题化合物（E/Z = 10 : 3, 54mg, 66%），为一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.52 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.11 (t, J = 5.2Hz, 2H), 7.97-7.89 (m, 4H), 7.84 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.73 (d, J = 16.8Hz, 1H), 7.63 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.2Hz, J = 5.2Hz, 1H); MS ESI 409.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₄H₁₆N₄O₃+H]⁺ 409.1。

[1074] 实例 A147 : (E)-3-((3-((吡啶-3-基乙炔基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

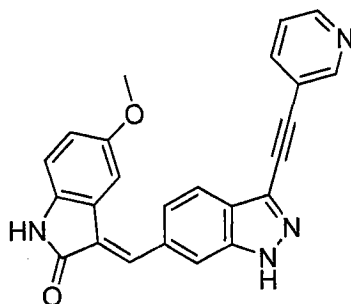
[1075]



[1076] 根据对于实例 A67 所说明的方法（油温 75℃，回流 2 小时）使用二氢吲哚-2-酮（13.3mg, 0.1mmol）和 3-（吡啶-3-基乙炔基）-1H-吲唑-6-甲醛（24.7mg, 0.1mmol）合成标题化合物（30mg, 83%），为一种黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.64 (d, J = 4.4Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.24 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.8Hz, 1H); MS ESI 363.1 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₃H₁₄N₄O+H]⁺ 363.1。

[1077] 实例 A148: (E)-5-甲氧基-3-((3-((吡啶-3-基乙炔基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

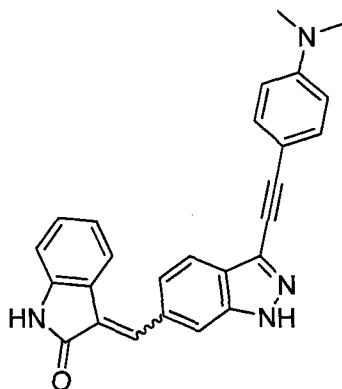
[1078]



[1079] 根据对于实例 A67 所说明的方法（油温 75℃，回流 2 小时）使用 5-甲氧基二氢吲哚-2-酮（29mg, 0.18mmol）和 3-（吡啶-3-基乙炔基）-1H-吲唑-6-甲醛（40mg, 0.163mmol），随后通过额外的 90 分钟用额外的 5-甲氧基二氢吲哚-2-酮（5.8mg, 0.036mmol）合成标题化合物（34mg, 53%），为一种橙红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (s, br, 1H, NH), 10.46 (s, 1H, NH), 8.90 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.4Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 8.0Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0Hz, J = 4.8Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0Hz, J = 2.4Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); MS ESI 393.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₄H₁₆N₄O₂+H]⁺ 393.1。

[1080] 实例 A149: (E 和 Z)-3-((3-((4-((二甲氨基)苯基)乙炔基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮

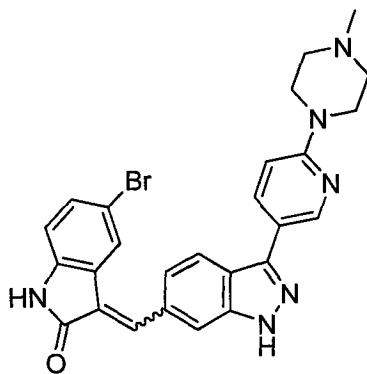
[1081]



[1082] 向 3-碘-1H-吲唑-6-甲醛 (136mg, 0.5mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14mg, 0.02mmol) 和 CuI (7.6mg, 0.04mmol) 在 DMF (3mL) 中的一种溶液中加入 Et₃N (5mL), 随后加入 4-乙炔基-N,N-二甲基苯胺 (109mg, 0.75mmol)。将产生的混合物在 100℃ (油温) 下加热 45 分钟。在去除 Et₃N 后, 将残余物直接上载到一个硅胶柱上。快速色谱法 (洗脱液: 己烷, 到己烷/乙酸乙酯 = 5 : 1 至 1 : 1, 到乙酸乙酯) 给出粗 3-((4-(二甲氨基)苯基)乙炔基)-1H-吲唑-6-甲醛, 为绿棕色固体, 将该固体重溶解在 MeOH 中 (20mL)。加入 2-羟吲唑 (53.2mg, 0.4mmol) 和哌啶 (10 滴) 并且使产生的混合物回流 (油温 75℃) 2 小时。加入额外的 2-羟吲唑 (13.3mg), 并且使该混合物回流另外一小时。冷却至室温后, 将该反应混合物抽吸过滤并且将滤饼用 MeOH (10mL) 漂洗。使该滤液浓缩至大约 0.5mL 并且用 EtOAc (8mL) 稀释。加入己烷 (15mL) 并且通过抽吸过滤收集产生的沉淀以给出标题化合物 (63mg, 经 2 步为 31%), 为一种金色固体 (E : Z = 9 : 1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.40 (s, br, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.4Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.8Hz, 2H), 2.97 (s, 6H); MSES I 405.2 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₆H₂₀N₄O+H]⁺ 405.2。

[1083] 实例 A150 : (E 和 Z)-5-溴-3-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲唑-2-酮

[1084]

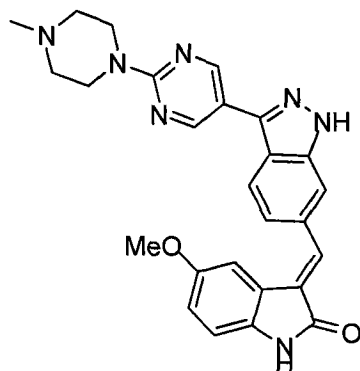


[1085] 根据对于实例 A67 所说明的方法 (油温 75℃, 回流 3h) 使用 5-溴代二氢吲唑-2-酮 (32mg, 0.15mmol) 和 3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-6-甲醛 (46mg, 0.143mmol) 合成标题化合物 (E/Z = 3 : 4, 65mg, 88%), 为一种橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) E 异构体: δ 13.41 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20-8.03 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.8Hz, 1H),

6.86(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.57(t, 4H), 2.41(t, 4H), 2.23(s, 3H); Z 异构体: δ 13.48(s, 1H), 10.84(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.20-8.03(m, 5H), 7.38(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.98(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.80(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.57(t, 4H), 2.41(t, 4H), 2.23(s, 3H); MS ESI 515.4[M+H]⁺, 计算为 $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrN}_6\text{O}+\text{H}]^+515.1$ 。

[1086] 实例 A151. (E)-5-甲氧基-3-((3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[1087]



[1088] A. 3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-6-甲醛

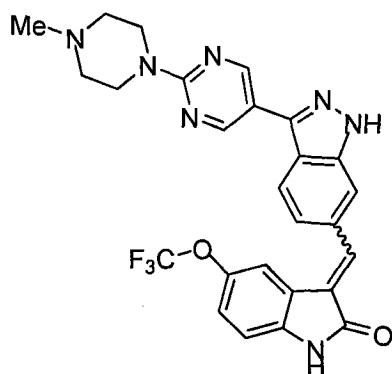
[1089] 将 1H-吡唑-6-甲醛 (50mg, 0.18mmol)、2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (70mg, 0.22mmol)、Pd(PPh₃)₄ (13mg, 0.018mmol) 和 2M Na₂CO₃ (0.10mL, 0.22mmol) 在 DME/H₂O/EtOH (1.4mL/0.4mL/0.2mL) 中的一种混合物密封, 并且在 125℃ 的微波辐射下在搅拌下加热 120 分钟。使该粗反应混合物在减压下浓缩, 并且使用在 DCM 中的 MeOH (5% 至 10%) 作为洗脱液通过在硅胶上的快速色谱法纯化以提供标题化合物, 为一种淡黄色固体 (47mg, 80%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 10.12(s, 1H), 8.91(s, 2H), 8.14(s, 1H), 8.09(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.94(t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H), 2.56(t, $J = 4.9\text{Hz}$, 4H), 2.37(s, 3H); MS ESI 323.1(100) [M+H]⁺, 计算为 $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}+\text{H}]^+323.2$ 。

[1090] B. (E)-5-甲氧基-3-((3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[1091] 向一个圆底烧瓶中装入 3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-6-甲醛 (26mg, 0.80mmol)、5-甲氧基羟吡啶 (13mg, 0.80mmol)、哌啶 (0.8uL, 0.008mmol)、以及 MeOH (2mL)。然后将该反应加热到 60℃ 达 4 小时。形成一种橙色沉淀物, 通过冷却至室温使该橙色沉淀物进一步沉淀。然后将该橙色固体过滤并且用 MeOH (5mL) 洗涤, 从而给出 9.8mg、26% 的标题化合物。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 13.46(s, 1H), 10.44(s, 1H), 8.97(s, 2H), 8.18(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.94(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.48(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.20(s, 1H), 6.85(d, $J = 10.6\text{Hz}$, 1H), 6.80(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.82(br t, 4H), 3.59(s, 3H), 2.39(br t, 4H), 2.23(s, 3H); MS ESI 468.3[M+H]⁺, 计算为 $[\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2+\text{H}]^+468.2$ 。

[1092] 实例 A152. (E&Z)-3-((3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-(三氟甲氧基)二氢吡啶-2-酮

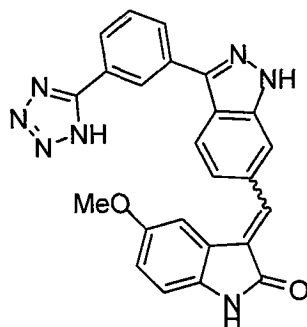
[1093]



[1094] 根据用于合成 (E)-5-甲氧基-3-((3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-5-基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)二氢吲哚-2-酮的程序(除了代入 5-三氟甲氧基羟吲哚(14mg, 0.065mmol), 制备标题化合物, 为一种黄色固体(17.6mg, 52%)。获得了 (E)-和 (Z)-异构体(通过 NMR 为 83 : 17) 的一种混合物。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) 13.51(s, 1H), 10.85(s, 1H), 8.97(s, 2H), 8.18(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.48-7.46(m, 2H), 7.27(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.96(d, J = 8.4Hz, 1H), 3.82(br t, 4H), 2.39(br t, 4H), 2.23(s, 3H); MS ESI 522.3[M+H]⁺, 计算为 [C₂₆H₂₂F₃N₇O₂+H]⁺522.2。

[1095] 实例 A153. (E 和 Z)-3-((3-(3-(1H-四氮唑-5-基)苯基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吲哚-2-酮

[1096]



[1097] A. 3-(3-(1H-四氮唑-5-基)苯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛

[1098] 通过抽空并且用 Ar 覆盖使 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-6-甲醛(100mg, 0.25mmol)、3-(四氮唑-5-基)苯基硼酸(57mg, 0.30mmol), Pd(PPh₃)₄(18mg, 0.025mmol)、以及 2M Na₂CO₃(0.13mL, 0.25mmol) 在 DME/H₂O/EtOH(2.8mL/0.8mL/0.4mL) 中的一种混合物脱气。将该反应混合物密封并且在 125℃ 的微波辐射下在搅拌下加热 4 小时。在减压下使该粗反应混合物浓缩。使用在 DCM 中的 MeOH(5% 至 10%) 作为洗脱液通过在硅胶上的快速色谱法将残余物进行纯化以提供一种白色固体(40mg, 38%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 10.10(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.21(d, J = 8.5Hz, 1H), 8.11(d, J = 7.9Hz, 1H), 8.04(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.77(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.67(t, J = 7.8Hz, 1H), 5.88(s, 2H), 3.66(t, J = 8.1Hz, 2H), 0.89(t, J = 8.0Hz, 2H), -0.10(s, 9H); MS ESI 421.1(100)[M+H]⁺, 计算为 [C₂₁H₂₄N₆O₂Si+H]⁺421.2。

[1099] B. (E 和 Z)-3-((3-(3-(1H-四氮唑-5-基)苯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吲唑-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吲哚-2-酮

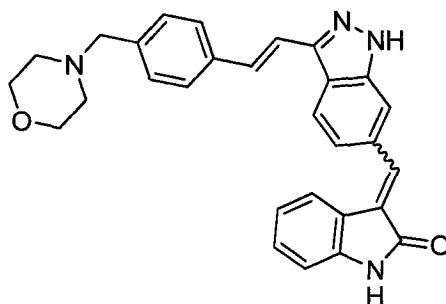
[1100] 根据用于合成 (E)-5-甲氧基-3-((3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮的程序 (除了代入 3-(4-(1H-四氮唑-5-基)苯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (40mg, 0.094mmol)), 制备标题化合物, 为一种橙色固体 (39mg, 73%)。获得了 (E)-和 (Z)-异构体 (通过 NMR 为 77 : 23) 的一种混合物。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.88-6.80 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.66 (t, J = 8.3Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 0.84 (t, J = 8.1Hz, 2H), -0.11 (s, 9H); MS ESI 566.3 [M+H]⁺, 计算为 [C₃₀H₃₁N₇O₃Si+H]⁺ 566.2。

[1101] C. (E和Z)-3-((3-(3-(1H-四氮唑-5-基)苯基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吡唑-2-酮

[1102] 向一个圆底烧瓶中装入 (E和Z)-3-((3-(4-(1H-四氮唑-5-基)苯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)-5-甲氧基二氢吡唑-2-酮 (35mg, 0.062mmol)、浓 HCl (1mL)、以及 EtOH (2mL)。然后将该反应加热至 72℃ 达 4 小时。形成一种红色沉淀物, 通过冷却至室温使其进一步沉淀。然后将该红色固体过滤并且用 MeOH (2mL) 洗涤, 从而给出 15mg、56% 的标题化合物。获得了 (E)-和 (Z)-异构体 (通过 NMR 为 78 : 22) 的一种混合物。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) 13.71 (br. s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.0Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.5, 2.4Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.60 (s, 3H); MS ESI 436.3 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₄H₁₇N₇O₂+H]⁺ 436.1。

[1103] 实例 A154. (E和Z)-3-((3-(4-(吗啉代甲基)苯乙烯基)-1H-吡唑-6-基)-亚甲基)二氢吡唑-2-酮

[1104]



[1105] A (E)-3-(4-(吗啉代甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛

[1106] 根据实例 A57A 的方法, 用 4-(4-乙烯基苄基)吗啉 (304mg, 1.5mmol) 与 3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-甲醛 (402mg, 1mmol) 反应以在硅胶纯化 (1 : 1 己烷 / 乙酸乙酯) 之时给出标题化合物, 为一种黄色固体 (120mg, 25%)。MS ESI 478.3 [M+H]⁺, 计算为 [C₂₇H₃₅N₃O₃Si+H]⁺ 478.2。

[1107] B. (E)-3-((3-(4-(吗啉代甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)亚甲基)二氢吡唑-2-酮

[1108] 根据 A57B 的方法, 使羟吡唑 (39mg, 0.29mmol) 与 (E)-3-(4-(吗啉代甲基)苯乙烯

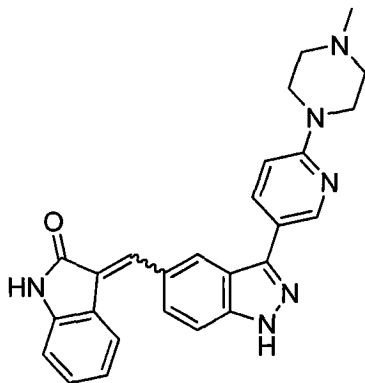
基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-甲醛(116mg, 0.25mmol)反应以在硅胶纯化(95 : 5CH₂Cl₂/MeOH)之后给出标题化合物,为一种黄色固体(95mg, 64%)。MS ESI 593.5[M+H]⁺, 计算为 [C₃₅H₄₀N₄O₃Si+H]⁺593.3。

[1109] C. (E)-3-((3-(4-(吗啉代甲基)苯乙烯基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[1110] 根据 A57C 的方法,用三氟化硼合乙醚、随后用 2N HCl 处理 (E)-3-((3-(4-(吗啉代甲基)苯乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮(95mg, 0.16mmol), 以给出标题化合物,为一种橙色固体(33mg, 42%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.21(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.85(d, J = 6.0Hz), 7.78(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.66(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.53-7.58(m, 5H), 7.24(t, J = 7.7Hz, 1H), 6.93(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.87(td, J = 6.7Hz, 0.9Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 4.05-4.09(m, 2H), 3.72-3.78(m, 2H), 3.40-3.43(m, 2H), 3.21-3.26(m, 2H); MS ESI 463.3[M+H]⁺, 计算为 [C₂₉H₂₆N₄O₂+H]⁺463.2。

[1111] 实例 A155. (E 和 Z)-3-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[1112]



[1113] A. (E)-3-((3-碘-1H-吡啶-5-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮

[1114] 将哌啶(0.01mL, 0.1mmol)加入羟吡啶(72mg, 0.54mmol)和 3-碘-1H-吡啶-5-甲醛(146mg, 0.54mmol)在 EtOH(10mL)中的一种悬浮液中。加热至 75℃时,该悬浮的固体溶解,并且一种新的沉淀物形成。在 75℃下继续加热 14 小时。在将混合物冷却至室温后,抽吸过滤并且用 EtOH(4x 2mL)漂洗,给出 3-((3-碘-1H-吡啶-5-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮(黄色固体, 131.9mg, 63%)。¹H NMR(400MHz, d⁶-DMSO) δ 13.75(br. s, 1H), 10.61(br. s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.77(m, 2H), 7.69(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.23(m, 1H), 6.88(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.84(m, 1H); MS ESI 388.0[M+H]⁺, 计算为 [C₁₆H₁₀IN₃O+H]⁺388.0。

[1115] B. (E 和 Z)-3-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)亚甲基)-二氢吡啶-2-酮

[1116] 根据实例 A93-A 的方法进行该反应,除了代入 3-((3-碘-1H-吡啶-5-基)亚甲基)二氢吡啶-2-酮(29.9mg, 0.077mmol)和 1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁-环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪(26.9mg, 0.089mmol)之外。使用色谱法(10g 硅石 SPE 管, Silicycle, 在二氯甲烷中的 5-15% MeOH)纯化产生了一种暗黄色产物(14.7mg), 该暗黄色产物被一种由 LC-MS 鉴定为 3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-甲醛的化合物污染。将哌啶(0.2M 在 EtOH 中, 0.02mL, 4μmol)加入这种粗物质

(10mg) 和羟吡啶 (2.5mg, 19 μ mol) 在 EtOH(1mL) 中的一种溶液, 并且将产生的混合物在 80℃ 下加热 14 小时。在将溶剂蒸发后, 色谱法 (5g 硅石 SPE 管, Silicycle, 在二氯甲烷中的 5–15% MeOH) 产生了标题化合物, 为一种黄色固体 (E : Z 异构体的 60 : 40 混合物, 3.6mg, 15%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.47(s, 0.4H), 8.87(m, 0.4H), 8.75(s, 0.6H), 8.38(s, 0.6H), 8.29(m, 0.8H), 8.17(m, 0.6H), 7.92(m, 1H), 7.80(m, 0.6H), 7.76–7.67(m, 2H), 7.59(m, 0.4H), 7.23(m, 1.2H), 7.09–7.01(m, 1.6H), 6.96–6.87(m, 1.8H), 3.80–3.72(br m, 4H), 2.90–2.82(br m, 4H), 2.58(s, 1.2H), 2.55(s, 1.8H); MS ESI 437.2[M+H]⁺, 计算为 [C₂₆H₂₄N₆O+H]⁺437.2。

[1117] 实例 B :PLK4 抑制测定

[1118] 将活性 PLK4 作为人 PLK4 的 1–391 位残基的一种氨基端 GST 融合物从一种大肠杆菌表达系统中纯化出来。在 15℃ 下过夜诱导后, 使用谷胱甘肽琼脂糖凝胶、凝胶渗透色谱法、和离子交换 (Resource Q), 将蛋白从澄清的细胞提取物中纯化出。使用 λ 磷酸酶 (NEB cat#P0753) 使产生的蛋白脱磷酸, 并且使用谷胱甘肽琼脂糖凝胶从该磷酸酶中分离出。将该脱磷酸的 GST–PLK4 分多个等分部分储存在 –80℃ 下直到使用。

[1119] 使用一种间接 ELISA 检测系统测量 PLK4 活性。在 15 μ M ATP (Sigmacat#A7699)、50mM HEPES–Na²⁺ pH 7.4、10mM MgCl₂、0.01% Brij 35 (Sigmacat#03–3170) 的存在下将脱磷酸的 GST–PLK4 (4nM) 在用 MBP (Milliporecat#30–011) 预包被的一个 96 孔微量滴定板中孵育。允许该反应进行 30 分钟, 随后用洗涤缓冲液 (Wash Buffer) (50mM TRIS–Cl、pH 7.4、以及 0.2% 的 Tween 20) 将该板洗涤 5 次, 并且与第一抗体 (Cell Signalingcat#9381) 的一种 1 : 3000 的稀释液孵育 30 分钟。用洗涤缓冲液将该板洗涤 5 次, 在偶联至辣根过氧化物酶的第二抗体 (BioRadcat#1721019, 浓度为 1 : 3000) 的存在下孵育 30 分钟, 用洗涤缓冲液洗涤另外 5 次, 并且在 TMB 酶作用物 (Sigmacat#T0440) 的存在下孵育。允许比色反应持续 5 分钟, 随后加入终止溶液 (0.5N 的硫酸), 并且通过用一种基于单色光或滤光器的板阅读器 (对应地为 Molecular Devices M5 或 Beckman DTX 880) 在 450nm 下检测来进行量化。

[1120] 在一种固定浓度 (10 μ M) 或在一种变量抑制剂浓度 (典型地在 10 点剂量反应滴定中 50 μ M 至 0.1 μ M) 下测定化合物的抑制作用。在加入 ATP 之前, 在酶的存在下将化合物预孵育 15 分钟, 并且使用以上所说明的活性测定保持将该活性量化。使用以下公式测定一种化合物的抑制作用%; 抑制作用% = 100x(1–(实验值–背景值)/(高活性对照–背景值))。使用一种非线性 4 点对数曲线 (XLfit 4, IDBS) 与该公式拟合来测定 IC₅₀ 值; (A+(B/(1+((x/C)^D))))), 其中 A = 背景值、B = 范围、C = 拐点、D = 曲线拟合参数。

[1121] 实例 C :PLK1 抑制作用测定

[1122] 使用来自 Invitrogen (cat#PV3802) 的 Z-Lyte 测定试剂盒测定 PLK1 抑制作用。使用推荐的制造商的说明书用 25 μ M ATP 和 8nM PLK1 (invitrogencat#PV3501) 进行该测定。根据制造商的指示测定抑制作用% 的值, 并且使用一种非线性 4 点对数曲线拟合 (XLFIT4、IDBS) 来获得 IC₅₀ 值。

[1123] 实例 D :PLK4 抑制作用测定

[1124] 使用来自 Invitrogen (cat#PV3802) 的 Z-Lyte 测定试剂盒测定 PLK2 抑制作用。使用推荐的制造商的说明书用 60 μ M ATP 和 133nM PLK2 (invitrogencat#PV4204) 进行

该测定。根据制造商的指示测定抑制作用%的值,并且使用一种非线性 4 点对数曲线拟合 (XLfit4、IDBS) 来获得 IC_{50} 值。

[1125] 实例 E :Aurora A 抑制作用测定

[1126] 使用来自 Invitrogen 的 Z-Lyte 测定试剂盒测定 Aurora A 抑制作用。使用推荐的制造商的说明书用 $20\ \mu\text{M}$ ATP 和 12nM Aurora A(invitrogencat#PV3612) 进行该测定。根据制造商的指示测定抑制作用%的值,并且使用一种非线性 4 点对数曲线拟合 (XLfit4、IDBS) 获得 IC_{50} 值。

[1127] 实例 F :Aurora B 抑制作用测定

[1128] 使用来自 Invitrogen 的 Z-Lyte 测定试剂盒测定 Aurora B 抑制作用。使用推荐的制造商的说明书用 $128\ \mu\text{M}$ ATP 和 28nM Aurora B(invitrogencat#PV3970) 进行该测定。根据制造商的指示测定抑制作用%的值,并且使用一种非线性 4 点对数曲线拟合 (XLfit4、IDBS) 来获得 IC_{50} 值。

[1129] 在以下表 1 至 5 中,对于那些小于或等于 $5\ \mu\text{M}$ 、那些大于 $5\ \mu\text{M}$ 以及小于或等于 $50\ \mu\text{M}$ 、以及那些大于 $50\ \mu\text{M}$ 的 PLK4、PLK1、PLK2、Aurora A、以及 Aurora B 激酶的 IC_{50} 值对应地表示为“A”、“B”和“C”。在 $10\ \mu\text{M}$ 剂量处的相对抑制百分数,对于等于或大于 50%抑制作用的那些以及小于 50%抑制作用的那些,对应地表示为“X”和“Y”。在 $1\ \mu\text{M}$ 剂量处的相对抑制百分数,对于等于或大于 50%抑制作用的那些以及小于 50%抑制作用的那些,对应地表示为“W”和“Z”。如表 1 和 2 所示,本发明的多种化合物是有效的 PLK 抑制剂,特别是 PLK4 抑制剂。此外,如表 1-5 所示,本发明的一些化合物除抑制 PLK4 之外,还抑制 Aurora 激酶,特别是 Aurora B 激酶。

[1130] 表 1 :PLK4、PLK1、PLK2、Aurora A 和 Aurora B 激酶的抑制作用数据。

[1131] IC_{50} 范围

[1132]	化合物 #	PLK4	PLK1	PLK2	Aurora A	Aurora B
[1133]	实例 A1	A	B	B	Y	A
[1134]	实例 A33	B	C	---	---	---
[1135]	实例 A4	B	B	---	---	---
[1136]	实例 A2	A	B	Y	A	A
[1137]	实例 A3	A	B	X	Y	B
[1138]	实例 A7	A	B	---	---	---
[1139]	实例 A23	A	B	---	---	---
[1140]	实例 A27	B	B	---	---	---
[1141]	实例 A21	A	B	---	---	---
[1142]	实例 A24	A	B	---	---	---
[1143]	实例 A14	A	C	---	---	---
[1144]	实例 A17	B	B	---	---	---
[1145]	实例 A29	A	C	---	---	---
[1146]	实例 A39	A	---	---	---	---
[1147]	实例 A19	B	B	---	---	---
[1148]	实例 A28	B	---	---	---	---

[1149]	实例 A40	B	--	--	--	--
[1150]	实例 A5	A	B	B	A	A
[1151]	实例 A34	B	B	--	--	--
[1152]	实例 A9	A	A	--	--	--
[1153]	表 2 :PLK4、PLK1、PLK2、Aurora A 和 Aurora B 激酶的抑制作用数据。					
[1154]	化合物 #	PLK4	PLK1	PLK2	Aurora A	Aurora B
[1155]	实例 A11	A	C	Y	X	X
[1156]	实例 A8	B	B		--	--
[1157]		A				
[1158]	实例 A10	A			--	--
[1159]	实例 A15	A	B		--	--
[1160]	实例 A38	A	B	Y	B	A
[1161]	实例 A25	A	A		--	--
[1162]	实例 A20	A	A	--	--	--
[1163]	实例 A26	A	B	Y	A	Y
[1164]	实例 A12	A	B	--	--	--
[1165]	实例 A37	B	C	C	Y	A
[1166]	实例 A22	A	B	X	X	B
[1167]	实例 A13	A	B	Y	X	Y
[1168]	实例 A16	A	B	A	A	A
[1169]	实例 A32	A	B	Y	X	A
[1170]	实例 A35	A	C	Y	Y	A
[1171]	实例 A36	A	B	Y	C	A
[1172]	实例 A6	A	B	A	A	A
[1173]	实例 A31	A	C	B	Y	X
[1174]	实例 A18	A	B	--	--	--
[1175]	实例 A30	B	C	--	--	--
[1176]	实例 A41	A	C	C	A	A
[1177]	表 3 :PLK4、PLK1、PLK2、Aurora A 和 Aurora B 激酶的抑制作用数据。					
[1178]	化合物 #	PLK4	PLK1	PLK2	Aurora A	Aurora B
[1179]	实例 A42	A	C	X	A	A
[1180]	实例 A43	A	C	X	B	A
[1181]	实例 A44	A	--	--	--	--
[1182]	实例 A45	B	--	--	--	--
[1183]	实例 A46	A	--	--	--	--
[1184]	实例 A47	C	C	C	C	B
[1185]	实例 A48	A	--	--	--	--
[1186]	实例 A49	A	C	X	--	--
[1187]	实例 A50	A	--	--	--	--

[1188]	实例 A51	A	--	--	--	B
[1189]	实例 A52	A	--	--	--	--
[1190]	实例 A53a	A	Y	X	--	A
[1191]	实例 A53b	A	--	--	--	--
[1192]	实例 A54a	A	C	X	X	A
[1193]	实例 A54b	A	--	--	--	--
[1194]	实例 A55	A	--	--	--	A
[1195]	实例 A56	A	C	A	A	A
[1196]	实例 A57	A	Y	X	A	A
[1197]	实例 A58	A	Y	Y	A	A
[1198]	实例 A59	A	Y	Y	A	A
[1199]	实例 A60	A	Y	Y	A	A
[1200]	实例 A61	A	Y	Y	A	A
[1201]	实例 A62	A	Y	Y	A	A
[1202]	实例 A63	A	Y	Y	--	--
[1203]	实例 A64	A	Y	Y	X	A
[1204]	实例 A65	A	--	--	--	--
[1205]	实例 A66	A	--	--	--	--
[1206]	实例 A67	A	X	X	X	X
[1207]	实例 A68	A	--	--	--	--
[1208]	实例 A69	A	X	X	X	X

[1209] 表 3 :PLK4、PLK1、PLK2、Aurora A 和 Aurora B 激酶的抑制作用数据。

[1210]	化合物 #	PLK4	PLK1	PLK2	Aurora A	Aurora B
[1211]	实例 A70	A	--	--	--	--
[1212]	实例 A71	A	--	--	X	A
[1213]	实例 A72	A	Y	Y	X	A
[1214]	实例 A73	A	--	--	--	--
[1215]	实例 A74	A	--	--	--	--
[1216]	实例 A75	B	--	--	--	--
[1217]	实例 A76	B	--	--	--	--
[1218]	实例 A77	B	--	--	--	--
[1219]	实例 A78	A	--	--	--	--
[1220]	实例 A79	B	--	--	--	--
[1221]	实例 A80	A	Y	Y	A	A
[1222]	实例 A81	A	Y	Y	A	A
[1223]	实例 A82	A	--	--	--	--
[1224]	实例 A83	A	X	X	X	A
[1225]	实例 A84	A	Y	Y	A	A
[1226]	实例 A85	A	Y	Y	A	A

[1227]	实例 A86	A	Y	Y	X	A
[1228]	实例 A87	A	Y	Y	X	A
[1229]	实例 A88	A	--	--	--	A
[1230]	实例 A89	A	Y	Y	A	A
[1231]	实例 A90	A	--	--	--	--
[1232]	实例 A91	A	Y	Y	B	A
[1233]	实例 A92	A	--	--	--	--
[1234]	实例 A93	A	Y	Y	A	A
[1235]	实例 A94	A	Y	Y	C	A
[1236]	实例 A95	A	--	--	--	--
[1237]	实例 A96	A	Y	--	X	A
[1238]	实例 A97	A	--	--	--	A
[1239]	实例 A98	A	--	--	--	--
[1240]	实例 A99	A	--	--	--	--

[1241] 表 4 :PLK4、PLK1、PLK2、Aurora A 和 Aurora B 激酶的抑制作用数据。

[1242]	IC ₅₀ 范围					
[1243]	化合物 #	PLK4	PLK1	PLK2	Aurora A	Aurora B
[1244]	实例 A100	A	Y	Y	X	A
[1245]	实例 A101	A	Y	Y	X	A
[1246]	实例 A102	A	--	--	--	--
[1247]	实例 A103	A	Y	Y	X	A
[1248]	实例 A104	A	Y	Y	A	A
[1249]	实例 A105	A	--	--	--	--
[1250]	实例 A106	A	Y	--	X	A
[1251]	实例 A107	A	X	Y	A	A
[1252]	实例 A108	A	Y	Y	A	A
[1253]	实例 A109	A	Y	Y	A	A
[1254]	实例 A110	A	Y	Y	A	A
[1255]	实例 A111	A	Y	Y	A	--
[1256]	实例 A112	A	Y	Y	A	A
[1257]	实例 A113	A	Y	Y	A	A
[1258]	实例 A114	A	Y	Y	A	A
[1259]	实例 A115	A	Y	Y	A	A
[1260]	实例 A116	A	Y	Y	A	A
[1261]	实例 A117	A	Y	Y	A	A
[1262]	实例 A118	A	Y	Y	A	A
[1263]	实例 A119	A	Y	Y	A	A
[1264]	实例 A120	A	Y	Y	A	A
[1265]	实例 A121	A	--	--	--	A

[1266]	实例 A122	A	--	--	--	A
[1267]	实例 A123	A	--	--	A	A
[1268]	实例 A124	A	--	--	A	A
[1269]	实例 A125	A	--	--	X	A
[1270]	实例 A126	A	--	--	X	A
[1271]	实例 A127	A	--	--	A	A
[1272]	实例 A128	A	--	--	A	A
[1273]	实例 A129	A	--	--	--	A

[1274] 表 5 :PLK4、Aurora A 和 Aurora B 激酶的抑制作用数据。

[1275]

化合物 #	PLK4	Aurora A	Aurora B
实例 A130	A	--	A
实例 A131	A	--	--
实例 A132	A	A	A
实例 A133	A	--	--
实例 A134	A	--	--
实例 A135	A	--	--
实例 A136a	A	--	A
实例 A136b	A	A	A
实例 A137	A	A	A
实例 A138	A	A	A
实例 A139	A	A	A
实例 A140	A	A	A
实例 A141	A	W	A
实例 A142	A	W	A
实例 A143	A	W	A

实例 A144	A	A	A
实例 A145	A	A	A
实例 A146	A	A	A
实例 A147	A	--	--
实例 A148	A	--	A
实例 A149	A	B	A
实例 A150	A	--	--
实例 A151	A	B	A
实例 A152	A		B
实例 A153	A	A	A
实例 A154	A	--	--
实例 A155	A	--	--

[1276] 实例 G : 激酶选择性测定

[1277] 通过法国的 CEREP 对本发明所选择的多种化合物抑制活性针对 45 种不同激酶的一个组进行评价。如所记载的通过 CEREP 针对以下人直向同源物使用标准 HTRF 测定法进行测定 : Abl 激酶、Akt1/PKBa、AMPKa、BMX 激酶 (Etk)、Brk、CaMK2a、CaMK4、CDC2/CDK1 (cycB)、CDK2 (cycE)、CHK1、CHK2、c-Met 激酶、CSK、EphB4 激酶、ERK1、ERK2 (P42mapk)、FGFR2 激酶、FGFR4 激酶、FLT-1 激酶 (VEGFR1)、FLT-3 激酶、Fyn 激酶、IGF1R 激酶、IRK (InsR)、JNK 2、KDR 激酶 (VEGFR2)、Lck 激酶、Lyn 激酶、MAPKAPK2、MEK1/MAP2K1、p38a 激酶、p38d 激酶、p38g 激酶、PDGFRb 激酶、PDK1、PKA、PKCa、PKCb1、PKCb2、PKCg、Ret 激酶、ROCK2、RSK2、Src 激酶、Syk、以及 TRKA。通过以下公式测定抑制作用% ; 抑制作用% = $100 \times (1 - (\text{实验值} - \text{背景值}) / (\text{高活性对照} - \text{背景值}))$, 并且制成下表。

[1278] 表 6 : 对于实例 A1、A5、A41、A60、A97 以及 A132 在 10 μ M 浓度下的抑制作用百分数的值。

[1279]

激酶	在 10 μ M 浓度下的抑制作用%					
	实例A1	实例A5	实例A41	实例A60	实例A97	实例A132
Abl	34	24	100	40	99	23
Akt1/PKB α	-3	-4	-3	-14	-4	-5
AMPK α	15	54	81	8	76	34
BMX (Etk)	15	-3	53	18	9	0
Brk	5	-6	40	4	7	-2
CaMK2 α	4	-3	31	-2	14	2
CaMK4	3	26	27	-15	2	6
CDC2/CDK1	2	9	62	18	15	11
CDK2 (cycE)	10	16	8	5	3	—
CHK1	-6	-2	7	-1	3	0
CHK2	14	2	22	6	4	-4
c-Met	-20	2	35	0	28	2
CSK	8	5	86	17	51	6
EphB4	5	-5	85	-14	6	-1
ERK1	6	6	13	1	10	2
ERK (P42mapk)	3	0	14	2	-9	15
FGFR2	68	31	97	10	35	4
FGFR4	18	-4	38	6	30	-30
FLT-1 (VEGFR1)	0	16	99	42	73	30
FLT-3	93	76	100	10	100	32
Fyn	24	5	91	70	13	4
IGF1R	7	-4	43	81	4	5
IRK (InsR)	13	12	34	6	9	2
JNK 2	13	14	52	3	14	15
KDR (VEGFR2)	59	29	100	8	93	32
Lck	15	0	88	30	89	13
Lyn	14	-5	98	88	85	-2
MAPKAPK2	6	0	0	19	4	6
MEK1/MAP2K 1	20	3	46	16	9	-3
p38 α	-8	18	16	1	11	22
p38 δ	0	-8	-5	3	13	-2

[1280]

p38 γ	14	5	2	10	1	12
PDGFR β	46	19	100	2	0	14
PKD1	-3	2	4	1	73	5
PKA	9	-1	-4	7	0	-5
PKC α	9	0	2	-1	9	7
PKC β 1	1	-5	-2	0	2	1
PKC β 2	0	2	12	4	37	4
PKC γ	9	-6	0	3	0	3
Ret	67	41	98	33	93	33
ROCK2	1	3	-3	-1	22	-20
RSK2	4	1	38	0	37	-4
Src	10	-9	59	0	24	26
Syk	-2	-3	70	--	21	-1
TRKA	-13	60	99	75	93	43

[1281] 表 6 示出了对于实例 A1、A5、A41、A60、A97 以及 A132 在 10 μ M 浓度下的抑制作用百分数的值。从该抑制数据明显的是,某些激酶(如 Ab1、FGFR2、FLT-1、FLT-3、KDR、Lyn、PDGFR β Ret、以及 TRKA 激酶)被在 10 μ M 下的本发明的多种化合物强烈地抑制(即 > 95%)。基于 Millipore 规程针对所感兴趣的激酶对于多种化合物估计 IC₅₀ 值。使用一种放射性标记的磷酸肽滤光器结合检测系统在每种化合物浓度下(每样两份)进行 Millipore 的激酶测定。在这些反应中 ATP 底物浓度对于每种酶是在该 K_m 处。

[1282] 为了允许对化合物抑制作用进行更直接的比较,从在三种化合物浓度下确定的抑制作用估计 IC₅₀ 值。做出了一些假定来允许使用一种 4 参数非线性曲线拟合模型进行该计算,包括全部抑制作用设定为 100%、无抑制作用设置设定为 0%、以及曲线拟合参数设定为 1。拐点作为所估计的 IC₅₀ 进行报告。

[1283] 在表 7 中,针对受体酪氨酸激酶家族(如 Ab1、FGFR2、FLT-1、KDR、Lyn、以及 PDGFR β)所估计的 IC₅₀ 值,对于小于或等于 5 μ M 的那些、大于 5 μ M 以及小于或等于 50 μ M 的那些、以及大于 50 μ M 的那些,对应地表示为“A”、“B”、以及“C”。这些活性可以给予赋予这些化合物的额外的治疗益处。

[1284] 表 7. 针对 Ab1、FGFR2、FLT-1、KDR、Lyn、以及 PDGFR β 估计的 IC₅₀ 值。

[1285]

化合物 #	Ab1	FGFR1	FLT-1	KDR	Lyn	? PDGFR	Ret	TrkA
实例 A41	A	A	A	A	A	A	A	A
实例 A57	A	A	A	A	A	A	A	A
实例 A97	A	A	A	A	B	B	A	A
实例 106	A	A	A	A	A	A	A	A

[1286]

[1287] 实例 H:PLK3 抑制作用测定

[1288] 使用来自 Invitrogen(cat#PV3802) 的 Z-Lyte 测定试剂盒测定 PLK3 抑制作用。使用推荐的制造商的说明书用 100 μ M ATP 和 21nM PLK3(invitrogencat#PV3812) 进行该测定。根据制造商的指示测定抑制作用%的值,并且使用一种非线性 4 点对数曲线拟合(XLfit4、IDBS) 来获得 IC₅₀ 值。在这种测定中本发明的大多数这些化合物抑制 PLK3,具有的 IC₅₀ 值为小于或等于 0.5 μ M;某些化合物实例包括 A2、A6、A26、A45、A49、A125、A127、A148、A149、A152、以及 A153,显示了大于 0.5 μ M 的 PLK3IC₅₀ 值。

[1289] 实例 I:本发明的化合物的癌细胞系数数据

[1290] 在化合物覆盖之前 24 小时,将乳腺癌细胞(MCF-7、MDA-MB-468、HCC1954)、结肠癌细胞(SW620)和肺癌细胞(A549)与人乳腺上皮原代细胞(HMEC)一起接种(取决于细胞生长率,每 80 μ l 每孔 1000 至 4000 个)到 96 孔板中。化合物被制备成在 100% DMSO 中的 10mM 储备溶液(stock solutions),用包含 10% FBS(胎牛血清)的 DMEM(Dulbecco' s Modified Eagle' s Medium) 细胞生长培养基(Invitrogen, Burlington, ON, Canada) 将它们稀释至从 50nM 至 250 μ M 的浓度。将来自每种浓度的等分部分(20 μ l)覆盖至在 96 孔板中 80 μ l 的预接种的细胞上以使得最终浓度为 10nM 至 50 μ M。将这些细胞培养 5 天,然后进行 Sulforhodamine B 测定(SRB)以确定化合物的细胞生长抑制活性。

[1291] Sulforhodamine B(购自 Sigma, Oakville, ON, Canada)是一种可溶于水的染料,该染料结合至细胞蛋白的碱性氨基酸上。因此,结合染料的比色测量提供了对与细胞数相关的总蛋白质量的估计。通过轻轻地除去该培养基并且每孔加入 50 μ l 冰冷的 10%三氯乙酸(TCA)并且在 4℃下孵育 30-60 分钟使这些细胞固定在原位,用水将这些板洗涤五次并且允许风干 5 分钟。向每孔加入 50 μ l 0.4% (w/v) 在 1% (v/v) 乙酸中的 SRB 溶液并且在室温下孵育 30 分钟完成了该染色反应。染色后,用 1%的乙酸将这些板洗涤四次以去除未结合的染料,并且之后允许风干 5 分钟。每孔用 100 μ l 的 10mM Tris(pH 10.5) 将着色斑溶解。在 570nm 下读取吸光度。

[1292] 通过与仅用 DMSO 处理的细胞(100%)进行比较计算相对生长抑制作用的百分比(%)。对于具有细胞毒性活性的化合物测定 GI₅₀。使用 GraphPad PRISM 软件(GraphPad software, Inc, San Diego, CA, 美国)计算 GI₅₀。GI₅₀(生长抑制)是引起 50%的细胞生长抑制作用的化合物浓度。

[1293] 在下表 8 中,给出了对于几种化合物实例针对一种管腔型乳腺癌细胞系(MCF-7)、两种基底样乳腺癌细胞系(MDA-MB-468, HCC 1954)、一种肺癌细胞系(A549)、一种结肠癌细胞系(SW-620)、以及原代乳腺细胞(HMEC)的 GI₅₀ 值的范围。这些实例化合物证明了针对管腔型乳腺癌和基底样乳腺癌细胞、肺癌以及结肠癌的癌细胞的变化生长抑制/杀细胞活性。总体上,如通过 HMEC 所例证的,这些化合物显示出针对正常细胞有较小的活性。对于值小于或等于 5 μ M、大于 5 μ M 并且小于或等于 20 μ M 的那些、大于 20 μ M 并且小于或等于 50 μ M 的那些、以及大于 50 μ M 的那些,GI₅₀ 的范围对应地表示为“A”、“B”、“C”和“D”。

[1294] 表 8:细胞生长抑制数据

[1295] 实例 #

细胞系 GI₅₀ 范围

[1296] MCF-7 MDA-MB-468 HCC-1954 SW-620 A-549 HMEC

[1297]	A2	D	B	--	--	--	--
[1298]	A4	B	B	--	--	--	--
[1299]	A6	B	B	--	--	--	--
[1300]	A10	C	C	--	--	--	--
[1301]	A19	B	A	--	--	--	--
[1302]	A32	B	B	--	--	--	--
[1303]	A31	A	A	--	--	--	--
[1304]	A41	A	A	C	B	B	D
[1305]	A59	A	A	B	A	B	--
[1306]	A84	A	A	B	A	D	D
[1307]	A91	A	A	A	A	--	B
[1308]	A96	A	A	A	A	A	--
[1309]	A97	A	A	A	A	A	C
[1310]	A103	A	A	B	A	B	D
[1311]	A106	A	A	A	A	A	B
[1312]	A108	A	A	A	A	A	A
[1313]	A109	A	A	D	A	A	D
[1314]	A127	A	A	A	A	B	--
[1315]	A147	C	B	D	C	D	--
[1316]	A150	A	A	A	A	A	--

[1317] 除如以上说明所测试的细胞系之外,已经针对一个扩大的组对多种选定的化合物进行了测定。这些包括:乳癌细胞系(T47D、MDA-MB-231、HS578T、BT474、SKBR3、HCC-1954)、一种肺癌细胞系(H358)、大脑癌细胞系(A172、Hs683、SK-N-SH)、结肠癌细胞系(Co1o205、CT-15、HCT116+/-、HCT116+/+)、卵巢癌细胞系(OVCAR-3、SK-OV-3、SW 626)、一种黑素瘤细胞系(518A2)、一种前列腺癌细胞系(PC-3)、以及一种永生的乳房细胞系(184A1)。以上说明的 sulforhodamine B 测定(SRB)被用于针对该扩大的组测定测试化合物(表9)。对于值小于或等于 5 μ M、大于 5 μ M 并且小于或等于 20 μ M 的那些、大于 20 μ M 并且小于或等于 50 μ M 的那些、以及大于 50 μ M 的那些,GI₅₀ 的范围对应地表示为“A”、“B”、“C”和“D”。

[1318] 表9:细胞生长抑制数据

[1319]

实例# 细胞系	GI ₅₀ 范围				
	A41	A97	A109	A108	A132
T47 D	A	A	A	A	A
MDA-MB-231	B	A	A	A	A
HS578T	B	A	A	A	A
BT474	D	A	B	A	A
SKBR3	A	A	D	A	A
HCC1954	A	A	D	A	A
H358	A	--	A	A	A
A172	A	--	A	A	A
Hs683	A	--	A	A	A
SK-N-SH	A	--	A	A	A
Colo 205	A	A	A	A	A
HCT-15	A	--	A	A	A
HCT116+/-	D	A	A	A	A
HCT116+/+	D	A	A	A	A
OVCAR-3	D	--	A	A	A
SK-OV-3	D	--	B	A	A
SW 626	D	--	B	A	A
518A2	A	--	A	A	A
PC-3	C	--	A	A	A
184A1	C	A	A	A	A

[1320] 本发明的一些化合物虽然抑制分离的 PLK-4 酶的活性,但是总体上未能抑制乳腺癌细胞系的生长,即化合物实例 A7、A9、A70 以及 A111 对于 MCF-7、MDA-MB-468、以及 T47D 乳腺癌细胞系具有的 GI₅₀ 值 > 50 μ M。

[1321] 实例 J:在体外血管生成的测定。

[1322] 本发明的多种化合物具有针对受体酪氨酸激酶 (RTK) 如 FGFR2、VEGFR1、VEGFR2、以及 PDGFR β 的微摩尔和亚微摩尔活性。对这些 RTK 的活性可以导致与减缓肿瘤生长和 / 或肿瘤退化相关联的抗血管生成的活性。为了测量这些化合物的作用,将它们在如下所述的一种血管生成测定中进行测试。注意,实例 A57 的化合物显示出在微摩尔级浓度下抗-血管生成的作用 (图 1)。

[1323] HUV-EC-C 细胞获自美国种质保存中心 (ATCC, CRL-1730),并且被应用在本测定的早期传代。根据制造商的推荐,使用该在体外血管生成测定试剂盒 (Chemicon)。将一种 ECMatrix 的冰冷混合物转移进一个预冷却的 96-孔板上。在该基质溶液已经固化之后 (在 37°C 下孵育大于 1 小时),将 8,000 细胞与适当的抵制剂浓度混合 (在 100 微升 EGM-2 中) 并且在每一孔中铺板。在 37°C 下孵育 4 小时后,检查血管生成。使用了两种方法 (模式识别以及分支点计数) 来量化血管生成的进展并且表示为对照血管计数的百分数 (图 1)。

[1324] 虽然已经参考其实例实施方案对本发明具体地进行了展示和说明,但在本领域中的技术人员应理解的是,可以在形式和细节上做出不同的改变而不背离所附的权利要求书所涵盖的本发明的范围。

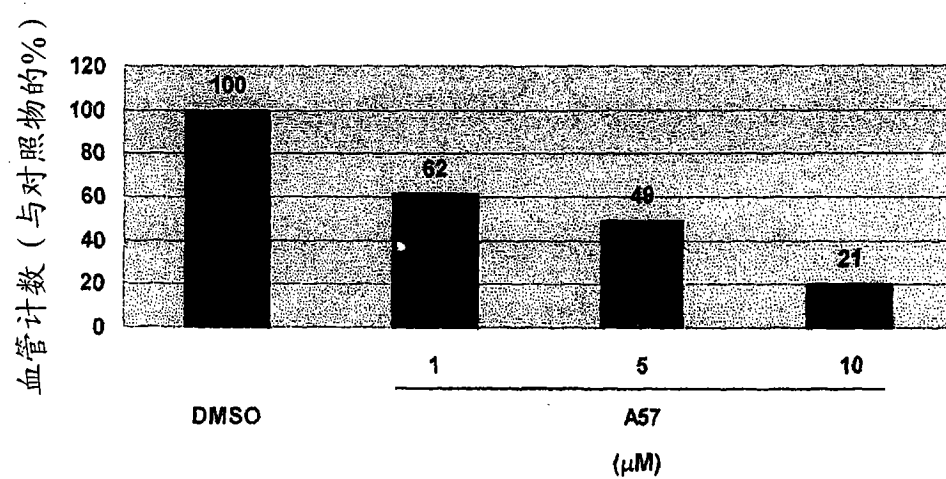


图 1