(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103562204 A
(43)申请公布日 2014.02.05

(21)申请号 201280026835.3

(22)申请日 2012.04.05

(30)优先权数据
61/471,937 2011.04.05 US
61/541,862 2011.09.30 US
61/554,167 2011.11.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.12.02

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/032438 2012.04.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/138938 EN 2012.10.11

(71)申请人 沃泰克斯药物股份有限公司
地址 美国马萨诸塞

(72)发明人 J-D·查理尔 S·麦考密克 P-H·斯托克 J·宾德 M·E·奥唐奈 R·M·A·尼格泰尔 S·C·Y·扬 D·凯 P·M·里普尔 S·J·达兰特 H·C·特温 C·J·戴维斯

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 李华英

(51)Int.Cl.
C07D 413/14(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

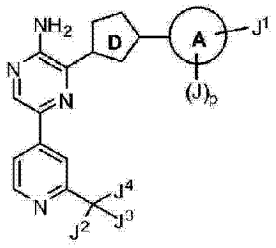
权利要求书16页 说明书93页

(54)发明名称

可用作TRA激酶的抑制剂的氨基吡嗪化合物

(57)摘要

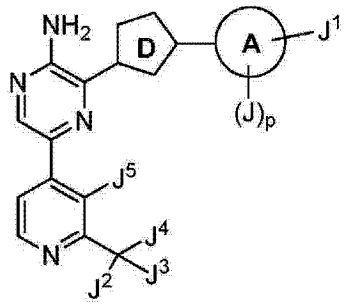
本发明涉及可用作ATR蛋白激酶的抑制剂的化合物。本发明还涉及包含本发明化合物的药学上可接受的组合物；使用本发明化合物治疗各种疾病、障碍和病症的方法；用于制备本发明化合物的方法；用于制备本发明化合物的中间体；和在体外应用中使用所述化合物的方法，所述体外应用为例如对生物学和病理学现象中的激酶的研究；对这种激酶介导的胞内信号转导途径的研究；以及对新激酶抑制剂的对比评价。本发明化合物具有式I，其中所述变量是如本文所限定的。



I

CN 103562204 A

1. 一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



I

其中

环 D 为异噁唑基或噁二唑基；

环 A 为 5-6 元单环芳基或杂芳基环，其中所述杂芳基环具有 1 个选自氧、氮和硫的杂原子；

J 为卤代基或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-1 个亚甲基单元被置换为 -O-。

J^1 为卤代基或 $-(X)_q-Y$；

X 为 C_{1-10} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 NR、O 或 S；X 任选用 1-2 个 C_{1-3} 烷基或卤代基取代；

Y 为氢、C_{1-4} 烷基或 3-6 元饱和或部分饱和的脂环基或杂环基，其中所述杂环基具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子；其中所述杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代；

或者 J 和 J^1 接合在一起而形成具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-7 元杂环基；其中该杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代；其中所述 C_{1-3} 烷基的 0-1 个亚甲基单元被置换为 -O-、-NR-、-S- 或 -CO-。

p 和 q 各自独立地为 0 或 1；

J^2 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

J^3 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

或者 J^2 和 J^3 接合在一起而形成具有 0-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-7 元单环；或具有 0-4 个选自氧、氮和硫的杂原子的 8-10 元双环或桥环；其中所述单环、双环或桥环任选用 1-2 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代；

J^4 为 CN、OH 或 L-Z；

J^5 为 H 或氟代基；

L 为 C(O)、$S(O)_2$ 或 C(O)NR；

Z 为 $(U)_t$-Q 或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 O 或 NR；

U 为 C_{1-2} 烷基；

t 为 0 或 1；

Q 为 C_{3-6} 环烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-6 元饱和或部分饱和的杂环基；并且

R 为 H 或 C_{1-4} 烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中

J 为卤代基、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

J^1 为 $-(X)_q-Y$；

X 为 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 NH、O 或 S；X 任选用 1-2 个 C_{1-3} 烷基或卤代基取代；

或者 J 和 J^1 接合在一起而形成具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-7 元杂环基；其中所述杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代；

J^4 为 CN 或 L-Z；

L 为 C(O)、$S(O)_2$ 或 C(O)NR；

Z 为 $(U)_t$-Q 或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 O 或 NR；

U 为 C_{1-2} 烷基；

t 为 0 或 1；

Q 为 C_{3-6} 环烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-6 元饱和或部分饱和的杂环基；并且

R 为 H 或 C_{1-4} 烷基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中

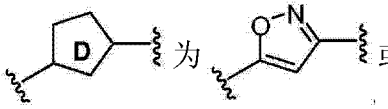
J^4 为 CN 或 L-Z；

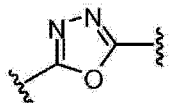
J^5 为 H；

J^3 为 C_{1-6} 烷基；

Y 为氢、C_{1-4} 烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-6 元饱和或部分饱和的杂环基；其中所述杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代；并且

p 为 0 或 1。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物，其中环 

为 或 。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中环 A 为苯基或噻吩基。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中环 A 为苯基。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物，q 为 1。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物，其中 X 为 C_{1-6} 烷基，其中一个亚甲基单元被置换为 NH 或 -O-。

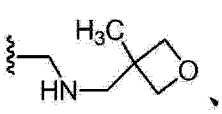
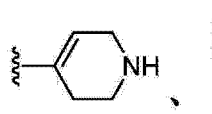
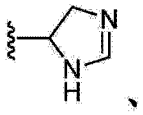
9. 根据权利要求 8 所述的化合物，其中 X 为 -O- 且 Y 为 H 或 CH_3。

10. 根据权利要求 8 所述的化合物，其中 X 为 $-CH_2NH-$。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物，其中 Y 为 H、C_{1-4} 烷基或具有 1-2 个选自 O 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和单环杂环基。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物，其中 Y 为 C_{1-4} 烷基、环丙基或四氢呋喃基。

13. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中 J^1 为 H、卤代基、CH_3、OH、OCH_3、CH_2OH、CH_2NHCH_3、$CH_2CH_2NH_2$、$CH(NH_2)CH_2OCH_3$、$CH_2NHCH_2CH(CH_2OH)CH_2OCH_3$、$CH(CH_2F)NH_2$、$CH(CH_3)NH_2$、$NHCH_2CH_2NH_2$、$NHCH_2CH(CH_3)NH_2$、$NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$、$NHCH_2CH_2NHCH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2NHCH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$NHCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH_2NH_2$、$-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、$CH_2NHCH_2C(O)$

OH、-CH_2-（哌嗪基）、CH_2NH- 环丙基、、、、CH_2NH-（四氢呋喃基）、CH_2NH-（四氢吡喃基）、CH_2NH-（氧杂环丁基）、CH_2NHCH_2（氧杂环丁基）、CH_2NH（四氢吡喃基）、-O-（氮杂环丁基）、$NHCH_2$（氮杂环丁基）、$NHCH_2$（吡咯烷基）、-OCH_2CH_2（吡咯烷基）、-O- 吡咯烷基、NH-（氮杂环丁基）、-O-（氮杂环丁基）、$NHCH_2CH_2$（吗啉基）、$NHCH_2CH_2$（吗啉基）、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基（其中所述氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基任选用 CH_3、CH_2NH_2 或 NH_2、$NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$ 取代）。

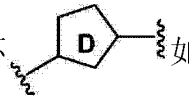
14. 根据权利要求 13 所述的化合物，其中 J^1 为 H、CH_3、OH、OCH_3、CH_2OH、CH_2NHCH_3、CH_2NH- 环丙基、$CH(CH_2F)NH_2$、$CH(CH_3)NH_2$、CH_2NH-（四氢呋喃基）、CH_2NH-（氧杂环丁基）或哌嗪基。

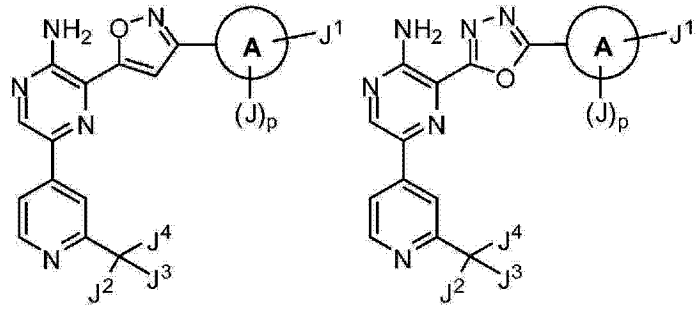
15. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中 p 为 0。

16. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中 p 为 1 且 J 为卤代基、CH_3、OH 或 OCH_3。

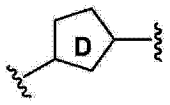
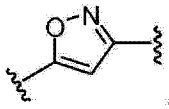
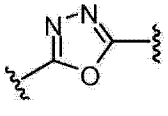
17. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中 J 和 J^1 接合在一起而形成具有一个氮原子的 5-6 元杂环基。

18. 根据权利要求 17 所述的化合物，其中环 A 与 J 和 J^1 合在一起形成吲哚环、异吲哚啉环或四氢异喹啉基环。

19. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中环  如式 Ia 或 Ib 中所示键合：

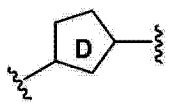
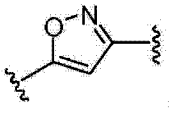


Ia　　**Ib**

20. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中环  为  或 ；

环 A 为苯基；并且

X 为 C_{1-6} 烷基，其中一个亚甲基单元被置换为 NH 或 -O-。

21. 根据权利要求 20 所述的化合物，其中环  为 。

22. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的化合物，其中 J^4 为 CN。

23. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的化合物，其中 J^4 为 L-Z。

24. 根据权利要求 22 或 23 所述的化合物，其中 J^2 为 H、C_{1-4} 烷基；且 J^3 为 C_{1-4} 烷基。

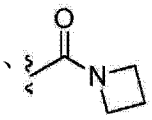
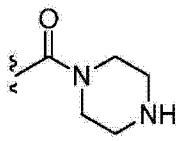
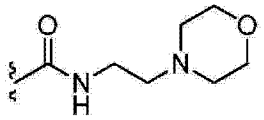
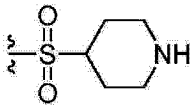
25. 根据权利要求 22 或 23 所述的化合物，其中 J^2 和 J^3 接合在一起而形成具有 0-2 个

选自氧、氮和硫的杂原子的 3-6 元完全饱和的单环。

26. 根据权利要求 22 或 23 所述的化合物，其中 J^2 为氢、甲基或乙基；J^3 为甲基或乙基；或者 J^2 和 J^3 接合在一起而形成环丙基、环丁基、环戊基、哌啶基或四氢吡喃基。

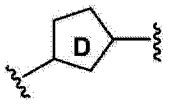
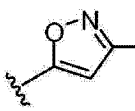
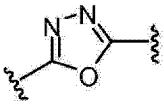
27. 根据权利要求 22 或 23 所述的化合物，其中 L 为 C(O)、$S(O)_2$ 或 C(O)NR 且 Z 为 C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷基)-$N(R)_2$、(C_{1-4} 烷基)-OR、OR，或者其中连接至同一碳原子的两个 R 基团任选接合而形成 Q；

Q 为氮杂环丁基、哌嗪基、吗啉基或哌啶基。

28. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的化合物，其中 J^4 为 CN、OH、$C(O)NH_2$、C(O)$NHCH_3$、$C(O)NH(CH_3)_2$、$C(O)NHCH_2CH_2NH_2$、$C(O)NHCH_2CH_2NHCH_3$、$C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$、C(O)$NHCH_2CH_2OH$、$C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$、$C(O)NHCH_2CH_2CH_2NH_2$、、、、$C(O)OCH_2CH_3$、SO_2CH_3 或。

29. 根据权利要求 26 所述的化合物，其中 J^2 为甲基且 J^3 为甲基。

30. 根据权利要求 26 所述的化合物，其中 J^2 和 J^3 接合在一起而形成环丙基、环丁基、环戊基、哌啶基或四氢吡喃基。

31. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中环为或；

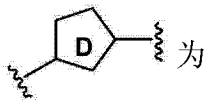
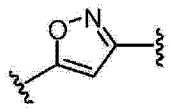
环 A 为苯基或噻吩基；

J^2 为甲基且 J^3 为甲基。

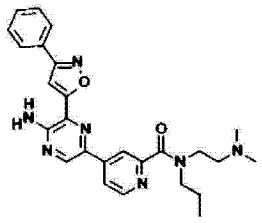
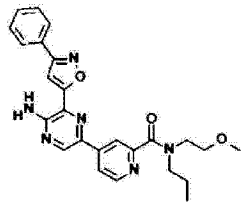
J^4 为 CN；

p 为 0；并且

q 为 1。

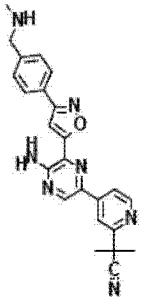
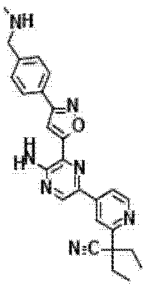
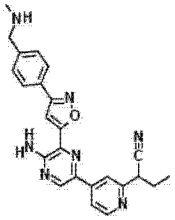
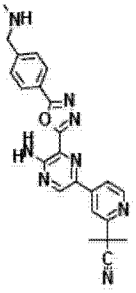
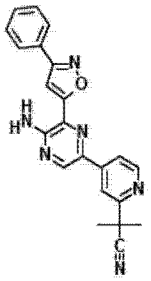
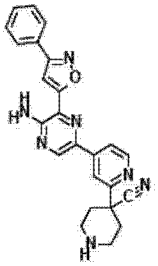
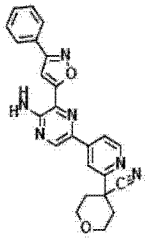
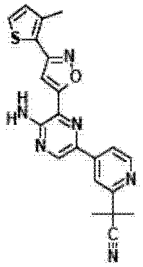
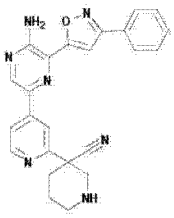
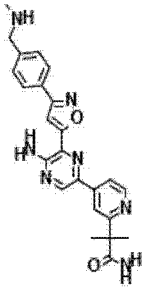
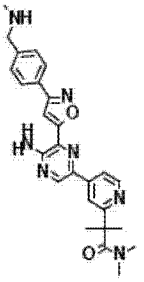
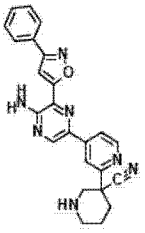
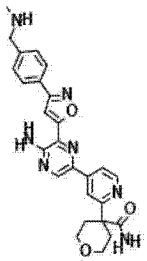
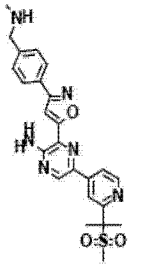
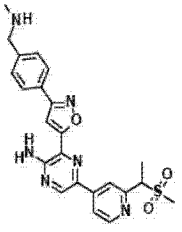
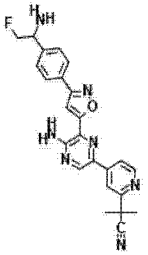
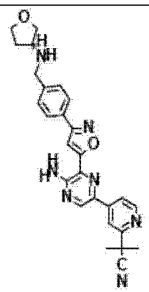
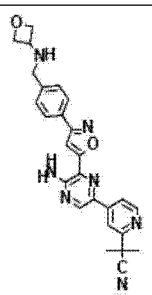
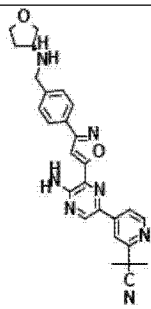
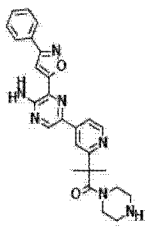
32. 根据权利要求 1、20 或 31 中任一项所述的化合物，其中环为。

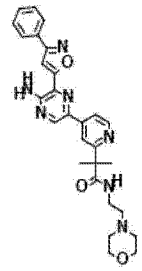
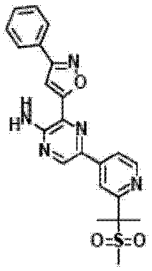
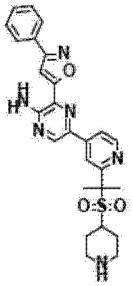
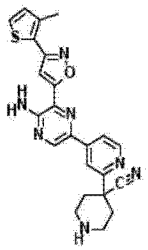
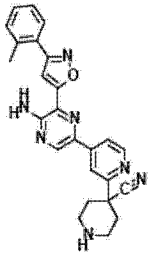
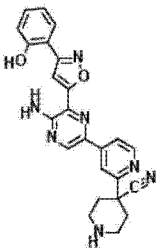
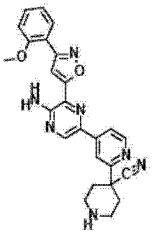
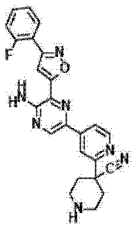
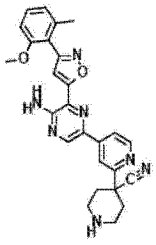
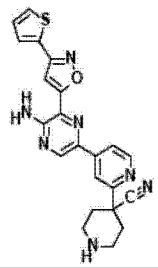
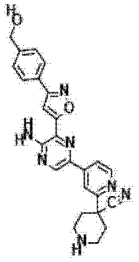
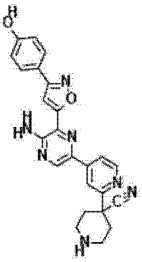
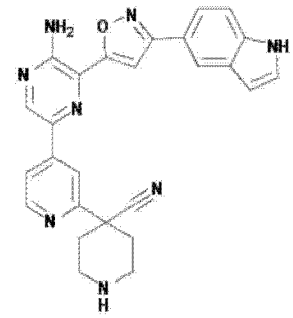
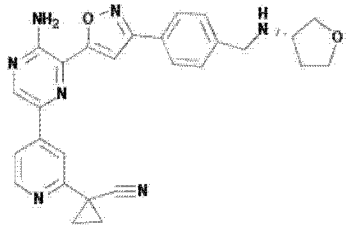
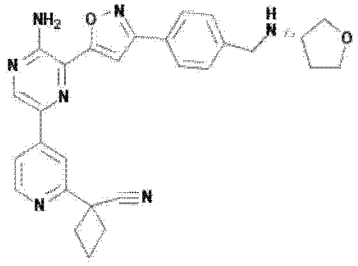
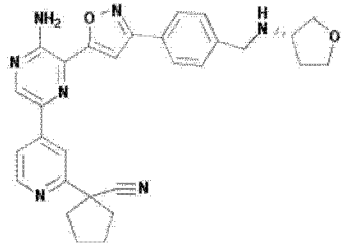
33. 一种化合物，所述化合物选自如下：

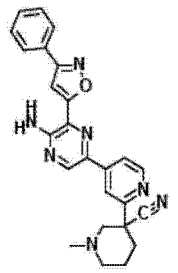
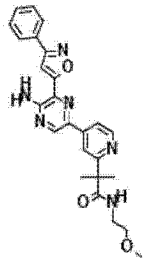
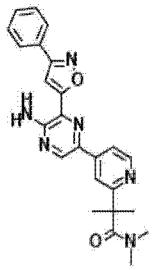
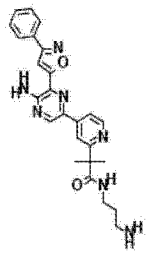
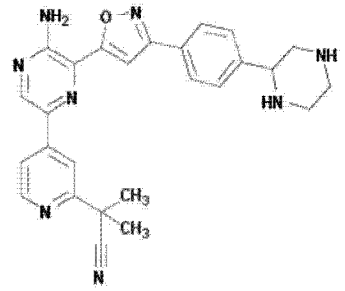
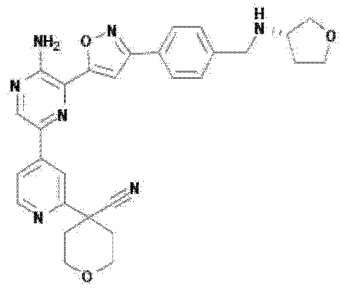
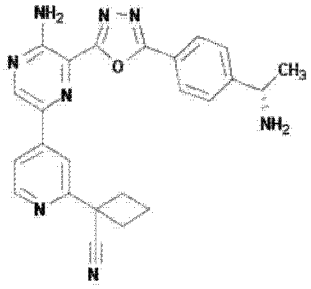
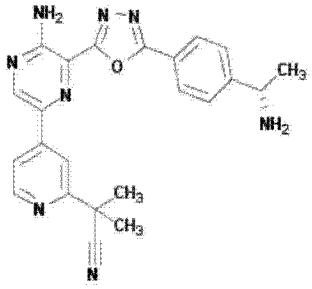
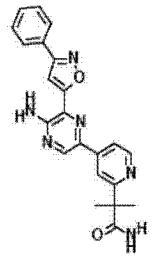
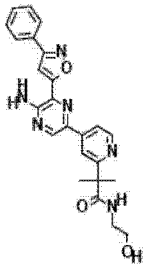
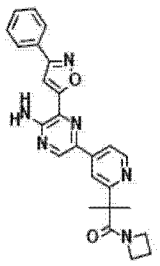
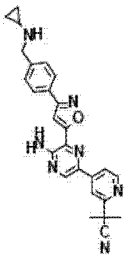
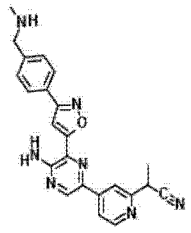
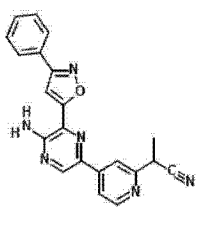
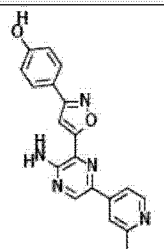
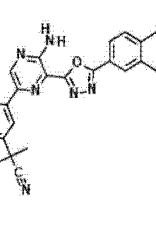



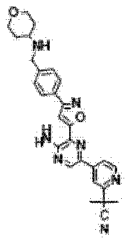
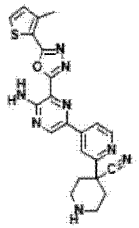
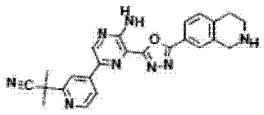
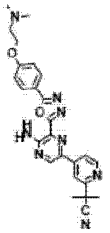
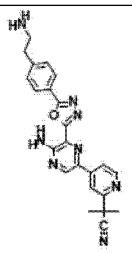
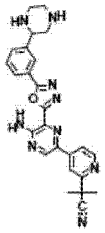
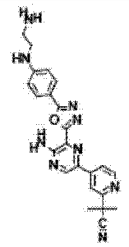
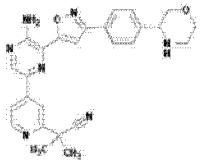
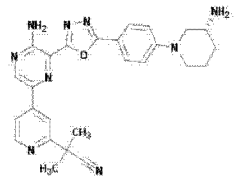
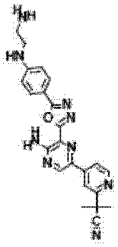
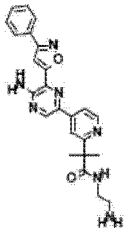
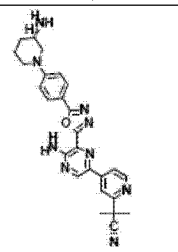
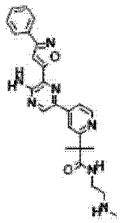
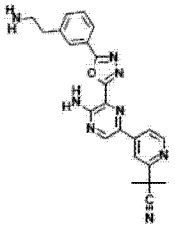
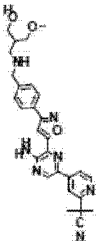
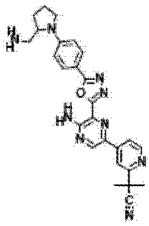
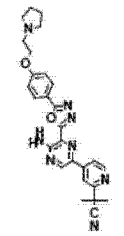
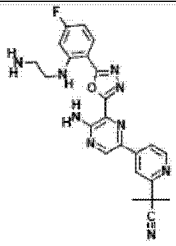
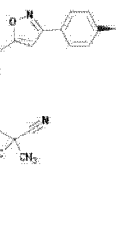
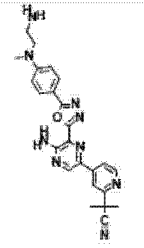
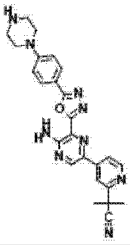
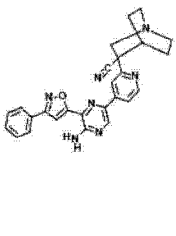
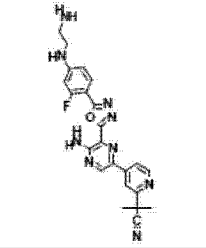
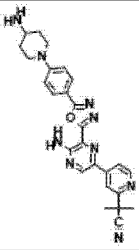
I-91 和 I-132。

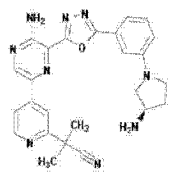
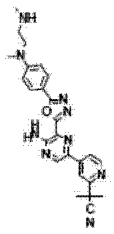
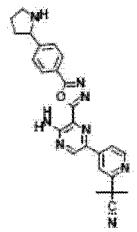
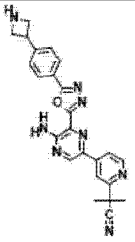
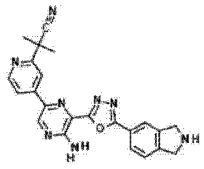
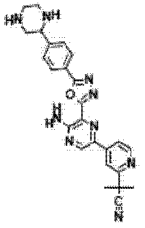
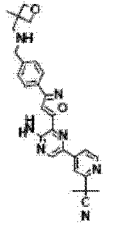
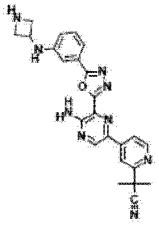
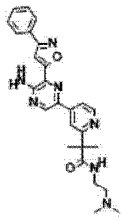
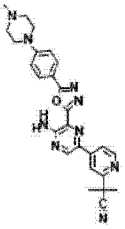
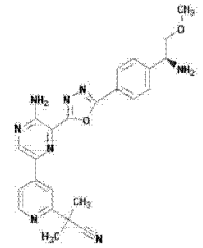
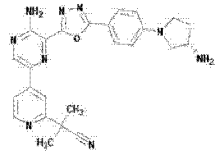
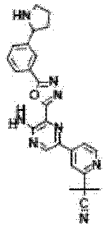
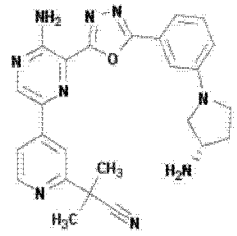
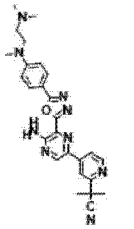
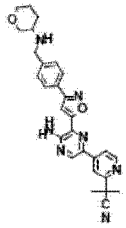
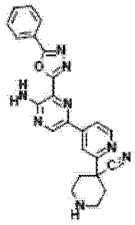
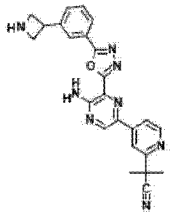
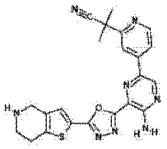
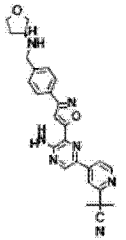
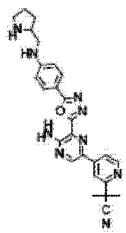
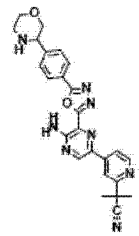
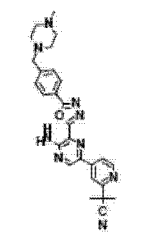
34. 根据权利要求 1 所述的化合物，选自如下：

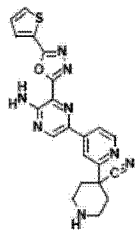
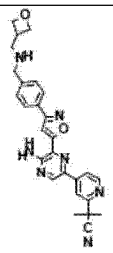
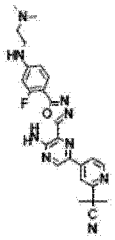
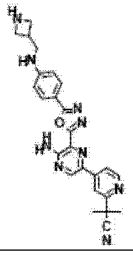
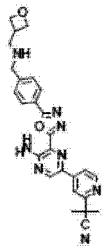
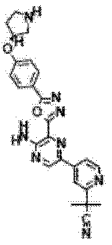
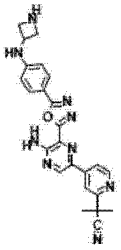
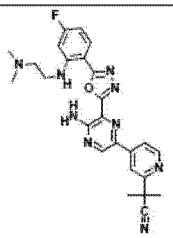
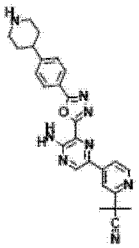
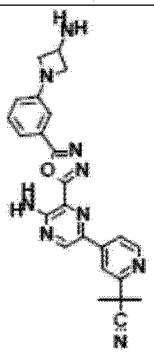
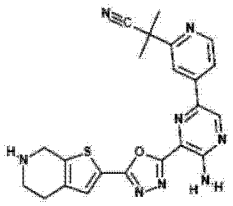
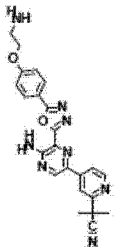
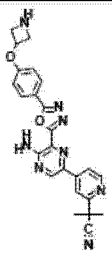
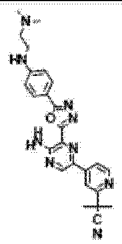
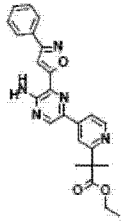
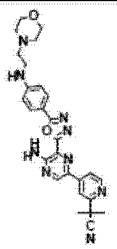
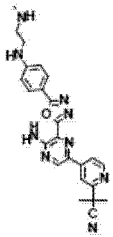
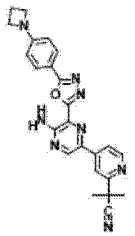
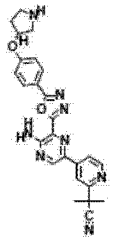
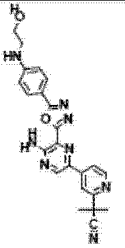
			
I-1	**I-2**	**I-3**	**I-4**
			
I-5	**I-6**	**I-7**	**I-8**
			
I-9	**I-10**	**I-11**	**I-12**
			
I-13	**I-14**	**I-15**	**I-16**
			
I-17	**I-18**	**I-19**	**I-20**

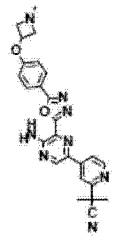
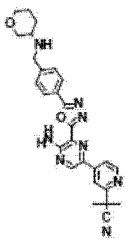
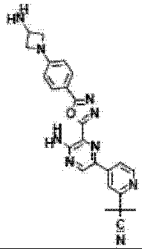
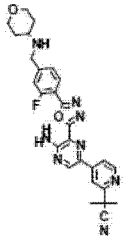
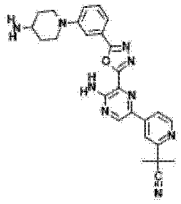
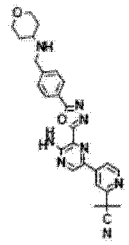
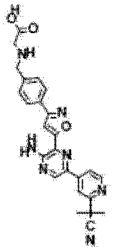
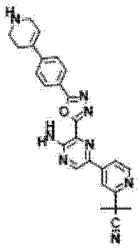
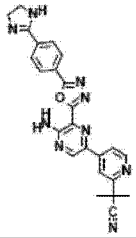
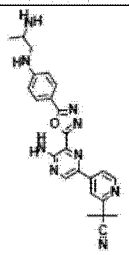
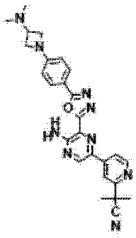
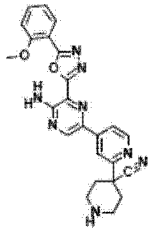
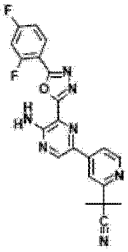
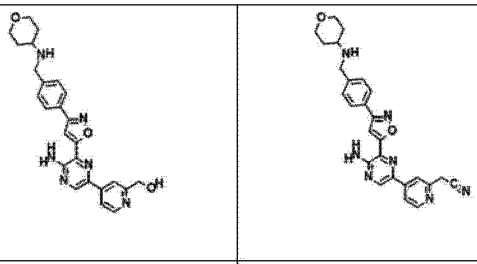
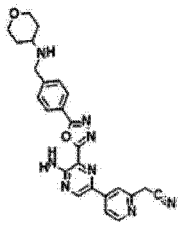
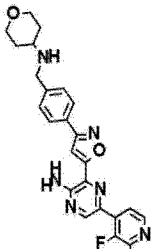
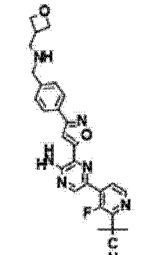
			
I-21	**I-22**	**I-23**	**I-24**
			
I-25	**I-26**	**I-27**	**I-28**
			
I-29	**I-30**	**I-31**	**I-32**
			
I-33	**I-34**		
			
I-35	**I-36**		

			
I-37	I-38	I-39	I-40
			
I-41		I-42	
			
I-43		I-44	
			
I-45	I-46	I-47	I-48
			
I-49	I-50	I-51	I-52

			
I-53	I-54	I-55	I-56
			
I-57	I-58	I-59	I-60
			
I-61	I-62	I-63	I-64
			
I-65	I-66	I-67	I-68
			
I-69	I-70	I-71	I-72
			
I-73	I-74	I-75	I-76

			
I-77	I-78	I-79	I-80
			
I-81	I-82	I-83	I-84
			
I-85	I-86	I-87	I-88
			
I-89	I-90		I-92
			
I-93	I-94	I-95	I-96
			
I-97	I-98	I-99	I-100

			
I-101	**I-102**	**I-103**	**I-104**
			
I-105	**I-106**	**I-107**	**I-108**
			
I-109	**I-110**	**I-111**	**I-112**
			
I-113	**I-114**	**I-115**	**I-116**
			
I-117	**I-118**	**I-119**	**I-120**

			
I-121	**I-122**	**I-123**	**I-124**
			
I-125	**I-126**	**I-127**	**I-128**
			
I-129	**I-130**	**I-131**	
			
I-133	**I-134**	**I-135**	**I-136**
			
I-137	**I-138**	**I-139**	

35. 一种药物组合物，包含根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

36. 一种用于治疗患者中的癌症的方法，包括施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的衍生物。

37. 根据权利要求 36 所述的方法，还包括给所述患者施用选自 DNA 损伤剂的另外的治

疗剂；其中所述另外的治疗剂适用于正在治疗的疾病；并且所述另外的治疗剂与所述化合物作为单剂量形式一起施用或者作为多剂量形式的部分与所述化合物分开施用。

38. 根据权利要求 37 所述的方法，其中所述 DNA 损伤剂选自化学疗法或辐射治疗。

39. 根据权利要求 37 所述的方法，其中所述 DNA 损伤剂选自电离辐射、拟放射性新制癌菌素、铂化剂、Topo I 抑制剂、Topo II 抑制剂、抗代谢物、烷化剂、烷基磺酸酯类或抗生素。

40. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述 DNA 损伤剂选自电离辐射、铂化剂、Topo I 抑制剂、Topo II 抑制剂或抗生素。

41. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述 DNA 损伤剂选自电离辐射、铂化剂、Topo I 抑制剂、Topo II 抑制剂、抗代谢物、烷化剂或烷基磺酸酯类。

42. 根据权利要求 41 所述的方法，其中所述铂化剂选自顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂、洛铂、四硝酸三铂、皮卡铂、赛特铂、ProLindac 和 Aroplatin；所述 Topo I 抑制剂选自喜树碱、托泊替康、伊立替康 /SN38、鲁比替康和贝洛替康；所述 Topo II 抑制剂选自依托泊苷、柔红霉素、多柔比星、阿柔比星、表柔比星、伊达比星、氨柔比星、吡柔比星、戊柔比星、佐柔比星和替尼泊苷；所述抗代谢物选自氨蝶呤、甲氨蝶呤、培美曲塞、雷替曲塞、喷司他丁、克拉屈滨、氯法拉滨、氟达拉滨、硫鸟嘌呤、巯嘌呤、氟尿嘧啶、卡培他滨、喃氟啶、卡莫氟、氟尿苷、阿糖胞苷、吉西他滨、阿扎胞苷和羟基脲；所述烷化剂选自双氯乙基甲胺、环磷酰胺、异环磷酰胺、曲洛磷胺、苯丁酸氮芥、美法仑、泼尼莫司汀、苯达莫司汀、乌拉莫司汀、雌莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、福莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、链脲霉素、白消安、甘露舒凡、苏消安、卡波醌、噻替哌、三亚胺醌、曲他胺、丙卡巴肼、达卡巴嗪、替莫唑胺、六甲蜜胺、二溴甘露醇、放线菌素、博来霉素、丝裂霉素和普卡霉素。

43. 根据权利要求 40 所述的方法，其中所述铂化剂选自顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂或赛特铂；所述 Topo I 抑制剂选自喜树碱、托泊替康、伊立替康 /SN38、鲁比替康；所述 Topo II 抑制剂选自依托泊苷；所述抗代谢物选自甲氨蝶呤、培美曲塞、硫鸟嘌呤、氟达拉滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、吉西他滨、6- 巯嘌呤或 5- 氟尿嘧啶；所述烷化剂选自氮芥类、亚硝基脲类、三氮烯类、烷基磺酸酯类、丙卡巴肼或氮丙啶类；并且所述抗生素选自羟基脲、蒽环类、蒽二酮类或链霉菌家族。

44. 根据权利要求 40 所述的方法，其中所述 DNA 损伤剂为铂化剂或电离辐射。

45. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述抗代谢物为吉西他滨。

46. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述 DNA 损伤剂为电离辐射。

47. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述 DNA 损伤剂为选自顺铂或卡铂的铂化剂。

48. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述 DNA 损伤剂为选自依托泊苷的 Topo II 抑制剂。

49. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述 DNA 损伤剂为选自替莫唑胺的烷化剂。

50. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述另外的治疗剂选自如下中的一者或多者：顺铂、卡铂、吉西他滨、依托泊苷、替莫唑胺或电离辐射。

51. 根据权利要求 36-50 中任一项所述的方法，其中所述癌症为选自如下癌症的实体瘤：口部癌症：口腔癌、唇癌、舌癌、嘴癌、咽癌；心脏癌症：肉瘤（血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤）、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺部癌症：支气管癌（鳞状细胞癌或表皮样癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌）、肺泡（细支气管）癌、支气

管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤；胃肠癌症：食道癌症（鳞状细胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃癌症（癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰腺癌症（导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤）、小肠癌症（腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤、纤维瘤）、大肠癌症（腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤）、结肠癌、结肠－直肠癌、结肠直肠癌；直肠癌；泌尿生殖道癌症：肾癌症（腺癌、维耳姆斯瘤［肾胚细胞瘤］、淋巴瘤）、膀胱和尿道癌症（鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌）、前列腺癌症（腺癌、肉瘤）、睾丸癌症（精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤）；肝脏癌症：肝细胞瘤（肝细胞癌）、胆管癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞性腺瘤、血管瘤、胆道癌；骨癌症：成骨肉瘤（骨肉瘤）、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤（网状细胞肉瘤）、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、骨软骨纤维瘤（骨软骨性外生骨疣）、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤；神经系统癌症：颅骨癌症（骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎）、脑膜癌（脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病）、脑癌（星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤［松果体瘤］、多形性成胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤）、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤）；妇科癌症：子宫癌症（子宫内膜癌）、宫颈癌症（宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生）、卵巢癌症（卵巢癌［浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌瘤］、粒层－卵泡膜细胞瘤、塞－莱二氏细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤）、外阴癌症（鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤）、阴道癌症（透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤（胚胎性横纹肌肉瘤）、输卵管癌症（癌瘤）、乳腺癌；皮肤癌症：恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、角化棘皮瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣；甲状腺癌症：乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、髓样甲状腺癌、2A 型多发性内分泌腺瘤、2B 型多发性内分泌腺瘤、家族性髓样甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤；以及肾上腺癌症：成神经细胞瘤。

52. 根据权利要求 36-50 中任一项所述的方法，其中所述癌症选自肺癌、头颈部癌、胰腺癌、胃癌和脑癌。

53. 根据权利要求 36-50 中任一项所述的方法，其中所述癌症选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胆道癌、头颈部癌、膀胱癌、结肠直肠癌、成胶质细胞瘤、食道癌、乳腺癌、肝细胞癌或卵巢癌。

54. 根据权利要求 51 所述的方法，其中所述癌症选自肺或胰腺的癌症。

55. 根据权利要求 53 所述的方法，其中所述另外的治疗剂为吉西他滨并且所述癌症为胰腺癌。

56. 根据权利要求 55 所述的方法，其中所述化合物为化合物 1-53。

57. 一种治疗胰腺癌的方法，包括给患者施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物与选自吉西他滨、放射疗法的另一治疗剂或者与吉西他滨和放射疗法二者一起的组合。

58. 一种增加胰腺癌细胞对选自化学疗法或放射疗法的癌症疗法的敏感性的方法，所述方法通过给患者施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物来实现。

59. 根据权利要求 58 所述的方法，其中所述化学疗法为吉西他滨。

60. 根据权利要求 58 所述的方法，其中所述癌症疗法为吉西他滨。

61. 根据权利要求 58 所述的方法，其中所述癌症疗法为辐射。

62. 根据权利要求 58 所述的方法，其中所述癌症疗法为吉西他滨和辐射。

63. 一种抑制胰腺癌细胞中 Chk1(Ser345) 的磷酸化的方法，包括施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物与吉西他滨 (100nM) 和 / 或辐射 (6Gy) 的组合。

64. 一种增加胰腺癌细胞对化学放射疗法的敏感性的方法，所述方法通过施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物与化学放射疗法的组合来实现。

65. 根据权利要求 64 所述的方法，其中所述化学放射疗法是吉西他滨和辐射。

66. 一种使缺氧性胰腺癌细胞放射增敏的方法，所述方法通过施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物与放射疗法的组合来实现。

67. 一种使缺氧性胰腺癌细胞增敏的方法，所述方法通过施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物与化学疗法的组合来实现。

68. 根据权利要求 63-67 中任一项所述的方法，其中所述癌细胞为 PSN-1、MiaPaCa-2 或 PancM 癌细胞。

69. 一种破坏损伤诱导的细胞周期检查点的方法，所述方法通过施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物与放射疗法和 / 或吉西他滨的组合来实现。

70. 一种抑制胰腺癌细胞中通过同源重组进行的 DNA 损伤修复的方法，所述方法通过施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物与放射疗法和 / 或吉西他滨的组合来实现。

71. 根据权利要求 63-70 中任一项所述的方法，其中将所述化合物施用给患者。

72. 根据权利要求 63-70 中任一项所述的方法，其中将所述化合物施用给胰腺癌细胞。

73. 根据权利要求 72 所述的方法，其中所述胰腺癌细胞衍生自选自 PSN-1、MiaPaCa-2 或 Panc-1 的胰腺细胞系。

74. 一种治疗非小细胞肺癌的方法，包括给患者施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物与如下另外的治疗剂中的一者或多者的组合 ：顺铂或卡铂、依托泊苷和电离辐射。

75. 根据权利要求 74 所述的方法，包括给患者施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物与顺铂或卡铂、依托泊苷和电离辐射的组合。

76. 一种促进癌细胞的细胞死亡的方法，包括给患者施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物。

77. 一种防止细胞对 DNA 损伤进行修复的方法，包括给患者施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物。

78. 一种抑制生物样品中的 ATR 的方法，所述方法包括使根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物与所述生物样品接触的步骤。

79. 根据权利要求 78 所述的方法，其中所述生物样品为细胞。

80. 一种增加细胞对 DNA 损伤剂的敏感性的方法，包括给患者施用根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物。

81. 根据权利要求 36-80 中任一项所述的方法，其中所述细胞为在 ATM 信号级联放大中具有一个或多个缺陷的癌细胞。

82. 根据权利要求 81 所述的方法，其中所述缺陷为如下中的一者或多者的表达或活性改变 ：ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP 或 SMC1。

83. 根据权利要求 82 所述的方法，其中所述缺陷为如下中的一者或多者的表达或活性

改变 :ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1 或 H2AX。

84. 根据权利要求 36-80 中任一项所述的方法,其中所述细胞为表达 DNA 损伤致癌基因的癌细胞。

85. 根据权利要求 84 所述的方法,其中所述癌细胞的如下中的一者或多者的表达或活性改变 :K-Ras、N-Ras、H-Ras、Raf、Myc、Mos、E2F、Cdc25A、CDC4、CDK2、细胞周期蛋白 E、细胞周期蛋白 A 和 Rb。

86. 根据权利要求 36-80 中任一项所述的方法,其中所述癌症、癌细胞或细胞具有碱基切除修复蛋白的缺陷。

87. 根据权利要求 86 所述的方法,其中所述碱基切除修复蛋白为 UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNA 糖基化酶);APE1、APEX2 (AP 核酸内切酶);LIG1、LIG3 (DNA 连接酶 I 和 III);XRCC1 (LIG3 辅助因子);PNK、PNKP (多核苷酸激酶和磷酸酶);PARP1、PARP2 (多聚 (ADP- 核糖) 聚合酶);PolB、PolG (聚合酶);FEN1 (核酸内切酶) 或 Aprataxin。

88. 根据权利要求 87 所述的方法,其中所述碱基切除修复蛋白为 PARP1、PARP2 或 P_olB。

89. 根据权利要求 88 所述的方法,其中所述碱基切除修复蛋白为 PARP1 或 PARP2。

90. 根据权利要求 36-89 中任一项所述的方法,还包括给所述患者施用另外的治疗剂,其中所述治疗剂可抑制或调节碱基切除修复蛋白。

91. 根据权利要求 90 所述的方法,其中所述碱基切除修复蛋白选自 UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNA 糖基化酶);APE1、APEX2 (AP 核酸内切酶);LIG1、LIG3 (DNA 连接酶 I 和 III);XRCC1 (LIG3 辅助因子);PNK、PNKP (多核苷酸激酶和磷酸酶);PARP1、PARP2 (多聚 (ADP- 核糖) 聚合酶);PolB、PolG (聚合酶);FEN1 (核酸内切酶) 或 Aprataxin。

92. 根据权利要求 91 所述的方法,其中所述碱基切除修复蛋白选自 PARP1、PARP2、PolB。

93. 根据权利要求 92 所述的方法,其中所述碱基切除修复蛋白选自 PARP1 或 PARP2。

94. 根据权利要求 90 所述的方法,其中所述治疗剂选自奥拉帕尼(也称为 AZD2281 或 KU-0059436)、Iniparib (也称为 BSI-201 或 SAR240550)、Veliparib (也称为 ABT-888)、Rucaparib (也 称 为 PF-01367338)、CEP-9722、INO-1001、MK-4827、E7016、BMN673 或 AZD2461。

95. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物的用途,其用做放射增敏剂或化学增敏剂。

96. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物的用途,其用作治疗癌症的单一药剂(单一疗法)。

97. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物的用途,其用于治疗患有具有 DNA 损伤应答 (DDR) 缺陷的癌症的患者。

98. 根据权利要求 97 所述的用途,其中所述缺陷为 ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBBut S1、53BP1、MDC1 或 H2AX 的突变或缺失。

99. 根据权利要求 97 所述的用途,其中所述缺陷为 ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP 或 SMC1 的突变或缺失。

100. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物的用途，其用于治疗癌症。

101. 根据权利要求 100 所述的用途，其中将所述化合物与选自权利要求 38-50 和 90-94 中任一项中所述的治疗剂的另外的治疗剂组合。

102. 根据权利要求 100 或 101 所述的用途，其中所述癌症在选自权利要求 81-89 和 97-99 中所述的途径的其中任一者的途径中具有缺陷。

103. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物的用途，其用于制造用作放射增敏剂或化学增敏剂的药物。

104. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物的用途，其用于制造药物，所述药物用作用于治疗癌症的单一药剂(单一疗法)。

105. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的化合物的用途，其用于制造药物，所述药物用于治疗患有具有 DNA 损伤应答 (DDR) 缺陷的癌症的患者。

106. 根据权利要求 105 所述的用途，其中所述缺陷为 ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1 或 H2AX 的突变或缺失。

107. 根据权利要求 1-34 所述的用途，其中所述缺陷为 ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP 或 SMC1 的突变或缺失。

108. 根据权利要求 1-34 所述的化合物的用途，其用于制造用于治疗癌症的药物。

109. 根据权利要求 105 或权利要求 108 所述的用途，其中将所述化合物与选自权利要求 38-50 和 90-94 中任一项中所述的治疗剂的另外的治疗剂组合。

110. 根据权利要求 105 或权利要求 108 所述的用途，其中所述癌症在选自权利要求 81-89 和 97-99 中所述的途径的其中任一者的途径中具有缺陷。

可用作 TRA 激酶的抑制剂的氨基吡嗪化合物

背景技术

[0001] ATR（“ATM 和 Rad3 相关的”）激酶是涉及对 DNA 损伤的细胞应答的蛋白激酶。ATR 激酶与 ATM（“毛细血管扩张性共济失调突变”）激酶和许多其他蛋白质一起起作用以调节对 DNA 损伤的细胞应答，通常称为 DNA 损伤应答（“DDR”）。DDR 刺激 DNA 修复，促进存活和通过激活细胞周期检查点而阻碍细胞周期进程，这提供了修复时间。没有 DDR，则细胞对 DNA 损伤敏感得多，并且易死于由内源性细胞过程例如 DNA 复制或常用于癌症疗法的外源性 DNA 损伤剂诱导的 DNA 损害。

[0002] 健康细胞可以依赖于许多用于 DNA 修复的不同蛋白质，包括 DDR 激酶 ATR。在一些情况中，这些蛋白质可以通过激活功能性冗余的 DNA 修复过程彼此补偿。相反，许多癌细胞在其 DNA 修复过程（例如 ATM 信号传导）的一些中隐藏缺陷，从而对其剩余的未受损 DNA 修复蛋白（包括 ATR）的表现出更大依赖性。

[0003] 此外，许多癌细胞表达激活的致癌基因或缺乏关键肿瘤抑制基因，这可以使得这些癌细胞易处于 DNA 复制的失调期，这继而引起 DNA 损伤。ATR 作为 DDR 的关键成分牵连于对受损 DNA 复制的应答。因此，这些癌细胞比健康细胞更依赖于 ATR 活性以用于存活。因此，ATR 抑制剂可以单独使用或与 DNA 损伤剂联用来用于癌症治疗，因为它们切断了 DNA 修复机制，而该修复机制对许多癌细胞的细胞存活而言比健康正常细胞的细胞存活更重要。

[0004] 实际上，已显示 ATR 功能的破坏（例如通过基因缺失）在无论有无 DNA 损伤剂的存在下都促进癌细胞死亡。这表明 ATR 抑制剂作为单一活性剂和作为有效增敏剂在放疗和具遗传毒性的化疗中都可能是有效的。

[0005] 可以使用文献中已知的各种方法表达和分离 ATR 肽（参见例如**Ünsal-Kaçmaz** 等人，PNAS（《美国科学院院刊》）99:10，第 6673-6678 页，2002 年 5 月 14 日；还可参见 Kumagai 等人，Cell（《细胞》）124，第 943-955 页，2006 年 3 月 10 日；Unsal-Kacmaz 等人，Molecular and Cellular Biology（《分子和细胞生物学》），2004 年 2 月，第 1292-1300 页；以及 Hall-Jackson 等人，Oncogene（《致癌基因》）1999，18，6707-6713）。

[0006] 由于所有这些原因，对于研发作为单一作用剂或作为联合疗法与放疗或具遗传毒性的化疗联用的用于治疗癌症的有效和选择性的 ATR 抑制剂存在需求。

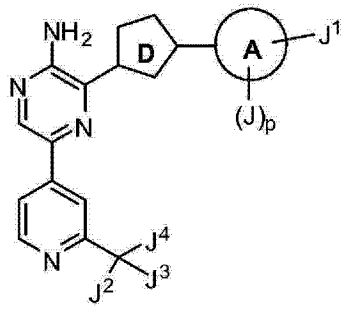
发明内容

[0007] 本发明涉及可用作 ATR 蛋白激酶抑制剂的吡嗪化合物。本发明还涉及包含本发明化合物的药学上可接受的组合物；使用本发明化合物治疗各种疾病、障碍和病症的方法；用于制备本发明化合物的方法；用于制备本发明化合物的中间体；以及在体外应用中使用所述化合物的方法，所述体外应用为例如对生物学和病理学现象中的激酶的研究；对这种激酶介导的胞内信号转导途径的研究；和对新激酶抑制剂的对比评价。本发明化合物在 ATR 抑制测定法中令人意外的有效。这些化合物作为单一作用剂具有令人意外的治疗癌症的能力。这些化合物还显示与其他癌症药物例如顺铂或吉西他滨（gemcitabine）在联合疗法中的令人意外的协同作用。

具体实施方式

[0008] 本发明的一个方面提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐：

[0009]



I

[0010] 其中

[0011] 环 D 为异噁唑基或噁二唑基；

[0012] 环 A 为 5-6 元单环芳基或杂芳基环，其中所述杂芳基环具有 1 个选自氧、氮和硫的杂原子；

[0013] J 为卤代基或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-1 个亚甲基单元被置换为 -O-。

[0014] J^1 为卤代基或 $-(X)_q-Y$；

[0015] X 为 C_{1-10} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 NR、O 或 S；X 任选用 1-2 个 C_{1-3} 烷基或卤代基取代；

[0016] Y 为氢、C_{1-4} 烷基或 3-7 元饱和或部分饱和的脂环基 (cycloaliphatic) 或杂环基，其中所述杂环基具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子；其中该杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代；

[0017] 或者 J 和 J^1 接合在一起而形成具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-7 元杂环基；其中该杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代；其中所述 C_{1-3} 烷基的 0-1 个亚甲基单元被置换为 -O-、-NR-、-S- 或 -CO-。

[0018] p 为 0、1 或 2；

[0019] q 为 0 或 1；

[0020] J^2 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0021] J^3 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0022] 或者 J^2 和 J^3 接合在一起而形成具有 0-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-7 元单环；或具有 0-4 个选自氧、氮和硫的杂原子的 8-10 元双环或桥环；其中所述单环、双环或桥环任选用 1-2 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代；

[0023] J^4 为 CN、OH 或 L-Z；

[0024] J^5 为 H 或氟代基；

[0025] L 为 C(O)、$S(O)_2$ 或 C(O)NR；

[0026] Z 为 $(U)_t-Q$ 或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 O 或 NR；

[0027] U 为 C_{1-2} 烷基；

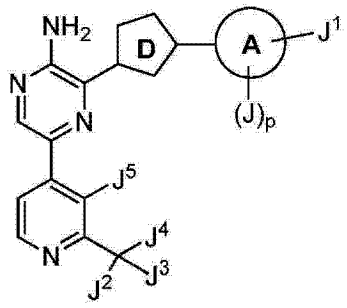
[0028] t 为 0 或 1；

[0029] Q 为 C_{3-6} 环烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-6 元饱和或部分饱和的杂环基；并且

[0030] R 为 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0031] 另一个实施例提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐：

[0032]



I

[0033] 其中

[0034] 环 D 为异噁唑基或噁二唑基；

[0035] 环 A 为 5-6 元单环芳基或杂芳基环，其中所述杂芳基环具有 1 个选自氧、氮和硫的杂原子；

[0036] J 为卤代基、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

[0037] J^1 为 $-(X)_q-Y$；

[0038] X 为 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 NH、O 或 S；X 任选用 1-2 个 C_{1-3} 烷基或卤代基取代；

[0039] Y 为氢、C_{1-4} 烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-7 元饱和或部分饱和的杂环基；其中该杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代。

[0040] 或者 J 和 J^1 接合在一起而形成具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-7 元杂环基；其中该杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代。

[0041] p 为 0、1 或 2；

[0042] q 为 0 或 1；

[0043] J^2 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0044] J^3 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0045] 或者 J^2 和 J^3 接合在一起而形成具有 0-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-7 元单环饱和环；其中所述单环任选用 1-2 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代。

[0046] J^4 为 CN、OH 或 L-Z；

[0047] J^5 为 H 或氟代基；

[0048] L 为 C(O)、$S(O)_2$ 或 C(O)NR；

[0049] Z 为 $(U)_t$-Q 或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 O 或 NR；

[0050] U 为 C_{1-2} 烷基；

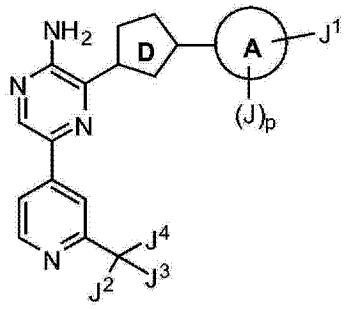
[0051] t 为 0 或 1；

[0052] Q 为 C_{3-6} 环烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-6 元饱和或部分饱和的杂环基；

[0053] R 为 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0054] 另一个实施例提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐：

[0055]



I

[0056] 其中

[0057] 环 D 为异噁唑基或噁二唑基；

[0058] 环 A 为 5-6 元单环芳基或杂芳基环，其中所述杂芳基环具有 1 个选自氧、氮和硫的杂原子；

[0059] J 为卤代基、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

[0060] J^1 为 $-(X)_q-Y$；

[0061] X 为 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 NH、O 或 S；X 任选用 1-2 个 C_{1-3} 烷基或卤代基取代；

[0062] Y 为氢、C_{1-4} 烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-6 元饱和或部分饱和的杂环基；其中该杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代。

[0063] 或者 J 和 J^1 接合在一起而形成具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-7 元杂环基；其中该杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代。

[0064] p 和 q 各自独立地为 0 或 1；

[0065] J^2 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0066] J^3 为 C_{1-6} 烷基；

[0067] 或者 J^2 和 J^3 接合在一起而形成具有 0-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-7 元单环饱和环；其中所述单环任选用 1-2 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代。

[0068] J^4 为 CN 或 L-Z；

[0069] L 为 C(O)、$S(O)_2$ 或 C(O)NR；

[0070] Z 为 $(U)_t$-Q 或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 O 或 NR；

[0071] U 为 C_{1-2} 烷基；

[0072] t 为 0 或 1；

[0073] Q 为 C_{3-6} 环烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-6 元饱和或部分饱和的杂环基；

[0074] R 为 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0075] 根据权利要求 1 所述的化合物，其中

[0076] J^4 为 CN 或 L-Z；

[0077] J^5 为 H；

[0078] J^3 为 C_{1-6} 烷基；

[0079] Y 为氢、C_{1-4} 烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-6 元饱和或部分饱和的杂环基；其中该杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代；并且

[0080] p 为 0 或 1。

[0081] 根据一个实施例，

[0082] J 为卤代基、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

[0083] J^1 为 $-(X)_q-Y$；

[0084] X 为 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 NH、O 或 S；X 任选用 1-2 个 C_{1-3} 烷基或卤代基取代；

[0085] Y 为氢、C_{1-4} 烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-7 元饱和或部分饱和的杂环基；其中该杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代。

[0086] 或者 J 和 J^1 接合在一起而形成具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-7 元杂环基；其中该杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代；

[0087] J^4 为 CN 或 L-Z；

[0088] L 为 C(O)、$S(O)_2$ 或 C(O)NR；

[0089] Z 为 $(U)_t$-Q 或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基的 0-2 个亚甲基单元被置换为 O 或 NR；

[0090] U 为 C_{1-2} 烷基；

[0091] t 为 0 或 1；

[0092] Q 为 C_{3-6} 环烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-6 元饱和或部分饱和的杂环基；并且

[0093] R 为 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0094] 根据另一个实施例，

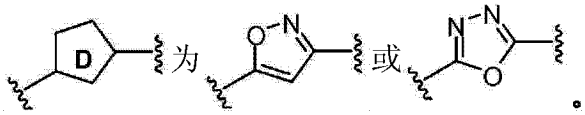
[0095] J^4 为 CN 或 L-Z；

[0096] J^5 为 H；

[0097] J^3 为 C_{1-6} 烷基；

[0098] Y 为氢、C_{1-4} 烷基或具有 1-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-6 元饱和或部分饱和的杂环基；其中该杂环基任选用 1 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代；并且

[0099] p 为 0 或 1。

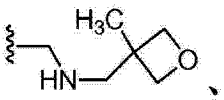
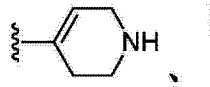
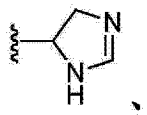
[0100] 根据一些实施例，环 

为 或 在一些实施例中，环 A 为苯基或噻吩基。在另一些实施例中，环 A 为苯基。

[0101] 本发明的另一个方面提供其中 J^1 为 $-(X)_q-Y$ 的化合物。在一些实施例中，q 为 1。在其他实施例中，X 为 C_{1-6} 烷基，其中一个亚甲基单元被置换为 NH 或 -O-。在另外的实施例中，X 为 -O- 且 Y 为 H。在一些实施例中，X 为 $-CH_2NH-$。

[0102] 另一个方面提供其中 Y 为 H、C_{1-4} 烷基或具有 1-2 个选自 O 和 N 的杂原子的 5-6 元饱和单环杂环基的化合物。在一些实施例中，Y 为 C_{1-4} 烷基、环丙基或四氢呋喃基。

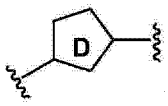
[0103] 根据又一个实施例，J^1 为 H、卤代基、CH_3、OH、OCH_3、CH_2OH、CH_2NHCH_3、$CH_2CH_2NH_2$、$CH(NH_2)CH_2OCH_3$、$CH_2NHCH_2CH(CH_2OH)CH_2OCH_3$、$CH(CH_2F)NH_2$、$CH(CH_3)NH_2$、$NHCH_2CH_2NH_2$、

$NHCH_2CH(CH_3)NH_2$、$NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$、$NHCH_2CH_2NHCH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2NHCH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$NHCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH_2NH_2$、$-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、$CH_2NHCH_2C(O)OH$、$-CH_2-$（哌嗪基）、CH_2NH-环丙基、、、、CH_2NH-（四氢呋喃基）、CH_2NH-（四氢吡喃基）、CH_2NH-（氧杂环丁基）、CH_2NHCH_2（氧杂环丁基）、CH_2NH（四氢吡喃基）、$-O-$（氮杂环丁基）、$NHCH_2$（氮杂环丁基）、$NHCH_2$（吡咯烷基）、$-OCH_2CH_2$（吡咯烷基）、$-O-$吡咯烷基、$NH-$（氮杂环丁基）、$-O-$（氮杂环丁基）、$NHCH_2CH_2$（吗啉基）、$NHCH_2CH_2$（吗啉基）、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基（其中所述氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基任选用 CH_3、CH_2NH_2 或 NH_2、$NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$ 取代）。

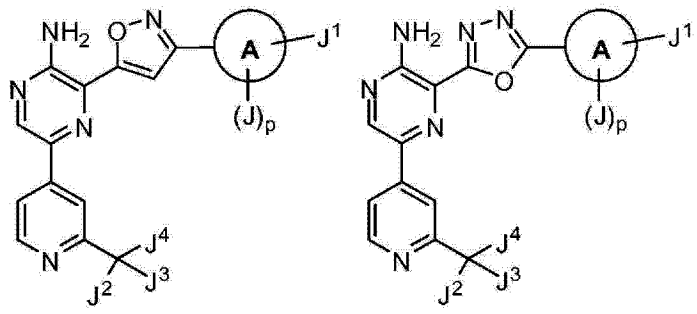
[0104] 在一些实施例中，J^1 为 H、CH_3、OH、OCH_3、CH_2OH、CH_2NHCH_3、CH_2NH-环丙基、$CH(CH_2F)NH_2$、$CH(CH_3)NH_2$、CH_2NH-（四氢呋喃基）、CH_2NH-（氧杂环丁基）或哌嗪基。

[0105] 在一些实施例中，p 为 0。在另一些实施例中，p 为 1 且 J 为卤代基、CH_3、OH 或 OCH_3。在另外的实施例中，J 和 J^1 接合在一起而形成具有一个氮原子的 5-6 元杂环基。

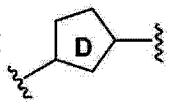
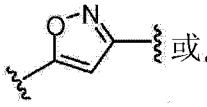
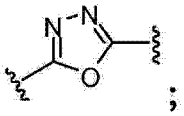
[0106] 在一些实施例中，环 A 与 J 和 J^1 合在一起，形成吲哚环和异吲哚啉环或四氢异喹啉基环。在一些实施例中，环 A 与 J 和 J^1 合在一起形成吲哚环或四氢异喹啉基环。

[0107] 根据一些实施例，环  如式 Ia 或 Ib 中所示键合：

[0108]



Ia Ib。

[0109] 在一些实施例中，环  为  或 ；环 A 为苯基；并且 X 为 C_{1-6} 烷基，其中一个亚甲基单元被置换为 NH 或 -O-。

[0110] 根据本发明的另一个方面，J^4 为 CN 或 L-Z。在一些实施例中，J^4 为 CN。在其他实施例中，J^4 为 L-Z。

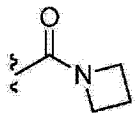
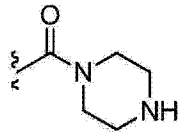
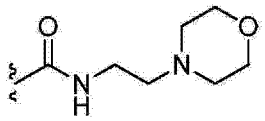
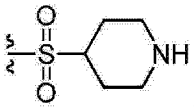
[0111] 根据本发明的另一个方面，J^2 为 H 或 C_{1-6} 烷基；J^3 为 C_{1-6} 烷基；或者 J^2 和 J^3 接合在一起而形成具有 0-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-7 元单环饱和环；其中所述单环任选用 1-2 个卤代基或 C_{1-3} 烷基取代。

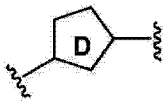
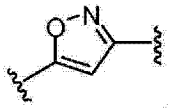
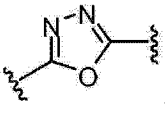
[0112] 在一些实施例中，J^2 为 H、C_{1-4} 烷基；且 J^3 为 C_{1-4} 烷基。在其他实施例中，J^2 和 J^3 接合在一起而形成具有 0-2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-6 元完全饱和的单环。在又一个实施例中，J^2 为氢、甲基或乙基；J^3 为甲基或乙基；或者 J^2 和 J^3 接合在一起而形成环丙基、

环丁基、环戊基、哌啶基或四氢吡喃基。

[0113] 在一些实施例中，J^2 为甲基且 J^3 为甲基。在其他实施例中，J^2 和 J^3 接合在一起而形成环丙基、环丁基、环戊基、哌啶基或四氢吡喃基。

[0114] 在一些实施例中，L 为 C(O)、$S(O)_2$ 或 C(O)NR 且 Z 为 C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷基)-$N(R)_2$、(C_{1-4} 烷基)-OR、OR，或者其中连接至同一氮原子的两个 R 基团任选接合而形成 Q。在一些实施例中，Q 为氮杂环丁基、哌嗪基、吗啉基或哌啶基。

[0115] 在另一些实施例中，J^4 为 CN、OH、$C(O)NH_2$、$C(O)NHCH_3$、$C(O)NH(CH_3)_2$、$C(O)NHCH_2CH_2NH_2$、$C(O)NHCH_2CH_2NHCH_3$、$C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$、$C(O)NHCH_2CH_2OH$、$C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$、$C(O)NHCH_2CH_2CH_2NH_2$、、、、$C(O)OCH_2CH_3$、SO_2CH_3 或。

[0116] 另一个实施例提供式 I 化合物，其中环  为  或 ；

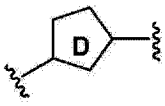
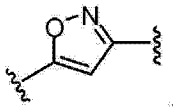
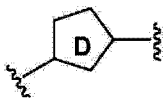
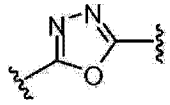
[0117] 环 A 为苯基或噻吩基；

[0118] J^2 为甲基且 J^3 为甲基。

[0119] J^4 为 CN；

[0120] p 为 0；并且

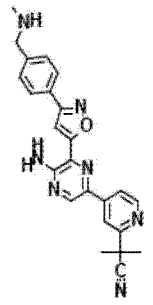
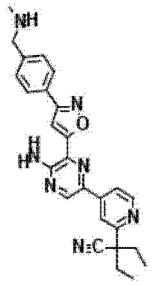
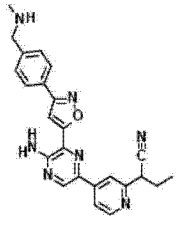
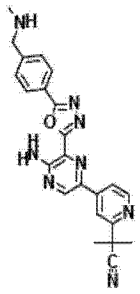
[0121] q 为 1。

[0122] 在一些实施例中，环  为 。在其他实施例中，环  为 。

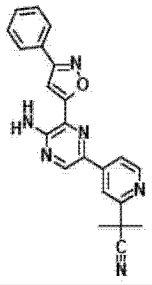
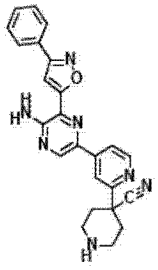
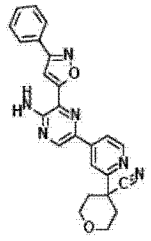
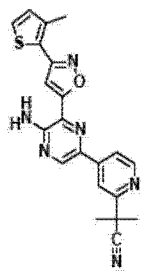
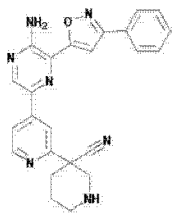
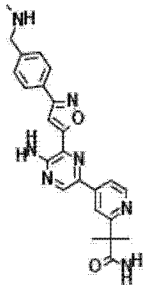
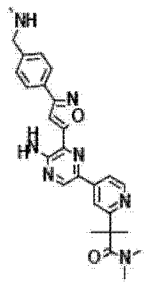
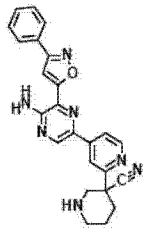
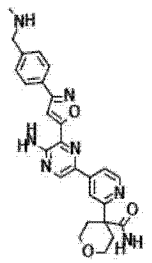
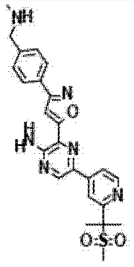
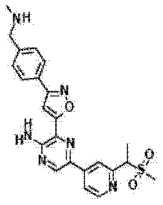
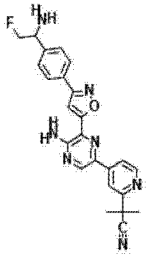
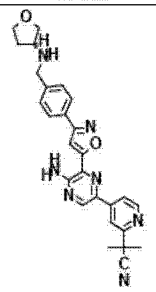
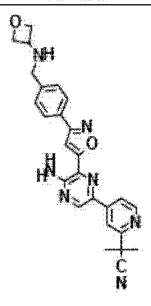
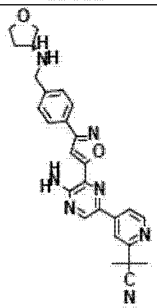
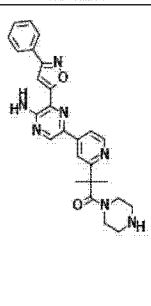
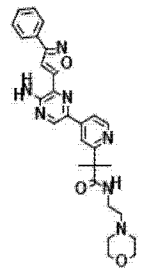
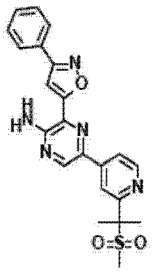
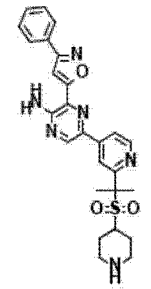
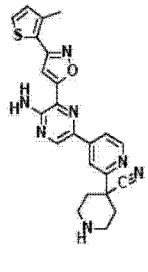
[0123] 另一个实施例提供选自下表的化合物：

[0124] 表 1

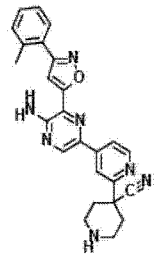
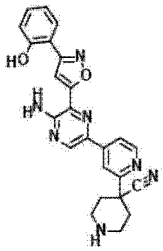
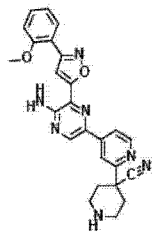
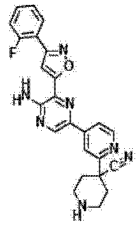
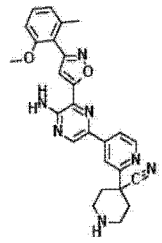
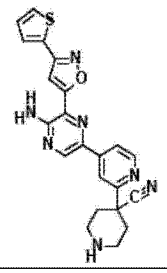
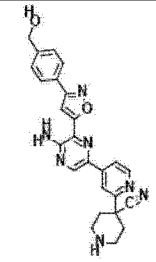
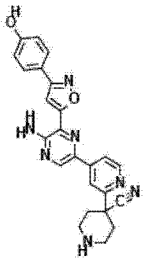
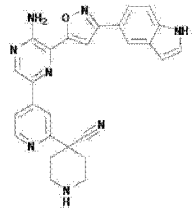
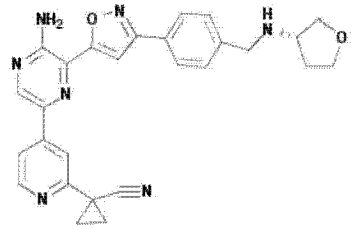
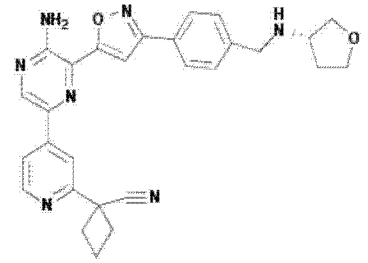
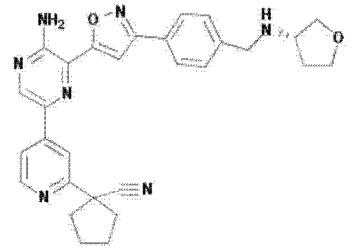
[0125]

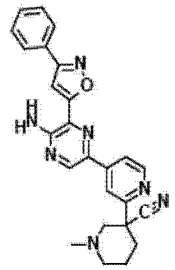
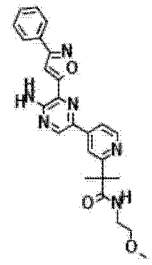
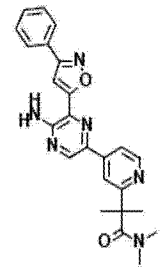
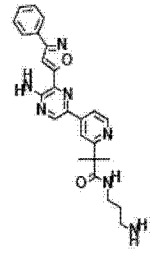
			
I-1	**I-2**	**I-3**	**I-4**

[0126]

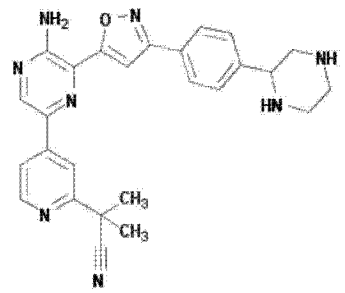
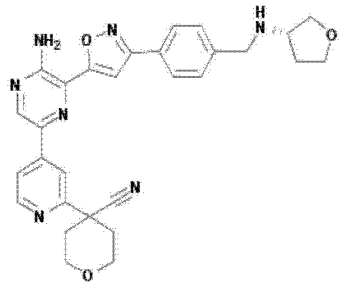
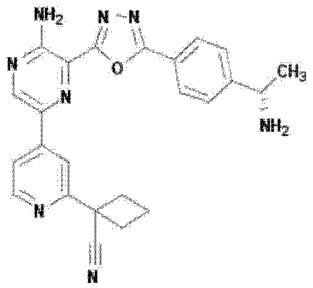
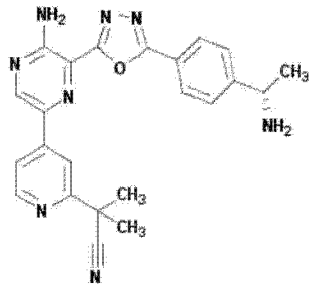
			
I-5	I-6	I-7	I-8
			
I-9	I-10	I-11	I-12
			
I-13	I-14	I-15	I-16
			
I-17	I-18	I-19	I-20
			
I-21	I-22	I-23	I-24

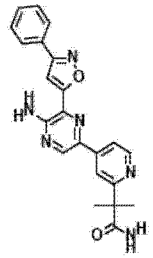
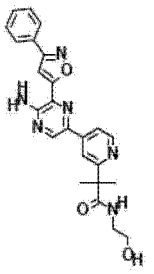
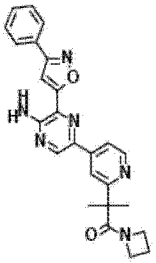
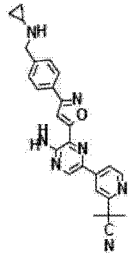
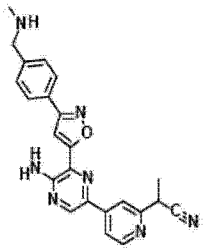
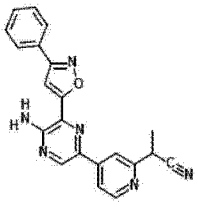
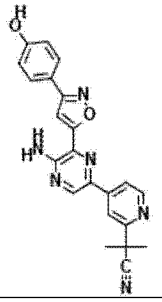
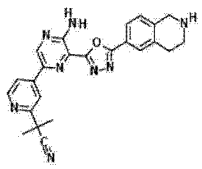
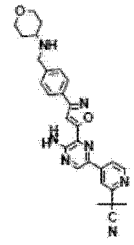
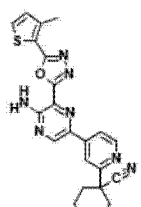
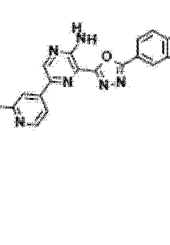
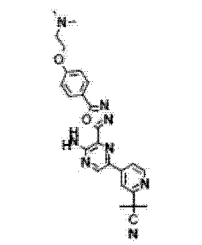
[0127]

			
I-25	I-26	I-27	I-28
			
I-29	I-30	I-31	I-32
			
I-33	I-34		
			
I-35	I-36		

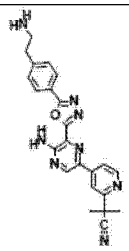
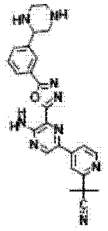
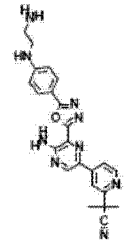
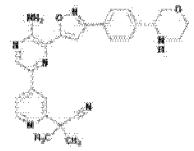
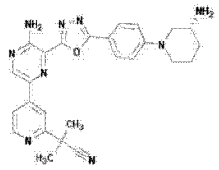
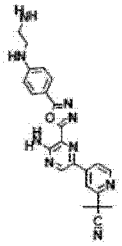
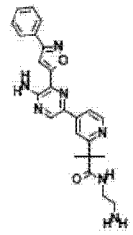
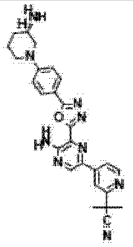
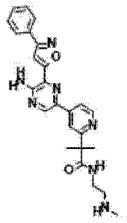
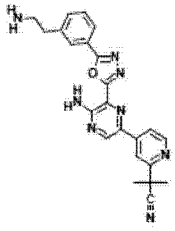
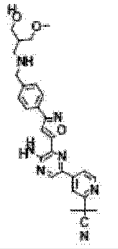
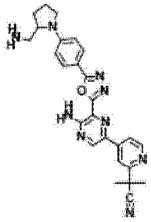
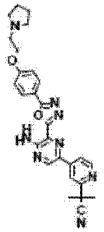
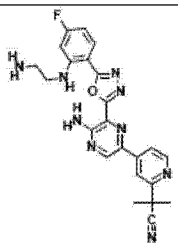
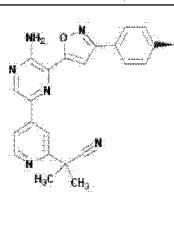
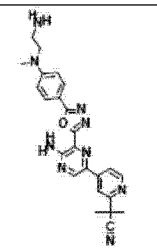
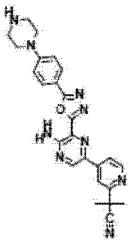
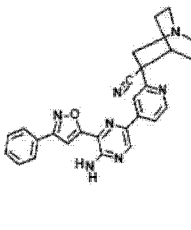
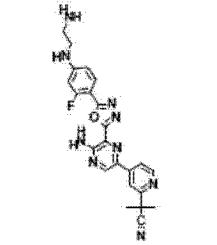
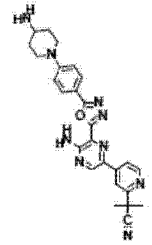
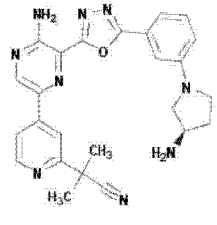
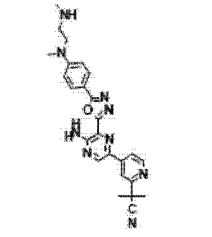
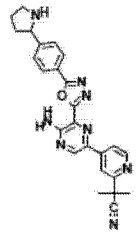
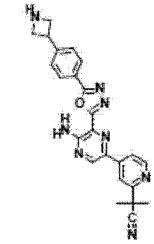
			
I-37	I-38	I-39	I-40

[0128]

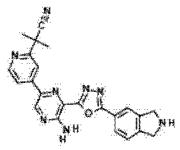
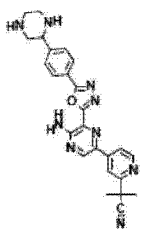
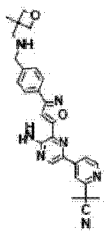
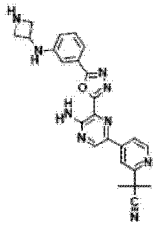
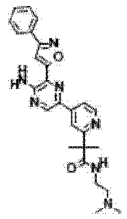
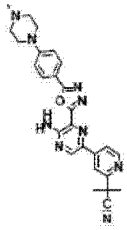
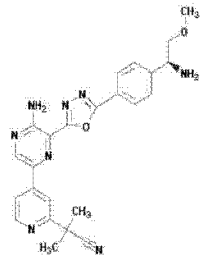
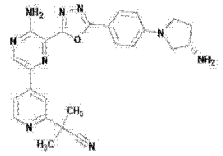
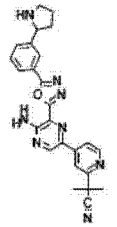
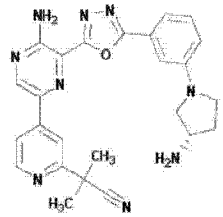
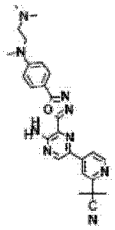
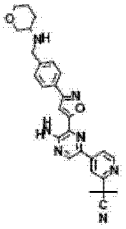
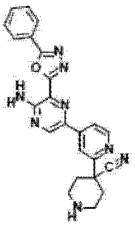
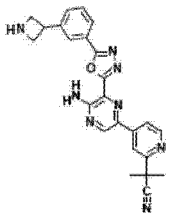
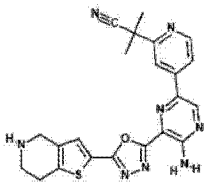
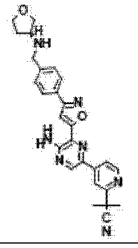
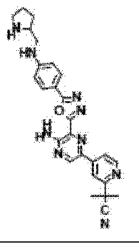
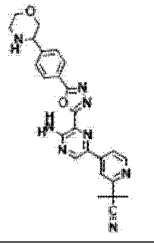
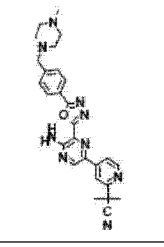
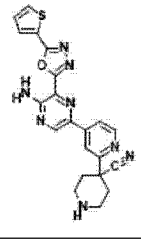
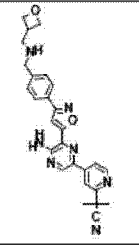
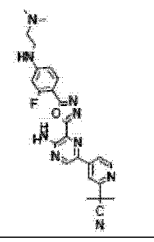
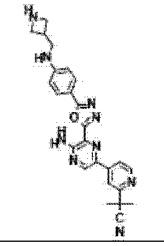
	
I-41	**I-42**
	
I-43	**I-44**

			
I-45	**I-46**	**I-47**	**I-48**
			
I-49	**I-50**	**I-51**	**I-52**
			
I-53	**I-54**	**I-55**	**I-56**

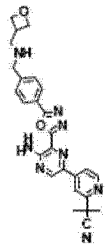
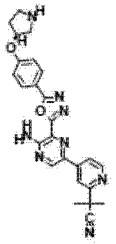
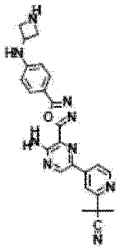
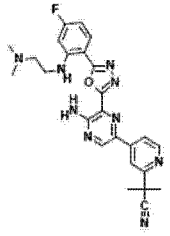
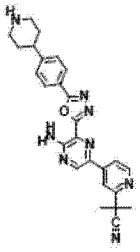
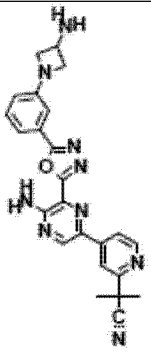
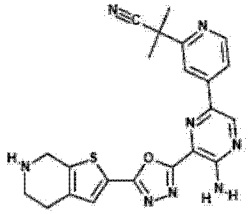
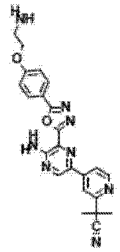
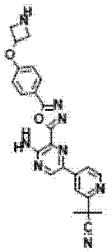
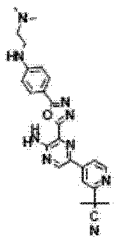
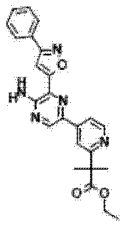
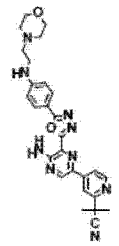
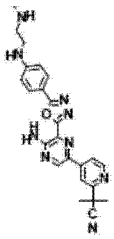
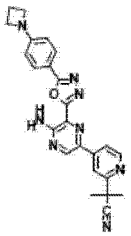
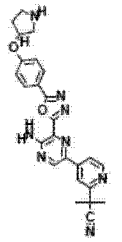
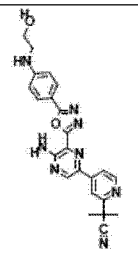
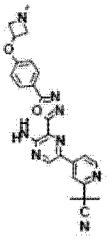
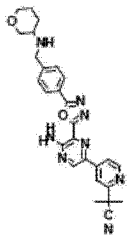
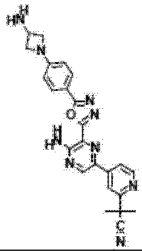
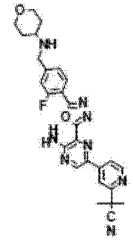
[0129]

			
I-57	I-58	I-59	I-60
			
I-61	I-62	I-63	I-64
			
I-65	I-66	I-67	I-68
			
I-69	I-70	I-71	I-72
			
I-73	I-74	I-75	I-76
			
I-77	I-78	I-79	I-80

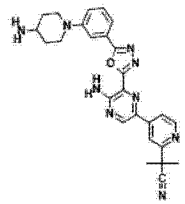
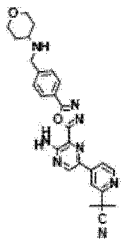
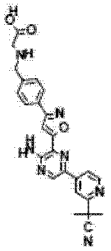
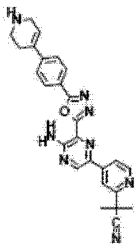
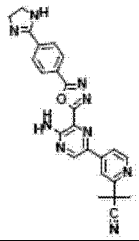
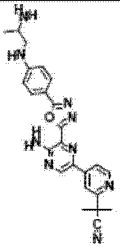
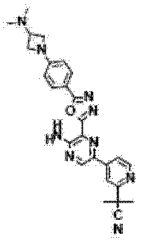
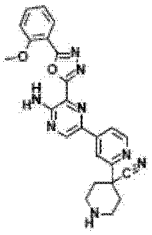
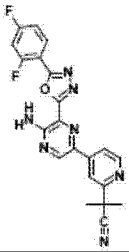
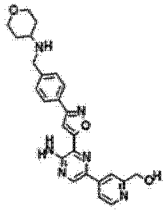
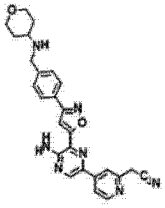
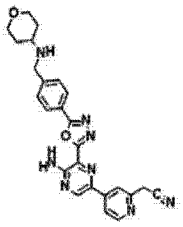
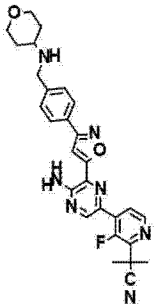
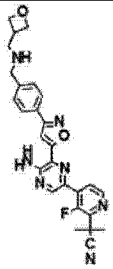
[0130]

			
I-81	**I-82**	**I-83**	**I-84**
			
I-85	**I-86**	**I-87**	**I-88**
			
I-89	**I-90**		**I-92**
			
I-93	**I-94**	**I-95**	**I-96**
			
I-97	**I-98**	**I-99**	**I-100**
			
I-101	**I-102**	**I-103**	**I-104**

[0131]

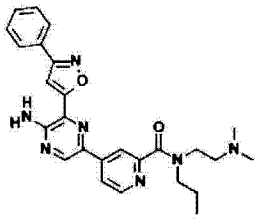
			
I-105	**I-106**	**I-107**	**I-108**
			
I-109	**I-110**	**I-111**	**I-112**
			
I-113	**I-114**	**I-115**	**I-116**
			
I-117	**I-118**	**I-119**	**I-120**
			
I-121	**I-122**	**I-123**	**I-124**

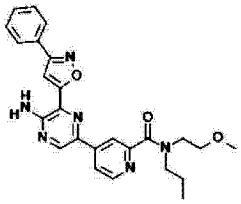
[0132]

			
I-125	I-126	I-127	I-128
			
I-129	I-130	I-131	
			
I-133	I-134	I-135	I-136
			
I-137	I-138	I-139	

[0133] 另一个实施例提供选自如下的化合物：

[0134]





I-91 和 I-132。

[0135] 在一些实施方案中，变量是如包括上表中的化合物在内的本公开化合物中所绘出的。

[0136] 本发明的化合物包括本文一般性描述的那些，且它们由本文公开的类、亚类和种类进一步举例说明。如本文所述，除非另有说明，否则应当适用如下定义。就本发明而言，

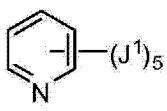
化学元素是根据Periodic Table of the Elements,CAS version,Handbook of Chemistry and Physics,75th Ed(元素周期表,CAS版,化学和物理手册,第75版)鉴定的。此外,有机化学的一般原理在“Organic Chemistry(《有机化学》)”,Thomas Sorrell,大学科学书籍出版公司(University Science Books),索萨利托(Sausalito):1999以及“March's Advanced Organic Chemistry(《马奇高等有机化学》)”,第5版,编辑:Smith,M.B.和March,J.,纽约约翰威立父子出版公司(John Wiley&Sons,New York):2001中描述,特此将它们的全部内容通过引用并入。

[0137] 如本文所述,原子的具体数量范围包括其中的任何整数。例如,具有1-4个原子的基团可具有1、2、3或4个原子。

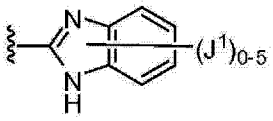
[0138] 如本文所述,本发明的化合物可任选被诸如本文一般性说明的取代基或如以本发明的具体类别、亚类和种类所示例的取代基之类的一个或多个取代基取代。应当理解,短语“任选取代的”可与短语“取代的或未取代的”互换使用。一般来说,无论之前是否有术语“任选”,术语“取代的”都指的是给定结构中的氢基被指定取代基所置换。除非另外指明,否则任选取代的基团可在该基团的每一个可取代的位置上具有取代基,并且当任何给定的结构中不止一个位置可以被不止一个选自指定群组的取代基所取代时,在每个位置上的取代基可能相同或者不同。本发明所预想的取代基组合优选是能够形成稳定的或化学上切实可行的化合物的那些取代基组合。

[0139] 除非另外指明,否则从环中心画出的键所连接的取代基意指该取代基可键合至该环中的任何位置上。在如下例子i中,例如,J^1可键合至吡啶基环上的任何位置。对于双环而言,贯穿两个环画出的键指示该取代基可从该双环的任何位置上键合。在如下例子ii中,例如,J^1可键合至5元环(例如键合于氮原子上)和6元环。

[0140]



i



ii

[0141] 本文所用的术语“稳定的”是指这样的化合物,该化合物在经受了能够对它们进行制备、检测、回收、纯化以及用于本文所公开的一个或多个目的的条件时实质上不会发生改变。在一些实施例中,稳定的化合物或化学上切实可行的化合物是当在没有水分或其他化学反应性条件存在的情况下在40℃或更低的温度下保持至少一周时实质上不会发生改变的化合物。

[0142] 本文所用的术语“脂族”或“脂族基团”意指直链(即无支链)、支链或环状的取代或未取代的烃链,该烃链是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元,所述不饱和单元与分子其余部分具有单个连接点。

[0143] 除非另外指明,否则脂族基团含有1-20个脂族碳原子。在一些实施例中,脂族基团含有1-10个脂族碳原子。在其它实施例中,脂族基团含有1-8个脂族碳原子。在其它实施例中,脂族基团含有1-6个脂族碳原子,并且在其它实施例中,脂族基团含有1-4个脂族碳原子。脂族基团可为直链或支链的、取代或未取代的烷基、烯基或炔基。具体例子包括但不限于甲基、乙基、异丙基、正丙基、仲丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基和叔丁基。脂族基团也

可以是环状的，或者具有直链或支链基团与环状基团的组合。这些类型的脂族基团的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、$-CH_2-$ 环丙基、$CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 环己基。

[0144] 术语“脂环族的”（或者“碳环”或“碳环基”）是指单环 C_3-C_8 烃或双环 C_8-C_{12} 烃，该烃是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，但其为非芳族的，其与分子的其余部分具有单个连接点，其中所述双环环系中的任何单独的环具有 3-7 个成员。脂环族基团的例子包括但不限于环烷基和环烯基。具体例子包括但不限于环己基、环丙烯基和环丁基。

[0145] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”意指非芳族单环、双环或三环环系，其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。在一些实施例中，“杂环”、“杂环基”或“杂环的”基团具有三至十四个环成员，其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子，并且系统中的每个环含有 3 至 7 个环成员。

[0146] 杂环的例子包括但不限于 3-1H- 苯并咪唑 -2- 酮、3-(1- 烷基)- 苯并咪唑 -2- 酮、2- 四氢呋喃基、3- 四氢呋喃基、2- 四氢噻吩基、3- 四氢噻吩基、2- 吗啉代、3- 吗啉代、4- 吗啉代、2- 硫代吗啉代、3- 硫代吗啉代、4- 硫代吗啉代、1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、1- 四氢哌嗪基、2- 四氢哌嗪基、3- 四氢哌嗪基、1- 哌啶基、2- 哌啶基、3- 哌啶基、1- 吡唑啉基、3- 吡唑啉基、4- 吡唑啉基、5- 吡唑啉基、1- 哌啶基、2- 哌啶基、3- 哌啶基、4- 哌啶基、2- 噻唑烷基、3- 噻唑烷基、4- 噻唑烷基、1- 咪唑烷基、2- 咪唑烷基、4- 咪唑烷基、5- 咪唑烷基、二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫杂环戊烷、苯并二噻烷和 1,3- 二氢 - 咪唑 -2- 酮。

[0147] 环状基团（例如脂环族和杂环）可以是线性稠合、桥连或螺环的。

[0148] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或硅中的一者或多者（包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式；任何碱性氮的季铵化形式；或杂环的可取代氮，例如 N（如在 3,4- 二氢 -2H- 吡咯基中）、NH（如在吡咯烷基中）或 NR^+（如在 N- 取代的吡咯烷基中））。

[0149] 本文所用的术语“不饱和的”意指部分具有一个或多个不饱和单元。正如本领域技术人员所知的，不饱和基团可以是部分不饱和的或完全不饱和的。部分不饱和基团的例子包括但不限于丁烯、环己烯和四氢吡啶。完全不饱和基团可以是芳族、反芳族或非芳族的。完全不饱和基团的例子包括但不限于苯基、环辛四烯、吡啶基、噻吩基和 1- 甲基吡啶 -2(1H)- 酮。

[0150] 本文所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”是指经由氧（“烷氧基”）或硫（“硫烷基”）原子连接的如先前所定义的烷基。

[0151] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代脂族基”和“卤代烷氧基”意指视情况而被一个或多个卤素原子取代的烷基、烯基或烷氧基。该术语包括全氟化烷基，例如 $-CF_3$ 和 $-CF_2CF_3$。

[0152] 术语“卤素”、“卤代基”和“卤”意指 F、Cl、Br 或 I。

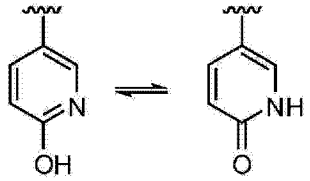
[0153] 单独使用或作为如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”之类的较大部分中的一部分的术语“芳基”是指具有总共五至十四个环成员的单环、双环和三环环系，其中该系统中的至少一个环是芳族的并且其中该系统中的每个环均含有 3 至 7 个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳环”互换使用。

[0154] 单独使用或作为如“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”之类的较大部分中的一部分

的术语“杂芳基”是指具有总共五至十四个环成员的单环、双环和三环环系，其中该系统中的至少一个环是芳族的，该系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子，并且其中该系统中的每个环均含有 3 至 7 个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族”互换使用。杂芳基环的例子包括但不限于 2- 呋喃基、3- 呋喃基、N- 咪唑基、2- 咪唑基、4- 咪唑基、5- 咪唑基、苯并咪唑基、3- 异噁唑基、4- 异噁唑基、5- 异噁唑基、2- 噁唑基、4- 噁唑基、5- 噁唑基、N- 吡咯基、2- 吡咯基、3- 吡咯基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、5- 嘧啶基、哒嗪基（例如 3- 哒嗪基）、2- 噻唑基、4- 噻唑基、5- 噻唑基、四唑基（例如 5- 四唑基）、三唑基（例如 2- 三唑基和 5- 三唑基）、2- 噻吩基、3- 噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基（例如 2- 吲哚基）、吡唑基（例如 2- 吡唑基）、异噻唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、1,2,3- 三唑基、1,2,3- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5- 三嗪基、喹啉基（例如 2- 喹啉基、3- 喹啉基、4- 喹啉基）和异喹啉基（例如 1- 异喹啉基、3- 异喹啉基或 4- 异喹啉基）。

[0155] 应当理解，术语“杂芳基”包括某些类型的杂芳基环，这些杂芳基环以在两种不同形式之间的平衡形式存在。更具体地说，例如，诸如氢化吡啶和吡啶酮（以及同样的，羟基嘧啶和嘧啶酮）之类的物质意在涵盖于“杂芳基”的定义内。

[0156]



[0157] 本文所用的术语“保护基”和“保护性基团”可互换使用，指用于暂时封闭具有多个反应位点的化合物中的一个或多个所需官能团的试剂。在某些实施例中，保护基具有如下特征中的一者或多者或优选为全部 ：a) 以良好收率选择性地加至官能团而产生受保护的底物 ；b) 对于在一个或多个其它反应性位点发生的反应稳定 ；以及 c) 可用不会攻击再生的、去保护的官能团的试剂以良好的收率选择性地移除。本领域的技术人员会理解，在一些情形中，所述试剂不攻击化合物中的其它反应性基团。在其它情况下，所述试剂也可与化合物中的其它反应性基团反应。保护基团的例子在详细描述于 ：Greene, T.W., Wuts, P.G，载于 ：“Protective Groups in Organic Synthesis（《有机合成中的保护基团》）”，第三版，纽约的约翰威立父子出版公司 (John Wiley&Sons, New York)：1999 (以及该书的其他版本)，特此将该文献的全部内容以引用的方式并入本文。本文所用的术语“氮保护基”是指用于暂时封闭多官能化合物中一个或多个所需氮反应性位点的试剂。优选的氮保护基还具有以上对保护基所示例的特征，并且某些示例性的氮保护基也详细描述于 ：Greene, T.W., Wuts, P.G，载于 ：“Protective Groups in Organic Synthesis (《有机合成中的保护基团》)”，第三版，纽约的约翰威立父子出版公司 (John Wiley&Sons, New York)：1999 的第 7 章中，特此将该文献的全部内容以引用的方式并入本文。

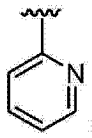
[0158] 在一些实施例中，烷基或脂族链的亚甲基单元任选被另一原子或基团置换。这些原子或基团的例子包括但不限于氮、氧、硫、-C(O)-、-C(=N-CN)-、-C(=NR)-、-C(=NOR)-、-SO- 和 $-SO_2-$。这些原子或基团可以组合形成更大的基团。这些更大的基团的例子包括但不限于 -OC(O)-、-C(O)CO-、$-CO_2-$、-C(O)NR-、-C(=N-CN)、-NRCO-、-NRC(O)

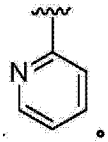
O-、-SO_2NR-、-NRSO_2-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR- 和 -NRSO_2NR-，其中 R 是例如 H 或 C_{1-6} 脂族基团。应当理解，这些基团可以经由单键、双键或三键与脂族链的亚甲基单元键合。经由双键与脂族链键合的任选置换基团(在这种情况下，是氮原子)的例子是 -CH_2CH=N-CH_3。在一些情况下，尤其是在末端上，任选的置换基团可以经由三键与脂族基团键合。这种置换的一个例子是 $CH_2CH_2CH_2C \equiv N$。应当理解，在这种情形下，末端氮不与另一原子键合。

[0159] 还应当理解，术语“亚甲基单元”还可以指支链或取代的亚甲基单元。例如，在异丙基部分 [-CH(CH_3)$_2$] 中，氮原子(例如 NR)置换所示的第一个“亚甲基单元”将会产生二甲胺 [-N(CH_3)$_2$]。在诸如这些的情况下，本领域技术人员应当理解，氮原子将不具有任何另外的与其键合的原子，并且来自“NR”的“R”在这种情况下是不存在的。

[0160] 除非另外指明，否则任选的置换能够形成化学上稳定的化合物。任选的置换可以发生于链内和 / 或链的任一端上；即，既可以发生于连接点上和 / 或也可以发生于末端上。两个任选的置换也可以在链内彼此相邻，只要其产生化学上稳定的化合物即可。例如，C_3 脂族基团可任选被 2 个氮原子置换而形成 -C-NN。任选置换也可以完全置换链中的所有碳原子。例如，C_3 脂族基团可任选被 -NR-、-C(O)- 和 -NR- 置换而形成 -NRC(O)NR- (脲)。

[0161] 除非另外指明，否则如果置换发生于末端上，那么置换原子与末端上的氢原子结合。例如，如果 -$CH_2CH_2CH_3$ 的亚甲基单元任选被 -O- 置换，那么所得的化合物可以是 -OCH_2CH_3、-CH_2OCH_3 或 -CH_2CH_2OH。应当理解，如果末端原子不含任何自由价电子，则在末端上无需氢原子(例如 -CH_2CH_2CH=O 或 -$CH_2CH_2C \equiv N$)。

[0162] 除非另外指明，否则本文描绘的结构也旨在包括该结构的所有同分异构(例如，对映异构、非对映异构、几何异构、构象异构和旋转异构)形式。例如，每个非对称中心的 R 和 S 构型、(Z) 和 (E) 双键异构体和 (Z) 和 (E) 构象异构体包括在本发明内。本领域的技术人员会理解，取代基可围绕任何可旋转键自由地旋转。例如，画为  的取代基也代表



[0163] 因此，本发明化合物的单种立体化学异构体以及对映体、非对映体、几何、构象和旋转混合物均在本发明范围之内。

[0164] 除非另外指明，否则本发明化合物的所有互变异构形式均在本发明范围之内。

[0165] 另外，除非另外指明，否则本文描绘的结构也旨在包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如，具有本发明结构，不同的是用氘或氚置换氢或用富含 ^{13}C- 或 ^{14}C 的碳置换碳的化合物在本发明范围之内。这种化合物可用作(例如)生物测定法中的分析工具或探针。

[0166] 药学上可接受的盐

[0167] 本发明的化合物可以用于治疗的游离形式存在，或在适当时，以药学上可接受的盐形式存在。

[0168] “药学上可接受的盐”意指本发明化合物的任何无毒盐，所述盐在施用给接受者

时，能够直接或间接地提供本发明化合物或其具有抑制活性的代谢物或残余物。如本文所用，术语“其具有抑制活性的代谢物或残余物”意指其代谢物或残余物也是 ATR 蛋白激酶的抑制剂。

[0169] 药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如，S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences（《药物科学杂志》），1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐，将该文献以引用的方式并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括那些衍生自合适的无机和有机酸和碱的盐。可在化合物的最终分离和纯化过程中原位制备这些盐。可通过如下制备酸加成盐：1) 使纯化的游离碱形式的化合物与适合的有机或无机酸反应并 2) 分离由此形成的盐。

[0170] 药学上可接受的无毒酸加成盐的例子为与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸例如醋酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸或通过使用本领域中所使用的其它方法例如离子交换而形成氨基的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、羟基乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基 - 乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2- 萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐 (palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[0171] 可通过如下制备碱加成盐：1) 使纯化的酸形式的化合物与适合的有机或无机碱反应并 2) 分离由此形成的盐。衍生自适当碱的盐包括碱金属（例如，钠、锂和钾）盐、碱土金属（例如，镁和钙）盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}$ 烷基 $)_4$ 盐。本发明还设想到本文所公开的化合物的任何含碱性氮的基团的季铵化。通过这种季铵化可获得水或油可溶性或可分散性的产物。

[0172] 适当时，另外的药学上可接受的盐包括使用抗衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。虽然其它酸和碱本身并不是药学上可接受的，但可用于制备在获得本发明化合物及其药学上可接受的酸或碱加成盐的过程中可用作中间体的盐。

[0173] 缩写

[0174] 使用如下缩写：

[0175] DMSO 二甲亚砜

[0176] ATP 三磷酸腺苷

[0177] ^{1}HNMR 质子核磁共振

[0178] HPLC 高效液相色谱法

[0179] LCMS 液相色谱 - 质谱联用法

[0180] TLC 薄层色谱法

[0181] Rt 保留时间

[0182] 化合物的用途

[0183] 本发明的一个方面提供了这样的化合物，这些化合物是 ATR 激酶的抑制剂，并因

此可用于治疗如下的疾病、病症或障碍或减轻其严重性，其中 ATR 牵涉到该疾病、病症或障碍中。

[0184] 本发明的另一个方面提供可用于治疗表征为过度或异常的细胞增殖的疾病、障碍和病症的化合物。这类疾病包括增殖性或过度增殖性疾病。增殖性和过度增殖性疾病的例子包括而不限于癌和骨髓增殖性病症。

[0185] 在一些实施例中，所述化合物选自式 I 化合物。术语“癌症”包括但不限于如下癌症。口部癌症：口腔癌、唇癌、舌癌、嘴癌、咽癌；心脏癌症：肉瘤（血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤）、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺部癌症：支气管癌症（鳞状细胞癌或表皮样癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌）、肺泡（细支气管）癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤；胃肠癌症：食道癌症（鳞状细胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃癌症（癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰腺癌症（导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤 (vipoma)）、小肠 (small bowel/small intestine) 癌症（腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤 (Karposi’s sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤、纤维瘤）、大肠 (large bowel/large intestine) 癌症（腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤）、结肠癌、结肠-直肠癌、结肠直肠癌；直肠癌；泌尿生殖道癌症：肾癌症（腺癌、维耳姆斯瘤 (Wilm’s tumor)［肾胚细胞瘤］、淋巴瘤、白血病）、膀胱和尿道癌症（鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌）、前列腺癌症（腺癌、肉瘤）、睾丸癌症（精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤）；肝脏癌症：肝细胞瘤（肝细胞癌）、胆管癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞性腺瘤、血管瘤、胆道癌；骨癌症：成骨肉瘤（骨肉瘤）、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤 (Ewing’s sarcoma)、恶性淋巴瘤（网状细胞肉瘤）、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、骨软骨纤维瘤 (osteochronfroma)（骨软骨性外生骨疣）、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤；神经系统癌症：颅骨癌症（骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎）、脑膜癌（脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病）、脑癌（星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤［松果体瘤］、多形性成胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤）、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤）；妇科癌症：子宫癌症（子宫内膜癌）、宫颈癌症（宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生）、卵巢癌症（卵巢癌［浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌瘤］、粒层-卵泡膜细胞瘤、塞-莱二氏细胞瘤 (Sertoli-Leydig cell tumor)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤）、外阴癌症（鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤）、阴道癌症（透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤（胚胎性横纹肌肉瘤）、输卵管癌症（癌瘤）、乳腺癌；血液学癌症：血液癌症（骨髓性白血病［急性和慢性］、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓发育异常综合征）、霍奇金氏病 (Hodgkin’s disease)、非霍奇金氏淋巴瘤［恶性淋巴瘤］、毛细胞癌症；淋巴障碍；皮肤癌症：恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、角化棘皮瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣；甲状腺癌症：乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、未分化甲状腺癌、髓样甲状腺癌、2A 型多发性内分泌腺瘤、2B 型多发性内分泌腺瘤、家族性髓样甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤；以及肾上腺癌症：成神经细胞瘤。

[0186] 在一些实施例中，癌症选自肺癌或胰腺癌。在其他实施例中，癌症选自肺癌、头颈

部癌、胰腺癌、胃癌或脑癌。在其他实施例中，癌症选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胆道癌、头颈部癌、膀胱癌、结肠直肠癌、成胶质细胞瘤、食道癌、乳腺癌、肝细胞癌或卵巢癌。

[0187] 因此，如本文所提供的术语“癌细胞”包括受上文所鉴定的病症中的任一种侵害的细胞。在一些实施例中，癌症选自结肠直肠癌、甲状腺癌或乳腺癌。

[0188] 术语“骨髓增殖性病症”包括诸如以下的障碍：真性红细胞增多症、血小板增多症、伴有骨髓纤维变性的骨髓组织化生、高嗜酸性粒细胞综合征、青少年粒单核细胞白血病、全身性肥大细胞病和造血功能障碍，特别是急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、急性早幼粒细胞性白血病 (APL) 和急性淋巴细胞性白血病 (ALL)。

[0189] 药学上可接受的衍生物或前药

[0190] 除本发明化合物之外，本发明化合物的药学上可接受的衍生物或前药也可以用于组合物中来治疗或预防本文所鉴定的病症。

[0191] 本发明的化合物还可以药学上可接受的衍生物形式存在。

[0192] “药学上可接受的衍生物”为施用给有需要的患者时能够直接或间接提供如本文以别的方式描述的化合物或其代谢产物或残余物的加合物或衍生物。药学上可接受的衍生物的例子包括但不限于酯和这种酯的盐。

[0193] “药学上可接受的衍生物或前药”意指本发明化合物的任何药学上可接受的酯、酯的盐或其其他衍生物或盐，这些物质在施用给接受者后，能够直接或间接地提供本发明化合物或其具有抑制活性的代谢物或残余物。特别有利的衍生物或前药是给患者施用这些化合物时可增加本发明化合物的生物利用率(例如，通过使经口施用的化合物更容易地吸收进血液中)或相对于母体物质增强母体化合物向生物学区室(例如脑或淋巴系统)的递送的那些衍生物或前药。

[0194] 本发明化合物的药学上可接受的前药包括而不限于酯类、氨基酸酯类、磷酸酯类、金属盐类以及磺酸酯类。

[0195] 药物组合物

[0196] 本发明还提供了可用作 ATR 激酶的抑制剂的化合物和组合物。

[0197] 本发明的一个方面提供了药学上可接受的组合物，所述组合物包含任何本文所述的化合物并且任选包含药学上可接受的载体、辅剂或媒介物。

[0198] 本文所用的药学上可接受的载体、辅剂或媒介物包括任何及所有的适于所需特定剂型的溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散或悬浮辅助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences (《雷明登氏药学全书》)，第十六版，E.W.Martin (宾夕法尼亚州伊斯顿的麦克出版有限公司 (Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980)) 公开了在配制药学上可接受的组合物中使用的各种载体及其已知的制备技术。除非任何常规的载体介质例如由于会产生任何不合乎需要的生物学效应或以别的方式与药学上可接受的组合物的一种或多种任何其他组分以有害的方式相互作用而与本发明化合物不相容，否则任何常规载体介质的使用也被认为处于本发明的范围内。

[0199] 可以充当药学上可接受的载体的物质的一些例子包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山

梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质，例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯－聚氧化丙烯－嵌段聚合物、羊毛脂；糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；粉末状黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，例如可可脂和栓剂用蜡；油类，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇类，例如丙二醇或聚乙二醇；酯类，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原的水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇，和磷酸盐缓冲溶液，以及其他无毒的相容性润滑剂，例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁，而且根据配制人员的判断，着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0200] 联合疗法

[0201] 本发明的另一个方面涉及治疗有需要的受试者的癌症的方法，该方法包括施用本发明化合物或其药学上可接受的盐以及另外的治疗剂。在一些实施例中，所述方法包括依次或共同施用所述化合物或其药学上可接受的盐和另外的治疗剂。

[0202] 在一些实施例中，所述另外的治疗剂是抗癌剂。在其他实施例中，所述另外的治疗剂是DNA损伤剂。在其他实施例中，所述另外的治疗剂选自放射疗法、化学疗法或通常与放射疗法或化学疗法联合使用的其他作用剂(例如放射增敏剂和化学增敏剂)。在其他实施例中，所述另外的治疗剂是电离辐射。

[0203] 正如本领域技术人员所知，放射增敏剂是可以与放射疗法联合使用的作用剂。放射增敏剂以多种不同的方式起作用，包括但不限于使癌细胞对放射疗法更敏感、与放射疗法起协同作用以提供改善的协同效应、与放射疗法起累加作用或防止周围的健康细胞受到放射疗法所引起的损伤。同样，化学增敏剂是可以与化学疗法联合使用的作用剂。类似地，化学增敏剂以多种不同的方式起作用，包括但不限于使癌细胞对化学疗法更敏感、与化学疗法起协同作用以提供改善的协同效应、与化学疗法起累加作用或防止周围的健康细胞受到化学疗法所引起的损伤。

[0204] 可以与本发明化合物联合使用的DNA损伤剂的例子包括但不限于铂化剂(Platinating agent)，例如卡铂(Carboplatin)、奈达铂(Nedaplatin)、赛特铂(Satraplatin)以及其他衍生物；Topo I抑制剂，例如托泊替康(Topotecan)、伊立替康(irinotecan)/SN38、鲁比替康(rubitecan)以及其他衍生物；抗代谢物，例如叶酸家族(甲氨蝶呤(Methotrexate)、培美曲塞(Pemetrexed)及相关物)；嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂(硫鸟嘌呤、氟达拉滨(Fludarabine)、克拉屈滨(Cladribine)、阿糖胞苷(Cytarabine)、吉西他滨(Gemcitabine)、6-巯嘌呤、5-氟尿嘧啶(5FU)及相关物)；烷化剂，例如氮芥类(环磷酰胺(Cyclophosphamide)、美法仑(Melphalan)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、异环磷酰胺(Ifosfamide)及相关物)；亚硝基脲类(例如卡莫司汀(Carmustine))；三氮烯类(达卡巴嗪(Dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide))；烷基磺酸酯类(例如白消安(Busulfan))；丙卡巴肼(Procarbazine)和氮丙啶类(Aziridine)；抗生素，例如羟基脲、蒽环类(亚多柔比星(doxorubicin)、柔红霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)以及其他衍生物)；蒽二酮类(米托蒽醌(Mitoxantrone)及相关物)；链霉菌家族(博来霉素(Bleomycin)、丝裂霉素C(Mitomycin C)、放线菌素(actinomycin))；以

及紫外光。

[0205] 可以与本发明的本发明药剂联合使用的其他疗法或抗癌剂包括外科手术、放射疗法(仅举几例,有 γ- 放射疗法、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性放射性同位素等等)、内分泌疗法、生物反应调节剂(干扰素、白细胞介素以及肿瘤坏死因子 (TNF) 等等)、高温和冷冻疗法、减弱任何不良影响的药剂(例如止吐剂),以及其他经过批准的化学治疗药物,包括但不限于本文所列的 DNA 损伤剂、纺锤体毒素(长春碱 (Vinblastine)、长春新碱 (Vincristine)、长春瑞滨 (Vinorelbine)、紫杉醇 (Paclitaxel))、鬼臼毒素(依托泊苷 (Etoposide)、伊立替康、托泊替康)、亚硝基脲(卡莫司汀、洛莫司汀 (Lomustine))、无机离子(顺铂 (Cisplatin)、卡铂)、酶类(天冬酰胺酶),以及激素类(他莫昔芬 (Tamoxifen)、亮丙瑞林 (Leuprolide)、氟他米特 (Flutamide) 以及甲地孕酮 (Megestrol))、Gleevec™、阿霉素 (adriamycin)、地塞米松 (dexamethasone) 以及环磷酰胺。

[0206] 本发明的化合物还可以与如下治疗剂中的任一者联合用于治疗癌症:阿巴瑞克 (abarelix)(Plenaxis **depot**®);阿地白介素 (aldesleukin)(**Prokine**®);阿地白介素 (**Proleukin**®);阿仑单抗 (Alemtuzumabb)(**Campath**®);阿利维 A 酸 (alitretinoin)(**Panretin**®);别嘌呤醇 (**Zyloprim**®);六甲蜜胺 (altretamine)(**Hexalen**®);氨磷汀 (amifostine)(**Ethyol**®);阿那曲唑 (anastrozole)(**Arimidex**®);三氧化二砷 (**Trisenox**®);天门冬酰胺酶 (**Elspar**®);阿扎胞苷 (azacitidine)(**Vidaza**®);贝伐单抗 (bevacuzimab)(**Avastin**®);蓓萨罗丁 (bexarotene) 胶囊 (**Targretin**®);蓓萨罗丁凝胶剂 (**Targretin**®);博来霉素 (**Blenoxane**®);硼替佐米 (bortezomib)(**Velcade**®);静脉用白消安 (**Busulfex**®);口服用白消安 (**Myleran**®);卡普睾酮 (calusterone)(**Methosarb**®);卡培他滨 (capecitabine)(**Xeloda**®);卡铂 (**Paraplatin**®);卡莫司汀 (**BCNU**®, **BiCNU**®);卡莫司汀 (**Gliadel**®);使用聚苯丙生 (Polifeprosan)20 植入物的卡莫司汀 (Gliadel **Wafer**®);塞来考昔 (**Celebrex**®);西妥昔单抗 (cetuximab)(**Erbitux**®);苯丁酸氮芥 (**Leukeran**®);顺铂 (**Platinol**®);克拉屈滨 (**Leustatin**®, **2-CdA**®);氯法拉滨 (clofarabine)(**Clolar**®);环磷酰胺 (**Cytoxan**®, **Neosar**®);环磷酰胺 (Cytoxan **Injection**®);环磷酰胺 (Cytoxan **Tablet**®);阿糖胞苷 (**Cytosar- U**®);阿糖胞苷脂质体 (**DepoCyt**®);达卡巴嗪 (**DTIC-Dome**®);更生霉素 (dactinomycin)、放线菌素 D(**Cosmegen**®);达依泊汀 α (Darbepoetin alfa)(**Aranesp**®);柔红霉素脂质体 (**DanuoXome**®);柔红霉素,道诺霉素 (daunomycin)(**Daunorubicin**®);柔红霉素,道诺霉素 (**Cerubidine**®);地

尼白介素 2(Denileukin diftitox)(**Ontak®**);右雷佐生(dexrazoxane)(**Zinecard®**);多烯紫杉醇(docetaxel)(**Taxotere®**);多柔比星(**Adriamycin PFS®**);多柔比星(**Adriamycin®**, **Rubex®**);多柔比星(Adriamycin PFS **Injection®**);多柔比星脂质体(**Doxil®**);丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)(**dromostanolone®**);丙酸屈他雄酮(masterone **injection®**);钠钾镁钙葡萄糖注射液(Elliott's B Solution)(Elliott's B **Solution®**);表柔比星(**Ellence®**);阿法依泊汀(Epoetin alfa)(**epogen®**);埃罗替尼(erlotinib)(**Tarceva®**);雌莫司汀(estramustine)(**Emcyt®**);磷酸依托泊苷(**Etopophos®**);依托泊苷,VP-16(**Vepesid®**);依西美坦(exemestane)(**Aromasin®**);非格司亭(Filgrastim)(**Neupogen®**);氟尿苷(floxuridine)(动脉内)(**FUDR®**);氟达拉滨(**Fludara®**);氟尿嘧啶,5-FU(**Adrucil®**);氟维司群(fulvestrant)(**Faslodex®**);吉非替尼(gefitinib)(**Iressa®**);吉西他滨(**Gemzar®**);奥吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(**Mylotarg®**);醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)(Zoladex **Implant®**);醋酸戈舍瑞林(**Zoladex®**);醋酸组胺瑞林(histrelin acetate)(Histrelin **implant®**);羟基脲(**Hydrea®**);替伊莫单抗(Ibritumomab Tiuxetan)(**Zevalin®**);伊达比星(idarubicin)(**Idamycin®**);异环磷酰胺(**IFEX®**);甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)(**Gleevec®**);干扰素 α 2a(Roferon **A®**);干扰素 α-2b(Intron **A®**);伊立替康(**Camptosar®**);来那度胺(lenalidomide)(**Revlimid®**);来曲唑(letrozole)(**Femara®**);亚叶酸(leucovorin)(**Wellcovorin®**, **Leucovorin®**);醋酸亮丙瑞林(**Eligard®**);左旋咪唑(levamisole)(**Ergamisol®**);洛莫司汀,CCNU(**CeeBU®**);双氯乙基甲胺,氮芥(**Mustargen®**);醋酸甲地孕酮(**Megace®**);美法仑,L-PAM(**Alkeran®**);巯嘌呤,6-MP(**Purinethol®**);美司钠(mesna)(**Mesnex®**);美司钠(Mesnex **tabs®**);甲氨蝶呤(**Methotrexate®**);甲氧沙林(methoxsalen)(**Uvadex®**);丝裂霉素 C(**Mutamycin®**);米托坦(mitotane)(**Lysodren®**);米托蒽醌(**Novantrone®**);苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)(**Durabolin-50®**);奈拉滨(nelarabine)(**Arranon®**);诺莫单抗(Nofetumomab)(**Verluma®**);奥普瑞白介素(Oprelvekin)(**Neumega®**);奥沙利铂(oxaliplatin)(**Eloxatin®**);紫杉醇(**Paxene®**);紫杉醇(**Taxol®**);紫杉醇蛋白结合粒子(**Abraxane®**);帕利夫明(palifermin)(**Kepivance®**);帕米膦酸

盐(pamidronate)(**Aredia®**);培加酶(pegademase)(Adagen(Pegademase Bovine)®);培加帕酶(pegaspargase)(**Oncaspar®**);培非格司亭(Pegfilgrastim)(**Neulasta®**);培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)(**Alimta®**);喷司他丁(pentostatin)(**Nipent®**);哌泊溴烷(pipobroman)(**Vercyte®**);普卡霉素(plicamycin)、光神霉素(mithramycin)(**Mithracin®**);卟吩姆钠(porfimer sodium)(**Photofrin®**);丙卡巴肼(**Matulane®**);奎纳克林(quinacrine)(**Atabrine®**);拉布立酶(Rasburicase)(**Elitek®**);利妥昔单抗(Rituximab)(**Rituxan®**);沙格司亭(sargramostim)(**Leukine®**);沙格司亭(**Prokine®**);索拉非尼(sorafenib)(**Nexavar®**);链脲霉素(streptozocin)(**Zanosar®**);顺丁烯二酸舒尼替尼(sunitinib maleate)(**Sutent®**);滑石(**Sclerosol®**);他莫昔芬(**Nolvadex®**);替莫唑胺(**Temodar®**);替尼泊苷(teni$_p$oside)、VM-26(**Vumon®**);睾内酯(**Teslac®**);硫鸟嘌呤,6-TG(**Thioguanine®**);噻替派(thiotepa)(**Thioplex®**);托泊替康(**Hycamtin®**);托瑞米芬(toremifene)(**Fareston®**);托西莫单抗(Tositumomab)(**Bexxar®**);托西莫单抗/I-131托西莫单抗(**Bexxar®**);曲妥珠单抗(Trastuzumab)(**Herceptin®**);维甲酸(tretinoin)、ATRA(**Vesanoid®**);尿嘧啶氮芥(Uracil Mustard **Capsules®**);戊柔比星(valrubicin)(**Valstar®**);长春碱(**Velban®**);长春新碱(**Oncovin®**);长春瑞滨(**Navelbine®**);唑来膦酸盐(zoledronate)(**Zometa®**);和伏立诺他(vorinostat)(**Zolinza®**)。

[0207] 关于最新癌症疗法的综合性论述,参见http://www.nci.nih.gov/、http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm上的FDA批准的肿瘤药物的列表,以及The Merck Manual(《默克诊疗手册》),第十七版,1999,特此将这些文献的全部内容以引用的方式并入。

[0208] 用于施用进受试者的组合物

[0209] 可以将ATR激酶抑制剂或其药用盐配制成用于施用给动物或人的药物组合物。包含有效治疗或预防本文所述的疾病或病症的量的ATR抑制剂和药学上可接受的载体这些药物组合物是本发明的另一个实施例。

[0210] 治疗所需的化合物的确切量将在受试者之间有所不同,这取决于受试者的物种、年龄和一般状况、感染的严重性、具体的药剂、其施用模式等。优选将本发明化合物配制成单位剂型以易于施用和保持剂量均匀。本文所用的表达“单位剂型”是指适合于待治疗的患者的药剂的物理离散单元。然而,应当理解,本发明的化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。用于任何特定患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于包括如下各项在内的多种因素:所治疗的病症和该病症的严重性;所使用的具体化合物的活性;所使用的具体组合物;患者的年龄、体重、总体健康情况、性别和饮食;所使用的具体化合物的施用时间、施用途径以及排泄速率;治疗持续时间;与所使用的具体化合物联合或同时使用的药物,以及医学领域熟知的类似因素。本文所用的术语“患者”意指动物,优选哺乳动物,并且最优选人。

[0211] 在一些实施例中，这些组合物任选还包含一种或多种另外的治疗剂。例如，化学治疗剂或其他抗增殖剂可以与本发明化合物联合用于治疗增殖性疾病和癌症。可以与这些组合物联合的已知药剂的例子在上文中列于“联合疗法”部分中并且还贯穿于整个说明书中。一些实施例提供了组合制剂的同时、单独或依次的使用。

[0212] 施用模式和剂型

[0213] 本发明的药学上可接受的组合物可通过经口、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过散剂、软膏剂或滴剂)、经颊、以口腔或鼻喷雾剂形式等方式施用给人和其他动物，这取决于所治疗的感染的严重性。在某些实施例中，本发明化合物可以每天每公斤受试者体重约 0.01mg 至约 50mg 并且优选以每天每公斤受试者体重约 1mg 至约 25mg 的剂量水平经口或肠胃外施用，每天一次或多次，以获得所需的治疗效果。

[0214] 经口施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物之外，液体剂型还可含有本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3- 丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物还可包括辅剂，例如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0215] 可根据已知技术使用适合的分散剂或润湿剂和助悬剂配制注射剂，例如无菌注射用水性或油性混悬剂。无菌注射剂也可能是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液，例如作为在 1,3- 丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂有水、美国药典林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，常规上将无菌不挥发性油用作溶剂或助悬介质。为此目的，可采用任何温和的不挥发性油，包括合成的甘油单脂或甘油二酯。另外，将脂肪酸例如油酸用于制备注射剂。

[0216] 可对注射制剂进行灭菌，例如通过滤过截留细菌的过滤器进行灭菌，或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂进行灭菌，在使用之前可将该灭菌剂溶解于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0217] 为延长本发明化合物的效果，常常希望减缓化合物从皮下或肌肉注射的吸收。这可通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬剂来实现。化合物的吸收速率于是取决于其溶解速率，而溶解速率又可取决于晶体大小和晶体形式。或者，通过将化合物溶解或悬浮于油媒介物中来实现经肠胃外施用的化合物的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物例如聚丙交酯 - 聚乙交酯中形成化合物的微胶囊基质来制成可注射的储库形式。根据化合物与聚合物之比以及所采用的特定聚合物的性质，可控制化合物发释放速率。其它可生物降解的聚合物的例子包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。也可通过将化合物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备储库型注射制剂。

[0218] 供直肠或阴道施用的组合物优选为栓剂，其可通过将本发明化合物与适合的非刺激性赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备，所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体并因而在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物。

[0219] 口服固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这种固体剂型中，活性化合物混有至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙和 / 或

a) 填料或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，b) 粘合剂，例如羧基甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶，c) 保湿剂，例如甘油，d) 崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，e) 溶液阻滞剂，例如石蜡，f) 吸收加速剂，例如季铵化合物，g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，h) 吸收剂，例如高岭土和膨润土，和 i) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠，以及它们的混合物。就胶囊剂、片剂和丸剂而言，剂型也可包含缓冲剂。

[0220] 也可采用类似类型的固体组合物作为软和硬填充明胶胶囊中的填料，所述胶囊使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等之类的赋形剂。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可制备有包衣和外壳，例如肠溶衣和药物配制领域众所周知的其它包衣。它们可任选含有遮光剂并且还可具有这样的组成，该组成使得它们仅仅或优先地在肠道的某一部分中释放活性成分，任选地以延迟的方式释放。可使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。也可采用类似类型的固体组合物作为软和硬填充明胶胶囊中的填料，所述胶囊使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等之类的赋形剂。

[0221] 活性化合物也可为具有一种或多种上述赋形剂的微胶囊化形式。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可制备有包衣和外壳，例如肠溶衣、控释包衣以及药物配制领域众所周知的其它包衣。在这种固体剂型中，活性化合物可与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如一般的做法，这种剂型还可包含非惰性稀释剂的另外的物质，例如压片润滑剂和其它压片辅助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊剂、片剂和丸剂而言，剂型也可包含缓冲剂。它们可任选含有遮光剂并且还可具有这样的组成，该组成使得它们仅仅或优先地在肠道的某一部分中释放活性成分，任选地以延迟的方式释放。可使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。

[0222] 本发明化合物的局部或经皮施用剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液剂、喷剂、吸入剂或贴片剂。将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲剂相混合。眼科用制剂、滴耳剂和滴眼剂也被设想到本发明的范围之内。另外，本发明设想使用透皮贴片剂，其具有使化合物控制递送至身体的附加优点。可通过将化合物溶解或分散于恰当的介质中来制备这种剂型。吸收促进剂也可用于提高化合物穿过皮肤的通量。可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0223] 也可以经口、肠胃外的方式、通过吸入喷剂、以局部、直肠、鼻、颊面、阴道的方式或通过植入的贮器施用本发明组合物。本文所用的术语“肠胃外”包括但不限于皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地，以经口、腹膜内或静脉内的方式施用组合物。

[0224] 本文所述组合物的无菌可注射形式可为水性或油性混悬剂。这些混悬剂可根据本领域已知的技术使用适合的分散或润湿剂和助悬剂配制。无菌注射剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂，例如作为在 1,3- 丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，常规上将无菌不挥发性油用作溶剂或助悬介质。为此目的，可采用任何温和的不挥发性油，包括合成的甘油单脂或甘油二酯。脂肪酸例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂，同样的是天然的药学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，尤其是以它们的聚氧乙烯化形式。这

些油溶液剂或混悬剂也可含有长链醇稀释剂或分散剂，例如羧甲基纤维素或在配制药学上可接受的剂型（包括乳剂和混悬剂）中常用的类似分散剂。其它常用的表面活性剂，例如吐温、司盘和在生产药学上可接受的固体、液体或其它剂型中常用的其它乳化剂或生物利用率增强剂也可用于配制目的。

[0225] 可以任何口服可接受的剂型，包括但不限于胶囊剂、片剂、水混悬剂或溶液剂，来经口施用本发明药物组合物。就供口服的片剂而言，常用载体包括但不限于乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂，例如硬脂酸镁。对于以胶囊剂形式口服，可用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要水混悬剂进行口服时，将活性成分与乳化剂和助悬剂组合。如果需要，还可加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0226] 或者，可以供直肠施用的栓剂形式施用本发明药物组合物。可通过将该药剂与合适的非刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物，所述赋形剂在室温下为固体，但在直肠温度下为液体，因此将在直肠内融化而释放药物。这种物质包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0227] 本发明的药物组合物还可局部施用，尤其是当治疗目标包括局部施用易于接近的区域或器官（包括眼部、皮肤或下肠道疾病）时。容易制备用于这些区域或器官中的每一者的合适局部用制剂。

[0228] 对下肠道的局部施加可以直肠栓剂制剂（见上文）或以适合的灌肠制剂来实现。也可使用局部透皮贴片剂。

[0229] 对于局部施用而言，可将药物组合物配制为含有悬浮或溶解于一种或多种载体中的活性组分的合适软膏剂。用于局部施用本发明化合物的载体包括但不限于矿物油、液体石蜡、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，可将药物组合物配制为含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分的合适洗剂或霜剂。合适的载体包括但不限于矿物油、一硬脂酸脱水山梨醇酯、聚山梨醇酯 60、十六醇酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2- 辛基十二醇、苄醇和水。

[0230] 对于眼科使用，可使用或不用诸如苯扎氯铵之类的防腐剂，将药物组合物配制为在等渗、经 pH 调节的无菌盐水中的微粉化混悬剂，或者优选地，制备为在等渗、经 pH 调节的无菌盐水中的溶液剂。或者，对于眼科使用，可将药物组合物配制在软膏例如凡士林中。

[0231] 本发明的药物组合物还可以通过鼻用气溶胶或吸入施用。这种组合物根据药物配制领域中众所周知的技术制备，并且可采用苄醇或其它适合的防腐剂、增强生物利用率的吸收促进剂、碳氟化合物和 / 或其它常规增溶剂或分散剂制备成在盐水中的溶液剂。

[0232] 可以与载体物质组合以产生单个剂型的蛋白激酶抑制剂的量将根据所治疗的宿主、特定施用模式而变化。优选地，组合物应经过配制以使得可以给接受这些组合物的患者每天每公斤体重施用 0.01mg-100mg 之间的剂量的抑制剂。

[0233] 还应当理解，用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素，包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康情况、性别、饮食、施用时间、排泄速率、药物组合和治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病的严重性。抑制剂的量还将取决于组合物中的特定化合物。

[0234] 与另外的药剂一起施用

[0235] 取决于有待治疗或预防的特定蛋白激酶介导的病症，可以将通常施用来治疗或预

防该病症的另外的药物连同本发明化合物一起施用。

[0236] 那些另外的药剂可以作为多重给药方案的一部分与含有该蛋白激酶抑制剂的化合物或组合物分开施用。或者，那些药剂可以是单个剂型的一部分，与蛋白激酶抑制剂一起混合于单个组合物中。

[0237] 本发明的另一个方面涉及在有需要的受试者中治疗癌症的方法，该方法包括依次或共同施用本发明化合物或其药学上可接受的盐和抗癌剂。在一些实施例中，所述抗癌剂选自铂化剂，例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂或赛特铂和其他衍生物；Topo I 抑制剂，例如喜树碱 (Camptothecin)、托泊替康、伊立替康 /SN38、鲁比替康和其他衍生物；抗代谢物，例如叶酸家族(甲氨蝶呤、培美曲塞及相关物)；嘌呤家族(硫鸟嘌呤、氟达拉滨、克拉屈滨、6- 巯嘌呤及相关物)；嘧啶家族(阿糖胞苷、吉西他滨、5- 氟尿嘧啶及相关物)；烷化剂，例如氮芥类(环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、双氯乙基甲胺、异环磷酰胺及相关物)；亚硝基脲类(例如卡莫司汀)；三氮烯类(达卡巴嗪、替莫唑胺)；烷基磺酸酯类(例如白消安)；丙卡巴肼和氮丙啶类；抗生素，例如羟基脲；蒽环类(多柔比星、柔红霉素、表柔比星和其他衍生物)；蒽二酮类(米托蒽醌及相关物)；链霉菌家族(博来霉素、丝裂霉素 C、放线菌素) 和紫外光。

[0238] 另一个实施例提供了将本发明化合物与抑制或调节碱基切除修复蛋白的另外的治疗剂一起施用。在一些实施例中，碱基切除修复蛋白选自 UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNA 糖基化酶)；APE1、APEX2 (AP 核酸内切酶)；LIG1、LIG3 (DNA 连接酶 I 和 III)；XRCC1 (LIG3 辅助因子)；PNK、PNKP (多核苷酸激酶和磷酸酶)；PARP1、PARP2 (多聚 (ADP- 核糖) 聚合酶)；Pol B、Pol G (聚合酶)；在其他实施例中，碱基切除修复蛋白选自 PARP1、PARP2 或 Pol B。在另外的其他实施例中，碱基切除修复蛋白选自 PARP1 或 PARP2。在一些实施例中，所述药剂选自奥拉帕尼 (Olaparib) (也被称为 AZD2281 或 KU-0059436)、Iniparib (也被称为 BSI-201 或 SAR240550)、Veliparib (也被称为 ABT-888)、Rucaparib (也被称为 PF-01367338)、CEP-9722、INO-1001、MK-4827、E7016、BMN673 或 AZD2461。

[0239] 生物样品

[0240] 作为 ATR 激酶的抑制剂，本发明的化合物和组合物还可用于生物样品中。本发明的一个方面涉及抑制生物样品中的 ATR 激酶活性，该方法包括使所述生物样品与本文所述的化合物或包含所述化合物的组合物接触。本文所用的术语“生物样品”意指体外或离体样品，包括而不限于细胞培养物或其提取物；从哺乳动物获得的活组织检查材料或其提取物；以及血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其他体液或它们的提取物。术语“本文所述的化合物”包括式 I 化合物。

[0241] 抑制生物样品中的 ATR 激酶活性可用于实现为本领域技术人员所知的多种目的。这些目的的例子包括但不限于输血、器官移植和生物标本储存。

[0242] 蛋白激酶的研究

[0243] 本发明的另一个方面涉及对生物学和病理学现象中的蛋白激酶进行研究；对由这些蛋白激酶介导的细胞内信号转导途径进行研究；以及对新的蛋白激酶抑制剂进行对比评价。这些用途的例子包括但不限于生物测定法，例如酶测定法和基于细胞的测定法。

[0244] 可以在体外、体内或在细胞系中对化合物作为蛋白激酶抑制剂的活性进行测定。体外测定法包括测定对活化激酶的激酶活性或 ATP 酶活性的抑制作用的测定法。备选的体

外测定法可定量抑制剂结合蛋白激酶的能力并且可以通过在结合之前对抑制剂进行放射性标记、分离抑制剂 / 激酶复合体并且测定所结合的放射性标记的量，或者通过进行竞争实验来测量，在所述竞争实验中，将新的抑制剂与结合至已知放射性配体的激酶一起温育。用于测定在本发明中用作 ATR 抑制剂的化合物的详细条件在下文实例中示出。

[0245] 本发明的另一个方面提供了通过使本文所述的化合物与 ATR 激酶接触来调节酶活性的方法。

[0246] 治疗方法

[0247] 在一个方面，本发明提供了用于治疗其中 ATR 激酶牵涉于疾病状态中的疾病、病症或障碍或减轻其严重性的方法。在另一个方面，本发明提供了用于治疗 ATR 激酶疾病、病症或障碍或减轻其严重性的方法，其中对酶活性的抑制牵涉于对疾病的治疗。在另一个方面，本发明提供了使用通过与 ATR 激酶结合来抑制酶活性的化合物治疗疾病、病症或障碍或减轻其严重性的方法。另一个方面提供了通过用 ATR 激酶抑制剂抑制 ATR 激酶的酶活性来治疗激酶疾病、病症或障碍或减轻其严重性的方法。

[0248] 本发明的一个方面涉及抑制患者中的 ATR 激酶活性的方法，该方法包括对所述患者施用本文所述的化合物或包含所述化合物的组合物。在一些实施例中，所述方法用于治疗或预防选自增殖性和过度增殖性疾病（例如癌症）的病症。

[0249] 本发明的另一个方面提供了用于治疗、预防增殖性或过度增殖性疾病或减轻增殖性或过度增殖性疾病的严重性的方法，该方法包括给有需要的受试者施用有效量的化合物或包含化合物的药学上可接受的组合物。在一些实施例中，所述受试者是患者。本文所用的术语“患者”意指动物，优选人。

[0250] 在一些实施例中，所述方法用于治疗或预防癌症。在一些实施例中，所述方法用于治疗或预防具有实体瘤的一种类型的癌症。在另一个实施例中，所述癌症选自如下癌症：口部癌症：口腔癌、唇癌、舌癌、嘴癌、咽癌；心脏癌症：肉瘤（血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤）、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺部癌症：支气管癌（鳞状细胞癌或表皮样癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌）、肺泡（细支气管）癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤；胃肠癌症：食道癌症（鳞状细胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃癌症（癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰腺癌症（导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤）、小肠癌症（腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤、纤维瘤）、大肠癌症（腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤）、结肠癌、结肠 - 直肠癌、结肠直肠癌；直肠癌；泌尿生殖道癌症：肾癌症（腺癌、维耳姆斯瘤［肾胚细胞瘤］、淋巴瘤）、膀胱和尿道癌症（鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌）、前列腺癌症（腺癌、肉瘤）、睾丸癌症（精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤）；肝脏癌症：肝细胞瘤（肝细胞癌）、胆管癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞性腺瘤、血管瘤、胆道癌；骨癌症：成骨肉瘤（骨肉瘤）、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤（网状细胞肉瘤）、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、骨软骨纤维瘤（骨软骨性外生骨疣）、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤；神经系统癌症：颅骨癌症（骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎）、脑膜癌（脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病）、脑癌（星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤［松果体瘤］、多形

性成胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科癌症:子宫癌症(子宫内膜癌)、宫颈癌症(宫颈癌、肿瘤前宫颈非典型增生)、卵巢癌症(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌瘤]、粒层-卵泡膜细胞瘤、塞-莱二氏细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌症(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道癌症(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管癌症(癌瘤)、乳腺癌;皮肤癌症:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、角化棘皮瘤、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣;甲状腺癌症:乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、髓样甲状腺癌、2A 型多发性内分泌腺瘤、2B 型多发性内分泌腺瘤、家族性髓样甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤;以及肾上腺癌症:成神经细胞瘤。

[0251] 在一些实施例中,癌症选自本文所述的癌症。在一些实施例中,所述癌症是肺癌、头颈部癌、胰腺癌、胃癌或脑癌。在其他实施例中,所述癌症选自肺癌或胰腺癌。

[0252] 在另外的其他实施例中,癌症选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胆道癌、头颈部癌、膀胱癌、结肠直肠癌、成胶质细胞瘤、食道癌、乳腺癌、肝细胞癌或卵巢癌。

[0253] 在某些实施例中,化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是有效治疗所述疾病的量。根据本发明方法,可以使用有效治疗所述疾病或减轻所述疾病的严重性的任何量和任何施用途径来施用所述化合物和组合物。

[0254] 一个方面提供了用于抑制患者中的 ATR 的方法,该方法包括施用本文所述的化合物。另一个实施例提供了治疗癌症的方法,该方法包括给患者施用本文所述的化合物,其中变量是如本文所定义的。

[0255] 一些实施例包括给所述患者施用选自 DNA 损伤剂的另外的治疗剂;其中所述另外的治疗剂适用于所治疗的疾病;并且所述另外的治疗剂与所述化合物作为单剂量形式一起施用或者作为多剂量形式的部分与所述化合物分开施用。

[0256] 在一些实施例中,所述 DNA 损伤剂选自电离辐射、类放射性新制癌菌素(radiomimetic neocarzinostatin)、铂化剂、Topo I 抑制剂、Topo II 抑制剂、抗代谢物、烷化剂、烷基磺酸酯、抗代谢物或抗生素。在其他实施例中,所述 DNA 损伤剂选自电离辐射、铂化剂、Topo I 抑制剂、Topo II 抑制剂或抗生素。

[0257] 铂化剂的例子包括顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂、赛特铂和其他衍生物。其他铂化剂包括洛铂 (Lobaplatin) 和三铂 (Triplatin)。其他铂化剂包括四硝酸盐、皮卡铂 (Picoplatin)、赛特铂、ProLindac 和 Aroplatin。

[0258] Topo I 抑制剂的例子包括喜树碱、托泊替康、伊立替康 /SN38、鲁比替康和其他衍生物。其他 Topo I 抑制剂包括贝洛替康 (Belotecan)。

[0259] Topo II 抑制剂的例子包括依托泊苷、柔红霉素、多柔比星、阿柔比星 (Aclarubicin)、表柔比星、伊达比星、氨柔比星 (Amrubicin)、吡柔比星 (Pirarubicin)、戊柔比星、佐柔比星 (Zorubicin) 和替尼泊苷。

[0260] 抗代谢物的例子包括叶酸家族、嘌呤家族(嘌呤拮抗剂)或嘧啶家族(嘧啶拮抗剂)的成员。叶酸家族的例子包括甲氨蝶呤、培美曲塞及相关物;嘌呤家族的例子包括硫鸟嘌呤、氟达拉滨、克拉屈滨、6-巯嘌呤及相关物;嘧啶家族的例子包括阿糖胞苷、吉西他滨、5-氟尿嘧啶 (5FU) 及相关物。

[0261] 抗代谢物的一些其他具体例子包括氨蝶呤 (Aminopterin)、甲氨蝶呤、培美曲塞、雷替曲塞 (Raltitrexed)、喷司他丁、克拉屈滨、氯法拉滨、氟达拉滨、硫鸟嘌呤、巯嘌呤、氟尿嘧啶、卡培他滨、喃氟啶 (Tegafur)、卡莫氟 (Carmofur)、氟尿苷、阿糖胞苷、吉西他滨、阿扎胞苷 (Azacitidine) 和羟基脲。

[0262] 烷化剂的例子包括氮芥类、三氮烯类、烷基磺酸酯类、丙卡巴肼和氮丙啶类。氮芥类的例子包括环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥及相关物；亚硝基脲类的例子包括卡莫司汀；三氮烯类的例子包括达卡巴嗪和替莫唑胺；烷基磺酸酯类的例子包括白消安。

[0263] 烷化剂的其他具体例子包括双氯乙基甲胺、环磷酰胺、异环磷酰胺、曲洛磷胺 (Trofosfamide)、苯丁酸氮芥、美法仑、泼尼莫司汀 (Prednimustine)、苯达莫司汀 (Bendamustine)、乌拉莫司汀 (Uramustine)、雌莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀 (Semustine)、福莫司汀 (Fotemustine)、尼莫司汀 (Nimustine)、雷莫司汀 (Ranimustine)、链脲霉素、白消安、甘露舒凡 (Mannosulfan)、苏消安 (Treosulfan)、卡波醌 (Carboquone)、噻替派、三亚胺醌 (Triaziquone)、曲他胺 (Triethylenemelamine)、丙卡巴肼、达卡巴嗪、替莫唑胺、六甲蜜胺、二溴甘露醇 (Mitobronitol)、放线菌素、博来霉素、丝裂霉素和普卡霉素。

[0264] 抗生素的例子包括丝裂霉素、羟基脲；蒽环类、蒽二酮类、链霉菌家族。蒽环类的例子包括多柔比星、柔红霉素、表柔比星及其他衍生物；蒽二酮类的例子包括米托蒽醌及相关物；链霉菌家族的例子包括博来霉素、丝裂霉素 C 和放线菌素。

[0265] 在某些实施例中，所述铂化剂是顺铂或奥沙利铂；所述 Topo I 抑制剂是喜树碱；所述 Topo II 抑制剂是依托泊苷；并且所述抗生素是丝裂霉素。在其他实施例中，所述铂化剂选自顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂或赛特铂；所述 Topo I 抑制剂选自喜树碱、托泊替康、伊立替康 /SN38、鲁比替康；所述 Topo II 抑制剂选自依托泊苷；所述抗代谢物选自叶酸家族、嘌呤家族或嘧啶家族的成员；所述烷化剂选自氮芥类、亚硝基脲类、三氮烯类、烷基磺酸酯类、丙卡巴肼或氮丙啶类；并且所述抗生素选自羟基脲、蒽环类、蒽二酮类或链霉菌家族。

[0266] 在一些实施例中，另外的治疗剂是电离辐射。在其他实施例中，另外的治疗剂是顺铂或卡铂。在另外的实施例中，另外的治疗剂是依托泊苷。在另外的实施例中，另外的治疗剂是替莫唑胺。

[0267] 在某些实施例中，另外的治疗剂选自如下的一者或多者：顺铂、卡铂、吉西他滨、依托泊苷、替莫唑胺或电离辐射。

[0268] 另一个实施例提供了通过施用 ATR 抑制剂与另外的已知胰腺癌治疗的组合来治疗胰腺癌的方法。本发明的一个方面包括施用本文所述的化合物与吉西他滨的组合。在一些实施例中，胰腺癌包含如下细胞系中的一者：PSN-1、MiaPaCa-2 或 Panc-1。根据另一个方面，癌症包含如下原发性肿瘤细胞系中的一种：Panc-M 或 MRC5。

[0269] 本发明的另一个方面包括施用本文所述的化合物与放射疗法的组合。另一个方面提供了通过施用本文所述的化合物与放射治疗的组合来消除放射诱导的 G2/M 检查点的方法。

[0270] 另一个方面提供了通过给胰腺癌细胞施用本文所述的化合物与一种或多种癌症疗法的组合来治疗胰腺癌的方法。在一些实施例中，将所述化合物与化学放射疗法、化学疗法和 / 或放射疗法组合。本领域技术人员将会了解，化学放射治疗是指包括化学疗法(例如

吉西他滨）和放射疗法二者在内的治疗方案。在一些实施例中，化学疗法是吉西他滨。

[0271] 另一个方面提供了通过施用本文所述的化合物与所述癌症疗法的组合来增加胰腺癌细胞对选自吉西他滨或放射疗法的癌症疗法的敏感性的方法。

[0272] 在一些实施例中，所述癌症疗法是吉西他滨。在其他实施例中，所述癌症疗法是放射疗法。在又另一个实施例中，所述癌症疗法是化学放射疗法。

[0273] 另一个方面提供了抑制胰腺癌细胞中的 Chk1(Ser345) 磷酸化的方法，该方法包括在用吉西他滨 (100nM) 和 / 或放射 (6Gy) 治疗后给胰腺癌细胞施用本文所述的化合物。

[0274] 另一个方面提供了通过给肿瘤细胞施用本文所述的化合物与放射疗法的组合来使缺氧性 PSN-1、MiaPaCa-2 或 PancM 肿瘤细胞对放射敏感的方法。

[0275] 另一个方面提供了通过给肿瘤细胞施用本文所述的化合物与吉西他滨的组合来使缺氧性 PSN-1、MiaPaCa-2 或 PancM 肿瘤细胞敏感的方法。

[0276] 另一个方面提供了通过给肿瘤细胞施用本文所述的化合物与化学放射疗法的组合来使 PSN-1 和 MiaPaCa-2 肿瘤细胞对化学放射疗法敏感的方法。

[0277] 另一个方面提供了通过给胰腺癌细胞施用本文所述的化合物与放射疗法的组合来破坏由损伤所诱导的细胞周期检查点的方法。

[0278] 另一个方面提供了通过施用选自本文所述的化合物的 ATR 抑制剂与如下治疗中的一者或多者的组合来抑制胰腺癌细胞中通过同源重组对 DNA 损伤进行修复的方法 :化学放射疗法、化学疗法和放射疗法。

[0279] 在一些实施例中，化学疗法是吉西他滨。

[0280] 另一个方面提供了通过施用本文所述的化合物与吉西他滨和放射疗法的组合来抑制胰腺癌细胞中通过同源重组对 DNA 损伤进行修复的方法。

[0281] 在一些实施例中，所述胰腺癌细胞源自选自 PSN-1、MiaPaCa-2 或 Panc-1 的胰腺细胞系。

[0282] 在其他实施例中，所述胰腺癌细胞处于癌症患者中。

[0283] 本发明的另一个方面提供了治疗非小细胞肺癌的方法，该方法包括对患者施用本文所述的化合物与如下另外的治疗剂中的一者或多者的组合 :顺铂或卡铂、依托泊苷和电离辐射。一些实施例包括给患者施用本文所述的化合物与顺铂或卡铂、依托泊苷和电离辐射的组合。在一些实施例中，所述组合是顺铂、依托泊苷和电离辐射。在其他实施例中，所述组合是卡铂、依托泊苷和电离辐射。

[0284] 另一个实施例提供了促进癌细胞发生细胞死亡的方法，该方法包括给患者施用本文所述的化合物或包含所述化合物的组合物。

[0285] 另一个实施例提供了防止癌细胞中 DNA 损伤的细胞修复的方法，该方法包括给患者施用本文所述的化合物或包含所述化合物的组合物。另一个实施例提供了防止癌细胞中由 DNA 损伤所引起的细胞修复的方法，该方法包括给患者施用式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。

[0286] 另一个实施例提供了使细胞对 DNA 损伤剂敏感的方法，该方法包括给患者施用本文所述的化合物或包含所述化合物的组合物。

[0287] 在一些实施例中，将所述方法用于在 ATM 信号级联放大方面具有缺陷的癌细胞。在一些实施例中，所述缺陷是如下中的一者或多者的表达或活性发生改变 :ATM、p53、CHK2、

MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP 或 SMC1。在其他实施例中，所述缺陷是如下中的一者或多者的表达或活性发生改变：ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1 或 H2AX。

[0288] 根据另一个实施例，将所述方法用于表达 DNA 损伤致癌基因的癌症、癌细胞或细胞。在另一个实施例中，所述细胞是表达 DNA 损伤致癌基因的癌细胞。在一些实施例中，所述癌细胞的如下中的一者或多者的表达或活性发生改变：K-Ras、N-Ras、H-Ras、Raf、Myc、Mos、E2F、Cdc25A、CDC4、CDK2、细胞周期蛋白 E、细胞周期蛋白 A 和 Rb。

[0289] 根据另一个实施例，将所述方法用于在涉及碱基切除修复的蛋白质（“碱基切除修复蛋白”）中具有缺陷的癌症、癌细胞或细胞。存在多种本领域已知用于测定肿瘤是否在碱基切除修复方面具有缺陷的方法。例如，可以对肿瘤样品中每个碱基切除修复基因（例如 UNG、PARP1 或 LIG1）的基因组 DNA 或 mRNA 产物进行测序以确定是否存在预期会调节基因产物的功能或表达的突变（Wang 等人，Cancer Research（《癌症研究》），52:4824(1992)）。除突变失活之外，肿瘤细胞还可以通过使 DNA 修复基因的启动子区超甲基化，从而使得基因表达减少来调节 DNA 修复基因。这最常使用甲基化特异性聚合酶链反应 (PCR) 来进行评估以对所关注的碱基切除修复基因启动子的甲基化水平进行定量。对碱基切除修复基因启动子甲基化的分析可商购获得 (http://www.sabiosciences.com/dna_methylation_product/HTML/MEAH-421A.html)。

[0290] 最后，可以通过分别使用诸如定量逆转录酶偶联聚合酶链反应 (RT-PCR) 和免疫组织化学法 (IHC) 之类的标准技术对每个基因的 mRNA 和蛋白质产物的水平直接进行定量来评估碱基切除修复基因的表达水平（Shinmura 等人，Carcinogenesis（《癌发生》），25:2311(2004)；Shinmura 等人，Journal of Pathology（《病理学杂志》），225:414(2011)）。

[0291] 在一些实施例中，碱基切除修复蛋白是 UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3（DNA 糖基化酶）；APE1、APEX2（AP 核酸内切酶）；LIG1、LIG3（DNA 连接酶 I 和 III）；XRCC1（LIG3 辅助因子）；PNK、PNKP（多核苷酸激酶和磷酸酶）；PARP1、PARP2（多聚 (ADP- 核糖）聚合酶）；Pol B、Pol G（聚合酶）；FEN1（核酸内切酶）或 Aprataxin。

[0292] 在一些实施例中，碱基切除修复蛋白是 PARP1、PARP2 或 Pol B。在其他实施例中，碱基切除修复蛋白是 PARP1 或 PARP2。

[0293] 上述方法（基因序列、启动子甲基化和 mRNA 表达）还可以用于表征所关注的其他基因或蛋白质的状态（例如表达或突变），如肿瘤所表达的 DNA 损伤致癌基因或细胞 ATM 信号级联放大中的缺陷。

[0294] 另一个实施例提供了本文所述的化合物作为放射增敏剂或化学增敏剂的用途。

[0295] 另外的其他实施例提供了式 I 化合物作为用于治疗癌症的单一药剂（单一疗法）的用途。在一些实施例中，式 I 化合物用于治疗患有具有 DNA 损伤应答 (DDR) 缺陷的癌症的患者。在其他实施例中，所述缺陷是 ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1 或 H2AX 的突变或缺失。

[0296] 供使用的化合物和组合物

[0297] 一个实施例提供了如本文所述的用作放射增敏剂或化学增敏剂的化合物或组合物。另一个实施例提供了如本文所述的用作用于治疗癌症的单一药剂（单一疗法）的化合物或组合物。

[0298] 另一个实施例提供了如本文所述的用于治疗患有具有 DNA 损伤应答 (DDR) 缺陷的癌症的患者的化合物或组合物。在一些实施例中，所述缺陷是 ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1 或 H2AX 的突变或缺失。在其他实施例中，所述缺陷是 ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP 或 SMC1 的突变或缺失。

[0299] 另一个实施例提供了本文所述的用于治疗癌症的化合物或组合物。在一些实施例中，还将所述化合物或组合物与本文所述的另外的治疗剂组合。在一些实施例中，还将所述化合物或组合物与本文所述的 DNA 损伤剂组合。

[0300] 在一些实施例中，所述癌症在本文所述的途径方面具有缺陷。

[0301] 药物的制造

[0302] 一个实施例提供了本文所述的化合物或组合物用于制造用作放射增敏剂或化学增敏剂的药物的用途。另一个实施例提供了本文所述的化合物或组合物用于制造用作用于治疗癌症的单一药剂(单一疗法)的药物的用途。

[0303] 另一个实施例提供了本文所述的化合物或组合物用于制造用于治疗患有具有 DNA 损伤应答 (DDR) 缺陷的癌症的患者的药物的用途。

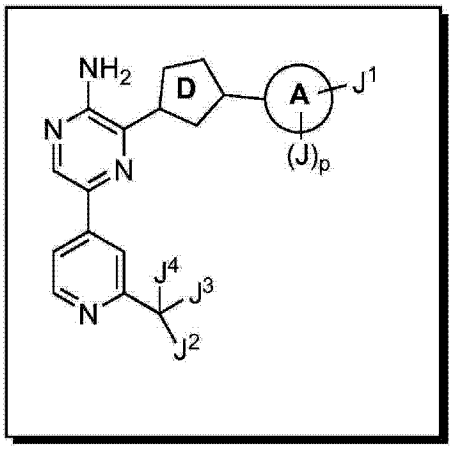
[0304] 在一些实施例中，所述缺陷是 ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1 或 H2AX 的突变或缺失。在其他实施例中，所述缺陷是 ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP 或 SMC1 的突变或缺失。

[0305] 另一个实施例提供了本文所述的化合物或组合物用于制造用于治疗癌症的药物的用途。在一些实施例中，将所述化合物或组合物与本文所述的诸如 DNA 损伤剂之类的另外的治疗剂组合。在另一个实施例中，所述癌症在本文所述的途径方面具有缺陷。

[0306] 方案和实例

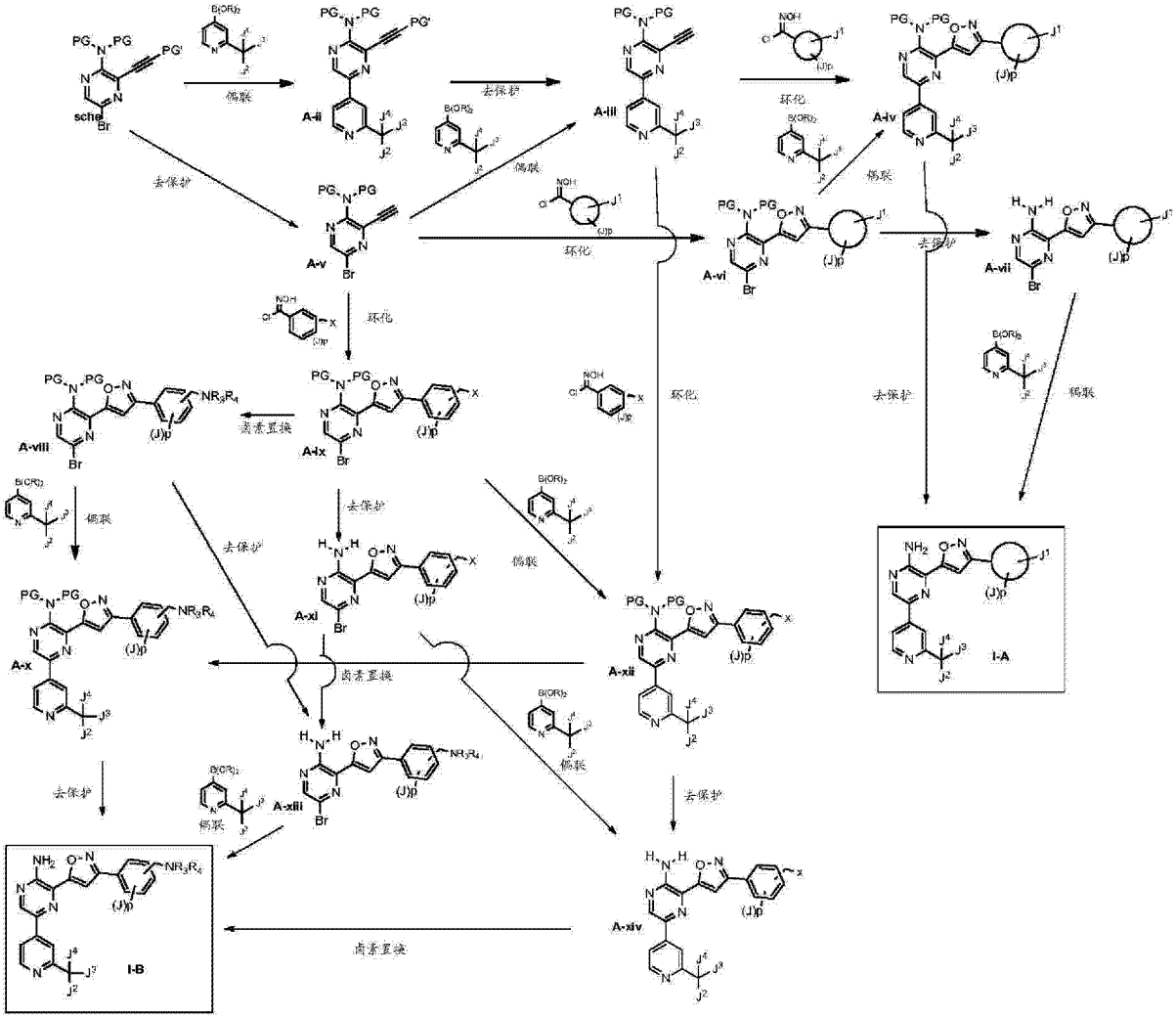
[0307] 按照本说明书使用本领域一般技术人员通常已知的步骤可以制备本公开的化合物。那些化合物可以通过已知的方法，包括但不限于 LCMS (液相色谱质谱联用法) 和 NMR (核磁共振)来分析。如下通用方案和实例示出了制备本公开化合物的方式。这些实例仅用于举例说明目的且不应该理解为以任何方式限制本发明的范围。使用 Bruker DPX400 仪在 400MHz 下记录 ^{1}H-NMR 谱。在使用电喷雾离子化的以单 MS 模式操作的 MicroMass Quattro Micro 质谱仪上分析质谱样品。

[0308]



[0309] 方案 A

[0310]



[0311] 方案 A 绘出了制备式 I-A 和 I-B 化合物的通用方法，其中环 A 为异噁唑。化合物 A-i 含有胺保护基 PG 和炔保护基 PG'。合适的胺保护基 PG 可以是但不限于 Boc(叔丁氧羰基)。合适的炔保护基 PG' 与 PG 正交，例如但不限于 TMS、TES 或 TIPS。在金属介导的偶联条件下，在氨基吡嗪核的 5 号位置处引入吡啶环系，包括但不限于使 A-i 与适当的硼酸 / 硼酸酯发生 Suzuki 偶联而提供式 A-ii 中间体。然后在本领域技术人员已知的标准条件(例如但不限于用碱如 K_2CO_3 或氟化物处理)下将式 A-ii 中间体选择性地去保护以移除炔保护基 PG'而得到式 A-iii 中间体。中间体 A-iii 的末端乙炔与适当的氯代 - 肟在碱性条件下发生 1,3- 偶极环加成可提供所需的式 A-iv3,5- 二取代异噁唑中间体。在本领域技术人员已知的标准条件(例如但不限于用 HCl 或 TFA 处理(在 Boc 保护基的情况下))下进行胺保护基 PG 从式 A-iv 化合物的移除以提供其中环 A 为异噁唑的本发明式 I-A 化合物。

[0312] 以稍微不同的顺序，还可利用上述标准条件以移除炔保护基 PG' 将式 A-i 化合物选择性去保护而得到式 A-v 中间体。利用上述金属介导的偶联条件使式 A-v 中间体与适当的偶联伴侣(如硼酸 / 硼酸酯)反应而形成式 A-iii 中间体。

[0313] 中间体 A-v 的末端乙炔与适当的氯代 - 肟在碱性条件下发生 1,3- 偶极环加成可提供所需的式 A-vi3,5- 二取代异噁唑中间体。利用上述金属介导的偶联条件使式 A-vi 中间体与适当的偶联伴侣(如硼酸 / 硼酸酯)反应而形成式 A-iv 中间体。此外，中间体 A-vi

可经历如上所述的胺保护基去保护，然后如上所述与适当的偶联伴侣（例如硼酸 / 硼酸酯）进行金属介导的偶联而形成本发明的式 I-A 化合物。中间体 A-v 的末端乙炔与适当的氯代 - 肟（其中该氯代肟构造单元官能化有适当的离去基团 (X)）在碱性条件下发生 1,3- 偶极环加成可提供所需的式 A-ix3,5- 二取代异噁唑中间体。合适的离去基团包括但不限于卤素、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。将异噁唑中间体 A-ix 通过离去基团 (X) 的亲核置换用胺 HNR_3R_4（R_3/R_4 可以是但不限于烷基、H 或 PG）官能化而形成式 A-viii 中间体。利用上述金属介导的偶联条件使式 A-viii 中间体与适当的偶联伴侣（例如硼酸 / 硼酸酯）反应而形成式 A-x 中间体。在上述标准条件下进行胺保护基 PG 从式 A-x 中间体的移除以提供其中环 A 为异噁唑的本发明式 I-B 化合物。

[0314] 可在上述标准条件下进行胺保护基 PG 从式 A-viii 和 A-ix 中间体的移除以分别提供式 A-xiii 和 A-xi 中间体。然后将异噁唑中间体 A-xi 通过离去基团 (X) 的亲核置换用胺 HNR_3R_4（R_3/R_4 可以是但不限于烷基、H 或 PG）进一步官能化而形成式 A-xiii 中间体。然后利用上述金属介导的偶联条件使式 A-xiii 中间体与适当的偶联伴侣（例如硼酸 / 硼酸酯）反应而提供其中环 A 为异噁唑的本发明式 I-B 化合物。

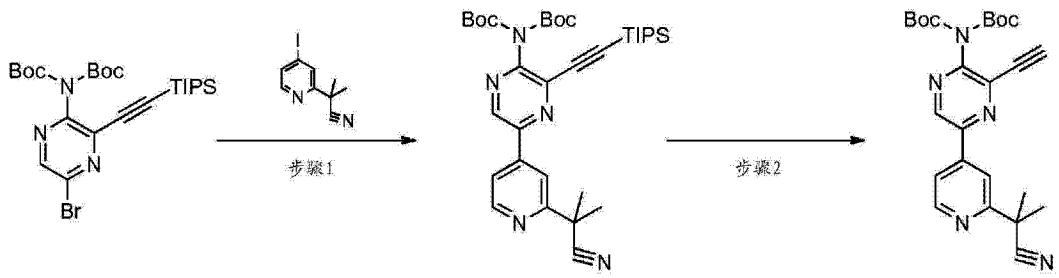
[0315] 可利用上述金属介导的偶联条件使式 A-ix 和 A-xi 中间体与适当的偶联伴侣（例如硼酸 / 硼酸酯）反应而分别提供式 A-xii 和 A-xiv 中间体。可在上述标准条件下进行胺保护基 PG 从式 A-xii 中间体的移除以提供式 A-xiv 化合物。可将异噁唑中间体 A-xiv 通过离去基团 (X) 的亲核置换用胺 HNR_3R_4（R_3/R_4 可以是但不限于烷基、H 或 PG）进一步官能化而形成其中环 A 为异噁唑的本发明式 I-B 化合物。

[0316] 中间体 A-iii 的末端乙炔与适当的氯代 - 肟（其中该氯代肟构造单元官能化有适当的离去基团 (X)）在碱性条件下发生 1,3- 偶极环加成可提供所需的式 A-xii3,5- 二取代异噁唑中间体。合适的离去基团包括但不限于卤素、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。可将异噁唑中间体 A-xii 通过离去基团 (X) 的亲核置换用胺 HNR_3R_4（R_3/R_4 可以是但不限于烷基、H 或 PG）进一步官能化而形成式 A-x 中间体。可在上述标准条件下进行胺保护基 PG 从式 A-x 中间体的移除而提供其中环 A 为异噁唑的本发明式 I-B 化合物。

[0317] 制备 1 - 8 和实例 1-6 与方案 A 相关

[0318] 制备 1.5-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基]-3- 乙炔基 - 吡嗪 -2- 基] 氨基甲酸二叔丁酯的合成

[0319]



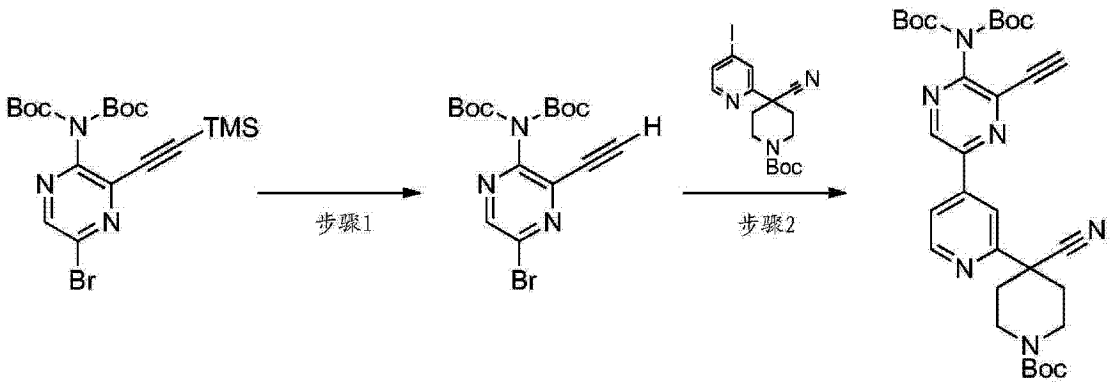
[0320] 步骤 1：将 2-(4- 碘 -2- 吡啶基)-2- 甲基 - 丙腈 (8.549g,31.42mmol)、双 (二频哪醇合) 二硼 (10.12g,39.84mmol)、乙酸钾（钾离子 (1)）(9.024g,91.95mmol) 溶解于二噁烷 (80mL) 中。以 5 个真空 / 氮气循环使反应混合物脱气，然后用 $PdCl_2(PCy_3)_2$(2.1g,2.845mmol) 处理、再次脱气并在氮气下于 100℃搅拌 17 小时。用

乙腈 (250mL)/ 水 (55mL) 将反应混合物洗涤至 N-[5- 溴 -3-(2- 三异丙基甲硅烷基乙炔基) 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 (17g,30.65mmol) 和磷酸三钾 (13.01g,61.30mmol) 的混合物上。以 5 个真空 / 氮气循环使反应混合物脱气,然后用 $Pd[P(tBu)_3]_2$(1g,1.957mmol) 处理,以 5 个真空 / 氮气循环进一步脱气并在氮气下于 60℃ 搅拌 4.5 小时。将反应混合物冷却至环境温度,然后用乙酸乙酯稀释,用含水碳酸氢钠 / 氯化钠洗涤。将有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩至暗色油。通过以 10 至 30% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的硅胶柱色谱 (600ml) 纯化。合并产物级分并真空浓缩以得到琥珀色油 (16g)。将其重新溶解于热乙酸乙酯 (10ml) 中,用石油醚 (50ml) 稀释并让其结晶,从而得到无色粉末 (7.2g,37.9%)。将母液预先吸收于硅胶上并通过以 20 至 40% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的硅胶柱色谱 (600ml) 纯化。合并产物级分并真空浓缩以得到 [5-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基]-3-(2- 三异丙基甲硅烷基乙炔基) 吡嗪 -2- 基] 氨基甲酸二叔丁酯的无色固体 (5.34g,28.1%)。总收率为 (12.54g,66%)。^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.09-1.15(m,21H),1.35(s,18H),1.80(s,6H),8.15(d,1H),8.29(s,1H),8.85(d,1H) 和 9.42(s,1H) ppm ;LC/MS m/z620.3$[M+H]^+$。

[0321] 步骤 2:将四氢呋喃 (241.9mL) 中的 [5-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基]-3-(2- 三异丙基甲硅烷基乙炔基) 吡嗪 -2- 基] 氨基甲酸二叔丁酯 (11.85g,19.12mmol) 在冰浴中搅拌并用四氢呋喃中的四丁基氟化铵 (19.12mL,1M,19.12mmol) 处理。在 0℃下搅拌 5 分钟,然后添加冰 / 乙酸乙酯。分离并用盐水 (x2) 洗涤,随后用含水焦亚硫酸钠(以使从 Suzuki 转入的任何 Pd 物质失活)(x1)、然后用含水碳酸氢钠 (x1) 并接着用盐水 (x1) 洗涤。将有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩以得到棕色胶。通过以 25 至 35% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的硅胶柱色谱纯化该胶。合并产物级分并真空浓缩以得到 5-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基]-3- 乙炔基 - 吡嗪 -2- 基] 氨基甲酸二叔丁酯的淡白色胶,其在静置时固化 (7.70g,86.9%)。^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.39(s,18H),1.80(s,6H),5.04(s,1H)8.15(d,1H),8.27(s,1H),8.85(d,1H) 和 9.44(s,1H) ppm ;LC/MS m/z464.1$[M+H]^+$。

[0322] 制备 2.4-[4-[5-[双 (叔丁氧羰基) 氨基]-6- 乙炔基 - 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-4- 氰基 - 哌啶 -1- 甲酸叔丁酯的合成

[0323]



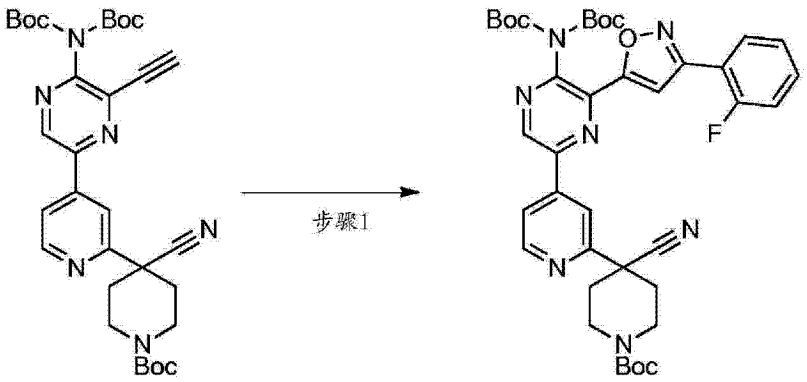
[0324] 步骤 1 :将碳酸钠 (77.30mL,2M,154.6mmol) 添加至 N-[5- 溴 -3-(2- 三甲基甲硅烷基乙炔基) 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 (60.6g,128.8mmol) 在 N,N- 二甲基甲酰胺 (303.0mL) 中的悬浮液并在 75℃下加热 45 分钟。让反应混合物冷却,然后用水 (3

体积，900mL）稀释。让沉淀物静置30分钟并通过过滤分离，将沉淀物用水（300mL）洗涤并真空干燥。将黄色粉末转移至烧瓶并用乙酸乙酯（300mL）研磨以得到4-氰基-4-(4-碘-2-吡啶基）哌啶-1-甲酸叔丁酯的白色粉末（48.39g，94%收率）。^{1}H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.43(s,18H),3.53(s,1H),8.55(s,1H)ppm；LC/MS m/z243.9[M+H]$^+$。

[0325] 步骤2：将4-氰基-4-(4-碘-2-吡啶基）哌啶-1-甲酸叔丁酯（1.01g,2.444mmol）溶解于二噁烷（15mL）中并添加双（频哪醇合）二硼（934.0mg,3.678mmol）然后添加乙酸钾（721.9mg,7.356mmol）。以5个真空/氮气循环使反应混合物脱气。然后添加[$PdCl_2$(dppf)]．二氯甲烷（199.6mg,0.2444mmol）并将该反应物加热至90℃ 15小时。将反应混合物冷却至环境温度并添加N-[5-溴-3-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基）吡嗪-2-基]-N-叔丁氧羰基-氨基甲酸叔丁酯（1.150g,2.444mmol）和2M碳酸钠水溶液（3.666mL,2M,7.332mmol）。以3个真空/氮气循环使反应混合物脱气，然后添加$Pd(PPh_3)_4$(283.2mg,0.2451mmol)。以5个真空/氮气循环使反应混合物脱气并然后加热至90℃ 2小时。将反应混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯/水稀释。用乙酸乙酯（x1）萃取水层并将合并的有机萃取物用盐水（x2）洗涤、用$MgSO_4$干燥、过滤并真空浓缩。通过以二氯甲烷上样、用0至50%乙酸乙酯/石油醚洗脱的柱色谱（ISCO Companion,120g柱）纯化残余物。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物的米黄色固体（749mg,51%收率）。^{1}H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.33(s,18H),1.38(s,9H),2.07(dt,2H),2.21(d,2H),3.01(br s,2H),4.10(br d,2H),4.99(s,1H),8.11(dd,1H),8.25(s,1H),8.78(d,1H) 和 9.40(s,1H) ppm；LC/MS m/z605.3[M+H]$^+$。

[0326] 制备3.(4-[4-[5-氨基-6-[3-(2-氟苯基）异噁唑-5-基]吡嗪-2-基]-2-吡啶基]哌啶-4-甲腈）氨基甲酸二叔丁酯的合成

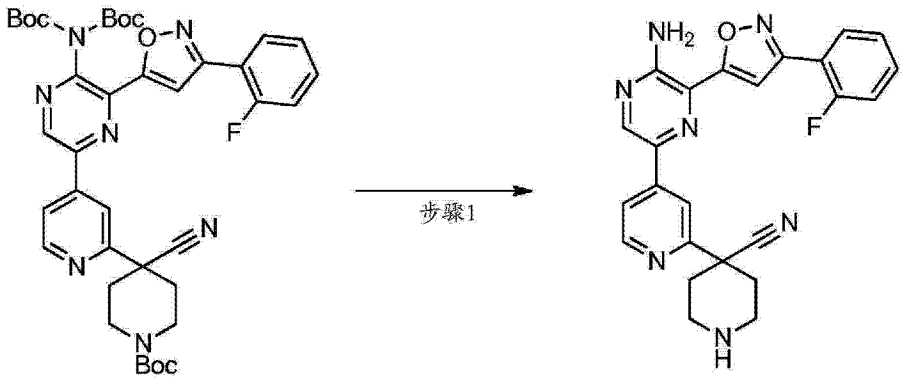
[0327]



[0328] 步骤1。将二乙基胺（16.56mg,22.81μL,0.1637mmol）滴加至4-[4-[5-[双（叔丁氧羰基）氨基]-6-乙炔基-吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-4-氰基-哌啶-1-甲酸叔丁酯（75mg,0.1240mmol）和((Z)-2-氟-N-羟基亚胺苄基氯（24.38mg,0.1567mmol）在二氯甲烷（26.24mL）中的溶液。在环境温度搅拌该混合物45分钟，然后加热至65℃ 1小时。将反应混合物冷却至环境温度并用二氯甲烷和水稀释。使用相分离柱分离有机层。用二氯甲烷萃取水层，合并有机层并用$MgSO_4$干燥、过滤并真空浓缩以得到粗产物的油。原样用于下一步（91.98mg，假定100%收率）。LC/MS m/z410.9[M+H]$^+$。

[0329] 实例1：4-(4-(5-氨基-6-(3-(2-氟苯基）异噁唑-5-基）吡嗪-2-基）吡啶-2-基）哌啶-4-甲腈化合物I-28的合成

[0330]



[0331] 步骤 1 :将 (4-[4-[5- 氨基 -6-[3-(2- 氟苯基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -4- 甲腈) 氨基甲酸二叔丁酯 (91.98mg,0.1240mmol) 溶解于二氯甲烷 (2mL) 中,然后添加三氟乙酸(500μL,过量)。将该混合物在环境温度下搅拌 5 小时,然后在氮气流下浓缩。通过反相制备型 HPLC[Waters Sunfire C18,10mM, **100Å** 柱,梯度 10%-95%B (溶剂 A :水中的 0.05% 三氟乙酸 ;溶剂 B :乙腈),25mL/ 分钟,历时 16 分钟] 纯化化合物,将合并的级分冷冻干燥以得到 4-(4-(5- 氨基 -6-(3-(2- 氟苯基) 异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基) 吡啶 -2- 基) 哌啶 -4- 甲腈化合物 I-28 的黄色固体(23.3mg,33.83% 收率)。^{1}H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 2.55-2.40(m,4H),3.23-3.15(m,2H),3.55(br d,2H),7.37(s,2H),7.50-7.41(m,2H),7.58(d,1H),7.67-7.64(m,1H),8.03(td,1H),8.14(dd,1H),8.27(s,1H),8.57(br s,1H),8.74(d,1H),8.77(br s,1H) 和 9.04(s,1H)ppm ;F NMR(376.0MHz,DMSO) δ -113.10ppm ;LC/MS m/z442.2[M+H]$^+$

[0332] 使用与上文在制备 2-3 和实例 1 中所述的程序类似的程序制备如下化合物 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-(3- 甲基 -2- 噻吩基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -4- 甲腈化合物 I-24

[0333] 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-(邻甲苯基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -4- 甲腈化合物 I-25

[0334] 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-(2- 羟基苯基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -4- 甲腈化合物 I-26

[0335] 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-(2- 甲氧基苯基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -4- 甲腈化合物 I-27

[0336] 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-(2- 甲氧基 -6- 甲基 - 苯基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -4- 甲腈化合物 I-29

[0337] 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-(2- 噻吩基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -4- 甲腈化合物 I-30

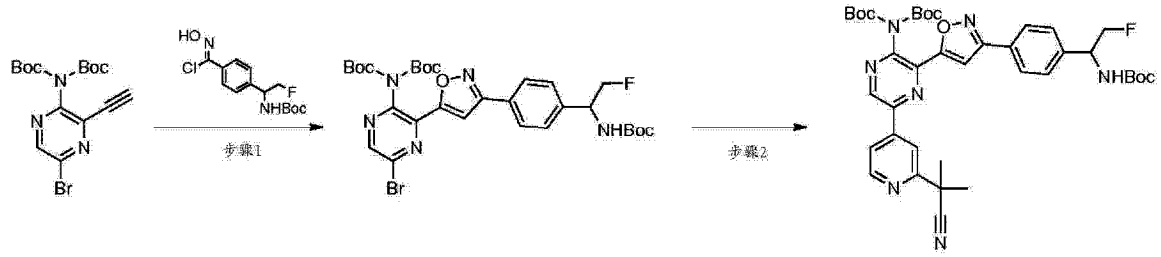
[0338] 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(羟甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -4- 甲腈化合物 I-31

[0339] 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-(4- 羟基苯基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -4- 甲腈化合物 I-32

[0340] 制备 4. N- 叔丁氧羰基 -N-[3-[3-[4-[1-(叔丁氧羰基氨基)-2- 氟 - 乙基] 苯基] 异噁唑 -5- 基]-5-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基] 吡嗪 -2- 基] 氨基甲酸叔丁

酯的合成

[0341]



[0342] 步骤 1：将三乙胺 (252.5mg, 347.8μL, 2.495mmol) 滴加至 N-(5- 溴 -3- 乙炔基 - 吡嗪 -2- 基)-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 (828mg, 2.079mmol) 和 (1-(4-(氯 (羟基亚氨基) 甲基) 苯基)-2- 氟乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (658.5mg, 2.079mmol) 在无水四氢呋喃 (10mL) 中的溶液并将该反应混合物在 65℃ (外部温度) 下加热 2.5 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水 (x1) 和盐水 (x2) 洗涤有机层。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩。通过干燥上样且用 0 至 30% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的柱色谱 (ISCO Companion, 120g 柱) 纯化。合并产物级分并真空浓缩以得到 N-[5- 溴 -3-[3-[4-[1-(叔丁氧羰基氨基)-2- 氟 - 乙基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯的奶油色固体 (809mg, 57% 收率)。^{1}H NMR (400.0MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (s, 18H), 1.31 (d, J=7.0Hz, 9H), 4.29-4.41 (m, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.83-4.90 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.92 (d, 2H) 和 8.96 (s, 1H) ppm ; LC/MS m/z679.11 $[M+H]^+$。

[0343] 使用与上述程序类似的程序制备如下中间体：

[0344] N-[[4-[5-[3-[双 (叔丁氧羰基) 氨基]-6- 溴 - 吡嗪 -2- 基] 异噁唑 -3 基] 苯基] 甲基]-N- 甲基 - 氨基甲酸叔丁酯 ^{1}H NMR (400.0MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (s, 18H), 1.51 (d, 9H), 2.84-2.91 (m, 3H), 4.94 (br s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 7.85 (d, 2H) 和 8.66 (s, 1H) ppm

[0345] N-[5- 溴 -3-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 ^{1}HNMR (400.0MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (s, 18H), 7.55-7.57 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 8.01-8.04 (m, 2H) 和 9.04 (s, 1H) ppm ; LC/MS m/z417.0 $[M+H]^+$。

[0346] N-[5- 溴 -3-[3-(3- 甲基 -2- 噻吩基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 ^{1}H NMR (400.0MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (s, 18H), 2.47 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.72 (d, 1H) 和 9.05 (s, 1H) ppm ; LC/MS m/z539.1 $[M+H]^+$。

[0347] 2-[4-[5-[3-[双 (叔丁氧羰基) 氨基]-6- 溴 - 吡嗪 -2- 基] 异噁唑 -3 基] 苯基] 哌嗪 -1, 4- 二羧酸二叔丁酯 ^{1}H NMR (400.0MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (d, J=4.1Hz, 18H), 1.50 (s, 18H), 3.03 (br s, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 4.49 (brs, 1H), 5.33-5.32 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, 2H), 7.87-7.85 (d, 2H) 和 8.65 (s, 1H) ppm

[0348] 步骤 2：向 2- 甲基 -2-[4-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -1, 3, 2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)-2- 吡啶基] 丙腈 (99.04mg, 0.3639mmol) 在二噁烷 (1.089mL) 中的溶液添加 N-[5- 溴 -3-[3-[4-[1-(叔丁氧羰基氨基)-2- 氟 - 乙基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 (152mg, 0.2240mmol) 并用 2M 碳酸钠水溶液 (546.0μL, 2M, 1.092mmol) 处理反应物。以 5 个真空 / 氮气循环使反应混合物脱气。然后

将 $Pd(PPh_3)_4$(42.05mg,0.03639mmol)添加至该反应混合物。以 5 个真空 / 氮气循环使反应混合物进一步脱气并将该反应混合物在氮气下于 90℃搅拌 3 小时。将反应物冷却至环境温度并用乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液稀释。分离有机萃取物并用盐水 (x1) 洗涤。将有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩而得到小标题化合物的黑色油。用于下一步而无需进一步纯化(166.6mg,假定 100% 收率)。LC/MS m/z744.48,688.40,588.32$[M+H]^+$。

[0349] 使用与上文在制备 4 和实例 1 中所述的程序类似的程序制备如下化合物

[0350] 2-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-5

[0351] 4-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -4- 甲腈化合物 I_6

[0352] 4-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 四氢吡喃 -4- 甲腈化合物 I-7

[0353] 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-(3- 甲基 -2- 噻吩基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-8

[0354] 3-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -3- 甲腈化合物 I_12

[0355] 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(1- 氨基 -2- 氟 - 乙基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-16

[0356] 2-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 -1- 哌嗪 -1- 基 - 丙烷 -1- 酮化合物 I-20

[0357] 2-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 -N-(2- 吗啉基乙基) 丙酰胺化合物 I-21

[0358] 5-[2-(1- 甲基 -1- 甲磺酰基 - 乙基)-4- 吡啶基]-3-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 胺化合物 I-22

[0359] 5-[2-[1- 甲基 -1-(4- 哌啶基磺酰基) 乙基]-4- 吡啶基]-3-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 胺化合物 I-23

[0360] 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-(1H- 吲哚 -5- 基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 哌啶 -4- 甲腈化合物 I-33

[0361] 2-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-N-(2- 甲氧基乙基)-2- 甲基 - 丙酰胺化合物 I-38

[0362] 2-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-N,N,2- 三甲基 - 丙酰胺化合物 I-39

[0363] 2-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-N-(3- 氨基丙基)-2- 甲基 - 丙酰胺化合物 I-40

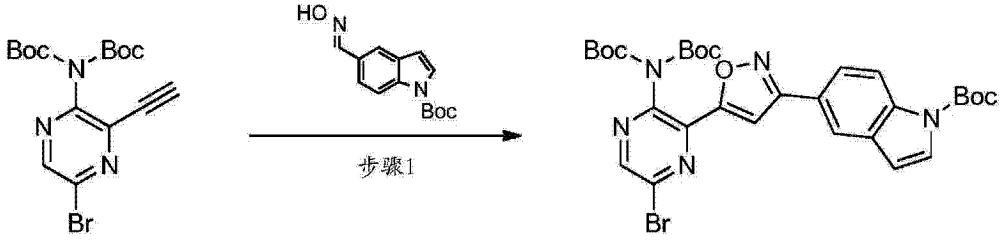
[0364] 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-(4- 哌嗪 -2- 基苯基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-41

[0365] 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-(4- 羟基苯基) 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-51

[0366] 制备 5.5-[5-[3-[双 (叔丁氧羰基) 氨基]-6- 溴 - 吡嗪 -2- 基] 异噁唑 -3- 基]

吲哚 -1- 甲酸叔丁酯的合成

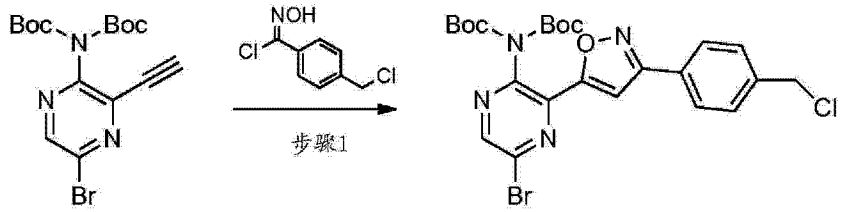
[0367]



[0368] 步骤 1 :在环境温度下将 5-((羟基亚氨基)甲基)-1H- 吲哚 -1- 甲酸叔丁酯 (260.3mg,1mmol) 在甲醇 (1mL) 中的溶液缓慢添加至 N-(5- 溴 -3- 乙炔基 - 吡嗪 -2- 基)-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 (438.1mg,1.100mmol) 和 (二乙酰氧基碘) 苯 (354.3mg,1.100mmol) 在含有三氟乙酸 (15μL,0.1947mmol) 的甲醇 (2mL) 中的搅拌溶液。将反应物在该温度下搅拌 17 小时,然后真空浓缩。通过以二氯甲烷上样并用 0 至 50% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的柱色谱(ISCOCompanion,40g 柱)纯化残余物。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物的白色固体(108mg,16% 收率)。^{1}H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.22(s,18H),1.57(s,9H),6.73(d,1H),7.69(d,1H),7.80(s,1H),7.89(dd,1H),8.11(d,1H),8.23(d,1H) 和 8.94(s,1H)ppm.

[0369] 制备 6.(5- 溴 -3-(3-[4-(氯甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基) 氨基甲酸二叔丁酯的合成

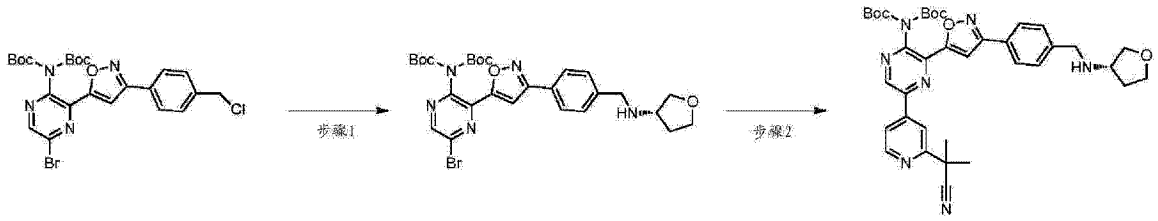
[0370]



[0371] 步骤 1 :将三乙胺 (1.128g,1.554mL,11.15mmol) 添加至 N-(5- 溴 -3- 乙炔基 - 吡嗪 -2- 基)-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 (3.7g,9.291mmol) 和 (1Z)-4-(氯甲基)-N- 羟基 - 亚胺苄基氯 (1.994g,9.774mmol) 在二氯甲烷 (26.24mL) 中的溶液。将该混合物在环境温度下搅拌 18 小时。使反应混合物在二氯甲烷与水之间分配。分离有机层,用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩以得到粗产物的油。通过以二氯甲烷上样并用 10 至 40% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的硅胶色谱纯化。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物的淡黄色固体(3.19g,66% 收率)。^{1}H NMR(400.0MHz,$CDCl_3$) δ 1.41(s,18H),4.66(s,2H),7.37(s,1H),7.54(d,J=8.2Hz,2H),7.90(d,J=8.2Hz,2H) 和 8.66(s,1H)ppm ;LC/MS m/z410.9$[M+H]^+$。

[0372] 制备 7.(5-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基]-3-[3-4-[[[(3S)- 四氢呋喃 -3- 基] 氨基] 甲基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基) 氨基甲酸二叔丁酯的合成

[0373]



[0374] 步骤 1 :将 N,N- 二甲基甲酰胺 (13.33mL) 中的 N-[5- 溴 -3-[3-[4-(氯甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 (1g,1.767mmol)、(3S)- 四氢呋喃 -3- 胺 (盐酸 (1))(873.5mg,7.068mmol) 和碘化钾 (293.3mg,93.71μL,1.767mmol) 用二异丙基乙胺 (913.5mg,1.231mL,7.068mmol) 处理。将该混合物在 40℃下搅拌 3 小时至完成。该时间后将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。分离有机层,用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩以得到粗产物的淡黄色油。通过用 2-5% 甲醇 / 乙酸乙酯 /0.2-0.5% 氢氧化铵洗脱的硅胶色谱纯化。合并产物级分并真空浓缩以得到 (5- 溴 -3-(3-(4-[[[(3S)- 四氢呋喃 -3- 基] 氨基] 甲基] 苯基) 异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基) 氨基甲酸二叔丁酯的固体。该物质不完全干净并将其就这样用于下一步 (0.84g,77% 收率)。LC/MS m/z618.1$[M+H]^+$。

[0375] 使用与上述程序类似的程序制备如下中间体 :

[0376] N-[5- 溴 -3-[3-[4-[(环丙基氨基) 甲基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 LC/MS m/z587.99$[M+H]^+$。

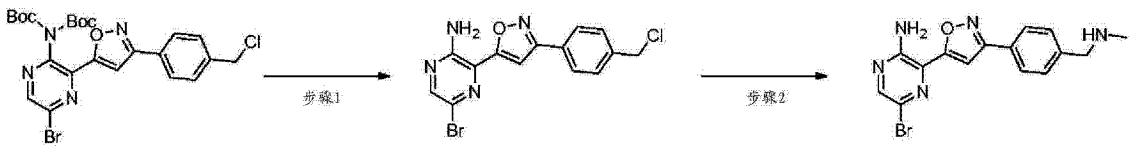
[0377] N-[5- 溴 -3-[3-[4-[(氧杂环丁 -3- 基氨基) 甲基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 LC/MS m/z604.1$[M+H]^+$。

[0378] N-[5- 溴 -3-[3-[4-[[(3R)- 四氢呋喃 -3- 基] 氨基] 甲基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 LC/MS m/z618.04$[M+H]^+$。

[0379] 步骤 2 :用 2M 碳酸钠水溶液 (140.3μL,2M,0.2806mmol) 处理乙腈 (1.730mL)、水 (1.730mL) 中的 2- 甲基 -2-[4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)-2- 吡啶基] 丙腈 (286.4mg,0.4209mmol) 和 (5- 溴 -3-(3-(4-[[[(3S)- 四氢呋喃 -3- 基] 氨基] 甲基] 苯基) 异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基) 氨基甲酸二叔丁酯 (173mg,0.2806mmol)。以 5 个真空 / 氮气循环使反应混合物脱气。然后将 $Pd[P(tBu)_3]_2$(14.40mg,0.02806mmol) 添加至该反应混合物。以 5 个真空 / 氮气循环使反应混合物进一步脱气并将反应混合物在氮气下于 60℃搅拌 80 分钟。将反应物冷却至环境温度并用乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液稀释。分离有机萃取物并用盐水 (x1) 洗涤、用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩以得到棕色胶。通过用 5% 甲醇 / 二氯甲烷 /0.5% 氢氧化铵洗脱的硅胶色谱纯化。合并产物级分并真空浓缩以得到部分纯的小标题产物的棕色油 (72mg,56% 收率)。LC/MS m/z482.2,582.2,682.4$[M+H]^+$。

[0380] 制备 8.5- 溴 -3-(3-(4-((甲基氨基) 甲基) 苯基) 异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 胺的合成

[0381]



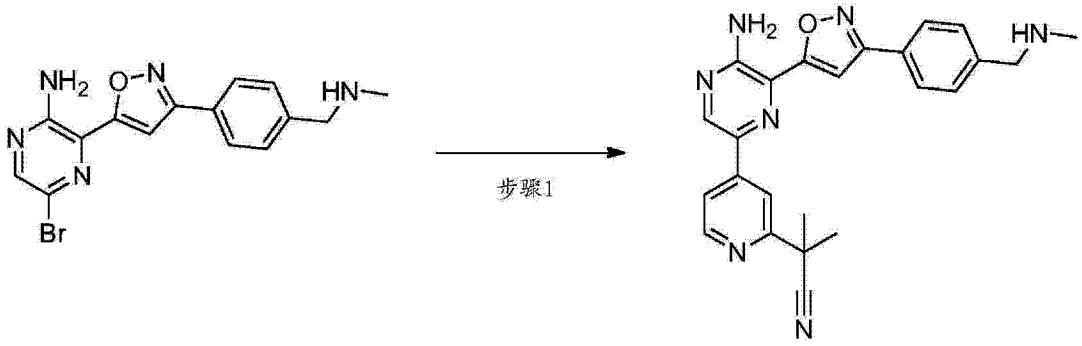
[0382] 步骤 1 :将三氟乙酸 (2.500mL) 添加至 N-[5- 溴 -3-[3-[4-(氯甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 (500mg,0.8836mmol) 在二氯甲

烷 (20.00mL) 中的溶液并将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟。将反应混合物真空浓缩以得到 5- 溴 -3-[3-[4-(氯甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 胺 (323.1mg, 假定 100% 收率), 将其就这样用于下一步。LC/MS m/z365.4[M-H]$^-$

[0383] 步骤 2 :5- 溴 -3-[3-[4-(氯甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 胺溶解于乙醇中, 添加乙醇 (2.495g, 3.300mL, 26.51mmol) 中的甲胺并将该混合物在微波中于 70℃下搅拌。真空浓缩反应混合物。使残余物在二氯甲烷与碳酸氢钠饱和水溶液之间分配。将合并的有机萃取物干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩, 从而得到 5- 溴 -3-(3-(4-((甲基氨基) 甲基) 苯基) 异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 胺的油, 将其无需进一步纯化而使用。

[0384] 实例 2 :2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-1 的合成

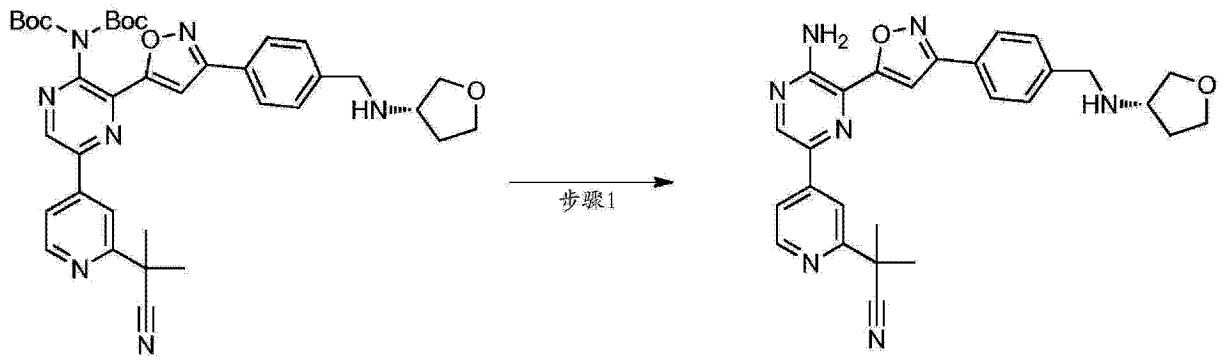
[0385]



[0386] 步骤 1 :冷却反应混合物并用 N_2 鼓泡 10 分钟。然后添加 5- 溴 -3-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 胺 (28.83mg, 0.08005mmol) 和碳酸钠水溶液 (120.0μL, 2M, 0.2401mmol)。用 N_2 另外鼓泡 10 分钟, 然后添加 $Pd(PPh_3)_4$ (9.278mg, 0.008029mmol) 并将该反应物在微波反应器中加热至 150℃ 30 分钟。通过反相制备型 HPLC[Waters Sunfire C18, 10mM, 100Å 柱, 梯度 10%-95%B (溶剂 A :水中的 0.05% 三氟乙酸 ; 溶剂 B :乙腈), 以 25mL/ 分钟历时 16 分钟] 纯化化合物, 将合并的级分冷冻干燥而得到 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈 (三氟乙酸 (1)) 化合物 I-1 的黄色固体。^1H NMR(400.0MHz, DMSO-d_6) δ 1.80(s, 6H), 2.63(t, J=5.3Hz, 3H), 4.24(t, J=5.8Hz, 2H), 7.34(s, 1H), 7.68(d, J=8.2Hz, 2H), 7.82(s, 1H), 8.12-8.08(m, 3H), 8.20(s, 1H), 8.70(d, J=5.2Hz, 1H), 8.85(s, 1H) 和 9.05(s, 1H)ppm ; LC/MS m/z425.2$[M+H]^+$。

[0387] 实例 3 :2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-[[[(3S)- 四氢呋喃 -3- 基] 氨基] 甲基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-19 的合成

[0388]



[0389] 步骤 1：将 (5-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基]-3-[3-4-[[[(3S)- 四氢呋喃 -3- 基] 氨基] 甲基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基) 氨基甲酸二叔丁酯 (72mg,0.1056mmol) 溶解于二氯甲烷 (5mL) 中，然后添加三氟乙酸 (500μL，过量)。将该混合物在环境温度搅拌 2 小时，然后真空浓缩至油。用二氯甲烷 / 甲醇共沸。通过反相制备型 HPLC[Waters Sunfire C18,10mM, 100Å 柱，梯度 10%-95%B (溶剂 A：水中的 0.05% 三氟乙酸；溶剂 B：乙腈)，以 25mL/ 分钟历时 16 分钟] 纯化化合物，然后将合并的级分通过碳酸氢钠料筒并冷冻干燥以得到 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-[[[(3S)- 四氢呋喃 -3- 基] 氨基] 甲基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基丙腈化合物 I-19 的浅黄色粉末 (33mg,36% 收率)。^{1}H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.65-1.75(m,1H),1.80(s,6H),1.90-2.00(m,1H),3.24-3.32(m,1H),3.41-3.50(m,1H),3.61-3.82(m,5H),7.32(br s,2H),7.53(d,2H),7.77(s,1H),7.96(d,2H),8.09(d,1H),8.19(s,1H),8.68(d,1H),9.03(s,1H)ppm；LC/MS m/z482.2$[M+H]^+$。

[0390] 使用与上文在制备 7 和实例 2 中所述的程序类似的程序制备如下化合物。

[0391] 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 乙基 - 丁腈化合物 I-2

[0392] 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 丁腈化合物 I-3

[0393] 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 四氢吡喃 -4- 甲腈化合物 I-9

[0394] 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙酰胺化合物 I-10

[0395] 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-N,N,2- 三甲基 - 丙酰胺化合物 I-11

[0396] 3-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基]-5-[2-(1- 甲基 -1- 甲磺酰基 - 乙基)-4- 吡啶基] 吡嗪 -2- 胺化合物 I-14

[0397] 3-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基]-5-[2-(1- 甲磺酰基乙基)-4- 吡啶基] 吡嗪 -2- 胺化合物 I-15

[0398] 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-[[[(3R)- 四氢呋喃 -3- 基] 氨基] 甲基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-17

[0399] 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-[(氧杂环丁 -3- 基氨基) 甲基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-18

[0400] 1-[4-[5-氨基-6-[3-[4-[[[(3S)-四氢呋喃-3-基]氨基]甲基]苯基]异噁唑-5-基]吡嗪-2-基]-2-吡啶基]环丙腈化合物 I-34

[0401] 1-[4-[5-氨基-6-[3-[4-[[[(3S)-四氢呋喃-3-基]氨基]甲基]苯基]异噁唑-5-基]吡嗪-2-基]-2-吡啶基]环丁腈化合物 I-35

[0402] 1-[4-[5-氨基-6-[3-[4-[[[(3S)-四氢呋喃-3-基]氨基]甲基]苯基]异噁唑-5-基]吡嗪-2-基]-2-吡啶基]环戊腈化合物 I-36

[0403] 4-[4-[5-氨基-6-[3-[4-[[[(3S)-四氢呋喃-3-基]氨基]甲基]苯基]异噁唑-5-基]吡嗪-2-基]-2-吡啶基]四氢吡喃-4-甲腈化合物 I-42

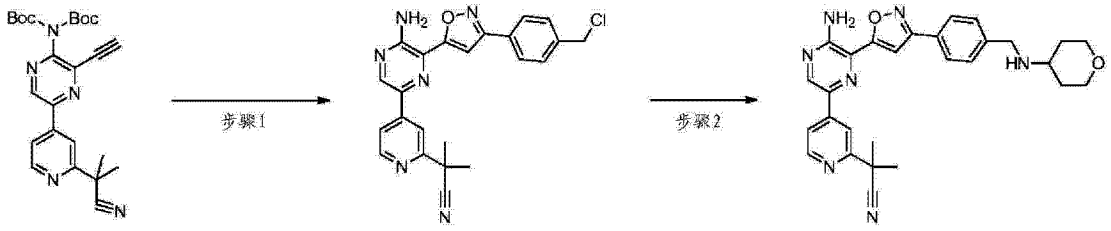
[0404] 2-[4-[5-氨基-6-[3-[4-[(环丙基氨基)甲基]苯基]异噁唑-5-基]吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙腈化合物 I-48

[0405] 2-[4-[5-氨基-6-[3-[4-(甲基氨基甲基)苯基]异噁唑-5-基]吡嗪-2-基]-2-吡啶基]丙腈化合物 I-49

[0406] 2-[4-[5-氨基-6-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基]-2-吡啶基]丙腈化合物 I-50

[0407] 实例 3a :2-(4-(5-氨基-6-(3-(4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈化合物 I-53 的合成

[0408]



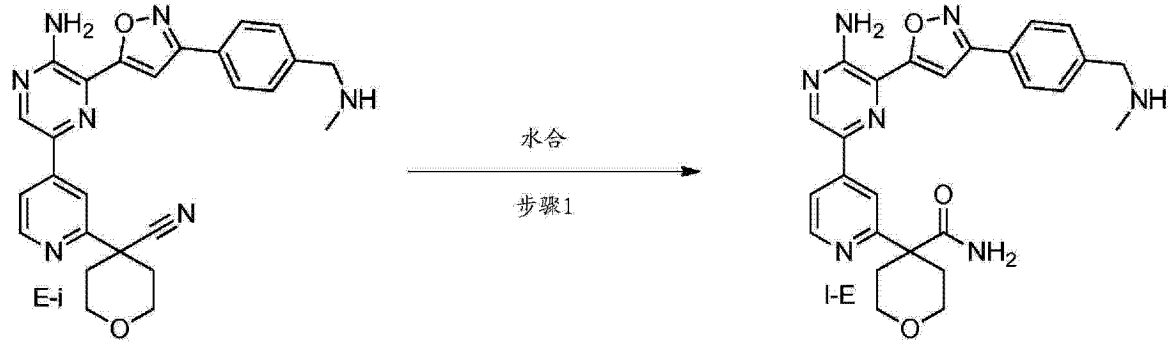
[0409] 步骤 1 :将 N-叔丁氧羰基-N-[5-[2-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]-3-乙炔基-吡嗪-2-基]氨基甲酸叔丁酯 (300mg, 0.6472mmol)、4-(氯甲基)-N-羟基亚胺苄基氯 (158.5mg, 0.7766mmol) 和 Et_3N(98.24mg, 135.3μL, 0.9708mmol) 的混合物在环境温度下搅拌 60 小时。添加 4-(氯甲基)-N-羟基亚胺苄基氯 (50.0mg, 0.2450mmol) 和 Et_3N(36.30mg, 50.0μL, 0.3587mmol) 的另一等分试样并将该反应混合物在环境温度下另外搅拌 24 小时。使反应混合物在 DCM 与 $NaHCO_3$ 饱和水溶液之间分配并分离层。用 DCM(x3) 萃取水层并将合并的有机萃取物干燥 ($MgSO_4$)、过滤并真空浓缩。将残余物溶解于 DCM(10mL) 中并添加 TFA(2mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时,然后真空浓缩。使残余物在 DCM 与 $NaHCO_3$ 饱和水溶液之间分配并分离层。将水层用 DCM(x3) 萃取并将合并的有机萃取物干燥 ($MgSO_4$)、过滤并真空浓缩,从而得到 2-(4-(5-氨基-6-(3-(4-(氯甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈的黄色固体,将其无需进一步纯化而使用

[0410] 步骤 2 :将 2-(4-(5-氨基-6-(3-(4-(氯甲基)苯基)异噁唑-5-基)吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈 (280mg, 0.6498mmol)、四氢吡喃-4-胺 (525.8mg, 5.198mmol) 和 DIPEA(251.9mg, 339.5μL, 1.949mmol) 在乙醇 (4mL) 中的混合物在微波中于 120℃下搅拌 30 分钟。将反应混合物真空浓缩并使残余物在 DCM 与 $NaHCO_3$ 饱和水溶液之间分配。分离层并用 DCM(x3) 萃取水层。将合并的有机提取物干燥 ($MgSO_4$)、过滤并真空浓缩。通过反相

制备型 HPLC[Waters Sunfire C18,10mM, 100Å柱,梯度 10%-95%B (溶剂 A :水中的 0.05% 三氟乙酸 ;溶剂 B :乙腈),以 25mL/ 分钟历时 16 分钟] 纯化残余物,并将合并的级分冷冻干燥以得到 2-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-[(四氢吡喃 -4- 基氨基) 甲基] 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-53 的二 TFA 盐的淡黄色粉末(175mg, 37% 收率)。^{1}H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 9.06(bs,2H),9.05(s,1H),8.69(d,J=5.0Hz,1H), 8.20(s,1H),8.11(d,J=8.3Hz,2H),8.09(dd,J=4.8,3.2Hz,1H),7.83(s,1H),7.72(d,J=8.3Hz,2H),4.30(t,J=5.9Hz,2H),3.96(dd,J=4.0,11.1Hz,2H),3.37-3.31(m,3H),2.05(dd,J=2.3,12.3Hz,2H),1.80(s,6H) 和 1.64(m,2H)ppm ;LC/MS m/z496.0$[M+H]^+$。

[0411] 实例 4 :4-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 四氢吡喃 -4- 甲酰胺化合物 I-13 的合成

[0412]



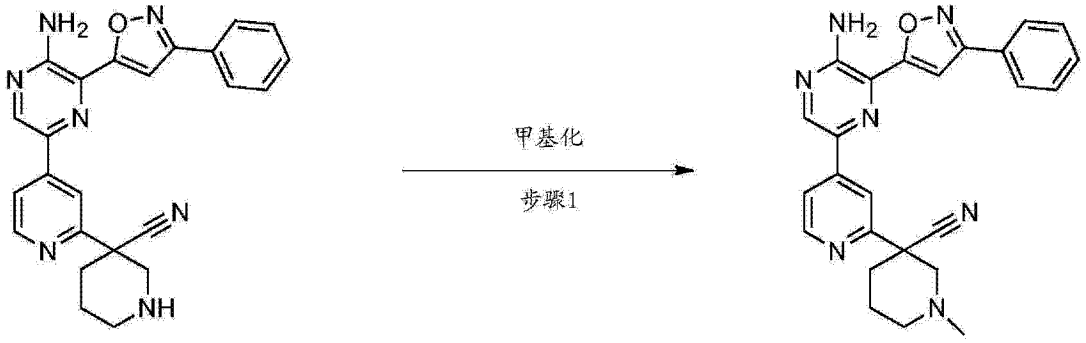
[0413] 步骤 1 :将 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 四氢吡喃 -4- 甲腈 (三氟乙酸 (1))(18mg,0.03002mmol) 溶解于甲醇 (1mL) 中,然后添加 1M 氢氧化钠溶液(300.2μL,1M,0.3002mmol)。将该反应混合物在微波中加热至 100℃ 45 分钟。用水稀释该反应混合物并用乙酸乙酯萃取。将萃取的有机层用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩至固体。通过反相制备型 HPLC[Waters Sunfire C18,10mM, 100Å柱,梯度 10%-95%B (溶剂 A :水中的 0.05% 三氟乙酸 ;溶剂 B :乙腈),以 25mL/ 分钟历时 16 分钟] 纯化化合物,然后将合并的级分冷冻干燥以得到 4-[4-[5- 氨基 -6-[3-[4-(甲基氨基甲基) 苯基] 异噁唑 -5- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 四氢吡喃 -4- 甲酰胺化合物 I-13 的黄色固体 (6mg,31.37%)。^{1}HNMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 2.2-2.25(m,2H),2.45-2.5(m,2H),2.65-2.7(m,3H),3.6-3.75(m,4H),4.28-4.33(m,2H),7.18-7.2(m,1H),7.27-7.3(m,1H),7.35-7.39(m,1H),7.7(d,2H),7.85(s,1H),8.05(d,1H),8.1(s,1H),8.18(d,2H),8.7(d,1H),8.88(br s,2H),9.05(s,1H) ;LC/MS m/z486.2$[M+H]^+$。

[0414] 使用与上文在实例 3 中所述的程序类似的程序制备如下化合物

[0415] 2-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙酰胺化合物 I-45

[0416] 实例 5 :3-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-1- 甲基 - 哌啶 -3- 甲腈化合物 I-37 的合成

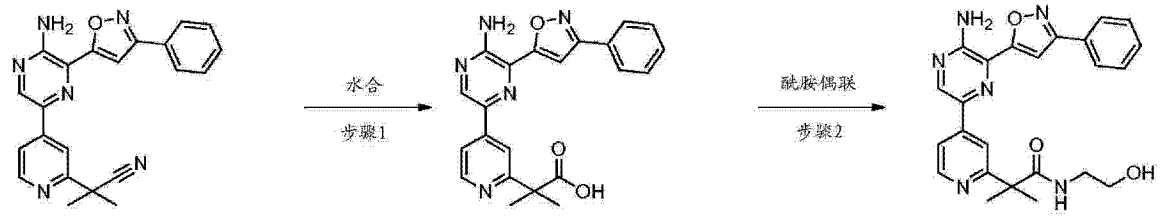
[0417]



[0418] 步骤1：将碘甲烷(17.09mg,7.496μL,0.1204mmol)添加至3-[4-[5-氨基-6-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基]-2-吡啶基]哌啶-3-甲腈(51mg,0.1204mmol)和三乙胺(30.46mg,41.96μL,0.3010mmol)在氯仿(1mL)中的搅拌溶液并将反应物在环境温度下搅拌23小时。添加另一部分碘甲烷(213.6mg,93.68μL,1.505mmol)并将反应物在环境温度下另外搅拌5.5小时。真空移除溶剂并将残余物再次溶解于二氯甲烷中并过滤。真空浓缩滤液并通过反相制备型HPLC[Waters Sunfire C18,10μM,**100Å**柱,梯度0%-100%B(溶剂A:水中的10mM甲酸铵;溶剂B:1:1MeOH:CH_3CN中的10mM甲酸铵),以25mL/min历时14分钟]纯化残余物。将相关级分真空浓缩并在二氯甲烷/碳酸氢钠饱和水溶液之间分配。分离层并用二氯甲烷(x3)萃取水层。将合并的有机提取物干燥($MgSO_4$)、过滤并真空浓缩。将残余物冷冻干燥以得到3-[4-[5-氨基-6-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-1-甲基-哌啶-3-甲腈化合物I-37的黄色固体(14.1mg,27%收率)。^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6)δ1.96-1.71(m,4H),2.20(s,3H),2.21-2.19(m,1H),2.68(br d,1H),2.75(br d,1H),3.22-3.20(m,1H),7.21(br s,2H),7.51-7.44(m,3H),7.68(s,1H),7.94-7.91(m,2H),8.00(dd,1H),8.12(s,1H),8.59(d,1H)和8.93(s,1H)ppm LC/MS m/z438.2$[M+H]^+$。

[0419] 实例6:2-[4-[5-氨基-6-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-N-(2-羟基乙基)-2-甲基-丙酰胺化合物I-46的合成

[0420]



[0421] 步骤1：将2-[4-[5-氨基-6-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙腈(90mg,0.2353mmol)添加至甲醇(3mL),然后添加1M氢氧化钠(705.9μL,1M,0.7059mmol)。将该混合物在微波中于110℃下加热90分钟。将反应物冷却至环境温度并用乙酸乙酯/水稀释。用盐水(x1)洗涤有机层。将水层用1M盐酸酸化至pH3,用乙酸乙酯(x3)萃取并用盐水(x1)洗涤合并的有机萃取物。将萃取的有机层用$MgSO_4$干燥、过滤并真空浓缩以得到2-[4-[5-氨基-6-(3-苯基异噁唑-5-基)吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙酸的白色固体(40mg,42%)LC/MS m/z401.1$[M+H]^+$。

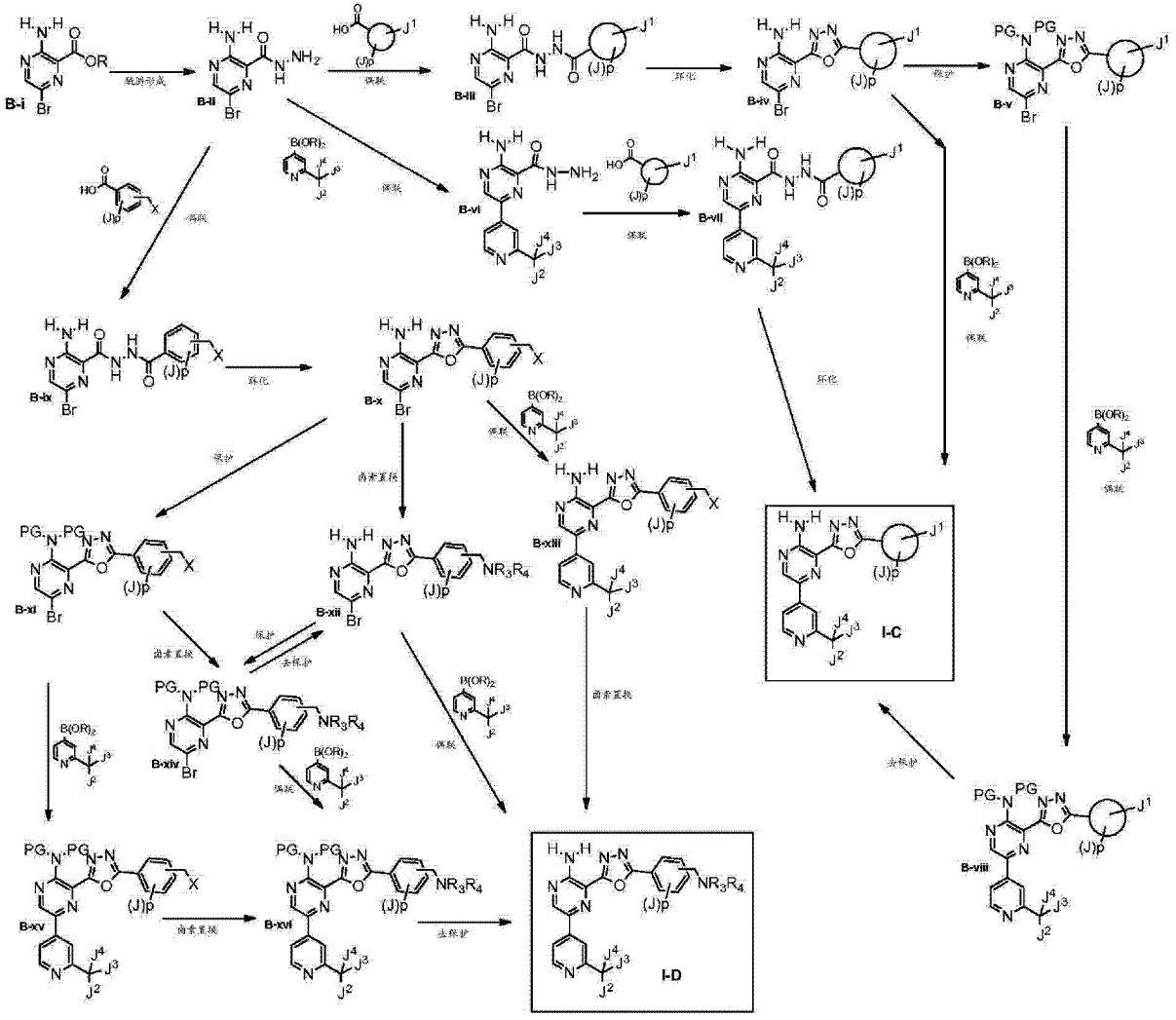
[0422] 步骤2：将(苯并三唑-1-基氧基-二甲基氨基-亚甲基)-二甲基-铵四

氟硼酸盐 (10.40mg,0.03239mmol) 添加至 2-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙酸 (13mg,0.03239mmol)、二异丙基乙基胺 (5.442mg,7.334μL,0.04211mmol) 和 2- 氨基乙醇 (9.895mg,9.778μL,0.1620mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 中的搅拌溶液并让反应物在环境温度下搅拌 1 小时。用乙酸乙酯 / 盐水稀释反应物。用乙酸乙酯 (x1) 萃取水层并用盐水 (x1) 洗涤合并的有机萃取物。然后将有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩。通过反相制备型 HPLC[Waters Sunfire C18,10mM,**100Å** 柱,梯度 10%-95%B (溶剂 A :水中的 0.05% 三氟乙酸 ;溶剂 B :乙腈),以 25mL/ 分钟历时 16 分钟] 纯化化合物,然后将合并的级分冷冻干燥以得到 2-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-N-(2- 羟基乙基)-2- 甲基 - 丙酰胺化合物 I-46 的黄色固体 (4mg,21.67%)。^1H NMR(400.0MHz,MeOD) δ 1.8(s,6H),3.4(t,2H),3.7(t,2H),7.53-7.57(m,3H),7.62(s,1H),8.0-8.05(m,2H),8.42(d,1H),8.48(s,1H),8.7(d,1H),9.03(s,1H) ;LC/MSm/z445.1$[M+H]^+$。

[0423] 使用与上述程序类似的程序制备如下化合物 :2-[4-[5- 氨基 -6-(3- 苯基异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-1-(杂氮环丁 -1- 基)-2- 甲基 - 丙烷 -1- 酮化合物 I-47^1H NMR(400.0MHz,MeOD) δ 1.7(6H,s),1.9-1.95(2H,m),3.7-3.75(2H,m),3.85-3.9(2H,m),7.55-7.58(3H,m),7.67(1H,s),8.05-8.1(2H,m),8.35-8.4(2H,m),8.68(1H,d).9.1(1H,s)。LC/MS m/z441.2$[M+H]^+$。

[0424] 方案 B

[0425]



[0426] 方案 B 绘出了制备其中环 A 为噁二唑的式 I-C 和 I-D 化合物的通用方法。使化合物 B-i（优选甲基酯）与肼反应以形成酰肼 B-ii。从式 B-ii 中间体和适当取代的苯甲酸，使用碱获得相应的偶联的甲酰肼 B-iii。可使用试剂例如但不限于 PPh_3Br_2、$POCl_3$ 或**T3P®** 获得式 B-iii 中间体的环化以得到相应的 1,3,4- 噁二唑 B-iv。在金属介导的偶联条件下，在氨基吡嗪核的 5 号位置处引入吡啶环系，包括但不限于 B-iv 与适当的硼酸 / 硼酸酯发生 Suzuki 偶联，以提供其中环 A 为噁二唑的本发明式 I-C 化合物。

[0427] 以稍微不同的顺序，利用上述金属介导的偶联条件使式 B-ii 中间体与适当的偶联伴侣（例如硼酸 / 硼酸酯）反应而形成式 B-vi 中间体。从式 B-vi 中间体和适当取代的苯甲酸，使用碱获得相应的偶联的甲酰肼 B-vii。可使用试剂例如但不限于 PPh_3Br_2、$POCl_3$ 或 **T3P®** 获得式 B-vii 中间体的环化以得到相应的其中环 A 为噁二唑的本发明 1,3,4- 噁二唑 I-C。

[0428] 可用合适的胺保护基团 PG 例如但不限于 BOC（叔丁氧羰基）保护式 B-iv 中间体以得到式 B-v 中间体。然后可使式 B-v 中间体与适当的吡啶硼酸 / 硼酸酯经历上述金属介导的偶联条件以得到式 B-viii 中间体。在本领域技术人员已知的标准条件（例如但不限于用 HCl 或 TFA 处理（在 BOC 保护基的情况下））下进行胺保护基 PG 从式 B-viii 中间体的移除以提供其中环 A 为噁二唑的本发明式 I-C 化合物。

[0429] 以稍微不同的顺序，使用碱使式 B-ii 中间体与适当取代的官能化有适当离去基团 (X) 的苯甲酸反应，以得到相应的甲酰肼 B-ix。合适的离去基团包括但不限于卤素、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。可使用试剂例如但不限于 PPh_3Br_2、$POCl_3$ 或**T3P®**获得式 B-ix 中间体的环化以得到相应的 1,3,4- 噁二唑 B-x。然后用合适的胺保护基团 PG 例如但不限于 BOC 保护式 B-x 中间体，以得到式 B-xi 中间体。然后可使式 B-xi 中间体与适当的吡啶硼酸 / 硼酸酯经历上述金属介导的偶联条件以得到式 B-xv 中间体。可将噁二唑中间体 B-xv 通过离去基团 (X) 的亲核置换用胺 HNR_3R_4（R_3/R_4 可以是但不限于烷基、H 或 PG）进一步官能化而形成式 B-xvi 中间体。可在上述标准条件下进行胺保护基 PG 从式 B-xvi 中间体的移除以提供其中环 A 为噁二唑的本发明式 I-D 化合物。

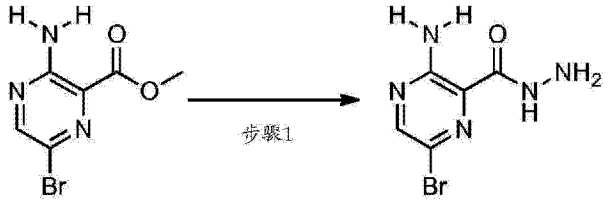
[0430] 可将噁二唑中间体 B-x 和 B-xi 通过离去基团 (X) 的亲核置换用胺 HNR_3R_4（R_3/R_4 可以是但不限于烷基、H 或 PG）进一步官能化而分别形成式 B-xii 和 B-xiv 中间体。然后用合适的胺保护基团 PG 例如但不限于 BOC 保护中间体 B-xii，以得到式 B-xiv 中间体。然后可使式 B-xiv 中间体与适当的吡啶硼酸 / 硼酸酯经历上述金属介导的偶联条件以得到式 B-xvi 中间体。以稍微不同的顺序，可在上述标准条件下进行胺保护基 PG 从式 B-xiv 中间体的移除以提供式 B-xii 中间体。然后可使式 B-xii 中间体与适当的吡啶硼酸 / 硼酸酯经历上述金属介导的偶联条件以得到其中环 A 为噁二唑的本发明式 I-D 化合物。

[0431] 以稍微不同的顺序，然后使式 B-x 中间体与适当的吡啶硼酸 / 硼酸酯经历上述金属介导的偶联条件以得到式 B-xiii 中间体。可将噁二唑中间体 B-xiii 通过离去基团 (X) 的亲核置换用胺 HNR_3R_4（R_3/R_4 可以是但不限于烷基、H 或 PG）进一步官能化而提供其中环 A 为噁二唑的本发明式 I-D 化合物。

[0432] 制备 9 - 17 和实例 7 与方案 B 相关

[0433] 制备 9. 3- 氨基 -6- 溴吡嗪 -2- 甲酰肼的合成

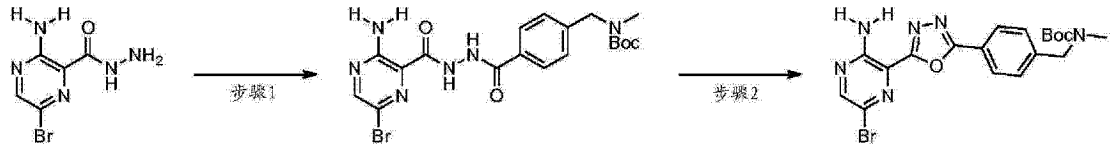
[0434]



[0435] 步骤 1：向 3- 氨基 -6- 溴 - 吡嗪 -2- 甲酸甲酯 (2.5g, 10.8mmol) 在乙醇 (50mL) 中的悬浮液添加水合肼 (3.2g, 3mL, 64.6mmol) 并将反应混合物在 70℃下加热 1.5 小时，从而形成稠的黄色固体。过滤反应混合物并用水 (20mL) 和乙醇 (40mL) 洗涤固体。真空干燥固体以得到 3- 氨基 -6- 溴 - 吡嗪 -2- 甲酰肼 (2.7g, 94% 收率) 的淡黄色固体。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 4.53(d, J=3.5Hz, 2H), 7.62(s, 2H), 8.31(s, 1H) 和 9.78(s, 1H)ppm；LC/MS m/z233.1 $[M+H]^+$

[0436] 制备 10. N-[[4-[5-(3- 氨基 -6- 溴 - 吡嗪 -2- 基)-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 苯基] 甲基]-N- 甲基 - 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0437]

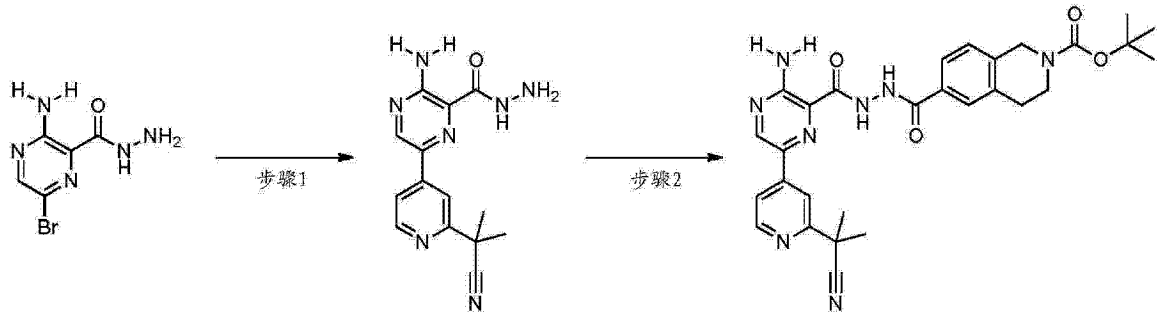


[0438] 步骤 1 :将 3- 氨基 -6- 溴 - 吡嗪 -2- 甲酰肼 (12.91g, 55.64mmol)、4-[[叔丁氧羰基 (甲基) 氨基] 甲基] 苯甲酸 (14.76g, 55.64mmol) 和三乙胺 (12.39g, 17.07mL, 122.4mmol) 悬浮于 N, N- 二甲基甲酰胺 (200mL) 中并在环境温度下搅拌 30 分钟。添加另外的 3- 氨基 -6- 溴 - 吡嗪 -2- 甲酰肼 (3g, 12.93mmol) 并让其在环境温度下搅拌 18 小时。将反应混合物真空浓缩以移除大部分 N, N- 二甲基甲酰胺。然后乙酸乙酯和水稀释残余物。分离有机层并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤然后用盐水洗涤。将有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩至黄色粘性固体。用乙酸乙酯研磨固体以得到米黄色固体 (这是酰肼原料), 将该粗母液浓缩并通过干燥上样并用 30 至 70% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的柱色谱 (ISCO Companion XL, 330g 金柱) 纯化, 以得到黄色粘性胶。然后将该胶用石油醚结晶以得到 4-(2-(3- 氨基 -6- 溴吡嗪 -2- 羰基) 肼基羰基) 苄基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯的黄色粉末 (14.16g, 53% 收率)。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 1.16-1.20(m, 1H), 1.38 - 1.45(br d, 9H), 2.80(br s, 3H), 4.02-4.04(m, 1H), 4.45(s, 2H), 7.34(d, 2H), 7.69(br s, 2H), 7.89(d, 2H), 8.44(s, 1H) ppm。

[0439] 步骤 2. 将 N-[[4-[[(3- 氨基 -6- 溴 - 吡嗪 -2- 羰基) 氨基] 氨甲酰基] 苯基] 甲基]-N- 甲基 - 氨基甲酸叔丁酯 (7.66g, 15.98mmol) 溶解于干乙腈 (114.9mL) 中, 在冰浴中冷却并置于氮气氛下。经由注射器添加二异丙基乙胺 (6.196g. 8.350mL, 47.94mmol), 然后分份添加二溴 (三苯基) 膦 (8.767g, 20.77mmol)。反应混合物开始沉淀析出, 因此让其在冰浴中搅拌 45 分钟并通过过滤分离沉淀产物的米黄色粉末 (4.5g)。然后将该材料进行超声处理、在乙腈中研磨、过滤并干以得到小标题化合物的黄色固体。(3.17g, 40.9%)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 1.38-1.45(br d, 9H), 2.80(s, 3H), 4.45(s, 2H), 7.48-7.51(br s, 2H), 7.80(br s, 2H), 8.10-8.20(m, 2H), 8.45(s, 1H) ppm ;LC/MSm/z463.1, 464.2$[M+H]^+$。

[0440] 制备 11. 6-[[[3- 氨基 -6-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基] 吡嗪 -2- 羰基] 氨基] 氨甲酰基]-3, 4- 二氢 -1H- 异喹啉 -2- 甲酸叔丁酯的合成

[0441]



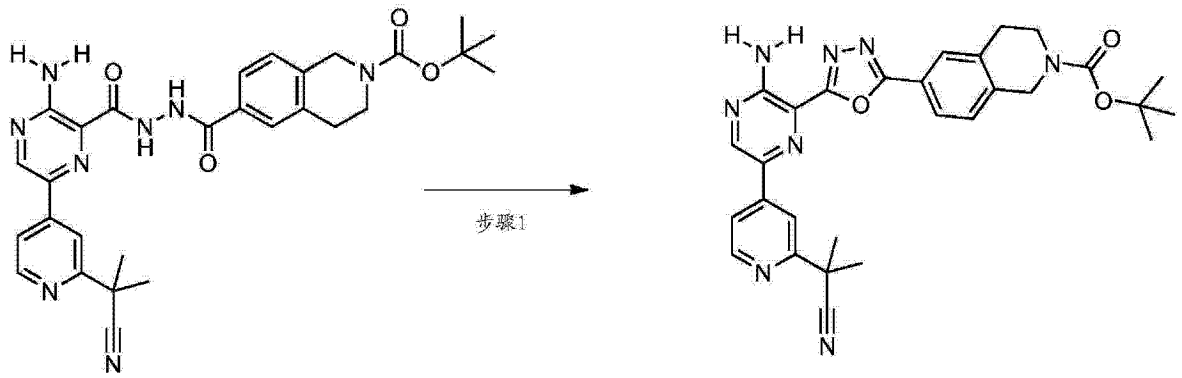
[0442] 步骤 1 :将 2-(4- 碘 -2- 吡啶基)-2- 甲基 - 丙腈 (100mg, 0.3675mmol)、$PdCl_2(PCy_3)_2$ (20.87mg, 0.02827mmol)、4, 4, 5, 5- 四甲基 -2-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -1, 3, 2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)-1, 3, 2- 二氧杂环戊硼烷 (96.90mg, 0.3816mmol)、乙酸钾 (83.23mg, 0.8481mmol) 溶解于 1, 4- 二噁烷 (1.615mL) 中。用 5 个真空 / 氮气循环使反应混合物脱气, 然后在 110℃ 下加热 4 小时。添加 3- 氨基 -6- 溴 - 吡嗪 -2- 甲酰肼 (65.60mg, 0.2827mmol)、碳酸钾

(136.7mg,0.9894mmol)、[$PdCl_2$(dppf)]. 二氯甲烷 (23.09mg,0.02827mmol) 和水 (0.89mL) 并将该混合物在 100℃下加热 18 小时。真空浓缩反应混合物。使残余物在二氯甲烷与水之间分配。将合并的有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩,从而得到油。通过用 5% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱的硅胶色谱纯化。合并产物级分并真空浓缩以产生 3- 氨基 -6-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基] 吡嗪 -2- 甲酰肼的米黄色固体 (49.5mg,57.1%)LC/MS m/z298.1[M+H]$^+$。

[0443] 步骤 2 :将 3- 氨基 -6-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基] 吡嗪 -2- 甲酰肼 (49.5mg,0.1665mmol)、2- 叔丁氧羰基 -3,4- 二氢 -1H- 异喹啉 -6- 羧酸 (50.80mg,0.1832mmol)、二异丙基乙基胺 (25.82mg,34.80μL,0.1998mmol) 和 (苯并三唑 -1- 基氧基 - 二甲基氨基 - 亚甲基)- 二甲基 - 铵四氟硼酸盐 (58.82mg,0.1832mmol) 在 N,N- 二甲基甲酰胺 (495.0μL) 中于环境温度下搅拌 1 小时。使反应混合物在水与乙酸乙酯之间分配。将合并的有机萃取物用碳酸氢钠饱和水溶液、然后用 0.5N 盐酸、接着用盐水洗涤。然后将有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩而得到小标题产物。(92mg,99.27%)LC/MS m/z557.2[M+H]$^+$。

[0444] 制备 12.6-(5-(3- 氨基 -6-(2-(2- 氰基丙烷 -2- 基) 吡啶 -4- 基) 吡嗪 -2- 基)-1,3,4- 噁二唑 -2- 基)-3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 甲酸叔丁酯的合成

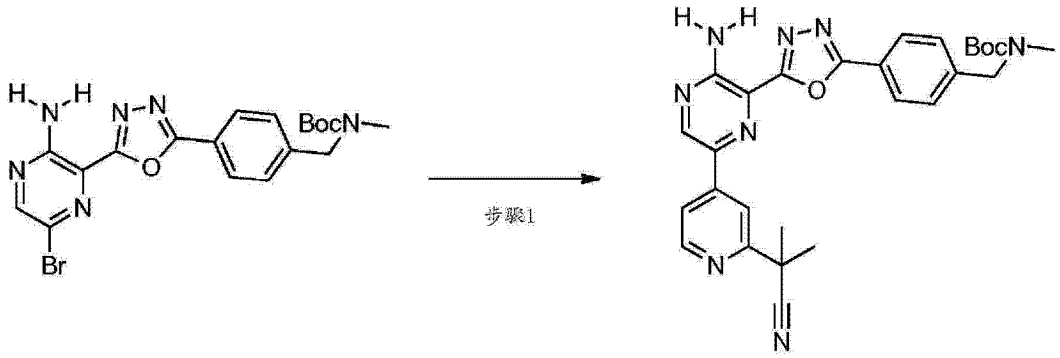
[0445]



[0446] 步骤 1 :将 PS-PPh3(145.6mg,0.3042mmol) 悬浮于二氯甲烷 (6.269mL) 中。添加碘 (77.21mg,15.66μL,0.3042mmol) 并将该混合物搅拌 10 分钟,然后添加三乙胺 (63.10mg,86.91μL,0.6236mmol)。5 分钟后,添加作为二氯甲烷中的溶液 (3.919mL) 的 6-[[[3- 氨基 -6-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基] 吡嗪 -2- 羰基] 氨基] 氨甲酰基]-3,4- 二氢 -1H- 异喹啉 -2- 甲酸叔丁酯 (92mg,0.1521mmol),将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时。滤出树脂并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤滤液。然后将萃取的有机相用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。将残余物原样用于下一步。(118.7mg,假定 100% 收率)。LC/MS m/z539.2[M+H]$^+$。

[0447] 制备 13.N-[[4-[5-[3- 氨基 -6-[2-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基)-4- 吡啶基] 吡嗪 -2- 基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 苯基] 甲基]-N- 甲基 - 氨基甲酸叔丁酯的合成

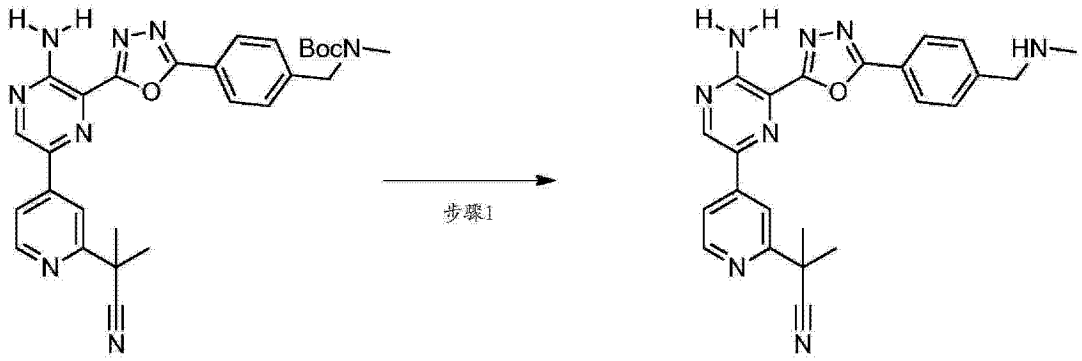
[0448]



[0449] 步骤1：向2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-吡啶基]丙腈(103mg,0.3784mmol)在二噁烷(1.133mL)中的溶液添加N-[[4-[5-(3-氨基-6-溴-吡嗪-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(174.6mg,0.3784mmol)并用2M碳酸钠水溶液(567.5μL,2M,1.135mmol)处理反应物。以5个真空/氮气循环使反应混合物脱气。将$Pd(PPh_3)_4$(43.85mg,0.03795mmol)添加至该反应混合物。以5个真空/氮气循环使反应混合物进一步脱气并将反应混合物在微波中于150℃下搅拌30分钟。用乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液稀释该反应物。分离有机萃取物并用盐水(x1)洗涤、用$MgSO_4$干燥、过滤并真空浓缩以得到黑色油。用于下一步而无需进一步纯化(199.3mg,假定100%收率)。

[0450] 实例7.2-[4-[5-氨基-6-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙腈化合物I-4的合成

[0451]



[0452] 步骤1：将N-[[4-[5-[3-氨基-6-[2-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]吡嗪-2-基]-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(199.3mg,0.3785mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中然后添加三氟乙酸(500μL,过量)。将该混合物在环境温度下搅拌2小时,然后真空浓缩至油。用二氯甲烷/甲醇共沸。通过反相制备型HPLC[Waters Sunfire C18,10mM, **100Å**柱,梯度10%-95%B(溶剂A:水中的0.05%三氟乙酸;溶剂B:乙腈),以25mL/分钟历时16分钟]纯化化合物,然后将合并的级分冷冻干燥以得到2-[4-[5-氨基-6-[5-[4-(甲基氨基甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-2-甲基-丙腈化合物I-4的淡黄色粉末(单三氟乙酸盐)(88.6mg,43.32%收率)。^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.80(s,6H),2.64(t,J=5.0Hz,3H),4.28(t,J=5.4Hz,2H),7.76(d,J=8.3Hz,2H),8.12(dd,J=1.5,5.3Hz,1H),8.25(d,J=8.3Hz,2H),8.41(s,1H),8.73(d,J=5.2Hz,1H),8.91(s,2H)和9.18(s,1H)ppm;LC/MS m/z427.0$[M+H]^+$。

[0453] 使用与上文在制备 10、13 和实例 7 中所述的程序类似的程序制备如下化合物。

[0454] 1-[4-[5- 氨基 -6-[5-[4-[(1S)-1- 氨基乙基] 苯基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基] 环丁腈化合物 I-43

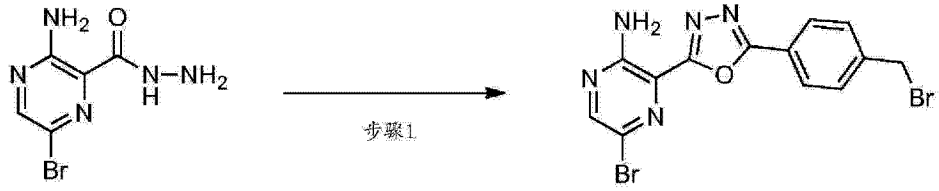
[0455] 2-[4-[5- 氨基 -6-[5-[4-[(1S)-1- 氨基乙基] 苯基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-44

[0456] 使用与上文在制备 12 和实例 7 中所述的程序类似的程序制备如下化合物

[0457] 2-[4-[5- 氨基 -6-[5-(1,2,3,4- 四氢异喹啉 -6- 基)-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 吡嗪 -2- 基]-2- 吡啶基]-2- 甲基 - 丙腈化合物 I-52

[0458] 制备 13.5- 溴 -3-[5-[4-(溴甲基) 苯基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 吡嗪 -2- 胺的合成

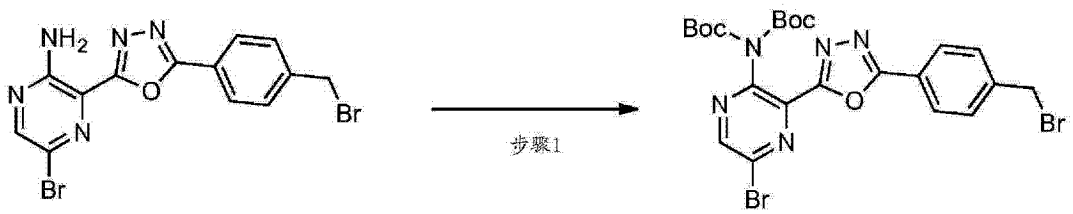
[0459]



[0460] 步骤 1 :将 1L 三颈圆底烧瓶装配上机械搅拌器、用作第二围堵的冷却浴、加料漏斗、J-Kem 温度探针和氮气入口 / 出口。将该容器在氮气下装上 3- 氨基 -6- 溴吡嗪 -2- 甲酰肼 (12g,51.72mmol)、4-(溴甲基) 苯甲酸 (11.12g,51.72mmol) 和乙腈 (460ml,以两种试剂的质量计,20ml/g)。开始搅拌并将罐温度保持在 21℃。然后用作为固体一次性加入的二溴 (三苯基) 膦 (98.22g,232.7mmol) 处理该悬浮液。将该悬浮液在环境温度下继续搅拌 1 小时。然后将加料漏斗装上二异丙基乙胺 (54ml,310.3mmol),将其历时 1 小时作为纯物质滴加,这导致放热至 30℃。将所得的浅棕色悬浮液在环境温度下继续搅拌 20 小时。将反应混合物真空滤过玻璃料布氏漏斗并用乙腈 (2×150ml) 然后用己烷 (250ml) 洗涤滤饼。将该材料在真空下进一步干燥以提供产物 5- 溴 -3-(5-(4-(溴甲基) 苯基)-1,3,4- 噁二唑 -2- 基) 吡嗪 -2- 胺的黄色固体 (16.4g,39.89mmol,77% 收率)。^{1}H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 4.82(s,2H),7.72(d,J=8.2Hz,2H),7.80(s,2H),8.11(d,J=8.1Hz,2H),8.45(s,1H)

[0461] 制备 14.N-[5- 溴 -3-[5-[4-(溴甲基) 苯基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0462]

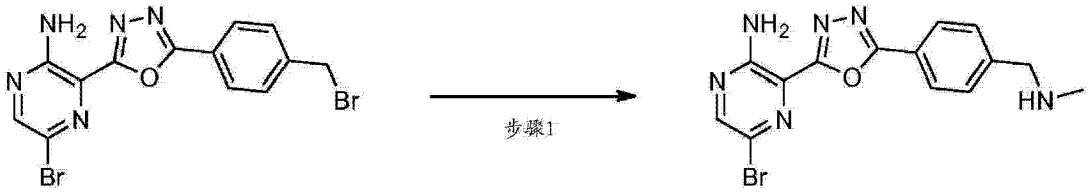


[0463] 步骤 1 :向 5- 溴 -3-[5-[3-(溴甲基) 苯基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 吡嗪 -2- 胺 (1.0g,2.43mmol) 和二甲基氨基吡啶 (30mg,0.24mmol) 在四氢呋喃 (31mL) 中的混合物添加二碳酸二叔丁酯 (2.2g,2.3mL,9.73mmol)。将反应混合物在 50℃下加热 3 小时,然后让其冷却至室温并在乙酸乙酯与 1M 氯化氢之间分配。用碳酸氢钠饱和水溶液和盐水

洗涤有机层。萃取有机层、用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩。通过以二氯甲烷上样并用 0 至 10% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱的硅胶柱色谱纯化残余物。合并产物级分并真空浓缩以得到 N-[5- 溴 -3-[5-[3-(溴甲基) 苯基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 吡嗪 -2- 基]-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 (0.7g,45%) 的白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 1.29(s,18H),4.88(s,2H),7.68(t,J=7.8Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),8.07(d,J=7.7Hz,1H),8.22(s,1H) 和 9.7(d,J=5.3Hz,1H) ;LC/MS m/z512.5,412.3$[M+H]^+$。

[0464] 制备 15.5- 溴 -3-[5-[4-(甲基氨基甲基) 苯基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 吡嗪 -2- 胺的合成

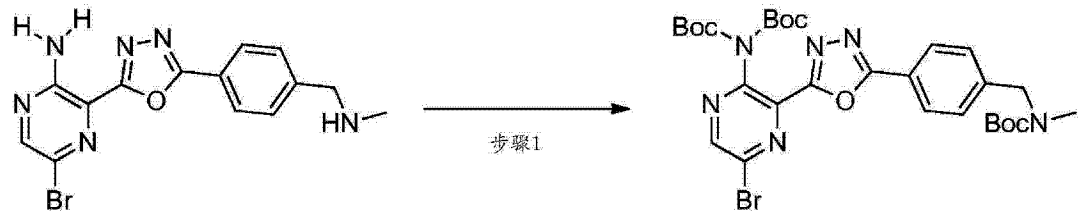
[0465]



[0466] 步骤 1 : 将 5- 溴 -3-[5-[4-(溴甲基) 苯基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 吡嗪 -2- 胺 (100mg,0.2433mmol) 和碳酸钠 (77.36mg,0.7299mmol) 悬浮于中并用甲胺 (182.5μL,2M,0.3650mmol) 处理。将反应物在 60℃下加热 10 分钟。然后添加剩余的过量甲胺 (425.8μL,2M,0.8515mmol) 并将反应物在 60℃下另外加热 10 分钟。使反应物冷却、用水稀释并萃取进二氯甲烷中。将有机层用 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩以产生 5- 溴 -3-[5-[4-(甲基氨基甲基) 苯基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 吡嗪 -2- 胺 (75mg,0.2076mmol,85.34%) 的黄色固体。LC/MS m/z362.3$[M+H]^+$。

[0467] 制备 16.N-[[4-[5-[3-[双 (叔丁氧羰基) 氨基]-6- 溴 - 吡嗪 -2- 基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 苯基] 甲基]-N- 甲基 - 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0468]

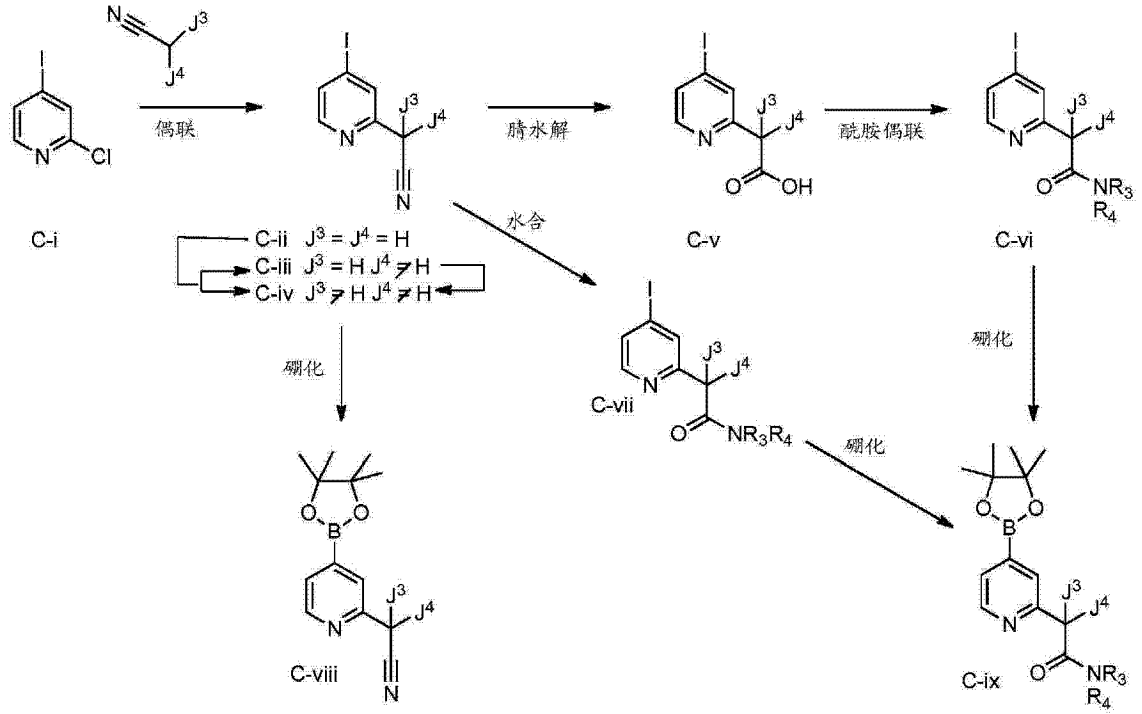


[0469] 步骤 1 : 在环境温度下将二碳酸二叔丁酯 (2.115g,2.226mL,9.690mmol) 添加至 5- 溴 -3-[5-[4-(甲基氨基甲基) 苯基]-1,3,4- 噁二唑 -2- 基] 吡嗪 -2- 胺 (700mg,1.938mmol) 和 N,N- 二甲基吡啶 -4- 胺 (23.68mg,0.1938mmol) 在无水四氢呋喃 (20.00mL) 中的搅拌溶液。让反应混合物在该温度下搅拌 2 小时。真空移除溶剂。通过以二氯甲烷上样并用 0 至 50% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的柱色谱 (ISCO Companion,40g 柱) 纯化残余物。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物的灰白色固体 (679mg,53% 收率)。^1H NMR(400.0MHz,DMSO) δ 1.13(s,18H),1.21-1.30(2x s,9H),2.68(s,3H),4.34(s,2H),7.34(d,2H),7.96(d,2H) 和 9.00(s,1H)ppm。

[0470] 化合物 I-54 至 I-134 可根据方案 A (对于异噁唑)或方案 B (噁二唑)中所公开的方法制备。

[0471] 方案 C

[0472]



[0473] 方案 C 绘出了制备其中权利要求书的参数 Z 分别为腈和酰胺的本发明式 C-viii 和 C-ix 中间体的通用方法。使用碱例如但不限于 NaHMDS，使化合物 C-i 与烷基腈在偶联条件下反应以得到式 C-ii、C-iii 或 C-iv 中间体。在碱性条件下，可将 C-ii 进一步官能化为 C-iii 或 C-iv。另外，在碱性条件下，可将 C-iii 进一步官能化为 C-iv。利用本领域技术人员已知的标准条件例如但不限于用双（频哪醇合）二硼、Pd- 催化剂和碱处理，将式 C-ii、C-iii 和 C-iv 中间体转化为相应的硼酸 / 硼酸酯 C-viii。

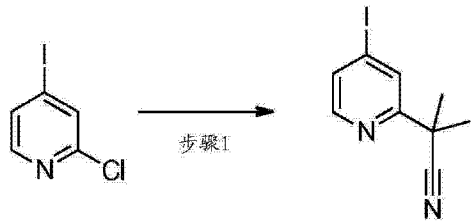
[0474] 还可在碱例如但不限于 NaOH 的存在下使式 C-ii、C-iii 和 C-iv 中间体经受水解以得到式 C-v 酸中间体。使用本领域技术人员已知的标准酰胺偶联条件例如但不限于用 TBTU 和碱处理，使式 C-v 中间体与胺 NHR_3R_4（R_3/R_4 可以是但不限于烷基、H 或 PG）反应以提供式 C-vi 中间体。然后利用上述标准条件将式 C-vi 中间体转化为相应的硼酸 / 硼酸酯 C-ix。

[0475] 以稍微不同的顺序，可在胺的存在下使式 C-ii、C-iii 和 C-iv 中间体经受氨解，以提供式 C-vii 中间体。然后利用上述标准条件将式 C-vii 中间体转化为相应的硼酸 / 硼酸酯 C-ix。

[0476] 制备 17 - 22 涉及方案 C

[0477] 制备 17. 2-(4- 碘 -2- 吡啶基)-2- 甲基 - 丙腈的合成

[0478]

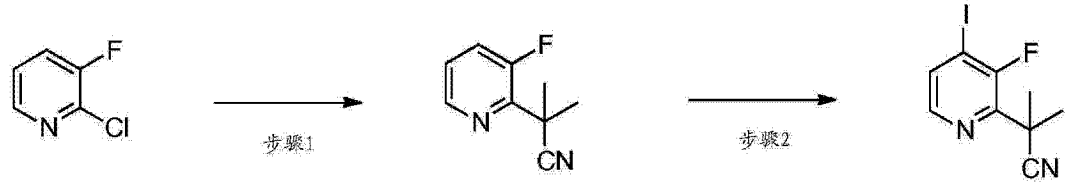


[0479] 步骤 1：将烘箱干燥的烧瓶抽空并用返充氮气，进行三次。将烧瓶装

上无水甲苯(30.00mL)中的2-氯-4-碘-吡啶(3g,12.53mmol)和异丁腈(865.9mg,1.125mL,12.53mmol)。将反应混合物冷却至0℃并历时5分钟用四氢呋喃中的双(三甲基甲硅烷基)氨基化物(钠离子(1))(12.53mL,1M,12.53mmol)处理。让反应混合物升温至环境温度并在该温度下搅拌3小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物并用1M盐酸洗涤。用乙酸乙酯(x3)萃取水层并将合并的有机萃取物用$MgSO_4$干燥、过滤并真空浓缩。通过以二氯甲烷上样且用0至30%乙酸乙酯/石油醚洗脱的柱色谱(ISCO Companion,80g柱)纯化残余物。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物的灰白色固体(2.22g,65%收率)。^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.70(s,6H),7.84(dd,1H),7.98(d,1H)和8.31(d,1H)ppm;LC/MS m/z273.0$[M+H]^+$

[0480] 制备17-1.2-(3-氟-4-碘吡啶-2-基)-2-甲基丙腈的合成

[0481]

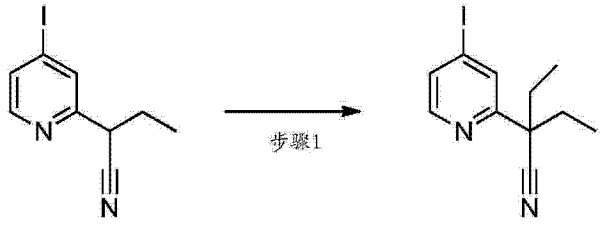


[0482] 步骤1:在0℃下将[双(三甲基甲硅烷基)氨基]钠(32.46mL,1M,32.46mmol)缓慢添加至2-氯-3-氟-吡啶(4270mg,32.46mmol)和2-甲基丙腈(2.243g,2.913mL,32.46mmol)在甲苯(100mL)中的溶液。将该混合物在0℃下搅拌1小时,然后用NH4Cl饱和水溶液淬灭。分离层并将有机萃取物干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱(PE/EtOAc9/1至1/1)纯化残余物,从而产生淡黄色油。

[0483] 步骤2:在78℃下将(二异丙基氨基)锂(670μL,1M,0.67mmol)添加至2-(3-氟-2-吡啶基)-2-甲基-丙腈(100mg,0.6091mmol)在THF(3mL)中的溶液。将该混合物在-78C下搅拌2小时,然后添加I2(170.1mg,34.50μL,0.6700mmol)的THF(1mL)溶液。在添加结束时脱色完成。添加NH4Cl的饱和溶液并将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,使残余物在DCM与水之间分配,将合并的有机萃取物干燥(MgSO4)并真空浓缩,从而产生油,将该油通过硅胶色谱(PE/EtOAc9/1至1/1)纯化。获得标题产物的白色粉末。可将标题产物用于制备化合物I-138和I-139。

[0484] 制备18.2-乙基-2-(4-碘-2-吡啶基)丁腈的合成

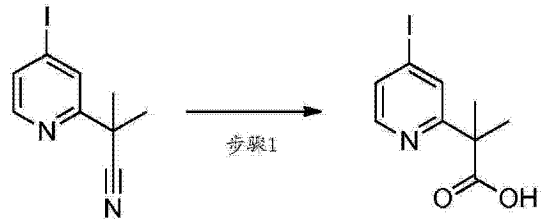
[0485]



[0486] 步骤1:在0℃下将粗制2-(4-碘-2-吡啶基)丁腈(270mg,0.9923mmol)添加至碘乙烷(309.6mg,158.8μL,1.985mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氨基化物(钠离子(1))(992.3μL,1M,0.9923mmol)在甲苯(2mL)中的溶液。将该溶液在0℃下搅拌10分钟。用水稀释反应混合物并用二氯甲烷(x3)萃取产物。合并有机萃取物,用$MgSO_4$干燥、过滤并真空浓缩。(297.8mg,假定100%收率)。LC/MS m/z301.02$[M+H]^+$

[0487] 制备 19. 2- 甲基 -2-[4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)-2- 吡啶基] 丙腈的合成

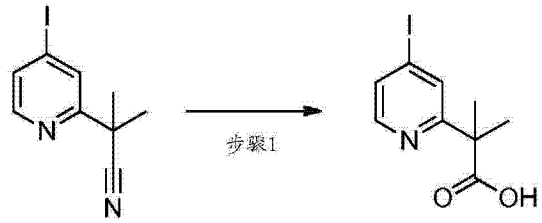
[0488]



[0489] 步骤 1 :将 2-(4- 碘 -2- 吡啶基)-2- 甲基 - 丙腈 (78.88mg,0.2899mmol) 溶解于二噁烷 (1mL) 中并添加双 (频哪醇合) 二硼 (36.82mg,0.1450mmol) 和乙酸钾 (28.45mg,0.2899mmol)。以 5 个真空 / 氮气循环使反应混合物脱气,然后添加 [$PdCl_2$(dppf)]. 二氯甲烷 (7.864mg,0.009630mmol) 并将反应物加热至 90℃ 16 小时。将反应混合物冷却至环境温度并原样用于下一步。(78.90mg,假定 100% 收率)。LC/MS m/z272.99$[M+H]^+$

[0490] 制备 20. 2- 甲基 -2-[4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)-2- 吡啶基] 丙腈的合成

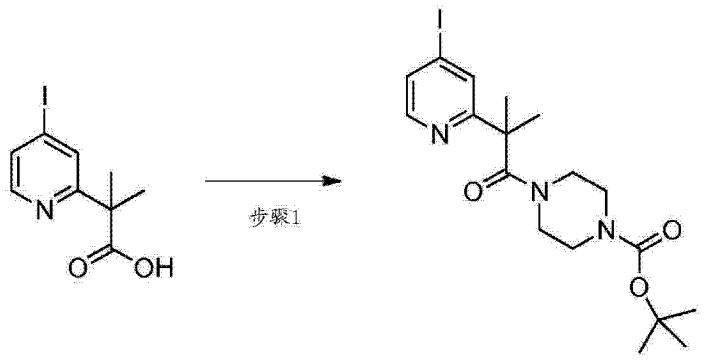
[0491]



[0492] 步骤 1 :将 2-(4- 碘 -2- 吡啶基)-2- 甲基 - 丙腈 (1.8g,6.616mmol) 溶解于甲醇 (20.00mL) 中,然后添加 1M 氢氧化钠水溶液 (33.08mL,1M,33.08mmol)。将该混合物在微波中于 100℃下加热 2 小时。用乙酸乙酯和水稀释该混合物。用盐水洗涤有机层。将水层用 1M 盐酸缓慢酸化至 pH3 并用乙酸乙酯 (x2) 萃取。将有机层分离、用小量的盐水洗涤、收集、用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩至固体。(600mg,31.15%)。LC/MS m/z292.1$[M+H]^+$。

[0493] 制备 21. 4-[2-(4- 碘 -2- 吡啶基)-2- 甲基 - 丙酰基] 哌嗪 -1- 甲酸叔丁酯的合成

[0494]



[0495] 步骤 1 :将 2-(4- 碘 -2- 吡啶基)-2- 甲基 - 丙酸 (100mg,0.3435mmol) 添加至二

氯甲烷 (5mL)，然后添加 [苯并三唑 -1- 基氧基 (二甲基氨基) 亚甲基]- 二甲基 - 铵四氟硼酸盐 (110.3mg,0.3435mmol)、二异丙基乙基胺 (88.79mg,119.7μL,0.6870mmol) 和哌嗪 -1- 甲酸叔丁酯 (83.18mg,0.4466mmol)。添加一些 N,N- 二甲基甲酰胺 (1ml) 以帮助溶解。将该混合物在环境温度搅拌 1 小时。将该混合物用二氯甲烷稀释、用水 (x2) 洗涤。将萃取的有机层用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩至固体。通过以二氯甲烷上样且用 100% 二乙醚洗脱的柱色谱 (ISCO Companion,80g 柱) 纯化残余物。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物的灰白色固体 (90mg,57.03% 收率)。LC/MS m/z460.1 $[M+H]^+$

[0496] 使用与上述程序类似的程序制备如下碘代吡啶中间体，然后利用制备 22 原位转化为各自的硼酸酯。

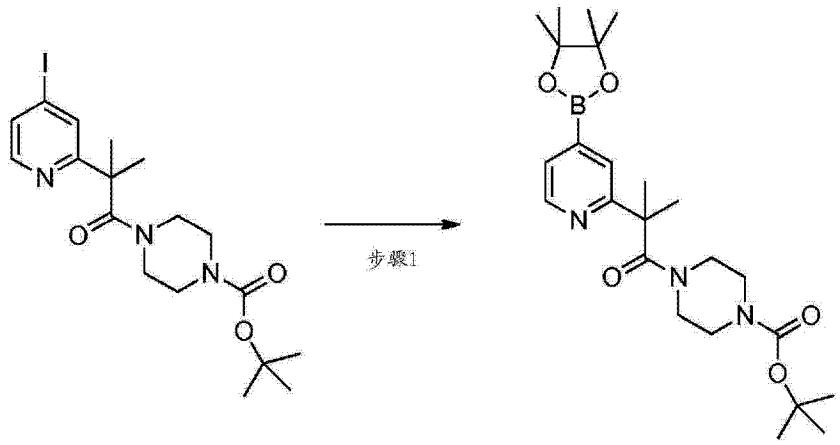
[0497] N-[3-[[2-(4- 碘 -2- 吡啶基)-2- 甲基 - 丙酰基] 氨基] 丙基] 氨基甲酸叔丁酯 LC/MSm/z448.20 $[M+H]^+$。

[0498] 2-(4- 碘 -2- 吡啶基)-N-(2- 甲氧基乙基)-2- 甲基 - 丙酰胺 LC/MS m/z349.0 $[M+H]^+$。

[0499] 2-(4- 碘 -2- 吡啶基)-2- 甲基 -N-(2- 吗啉基乙基) 丙酰胺 LC/MS m/z404.1 $[M+H]^+$。

[0500] 制备 22.4-(2- 甲基 -2-(4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -2- 基) 丙酰基) 哌嗪 -1- 甲酸叔丁酯的合成

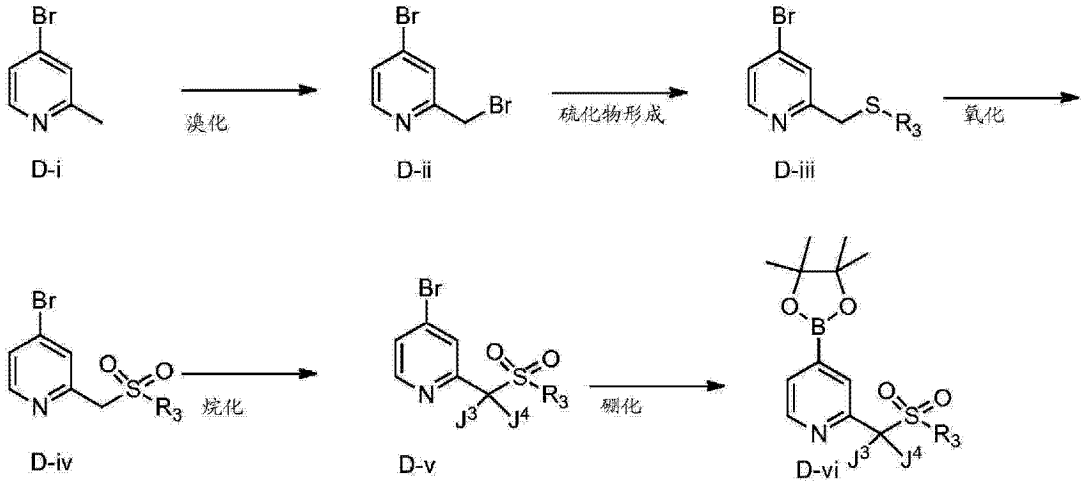
[0501]



[0502] 步骤 1：将 4-[2-(4- 碘 -2- 吡啶基)-2- 甲基 - 丙酰基] 哌嗪 -1- 甲酸叔丁酯 (100mg,0.2177mmol) 溶解于二噁烷 (1.369mL) 中，然后添加双 (频哪醇合) 二硼 (110.6mg,0.4354mmol) 和乙酸钾 (64.10mg,0.6531mmol)。以 5 个真空 / 氮气循环使反应混合物脱气，然后添加 $[PdCl_2(dppf)]$. 二氯甲烷 (35.56mg,0.04354mmol)。将该混合物在 85℃下加热 3 小时。将反应混合物冷却至环境温度并原样用于下一步。(100mg，假定 100% 收率)。

[0503] 方案 D

[0504]

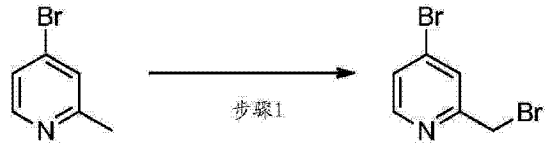


[0505] 方案 D 绘出了制备其中 Z 为砜的式 D-vi 中间体的通用方法。在卤化试剂例如但不限于 NBS 的存在下将市售的化合物 D-i 溴化以得到式 D-ii 中间体。使式 D-ii 中间体与适当的硫醇钠反应以形成式 D-iii 硫化物。随后式 D-iii 中间体与氧化试剂例如但不限于 mCPBA 反应而提供式 D-iv 中间体。然后在卤代烷和 NaHMDS 的存在下烷化式 D-iv 中间体而得到式 D-v 中间体。利用本领域技术人员已知的标准条件例如但不限于用双（频哪醇合）二硼、Pd- 催化剂和碱处理，将式 D-v 中间体转化为相应的硼酸 / 硼酸酯 D-vi。

[0506] 制备 23 - 27 涉及方案 D

[0507] 制备 23. 4- 溴 -2-（溴甲基）吡啶的合成

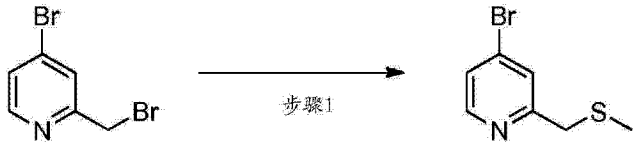
[0508]



[0509] 步骤 1：将 4- 溴 -2- 甲基 - 吡啶 (5g, 29.07mmol)、2-[(E)-(1- 氰基 -1- 甲基 - 乙基）偶氮]-2- 甲基 - 丙腈 (954.7mg, 5.814mmol) 和 N- 溴代琥珀酰亚胺 (7.244g, 40.70mmol) 添加至氟苯 (8mL) 并将该混合物加热至 90℃ 1 小时。通过滤过硅胶垫并用 50% 二乙醚 / 石油醚洗脱来纯化反应混合物。合并产物级分并真空浓缩以得到粗制的小标题产物（7.294g，假定 100% 收率）。^{1}H NMR(400.0MHz, DMSO-d_6) δ 4.52(s, 2H), 7.42(d, 1H), 7.65(s, 1H) 和 8.42(d, 1H)ppm。

[0510] 制备 24. 4- 溴 -2-（甲硫基甲基）吡啶的合成

[0511]

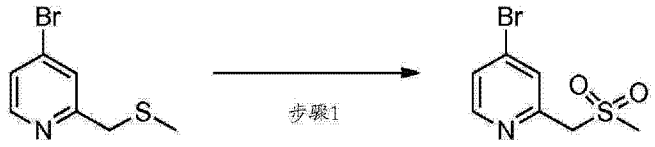


[0512] 步骤 1：将粗制 4- 溴 -2-（溴甲基）吡啶溶解于 N, N- 二甲基甲酰胺 (3.000mL) 中，并将混合物在冰浴中冷却，然后分份添加甲硫醇钠 (2.037g, 29.07mmol)。让反应混合物搅拌 10 分钟。将该混合物用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤有机层。萃取有机层，用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩至固体。通过以二氯甲烷上样且用 50% 二乙醚 / 石油醚洗脱的硅胶柱色谱纯化残余物。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物 (0.8g, 12.6%)。^{1}H

NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 2.25(s,3H),3.80(s,2H),7.4(d,1H),7.6(s,1H),8.4(d,1H) ;LC/MS m/z220.1[M+H]$^+$。

[0513] 制备 25.4- 溴 -2-(甲磺酰基甲基) 吡啶的合成

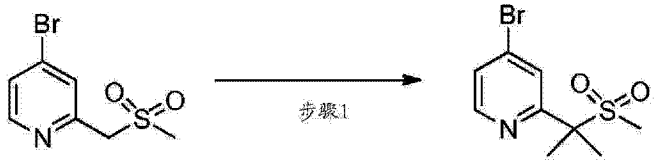
[0514]



[0515] 步骤 1 :将 4- 溴 -2-(甲硫基甲基) 吡啶 (0.8000g,3.668mmol) 溶解于二氯甲烷 (30mL) 中并在冰浴中冷却。历时 20 分钟分份添加 3- 氯过氧苯甲酸 (1.799g,9.904mmol)。将该混合物在 0℃下搅拌 30 分钟并让其升温至环境温度持续另外 30 分钟。用硫代硫酸钠 / 碳酸氢钠的 50:50 混合物洗涤该混合物。萃取有机层,用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩至固体。通过以二氯甲烷上样并用 40 至 60% 二乙醚 / 石油醚洗脱的硅胶柱色谱纯化。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物的固体 (0.8g,87.2%)^{1}H NMR(400.0MHz,$CDCl_3$) δ 3.00(s,3H),4.40(s,2H),7.58(d,1H),7.7(s,1H),8.48(d,1H) ;LC/MS m/z251.9[M+H]$^+$。

[0516] 制备 26.4- 溴 -2-(甲磺酰基甲基) 吡啶的合成

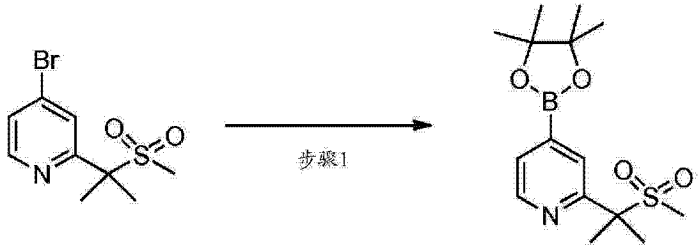
[0517]



[0518] 步骤 1 :将 4- 溴 -2-(甲磺酰基甲基) 吡啶 (550mg,2.199mmol) 溶解于四氢呋喃 (9.999mL) 并在冰浴中冷却。历时 5 分钟滴加 [双 (三甲基甲硅烷基) 氨基] 钠 (4.398mL,1M,4.398mmol)。然后添加碘甲烷 (936.4mg,410.7μL,6.597mmol) 并让该混合物升温至环境温度。将该混合物在环境温度下搅拌 15 分钟,然后用乙酸乙酯稀释,用水洗涤有机层。将有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩至固体。通过以二氯甲烷上样且用 40 至 60% 二乙醚 / 石油醚洗脱的硅胶柱色谱纯化产物。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物 (250mg,40.87%)^{1}H NMR(400.0MHz,$CDCl_3$) δ 3.00(s,3H),4.40(s,2H),7.58(d,1H),7.7(s,1H),8.48(d,1H) ;LC/MS m/z251.9[M+H]$^+$。

[0519] 制备 27.4- 溴 -2-(甲磺酰基甲基) 吡啶的合成

[0520]



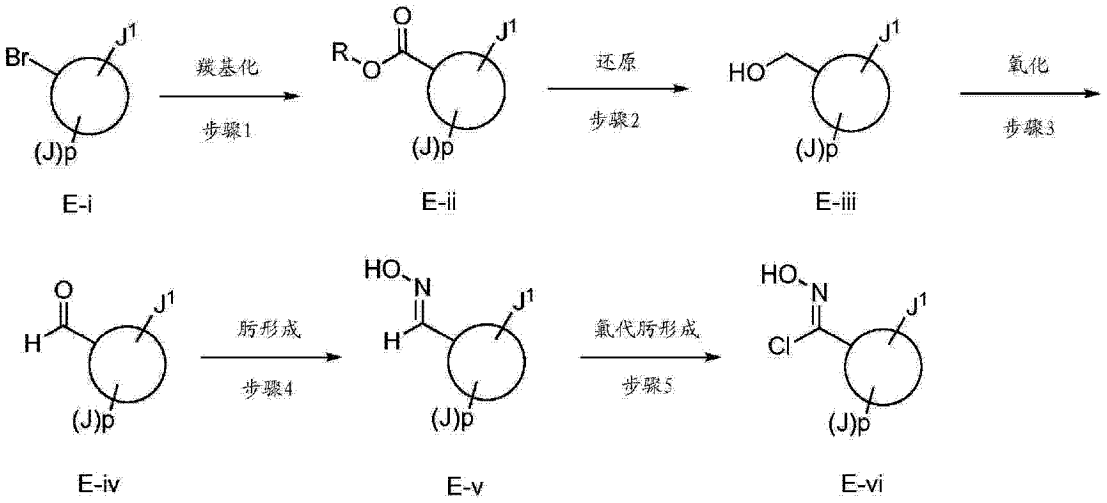
[0521] 步骤 1 :将 4- 溴 -2-(1- 甲基 -1- 甲磺酰基 - 乙基) 吡啶 (100mg,0.3595mmol) 溶解于二噁烷 (2.26mL) 中,然后添加双 (频哪醇合) 二硼 (182.4mg,0.7183mmol)、[$PdCl_2$(dppf)]. 二氯甲烷 (58.66mg,0.07183mmol) 和乙酸钾 (105.7mg,1.077mmol)。然后将该混合物在 100℃下加热 3 小时。原样用于下一步。(116.9mg,假定的收率为 100%)。

[0522] 使用与上述程序类似的程序制备如下硼酸酯。

[0523] 4-((2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)丙烷-2基)磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯LC/MS m/z413.10[M+H]$^+$。

[0524] 方案E

[0525]

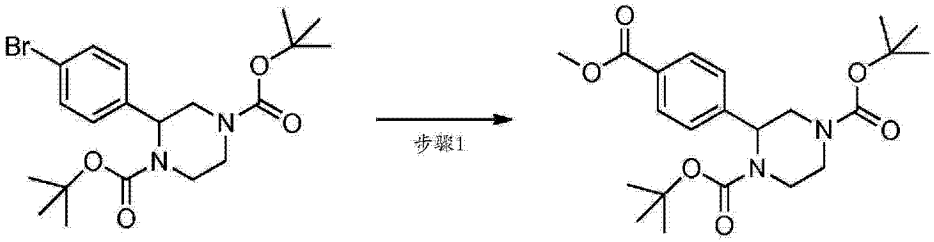


[0526] 方案E绘出了制备式E-vi中间体的通用方法。使用本领域技术人员已知的标准条件例如但不限于在钯催化下在碱的存在下用一氧化碳气处理,将市售的式E-i溴代中间体羰基化以形成式E-ii中间体。然后使用本领域技术人员已知的标准条件例如但不限于用氢化铝锂处理,将式E-ii中间体还原以得到式E-iii中间体。使用本领域技术人员已知的标准条件例如但不限于用二氧化锰、戴斯-马丁试剂(Dess-martin periodane)或TPAP处理,将式E-iii中间体氧化为相应的醛以得到式E-iv中间体。式E-iv中间体与羟胺反应得到式E-v肟中间体。式E-v肟中间体与NCS反应产生式E-vi中间体。

[0527] 制备28-32涉及方案E

[0528] 制备28.2-(4-甲氧羰基苯基)哌嗪-1,4-二羧酸二叔丁酯的合成

[0529]

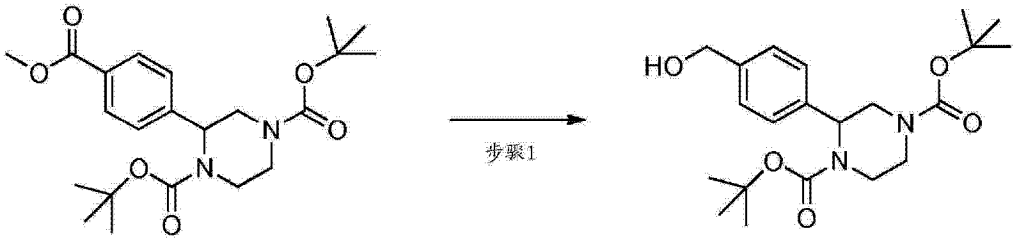


[0530] 步骤1:将一氧化碳(g)鼓泡通过含有甲醇(45.00mL)中的三乙胺(687.9mg,947.5μL,6.798mmol)、2-(4-溴苯基)哌嗪-1,4-二羧酸二叔丁酯(1.5g,3.399mmol)和[$PdCl_2$(dppf)]·二氯甲烷(555.2mg,0.6798mmol)的反应混合物,密封该反应混合物并在65℃下加热24小时。将反应混合物冷却并滤过硅藻土(celite)垫并用甲醇洗涤催化剂。真空浓缩合并的滤液而留下橙色/红色油。通过干燥上样且用2.5至50%乙酸乙酯/石油醚洗脱的柱色谱(ISCO Companion,80g柱)纯化。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物的白色固体。(1.03g,72%收率)。^{1}H NMR(400.0MHz,$CDCl_3$)δ1.44-1.46(m,18H),3.01(br s,2H),3.37-3.42(m,1H),3.93-4.00(m,5H),4.44(br

s,1H),5.30(br s,1H),7.39-7.41(m,2H) 和 8.02(d,2H)ppm ;TLC(石油醚 :乙酸乙酯,4:1v/v) R_f=0.23

[0531] 制备 29.2-[4-(羟甲基)苯基]哌嗪 -1,4- 二羧酸二叔丁酯的合成

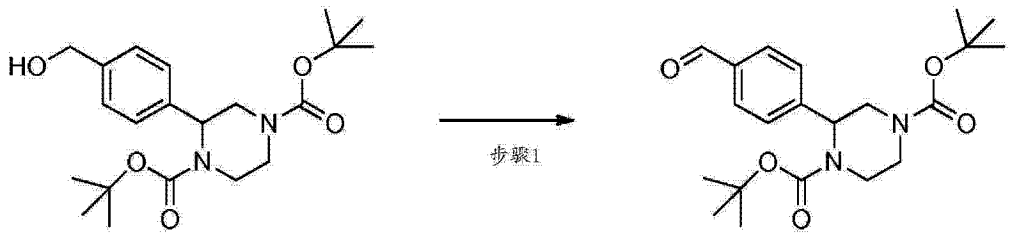
[0532]



[0533] 步骤 1 :将 2-(4- 甲氧羰基苯基)哌嗪 -1,4- 二羧酸二叔丁酯 (1.03g,2.449mmol) 溶解于四氢呋喃 (10.30mL) 中并分份添加硼氢化锂 (106.7mg,4.898mmol)。将反应物在 65℃下加热历时 18 小时。将反应混合物冷却至环境温度,然后倾注进碎冰中同时滴加搅拌的 1M 盐酸直至未观察到泡腾。将该混合物搅拌 1 小时然后添加碳酸氢钠饱和水溶液直至该混合物处于 pH8。用乙酸乙酯 (x3) 萃取水层并将合并的有机萃取物用盐水洗涤、用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩。通过以二氯甲烷上样且用 10 至 100% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的柱色谱(ISCO Companion,40g 柱)纯化。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物的白色固体。(754mg,78.4% 收率)。^{1}HNMR(400.0MHz,$CDCl_3$) δ 1.45-1.48(m,18H),2.99(br s,2H),3.33-3.37(m,1H),3.95-3.98(m,2H),4.45-4.48(m,1H),4.70(d,2H),5.30(br s,1H) 和 7.33-7.35(m,4H)ppm ;TLC (石油醚 : 乙酸乙酯,1:1v/v) R_f=0.48

[0534] 制备 30.2-(4- 甲酰基苯基)哌嗪 -1,4- 二羧酸二叔丁酯的合成

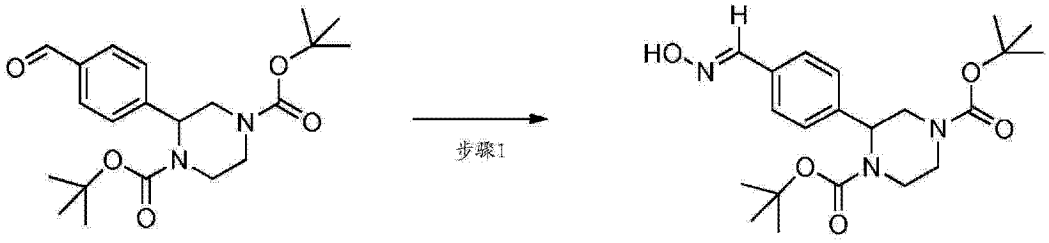
[0535]



[0536] 步骤 1 :将 2-[4-(羟甲基)苯基]哌嗪 -1,4- 二羧酸二叔丁酯 (750mg,1.911mmol) 溶解于二氯甲烷 (12.00mL) 中并添加二氧化锰 (1.993g,396.5μL,22.93mmol)。将反应物在环境温度下搅拌 22 小时。通过 TLC 跟踪反应。将反应混合物滤过硅藻土垫并用二氯甲烷洗涤。通过干燥上样且用 5 至 50% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的柱色谱(ISCO Companion,40g 柱)纯化。合并产物级分并真空浓缩而得到小标题产物。(699mg,94% 收率)。^{1}HNMR(400.0MHz,$CDCl_3$) δ 1.43-1.47(m,18H),3.01(br s,2H),3.43-3.44(m,1H),3.98-4.01(m,2H),4.44(br s,1H),5.32(br s,1H),7.49-7.51(m,2H),7.87(d,2H) 和 10.03(s,1H)ppm ;TLC (石油醚 : 乙酸乙酯,1:1v/v) R_f=0.61

[0537] 制备 31.(E)-2-(4-((羟基亚氨基)甲基)苯基)哌嗪 -1,4- 二羧酸二叔丁酯的合成

[0538]



[0539] 步骤 1 :在环境温度下将羟胺在水中的 50% 溶液(236.5μL,50%w/v,3.580mmol)添加至 2-(4- 甲酰基苯基) 哌嗪 -1,4- 二羧酸二叔丁酯 (699mg,1.790mmol) 在乙醇 (20mL) 中的搅拌溶液。在环境温度下搅拌 1 小时。将反应混合物真空浓缩,将残余物吸收于水中并用乙酸乙酯 (x3) 萃取。将合并的有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩以得到白色泡沫。原样用于下一步(725.8mg,假定 100% 收率)。

[0540] 使用与上述程序类似的程序制备如下肟并原位转化为氯代 - 肟。

[0541] 3- 甲基噻吩 -2- 甲醛肟 ^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 2.36(s,3H),6.97(d,1H),7.62(d,1H),7.82(s,1H) 和 11.79(s,1H)ppm ;LC/MS m/z141.90$[M+H]^+$。

[0542] 2- 甲基苯甲醛肟 ^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 2.38(s,3H),7.29-7.19(m,3H),7.62(d,J=7.7Hz,1H),8.32(s,1H) 和 11.28(s,1H)ppm ;LC/MSm/z135.90$[M+H]^+$。

[0543] 2- 氟苯甲醛肟 ^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 7.29-7.22(m,2H),7.47-7.42(m,1H),7.77-7.73(m,1H),8.23(s,1H) 和 11.61(s,1H)ppm F NMR(376.0MHz,DMSO-d_6) δ -119.39ppm LC/MS m/z139.90$[M+H]^+$。

[0544] 4- 羟基苯甲醛肟 ^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 6.80-6.76(m,2H),7.42-7.39(m,2H),8.00(s,1H),9.75(s,1H) 和 10.84(s,1H)ppm ;LC/MS m/z137.90$[M+H]^+$。噻吩 -2- 甲醛肟 ^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 7.09(dd,0.4H),7.14(dd,0.6H),7.29(dd,0.4H),7.48(dd,0.6H),7.53(dd,0.4H),7.74(dd,0.6H),7.85(s,0.6H),8.33(s,0.4H),11.16(s,0.4H) 和 11.87(s,0.6H)ppm ;LC/MS m/z127.80$[M+H]^+$。

[0545] 2- 甲氧基苯甲醛肟 ^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 3.82(s,3H),6.96(t,1H),7.07(d,1H),7.40-7.35(m,1H),7.65(dd,1H),8.29(s,1H) 和 11.22(s,1H)ppm ;LC/MS m/z152.00$[M+H]^+$。

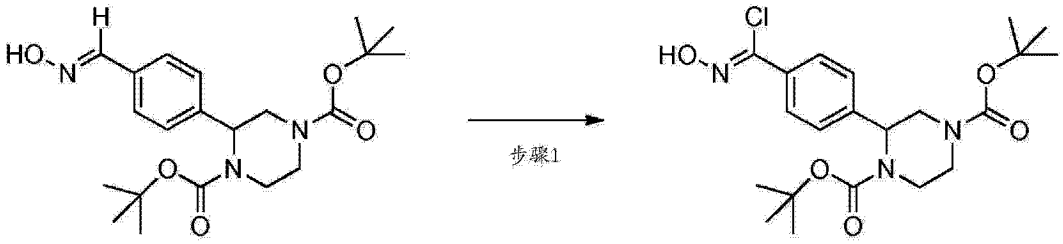
[0546] 2- 羟基苯甲醛肟 ^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 6.89-6.84(m,2H),7.22(dt,1H),7.48(dd,1H),8.33(s,1H),10.09(s,1H) 和 11.32(s,1H)ppm LC/MSm/z137.90$[M+H]^+$。

[0547] 4-(羟甲基) 苯甲醛肟 ^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 4.51(d,2H),5.25(t,1H),7.34(d,2H),7.54(d,2H),8.12(s,1H) 和 11.16(s,1H)ppm ;LC/MS m/z152.00$[M+H]^+$。

[0548] 1H- 吲哚 -4- 甲醛肟 ^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 6.88(t,1H),7.11(t,1H),7.17(d,1H),7.45-7.42(m,2H),8.37(s,1H),11.10(s,1H) 和 11.31(s,1H)ppm ;LC/MS m/z161.00$[M+H]^+$。

[0549] 制备 32.2-[4-[(Z)-C- 氯 -N- 羟基碳亚胺基 (carbonimidoyl)] 苯基] 哌嗪 -1,4- 二羧酸二叔丁酯的合成

[0550]



[0551] 步骤 1 :将 N- 氯代琥珀酰亚胺 (239.0mg, 1.790mmol) 添加至 (E)-2-(4-((羟基亚氨基) 甲基) 苯基) 哌嗪 -1, 4- 二羧酸二叔丁酯 (725.8mg, 1.790mmol) 在 N, N- 二甲基甲酰胺 (10mL) 中的搅拌悬浮液。然后将反应物在 55℃下加热 1 小时。将反应物冷却至环境温度并用水稀释。用乙酸乙酯 (x3) 萃取反应混合物。合并有机萃取物,用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩。将该小标题化合物直接用于下一步而无需进一步纯化。(787.5mg,假定 100% 收率)。

[0552] 使用与上述程序类似的程序制备如下氯代 - 肟。

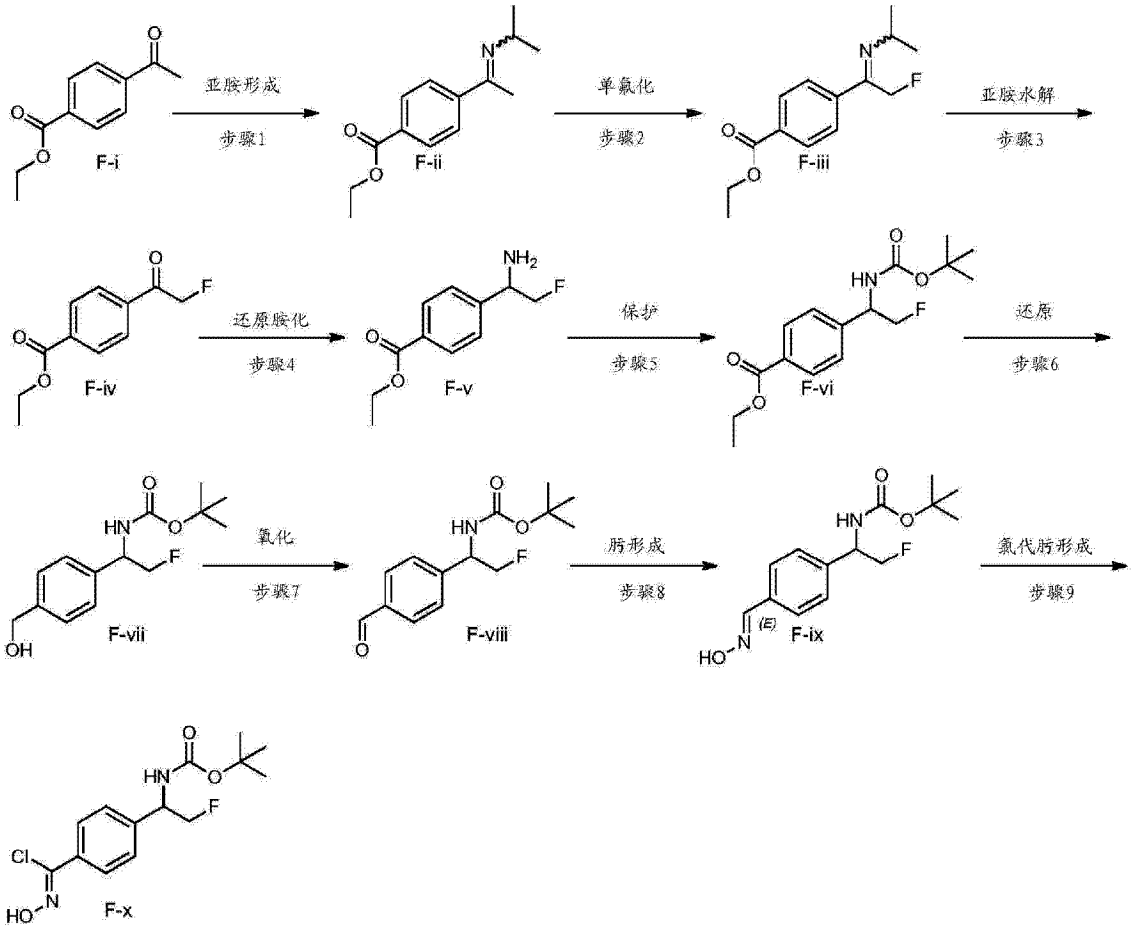
[0553] N-[[4-[(Z)-C- 氯 -N- 羟基 - 碳亚氨基] 苯基] 甲基]-N- 甲基 - 氨基甲酸叔丁酯 ^{1}HNMR(400.0MHz, DMSO-d_6) δ 1.48(s, 9H), 2.90 - 2.99(m, 3H), 4.50(br s, 2H), 7.25(br s, 2H), 7.77 - 7.79(m, 2H) 和 9.50 - 9.54(br s, 1H)ppm

[0554] (Z)-N- 羟基亚胺苄基氯 LC/MS m/z155.90$[M+H]^+$。

[0555] 方案 F

[0556] 制备 33. N-[1-[4-[(Z)-C- 氯 -N- 羟基 - 碳亚胺基] 苯基]-2- 氟 - 乙基] 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0557]



[0558] 方案 F 绘出了中间体 F-x 的制备，该中间体为用 Boc 保护的 4(α-氟甲基)苄胺取代的氯代肟

[0559] 步骤 1：在 0℃下将二氯甲烷中的四氯化钛 (16.85mL,1M,16.85mmol) 添加至 4-乙酰基苯甲酸乙酯 (5.4g,28.09mmol) 和异丙胺 (6.644g,9.657mL,112.4mmol) 在二乙醚 (100mL) 中的溶液并让该反应混合物升温至环境温度历时 15 小时。将反应混合物倾注进 0.5M 氢氧化钠水溶液和二乙醚 (4:1,150mL) 的两相混合物中并分离层。用二乙醚 (x2) 萃取水相并将合并的有机相干燥 ($MgSO_4/K_2CO_3$ 10:1)、过滤并真空浓缩以得到 4-(1-(异丙基亚氨基)乙基)苯甲酸乙酯的淡黄色油 (6.7g，定量的)。^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.15(d,J=6.3Hz,6H),1.33(t,J=7.2Hz,3H),2.25(s,3H),3.88(七重峰,1H),4.33(q,J=7.1Hz,2H) 和 7.91-7.97(m,4H)ppm；LC/MSm/z234.2$[M+H]^+$。

[0560] 步骤 2：在氮气氛下将 N-(苯磺酰基)-N-氟-苯磺酰胺 (2.027g,6.429mmol)、碳酸钾 (592.3mg,4.286mmol) 和 4A 分子筛 (2.6g) (使用前在 120℃下干燥) 在无水乙腈 (15mL)/N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中的混合物在烘箱干燥的烧瓶中在 0℃下剧烈搅拌 15 分钟。滴加乙腈 (1mL) 中的 4-(1-(异丙基亚氨基)乙基)苯甲酸乙酯 (0.5g,2.143mmol) 并将反应物在 0℃下另外搅拌 2 小时。添加过量的 N,N-二乙基乙胺 (2.5mL,17.94mmol) 并在 2 分钟后通过滤过硅藻土移除固体并用二乙醚洗涤残余物。将滤液倾注进 0.5M 氢氧化钠中并分离层。用二乙醚 (x2) 萃取水相并将合并的有机萃取物用盐水 (x2) 洗涤、干燥 ($MgSO_4$:K_2CO_3,10:1)、过滤并真空浓缩。将该粗制残余物 4-(2-氟-1-(异丙基亚氨基)乙基)苯甲酸乙酯直接用于下一步。(577.1mg，假定 100% 收率)。^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6)

δ 1.08(d,3.6H),1.17(d,2.4H),1.33(t,3H),3.37-3.43(m,1H),4.33(q,2H),5.10(d,1H),5.45(d,1H),7.44-7.46(m,1H) 和 7.87-8.03(m,3H)ppm。

[0561] 步骤 3 :将氯化氢水溶液 (100mL,2M,200.0mmol) 添加至 4-(2- 氟 -1-(异丙基亚氨基) 乙基) 苯甲酸乙酯 (7.059g,28.09mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的搅拌溶液并将反应物在环境温度下搅拌 4 小时。分离层并用二氯甲烷 (x2) 萃取水相。将合并的有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩。通过干燥上样且用 0 至 30% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的柱色谱 (ISCO Companion,120g 柱) 纯化以得到 4-(2- 氟乙酰基) 苯甲酸乙酯的黄色固体,将其无需进一步纯化而使用。(5.2013g,假定 88.08% 收率)。^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.34(t,3H),4.36(q,2H),5.88(d,2H),8.02(d,2H) 和 8.10(d,2H)ppm ;F NMR(376.0MHz,DMSO-d_6) δ -127.20ppm ;LC/MS m/z211.25$[M+H]^+$。

[0562] 步骤 4 :将乙酸铵 (386.2mg,330.1μL,5.010mmol) 添加至 4-(2- 氟乙酰基) 苯甲酸乙酯 (351mg,1.670mmol) 在甲醇 (10mL)/ 二氯甲烷 (5mL) 中的搅拌溶液并将所得的混合物在氮气下于环境温度搅拌 1.75 小时。添加氰基硼氢化钠 (209.9mg,1.640mL,3.340mmol) 并将该混合物另外搅拌 21 小时。添加碳酸氢钠饱和水溶液并将反应物搅拌 10 分钟。用二氯甲烷 (x3) 萃取反应混合物并将合并的有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩。将该粗制残余物 4-(1- 氨基 -2- 氟 - 乙基) 苯甲酸乙酯用于下一步而无需进一步纯化。(331.3mg,93.91%).LC/MS m/z212.2$[M+H]^+$。

[0563] 步骤 5 :将二碳酸二叔丁酯 (400.9mg,422.0μL,1.837mmol) 添加至 4-(1- 氨基 -2- 氟 - 乙基) 苯甲酸乙酯 (352.8mg,1.670mmol) 和 N,N- 二乙基乙胺 (185.9mg,256.1μL,1.837mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的搅拌溶液并将反应物在环境温度下搅拌 3.5 小时。用碳酸氢钠饱和水溶液 (x2) 和盐水 (x1) 洗涤反应混合物并将有机萃取物干燥 ($MgSO_4$)、过滤并真空浓缩。通过以二氯甲烷上样、用 0 至 40% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的柱色谱 (ISCO Companion,24g 柱) 纯化。合并产物级分并真空浓缩以得到 4-[1-(叔丁氧羰基氨基)-2- 氟 - 乙基] 苯甲酸乙酯的白色固体 (166mg,32%)。^1H NMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.32(t,3H),1.99(s,9H),4.32(q,2H),4.41-4.44(m,1H),4.53-4.56(m,1H),4.90-4.99(m,1H),7.51(d,2H),7.79(d,2H) 和 7.94(d,1H)ppm ;LC/MS m/z256.2$[M+H]^+$。

[0564] 步骤 6 :将硼氢化锂 (208.9mg,9.588mmol) 添加至 4-[1-(叔丁氧羰基氨基)-2- 氟 - 乙基] 苯甲酸乙酯 (1.99g,6.392mmol) 在四氢呋喃 (40mL) 中的搅拌溶液并使反应物升温至 65℃ 15 小时。将反应混合物冷却至环境温度然后在搅拌的同时倾注于碎冰中,滴加 1M 氯化氢溶液直至未观察到泡腾。将该混合物搅拌 1 小时,然后添加碳酸氢钠饱和水溶液直至混合物处于 pH8。用乙酸乙酯 (x3) 萃取水层并将合并的有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩。通过以二氯甲烷上样、用 0 至 100% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的柱色谱 (ISCO Companion,120g 柱) 纯化。合并产物级分并真空浓缩以得到 N-[2- 氟 -1-[4-(羟甲基) 苯基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯的白色固体 (1.15g,67%)。^1HNMR(400.0MHz,DMSO-d_6) δ 1.37(s,9H),4.44-4.49(m,4H),4.80-4.89(m,1H),5.16(t,1H),7.27-7.38(m,4H) 和 7.65(d,1H)ppm ;LC/MS m/z214.0$[M+H]^+$

[0565] 步骤 7 :将二氧化锰 (4.455g,886.4μL,51.24mmol) 添加至 N-[2- 氟 -1-[4-(羟甲基) 苯基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯 (1.15g,4.270mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的搅拌溶液并让反应物在环境温度下搅拌 65 小时。将反应混合物滤过硅藻土并用二氯甲烷洗

涤。真空浓缩滤液而得到 N-[2- 氟 -1-(4- 甲酰基苯基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯的无色油 (930mg, 82%)。^{1}H NMR(400.0MHz, DMSO-d_6) δ 1.37(s, 9H), 4.43-4.46(m, 1H), 4.54-4.58(m, 1H), 4.95-5.05(m, 1H), 7.60(d, 2H), 7.81(d, 1H), 7.90(d, 2H) 和 10.00(s, 1H)ppm ;LC/MS m/z212.0[M+H]$^+$。

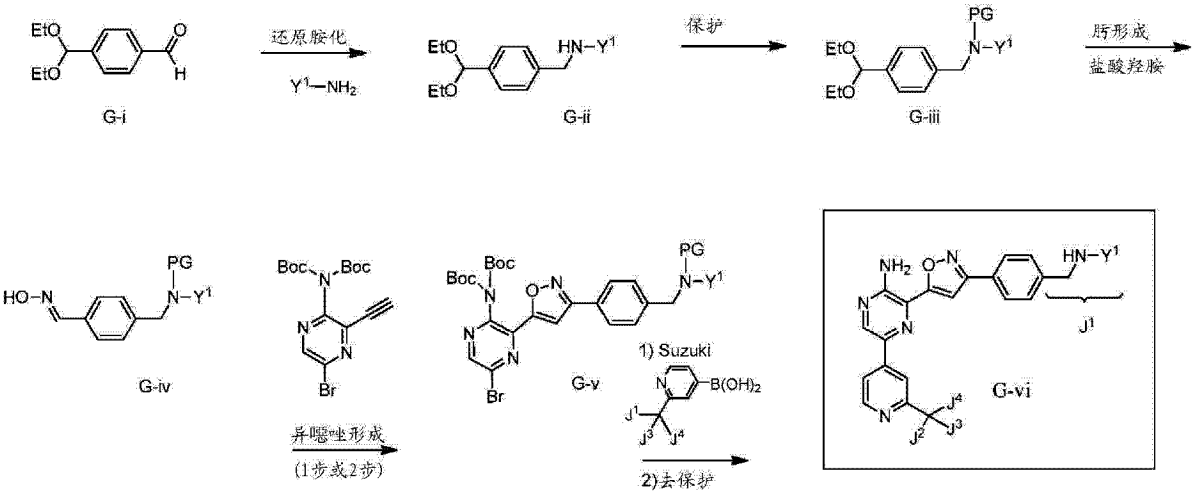
[0566] 步骤 8 :将羟胺 (459.6μL, 50%w/v, 6.958mmol) 添加至 N-[2- 氟 -1-(4- 甲酰基苯基) 乙基] 氨基甲酸酯 (930mg, 3.479mmol) 在乙醇 (100mL) 中的搅拌溶液并将反应混合物在环境温度下搅拌 4 小时。真空浓缩反应混合物并将残余物吸收于水中并用乙酸乙酯 (x3) 萃取。将合并的有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩以得到 (2- 氟 -1-(4-((羟基亚氨基) 甲基) 苯基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯的不纯的白色固体 (1058.2mg, >100%)。^{1}H NMR(400.0MHz, DMSO-d_6) 1.37(s, 9H), 4.38-4.41(m, 1H), 4.49-4.53(m, 1H), 4.83-4.92(m, 1H), 7.38(d, 2H), 7.56(d, 2H), 7.70(d, 1H), 8.11(d, 1H) 和 11.24(s, 1H)ppm ;LC/MS m/z227.0[M+H]$^+$。

[0567] 步骤 9 :将 N- 氯代琥珀酰亚胺 (464.6mg, 3.479mmol) 添加至 (2- 氟 -1-(4-((羟基亚氨基) 甲基) 苯基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (982.2mg, 3.479mmol) 在 N,N- 二甲基甲酰胺 (5mL) 中的搅拌溶液并将反应物升温至 55℃ 30 分钟。将反应物冷却至环境温度并用水稀释。将该混合物用乙酸乙酯 (x3) 萃取、用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩。将残余物 N-[1-[4-[(Z)-C- 氯 -N- 羟基 - 碳亚胺基] 苯基]-2- 氟 - 乙基] 氨基甲酸叔丁酯直接用于环化步骤而无需进一步纯化。

[0568] ^{1}H NMR(400.0MHz, DMSO-d_6) δ 1.37(s, 9H), 4.40-4.46(m, 1H), 4.52-4.57(m, 1H), 4.89-4.94(m, 1H), 7.38(d, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.72-7.78(m, 2H) 和 12.41(s, 1H)ppm ; LC/MS m/z317.0[M+H]$^+$

[0569] 方案 G

[0570]



[0571] 可根据方案 G 中概述的步骤制备式 G-vi 化合物。化合物 G-i 与胺 (例如 Y^1-NH_2) 之间的还原胺化可导致化合物 G-ii。还原胺化的条件包括例如将化合物 G-i 与 Y^1-NH_2 在甲醇中合并以形成亚胺中间体, 将其用 $NaBH_4$ 还原而形成化合物 G-ii。可然后用本领域技术人员已知的氮保护基团保护化合物 G-ii。例如, 可将化合物 G-ii 与 $(Boc)_2O$ 和 Et_3N 在 DCM 中合并以形成化合物 G-iii (其中 PG=Boc)。

[0572] 可将化合物 G-iii 与盐酸羟胺在合适的肟形成条件下合并以形成化合物 G-iv。

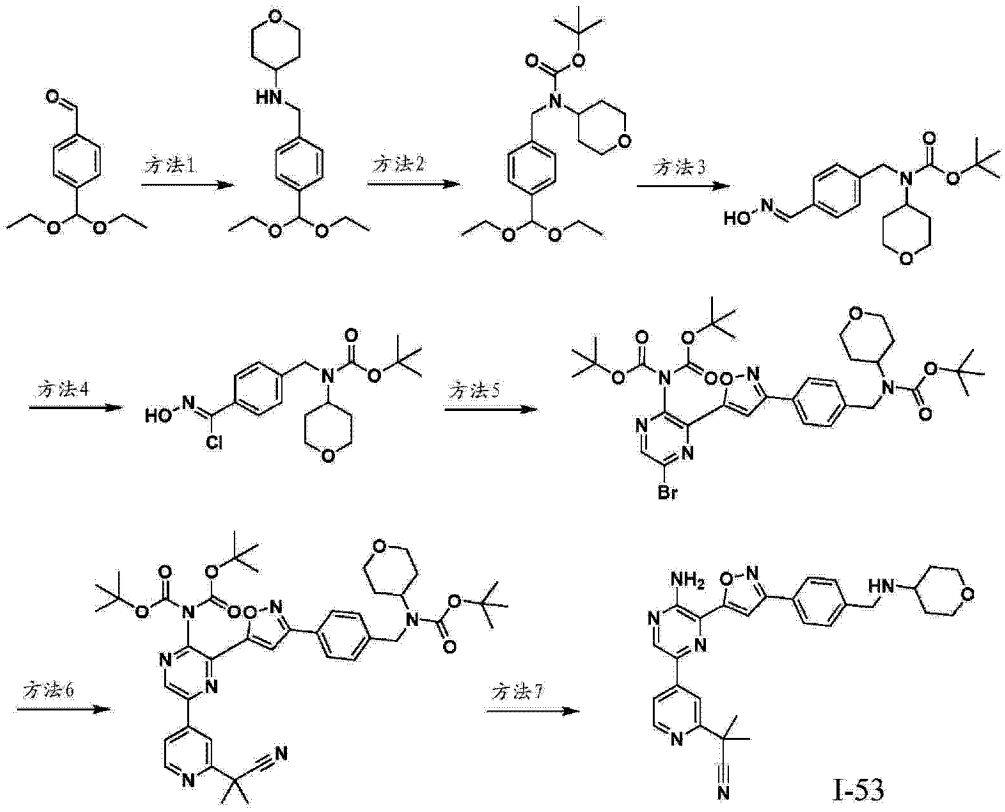
合适的肟形成条件包括一步式程序或两步式程序。该一步式程序包括将 1 当量的化合物 G-iii 与 1.1 当量的 $NH_2OH.HCl$ 在 THF/ 水的 10:1v/v 混合物中搅拌。两步式程序包括首先在合适的去保护条件下使化合物 G-iii 的缩酮基团去保护成醛，然后在合适的两步式肟形成条件下形成肟而形成化合物 G-iv。

[0573] 可将化合物 G-iv 与方案 A 中所示的 BOC- 保护的氨基吡嗪在合适的异噁唑形成条件下合并而形成化合物 G-v。使化合物 G-iv 转化并参与 [3+2] 环加成而形成异噁唑 G-v。该转化可以一锅法进行但需要两个截然不同的步骤。第一个步骤是肟官能团氧化为硝酮或具有相同氧化度的类似中间体，例如氯代肟。该反应性物质然后与炔烃以 [3+2] 环加成反应而形成异噁唑加合物。

[0574] 最后，化合物 G-v 经历金属辅助的偶联反应而形成化合物 G-vi。例如，可将化合物 G-v 与硼酸在 Suzuki 交叉偶联条件下合并而形成式 G-vi 化合物。

[0575] 实例 8 :2-(4-(5- 氨基 -6-(3-(4-((四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基) 甲基) 苯基) 异噁唑 -5- 基) 吡嗪 -2- 基) 吡啶 -2- 基)-2- 甲基丙腈 (化合物 I-53) 的合成

[0576]



[0577] 方法 1 :

[0578] 在室温下历时 2 分钟向四氢吡喃 -4- 胺 (100g, 988.7mmol) 在 MeOH(3.922L) 中的溶液添加 4-(二乙氧基甲基) 苯甲醛 (196.1g, 941.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 80 分钟，直至醛亚胺形成完成 (通过 NMR 可见)。历时 45 分钟小心地添加 NaBH4(44.49g, 1.176mol)，通过冰浴维持在 24℃至 27℃之间的温度。室温下 75 分钟后，反应完成。用 1M NaOH(1L) 淬灭该反应混合物。使反应混合物在盐水 (2.5L) 与 TBDME (4L，然后 2×1L) 之间分配。将有机相用盐水 (500mL) 洗涤并真空浓缩。将该粗制混合物溶解于 DCM(2L) 中。分离水相，将有机相用 MgSO4 干燥、过滤并真空浓缩以得到标题化合物的黄

色油 (252.99g, 91%)。

[0579] 方法 2：

[0580] 将 N-[[4-(二乙氧基甲基) 苯基] 甲基] 四氢吡喃 -4- 胺 (252.99g, 862.3mmol) 和 BOC 酐 (191.9g, 202.0mL, 879.5mmol) 在 DCM(2.530L) 中的溶液冷却至 3.3℃。历时 4 分钟添加 Et3N(89.00g, 122.6mL, 879.5mmol)，保持内部温度低于 5℃。在添加结束后 45 分钟移除该浴。并将反应混合物室温下搅拌过夜。将反应混合物依次用 0.5M 柠檬酸 (1L)、NaHCO3 饱和溶液 (1L) 和盐水 (1L) 洗涤。将有机相干燥 (MgSO4)、过滤并真空浓缩以得到无色油 (372.38g, 110%)。1H NMR(400.0MHz, DMSO) ;MS(ES+)

[0581] 方法 3：

[0582] 将 N-[[4-(二乙氧基甲基) 苯基] 甲基]-N- 四氢吡喃 -4- 基 - 氨基甲酸叔丁酯 (372.38g, 946.3mmol) 溶解于 THF(5L) 和水 (500mL) 中。一次性添加盐酸羟胺 (72.34g, 1.041mol) 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。使反应混合物在 DCM(5L) 与水之间分配。用水 (1L×2) 洗涤合并的有机萃取物。真空浓缩有机相至约 2L 体积。将有机层用 MgSO4 干燥、过滤并真空浓缩以得到粘性的无色油，将其在真空下静置结晶。(334.42g, 106%)。1H NMR(400.0MHz, CDCl3) ;MS(ES+)

[0583] 方法 4：

[0584] 将 N-[[4-[(E)- 羟基亚氨基甲基] 苯基] 甲基]-N- 四氢吡喃 -4- 基 - 氨基甲酸叔丁酯 (334.13g, 999.2mmol) 溶解于乙酸异丙酯 (3.0L) 中 (使该混合物升温至 40℃以让所有固体溶解)。历时 5 分钟分份添加 N- 氯代琥珀酰亚胺 (140.1g, 1.049mol) 并将该混合物加热至 55℃ (外部块温度)。55℃下 45 分钟后，反应完成。将反应混合物冷却至室温。滤出固体并用乙酸异丙酯 (1L) 冲洗。将合并的有机萃取物依次用水 (1.5L, 5 次) 和盐水洗涤、用 MgSO4 干燥、过滤并真空浓缩以得到粘的黄色油 (355.9g ;96%)。1HNMR(400.0MHz, CDCl3) ;MS(ES+)

[0585] 方法 5：

[0586] 在室温下历时 20 分钟将 Et_3N(76.97g, 106.0mL, 760.6mmol) 添加至 N-(5- 溴 -3- 乙炔基 - 吡嗪 -2- 基)-N- 叔丁氧羰基 - 氨基甲酸叔丁酯 (233.0g, 585.1mmol) 和 N-[[4-[(Z)-C- 氯 -N- 羟基 - 碳亚胺基] 苯基] 甲基]-N- 四氢吡喃 -4- 基 - 氨基甲酸叔丁酯 (269.8g, 731.4mmol) 在 DCM(2.330L) 中的溶液。在添加三乙基胺期间，通过在冰浴中冷却该混合物来稳定放热，然后将该反应混合物逐步升温至室温并将该混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物依次用水 (1.5L, 3 次) 和盐水洗涤。将有机萃取物用 MgSO4 干燥、过滤并在真空下部分浓缩。添加庚烷 (1.5L) 并继续浓缩，从而得到 547.63g 黄色 - 橙色固体。

[0587] 将 542.12g 吸收于～ 2 体积 (1L) 乙酸乙酯中。将该混合物加热至内部温度为 74-75℃并搅拌直至所有的固体溶解。通过加料漏斗将庚烷 (3.2L) 缓慢添加至该热溶液，保持内部温度在 71℃至 72℃之间。在添加结束时，用一些重结晶产物为该暗棕色溶液加晶种，让该反应混合物在不进行任何搅拌的情况下冷却至室温而结晶过夜。滤出固体并用庚烷 (2×250mL) 冲洗，然后真空干燥以产生 307.38g 标题产物 (72%)。1H NMR(400.0MHz, CDCl3) ;MS(ES+)ss

[0588] 方法 6：

[0589] 将N-[[4-[5-[3-[双(叔丁氧羰基)氨基]-6-溴-吡嗪-2-基]异噁唑-3-基]苯基]甲基]-N-四氢吡喃-4-基-氨基甲酸叔丁酯(303g,414.7mmol)和2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-吡啶基]丙腈(112.9g,414.7mmol)悬浮于MeCN(2L)和H_2O(1L)中。添加Na_2CO_3(414.7mL,2M,829.4mmol),然后添加Pd[P(tBu)3]2(21.19g,41.47mmol),用N2使该反应混合物脱气1小时。将反应混合物置于氮气氛下并在70℃(块温度)下加热4小时(内部温度在60℃至61℃之间波动)。将反应物冷却至室温并在室温下搅拌过夜。使反应混合物在EtOAc(2L)与水(500mL)之间分配。将合并的有机萃取物用盐水(500mL)洗涤、滤过短的硅藻土垫并减压浓缩至约3L体积。将该溶液用MgSO4干燥、过滤并在真空下部分浓缩。添加iPrOH(1.5L)并真空移除溶剂以产生所需产物的浅棕色泡沫(405g)。

[0590] 将400g吸收于~5体积(2L)iPrOH中并将混合物加热至80℃直至所有固体溶解。为该暗棕色溶液加晶种,让反应混合物缓慢冷却至室温过夜。滤出固体并用iPrOH(2×250mL)和石油醚(2×200mL)冲洗。将所得的固体在石油醚(2.5L)中浆化、滤出并真空干燥。将所得的固体溶解于DCM(2.5L)中并与30g SPM32(3-巯基丙基乙硫醚二氧化硅)缓慢搅拌1小时。将该二氧化硅滤过氟罗里硅土(florisil)垫并用DCM冲洗。将该程序重复两次,然后真空浓缩DCM溶液而得到238.02g浅黄色固体。

[0591] 方法7:

[0592] 将N-[[4-[5-[3-[双(叔丁氧羰基)氨基]-6-[2-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]吡嗪-2-基]异噁唑-3-基]苯基]甲基]-N-四氢吡喃-4-基-氨基甲酸叔丁酯(238g,299.0mmol)溶解于DCM(2.380L)中。在室温下历时3分钟添加TFA(500mL,6.490mol)。将反应混合物在室温下搅拌3.5小时。减压浓缩反应混合物,然后与庚烷(2×300ml)共沸。然后将该油在无水EtOH(2.5L)中浆化并过滤。将固体溶解于乙醇(1.190L)和水(1.190L)的混合物中。将水(357.0mL)中的碳酸钾(124.0g,897.0mmol)添加至该溶液并将混合物在室温下搅拌过夜。

[0593] 滤出固体,用水(2.5L)洗涤并于50℃下真空干燥以得到108.82g标题化合物的黄色粉末。(73%)

[0594] 实例9:细胞ATR抑制测定法:

[0595] 可使用免疫荧光显微镜测定法来检测羟基脲处理的细胞中ATR底物组蛋白H2AX的磷酸化来筛选化合物抑制细胞内ATR的能力。以14,000个细胞/孔将HT29细胞涂布接种于96孔黑色成像板(BD353219)中的McCoy's5A培养基(西格玛公司(Sigma)M8403)中,该培养基补充有10%胎牛血清(JRH生物科学公司(JRH Biosciences)12003)、1:100稀释的青霉素/链霉素溶液(西格玛公司P7539)和2mM L-谷氨酰胺(西格玛公司G7513),让其在37℃下在5%CO_2中贴壁过夜。然后将化合物以3倍连续稀释液从25μM的终浓度开始添加至细胞培养基,将细胞在37℃下在5%CO_2中温育。15分钟后,添加羟基脲(西格玛公司H8627)至终浓度为2mM。

[0596] 在用羟基脲处理45分钟后,在PBS中洗涤细胞,在稀释于PBS中的4%甲醛(Polysciences公司18814)中固定10分钟,用PBS中的0.2%Tween-20(洗涤缓冲液)洗涤,并且在PBS中的0.5%Triton X-100中透化10分钟,全部在室温下进行。然后将细胞在洗涤缓冲液中洗涤一次,在室温下于在洗涤缓冲液中稀释的10%山羊血清(西格玛公司

G9023)(封闭缓冲液)中封闭 30 分钟。为了检测 H2AX 磷酸化水平,然后将细胞在室温下于在封闭缓冲液中以 1:250 稀释的一抗(小鼠单克隆抗磷酸化组蛋白 H2AX Ser139 抗体;Upstate05-636)中温育 1 小时。然后将细胞在洗涤缓冲液中洗涤五次,接着在室温下在黑暗中于分别在洗涤缓冲液中以 1:500 和 1:5000 稀释的二抗(山羊抗小鼠 Alexa Fluor488 缀合抗体;英杰公司(Invitrogen)A11029)和 Hoechst 染料(英杰公司 H3570)的混合物中温育 1 小时。然后将细胞用洗涤缓冲液洗涤五次,最后将 100ul PBS 添加至每个孔中,然后成像。

[0597] 使用 BD Pathway855Bioimager 和 Attovision 软件(BD 生物科学公司(BD Biosciences),1.6/855 版)针对 Alexa Fluor488 和 Hoechst 强度对细胞进行成像,以分别定量磷酸化的 H2AX Ser139 和 DNA 染色。然后使用 BD Image Data Explorer 软件(BD 生物科学公司,2.2.15 版)对各孔计算 20 倍放大倍数下 9 个图像的剪辑画面中磷酸化 H2AX 阳性细胞核的百分比。将磷酸化 H2AX 阳性细胞核定义为所关注的 Hoechst 阳性区,其含有的 Alexa Fluor488 强度是未用羟基脲处理的细胞中平均 Alexa Fluor488 强度的 1.75 倍。最后将 H2AX 阳性核的百分比对每种化合物的浓度作图并且使用 Prism 软件(GraphPad Prism,用于 Macintosh 的 3.0cx 版,GraphPad Software 公司,美国加利福尼亚州圣地亚哥(San Diego California,USA))测定胞内 ATR 抑制的 IC50。

[0598] 还可以根据本领域已知的其他方法测试本文所述的化合物(参见 Sarkaria 等人,"Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent,Caffeine:Cancer Research (《癌症研究》) 59:4375-5382(1999);Hickson 等人,"Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM"Cancer Research (《癌症研究》) 64:9152-9159(2004);Kim 等人,"Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members"The Journal of Biological Chemistry (《生物化学杂志》),274(53):37538-37543(1999);以及 Chiang 等人,"Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family"Methods Mol.Biol. (《分子生物学方法》) 281:125-41(2004))。

[0599] 实例 10:ATR 抑制测定法:

[0600] 使用放射性磷酸盐掺入测定法筛选化合物抑制 ATR 激酶的能力。测定法在 50mM Tris/HCl(pH7.5)、10mM $MgCl_2$ 和 1mM DTT 的混合物中进行。最终底物浓度为 10μM[γ-33P]ATP(3mCi33P ATP/mmol ATP,Perkin Elmer)和 800μM 靶肽(ASELPASQPQPFSAKKK)。

[0601] 在 5nM 全长 ATR 的存在下于 25℃进行测定法。制备含有除 ATP 和所关注测试化合物之外的全部上面列出的试剂的测定储备缓冲溶液。将 13.5μL 储备溶液放入 96 孔板中,然后添加 2μL 含有测试化合物的连续稀释物的 DMSO 储备溶液(通常从 3 倍连续稀释液的 15μM 终浓度开始),一式两份(DMSO 终浓度为 7%)。将板在 25℃预温育 10 分钟,通过添加 15μL[γ-33P]ATP(终浓度 10μM)起始反应。

[0602] 24 小时后通过添加 30μL 含有 2mM ATP 的 0.1M 磷酸来终止反应。用 100μL0.2M 磷酸预处理多筛选磷酸纤维素滤膜 96 孔板(密理博公司(Millipore),目录号 MAPHN0B50),然后添加 45μL 终止测定混合物。用 5×200μL0.2M 磷酸洗涤板。干燥后,将 100μL

Optiphase ‘SuperMix’液体闪烁混合物(珀金埃尔默公司 (Perkin Elmer))添加至孔，然后进行闪烁计数 (1450Microbeta 液体闪烁计数器，Wallac 公司)。

[0603] 在除去全部数据点的平均背景值后，使用 Prism 软件包(GraphPad Prism，用于 Macintosh 的 3.0cx 版，GraphPad Software 公司，美国加利福尼亚州的圣地亚哥)从对初始比率数据的非线性回归分析计算 Ki(app) 数据。

[0604] 下面是显示本公开化合物的 ATR 抑制 Ki 值的图表。Ki 值≤ 1nM 的化合物标以“++++”。Ki 值 >5nM 但≤ 1nM 的化合物标以“+++”。Ki 值 >5nM 但≤ 20nM 的化合物标以“++”。Ki 值 >20nM 但≤ 100nM 的化合物标以“+”。

[0605] 化合物分析数据和 ATR 抑制数据

[0606] 化合物 I-1 至 I-139 根据本文方案和实例中所述的方法合成。

[0607]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-1	426.6	0.65	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.05 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.24 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.3Hz, 3H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++

[0608]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-2	454.7	0.72	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.02 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.70 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.24 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.3Hz, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 4H)和 0.85 (t, J = 7.3Hz, 6H) ppm	++++
I-3	426.2	0.64		++++
I-4	427	0.63	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.73 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3Hz, 2H), 8.12 (dd, J = 1.5, 5.3Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3Hz, 2H), 4.28 (t, J = 5.4Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.0Hz, 3H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-5	383.2	1.61	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.03 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.19 (s, 1H),8.09 (dd, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.33 (br s, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-6	424.2	1.11	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.04 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.34 (br s, 2H), 3.14 (br d, 2H), 2.90 (br t, 2H), 2.21 (br d, 2H)和 2.11 (td, 2H) ppm	+++
I-7	425.2	1.58	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.06 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.34 (br s, 2H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H)和 2.28 - 2.24 (m, 4H) ppm	++++
I-8	403.2	1.67	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.04 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.12 (d, 1H), 2.52 (s, 3H)和 1.79 (s, 6H) ppm	++++
I-9	468.2	0.62	DMSO 2.2-2.25 (2H,m), 2.5-2.55 (2H,m), 3.7-3.75 (2H,m), 4.0-4.08 (2H,m), 4.2-4.27 (2H,m), 7.35-7.4 (2H,brs), 7.67 (2H,d), 7.8 (1H,s), 8.1-8.17 (3H, m), 8.2 (1H,sd), 8.7 (1H,d). 8.8 (2H,brs), 9.08 (1H,s)	++++
I-10	444.2	0.53	DMSO 1.6 (6H,s), 2.6-2.7 (3H,m), 4.2-4.25 (2H,m), 7.0-7.01 (2H,m), 7.3-7.35 (2H,m), 7.7 (2H,d), 7.8 (1H,s), 7.95-7.8 (1H,m), 8.01-8.04 (1H,m), 8.1 (2H,d), 8.6 (1H,d). 8.7-8.8 (2H,m), 9.0 (1H,s)	++++

[0609]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-11	472.2	0.58	DMSO 1.5 (6H,s), 2.4-2.5 (3H,m) 2.6-2.7 (3H,m), 4.2-4.25 (2H,m), 7.25-7.3 (2H,m), 7.65 (2H,d), 7.8 (1H,s), 7.92-7.95 (1H,m), 7.97-8.0 (1H,m), 8.13 (2H,d), 8.6 (1H,d). 8.8-8.9 (2H,m), 9.02 (1H,s)	++++
I-12	424.2	1.11	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.03 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 3.42 (d, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 1H)和 1.80 - 1.73 (m, 2H) ppm	+++
I-13	486.2	0.51	DMSO 2.2-2.25 (2H,m), 2.45-2.5 (2H,m), 2.65-2.7 (3H,m), 3.6-3.75 (4H,m), 4.28-4.33 (2H,m), 7.18-7.2 (1H,m),7.27-7.3 (1H,m), 7.35-7.39 (1H,m), 7.7 (2H,d), 7.85 (1H,s), 8.05 (1H,d). 8.1 (1H,s), 8.18 (2H,d), 8.7 (1H,d). 8.88 (2H,brs), 9.05 (1H,s)	++++
I-14	479.2	0.59	DMSO 1.9 (6H,s), 2.5-2.55 (3H,m), 2.9 (3H,s), 4.2-4.25 (2H,m), 7.35 (2H,brs), 7.68 (2H,d) 7.8 (1H,s), 8.1-8.15 (3H,m), 8.28-8.3 (1H,m), 8.7 (1H,d). 8.8-8.86 (2H,brs), 9.05 (1H,s)	++++
I-15	465.1	0.54	MeOH 1.95 (3H,d), 2.8 (3H,s), 3.0 (3H,s), 3.38-3.42 (3H,m), 4.3 (2H,s), 4.7-4.8 (1H,m) 7.35 (1H,m), 7.65-7.7 (3H,m) 8.1-8.15 (3H,m), 8.3-8.32 (1H,m), 8.7 (1H,d). 8.8 (1H,s)	++++
I-16	444.2	0.74	dmso d6 1.80 (6H, s), 4.13-4.25 (1H, m), 4.30-4.42 (1H, m), 4.43-4.52 (1H, m), 7.33 (2H, br s)7.62 (2H, d), 7.78 (1H, s), 7.99 (2H, d), 8.09 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.69 (2H, d), 9.04 (1H, s)	++++
I-17	482.2	0.74	dmso d6 1.65-1.75 (1H, m), 1.80 (6H, s), 1.90-2.00 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3,61-3.82 (5H, m), 7.32 (2H, br s), 7.53 (2H, d), 7.77 (1H, s), 7.96 (2H, d), 8.09 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.68 (1H, d), 9.03 (1H, s)	++++
I-18	468.2	0.76	CDCl3 1.78 (6H, s), 3.76 (2H, s), 3.91-4.00 (1H, m), 4.38 (2H, t), 4.75 (2H, t), 6.00 (2H, br s), 7.35 (1H, s), 7.39 (2H, d), 7.74 (1H, d), 7.82 (2H, d), 8.12 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.63 (1H, d)	++++
I-19	482.2	0.74	dmso d6 1.65-1.75 (1H, m), 1.80 (6H, s), 1.90-2.00 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.61-3.82 (5H, m), 7.32 (2H, br s), 7.53 (2H, d), 7.77 (1H, s), 7.96 (2H, d), 8.09 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.68 (1H, d), 9.03 (1H, s)	++++

[0610]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-20	470.2	0.7	CD3OD 0.95 (6H,s), 2.48.2.53 (8H,m), 6.72-6.75 (3H,m), 6.8 (1H,s), 7.18-7.26 (3H,m), 7.3 (1H,s), 7.8 (1H,d). 8.08 (1H,s),	++
I-21	514.3	0.79	MeOH 1.8 (6H,s), 3.4-3.5 (3H,m), 3.62-3.65 (2H,m), 3.9-4.0 (3H,m), 7.52-7.57 (3H,m) 7.6 (1H,s), 7.97-8.03 (2H,m), 8.2 (1H,d). 8.3 (1H,s), 8.65 (1H,d). 8.9 (1H,s)	++
I-22	436.1	0.86	DMSO1.95 (6H,s), 3.0 (3H,s), 7.35 (2H,brs), 7.65-7.7 (3H,m), 7.85 (1H,s), 8.1-8.15 (2H,m), 8.2 (1H,d). 8.35 (1H,s), 8.8 (1H,d). 9.1 (1H,s)	++++
I-23	505.2	0.74	dmso d6 1.35-1.47 (4H, m), 1.88 (6H, s), 2.27-2.37 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.43-3.52 (1H, m), 7.30 (2H, br s), 7.53-7.41 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.02-8.04 (2H, dd), 8.10-8.12 (1H, dd), 8.32 (1H, s), 8.71 (1H, d), 9.03 (1H, s)	+++
I-24	444.2	1.13	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.06 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 3.57 (br d, 2H), 3.21 (br q, 2H), 2.56 - 2.42 (m, 4H)和 2.54 (s, 3H) ppm	+++
I-25	438.2	1.14	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.35 (s, 2H), 3.54 (br d, 2H), 3.19 (br q, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.53 (s, 3H)和 2.46 - 2.37 (m, 2H) ppm	++
I-26	440.2	1.09	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 10.18 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.76 (brs, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 3.55 (br d, 2H), 3.19 (br q, 2H)和 2.54 - 2.40 (m, 4H) ppm	+++
I-27	454.2	1.11	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 8.92 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (br d, 2H), 3.08 (br d, 2H)和 2.44 - 2.34 (m, 4H) ppm	+++
I-28	442.2	1.11	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.04 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.03 (td, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 3.55 (br d, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 2H)和 2.55 - 2.40 (m, 4H) ppm	+++

[0611]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-29	468.2	1.12	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.03 (s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (dd, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (br d, 2H), 3.18 (br q, 2H), 2.54 - 2.39 (m, 4H)和 2.23 (s, 3H) ppm	+
I-30	430.2	1.09	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.04 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.55 (br d, 2H), 3.20 (br t, 2H)和 2.57 - 2.40 (m, 4H) ppm	++++
I-31	454.2	0.98	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.03 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.34 (s, 2H), 5.34 (br s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.55 (br d, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 2H)和 2.57 - 2.41 (m, 4H) ppm	+++
I-32	440.2	1	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.99 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.94 (d, 2H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 3.20 (br q, 2H)和 2.56 - 2.39 (m, 4H) ppm	+++
I-33	463.2	1.08	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 11.39 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.55 (br d, 2H), 3.20 (br d, 2H)和 2.54 - 2.45 (m, 4H) ppm	+++
I-34	480.1	0.74	DMSO d6 1.66-1.75 (1H, m), 1.75-1.89 (4H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.40 (1H, br s), 3.26-3.32 (2H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 3.62-3.81 (5H, m), 7.29 (2H, br s), 7.53 (2H, d), 7.73 (1H, s), 7.95 (2H, d), 8.01 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.98 (1H, s)	++++
I-35	494.2	0.76	DMSO d6 1.68-1.75 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.03-2.13 (1H, ,), 2.25-2.36 (1H, m), 2.41 (1H, br s), 2.72-2.80 (2H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 7.30 (2H, br s), 7.54(2H, d), 7.76 (1H, s), 7.96 (2H, d), 8.09-8.11 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.71 (1H, d), 9.04 (1H, s)	++++

[0612]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-36	508.2	0.81	dmso d6 1.65-1.75 (1H, m), 1.89-2.00 (5H, m), 2.35-2.45 (4H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.60-3.81 (5H, m), 7.29 (2H, br s), 7.54 (2H, d), 7.75 (1H, s), 7.96 (2H, d), 8.08 (1H d), 8.21 (1H, s), 8.67 (1H, d), 9.02 (1H, s)	++++
I-37	438.2	1.11	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 8.93 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.21 (br s, 2H), 3.22 - 3.20 (m, 1H), 2.75 (br d, 1H), 2.68 (br d, 1H), 2.21 - 2.19 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)和 1.96 - 1.71 (m, 4H) ppm	++++
I-38	459.1	0.83	DMSO 1.6 (6H,s), 3.25 (3H,s), 3.25-3.3 (2H,m), 3.4-3.5 (2H,m), 7.4 (2H,brs), 7.5-7.6 (3H,m), 7.7 (1H,s), 8.0-8.05 (2H,m), 8.07-8.12 (2H,m), 8.65 (1H,d). 9.0 (1H,s)	++
I-39	429.4	0.84	DMSO 1.6 (6H,s), 2.5-2.6 (6H,m), 7.3 (2H,brs), 7.5-7.6 (3H,m), 7.8 (1H,s), 7.95-8.05 (4H,m), 8.63 (1H,d). 9.0 (1H,s)	+++
I-40	458.2	0.7	DMSO 1.6 (6H,s), 1.6-1.7 (2H,m), 2.7-2.8 (2H,m), 3.1-3.2 (2H,m), 3.35-3.4 (1H,m), 7.27 (2H,brs), 7.55-7.65 (6H,m), 7.75 (1H,s), 7.97-8.05 (4H,m), 8.62 (1H,d). 9.0 (1H,s)	+++
I-41	467.2	0.62	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.02 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.5, 5.3Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.29 (s, 2H, NH2), 3.71 - 3.68 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.41 (t, 1H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-42	524.1	0.7	dmso d6 1.65-1.75 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.20-2.31 (4H, m)m 3.25-3.33 (1H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.60-3.80 (7H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 7.31 (2H, br s), 7.54 (2H, d), 7.76 (1H, s), 7.96 (2H, d), 8.12 (1H, t), 8.22 (1H, s), 8.72 (1H, q), 9.04 (1H, s)	++++
I-43	439	2.11	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.18 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.39 (bs, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 1.5, 5.2Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H)和 1.56 (d, J = 6.8Hz, 3H) ppm	++++

[0613]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-44	427	2.03	9.17 (s, 1H), 8.72 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.39 (bs, 3H), 8.24 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.12 (dd, J=5.2Hz, J=1.6Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.45Hz, 2H), 4.6 (m, 1H), 1.803 (s, 6H), 1.56 (d, J=6.8Hz, 3H)	++++
I-45	401.1	0.77	DMSO 1.6 (6H,s), 7.1-7.2 (2H,m), 7.4 (1H,brs), 7.55-7.6 (3H,m), 7.8 (1H,s), 8.0-=8.05 (2H,m), 8.1-8.2 (2H,m), 8.7 (1H,d). 9.07 (1H,s)	+++
I-46	445.1	0.75	MeOH 1.8 (6H,s), 3.4 (2H,t), 3.7 (2H,t), 7.53-7.57 (3H,m), 7.62 (1H,s), 8.0-8.05 (2H,m), 8.42 (1H,d). 8.48 (1H,s), 8.7 (1H,d). 9.03 (1H,s)	++++
I-47	441.2	0.83	MeOH 1.7 (6H,s), 1.9-1.95 (2H,m), 3.7-3.75 (2H,m), 3.85-3.9 (2H,m), 7.55-7.58 (3H,m), 7.67 (1H,s), 8.05-8.1 (2H,m), 8.35-8.4 (2H,m), 8.68 (1H,d). 9.1 (1H,s)	++
I-48	452	2.56	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.10 (m, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.36 (bs, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.80 (s, 6H)和 0.83 - 0.78 (m, 4H) ppm	++++
I-49	412.1	0.59	DMSO 1.62 (3H,d), 2.6-2.65 (2H,m), 4.2-4.25 (2H,m), 4.5 (1H,q), 7.3 (2H,brs), 7.68 (2H,d), 7.83 (1H,s), 8.1-8.3 (4H,m), 8.8 (1H,d). 8.82 (2H,brs), 8.98 (1H,s)	++++
I-50	369.1	0.86	DMSO 1.6 (3H,d), 4.5 (1H,q), 7.3 (2H,brs), 7.55-7.62 (3H,m), 7.8 (1H,s), 8.0-8.05 (2H,m), 8.06-8.1 (1H,m), 8.12-8.14 (1H,m), 8.7 (1H,d). 8.97 (1H,s)	++++
I-51	399.2	1.4	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 10.00 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.93 (d, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-52	439	2	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.17 (s, 1H), 9.15 (bs, 2H), 8.72 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 1.5, 5.1Hz, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.16 (t, J = 6.0Hz, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	+++
I-53	496	2.28	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.05 (s, 1H), 8.95 (bs, 2H), 8.70 (d, J = 4.8, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8Hz, 2H), 7.34 (bs, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (s, 6H)和 1.61 (m, 2H) ppm	++++

[0614]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-54	445.2	1.09	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.15 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.23 (d, 1H), 3.11 - 3.07 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.71 (s, 3H)和 2.10 - 2.07 (m, 4H) ppm	++
I-55	439.1	0.64	1H (DMSO) d 1.80 (6H, s), 3.13 (2H, t), 3.47 (2H, m), 4.44 (2H, m), 7.53 (1H, d), 8.05-8.08 (2H, m), 8.12 (1H, dd), 8.43 (1H, s), 8.72 (1H, d), 9.08 (2H, br s)和 9.18 (1H, s) ppm	++++
I-56	471	2.18	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.79 (bs, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.7, 7.1Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 1.5, 5.3Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 4.49 - 4.46 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.91 (s, 6H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-57	427.2	0.63	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.16 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 3H), 7.49 (d, 2H), 2.86 - 2.57 (m, 4H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-58	468.2	0.61	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.19 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.37 (d, 2H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 4.76 (d, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 3H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 1H)和 1.81 (s, 6H) ppm	++
I-59	442	2.01	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.13 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.0Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.5, 5.1Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.83 (s, 3H), 6.81 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.02 (d, J = 6.0Hz, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-60	468.4	0.8	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.83 - 9.80 (m, 1H), 9.72 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 3H), 7.84 - 7.80 (m, 3H), 7.35 (br s, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.09 - 3.82 （掩盖的信号，4H），3.39 - 3.28 (m, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-61	482.1	0.68	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.13 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.01 (d, 4H), 7.14 (d, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.35 - 3.28 (br m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 1.85 - 1.83 (m, 1H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++

[0615]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-62	468.1	0.66	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.13 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (dd, 3H), 8.00 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 4.02 (br s, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.59 (q, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-63	443.9	0.68	DMSO 1.6 (6H,s), 2.85-2.9 (2H,m), 3.3-3.35 (2H,m), 7.3 (2H,brs), 7.55-7.6 (3H,m), 7.7-7.8 (4H,m), 8.0-8.05 (3H,m), 8.1 (1H,s), 8.6 (1H,d). 9.02 (1H,s)	+++
I-64	482.2	0.68	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.12 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 4H), 7.13 (d, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.32 - 3.29 (br m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.03 - 2.00 (m, 1H)和 1.85 - 1.38 (m, 7H) ppm	+++
I-65	458.2	0.7	DMSO 1.6 (6H,s), 2.62 (3H,t), 2.95-3.0 (2H,m), 3.35-3.4 (2H,m), 7.3 (2H,brs), 7.55-7.6 (3H,m), 7.7-7.8 (2H,m), 8.0-8.05 (3H,m), 8.1 (1H,s), 8.4 (2H,brs), 8.6 (1H,d). 9.02 (1H,s)	++
I-66	427.2	0.64	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.17 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 2H), 2.81 - 2.77 (m, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-67	514.5	0.64	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.05 (s, 1H), 8.71 (br s, 2H), 8.70 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.34 (s, 2H), 4.94 (br s, 1H), 4.28 (br t, 2H), 3.51 (dd, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.33 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.03 - 2.97 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 1H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-68	482.2	0.7	DMSO 1.8 (6H,s), 2.02.2.18 (3H,m), 2.88-2.93 (1H,m), 2.94-2.98 (1H,m), 3.4-3.5 (2H,m), 4.02-4.12 (2H,m), 6.88 (2H,d), 7.82-7.88 (3H,m), 7.98 (2H,d), 8.08-8.11 (1H,m), 8.37 (1H,s), 8.72 (1H,d). 9.13 (1H,s),	++
I-69	497	2.22	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.88 (bs, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 5.2, 1.2Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.46 - 4.44 (m, 2H), 3.67 - 3.65 (m, 4H), 3.16 (d, J = 3.3Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.91 - 1.89 (m, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++

[0616]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-70	460	2.01	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.14 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.5, 5.3Hz, 1H), 7.89 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.83 ((bs, 3H)), 7.03 ((bs, 1H)), 6.69 - 6.66 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.01 (m, 2H)和 1.81 (s, 6H) ppm	++++
I-71	468.2	0.8	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 10.08 - 10.03 (m, 1H), 9.82 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 3H), 7.85 - 7.83 (m, 3H), 7.35 (br s, 1H), 4.66 - 4.57（掩盖的信号，1H）， 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.86 (t, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	+++
I-72	456.2	0.67	DMSO 1.8 (6H,s), 3.08 (3H,s), 3.32-3.38 (2H,m), 3.62-3.68 (2H,m), 6.98 (2H,d), 7.75-7.85 (3H,brs), 7.98 (2H,d), 8.08-8.11 (1H,m), 8.38 (1H,s), 8.72 (1H,d). 9.12 (1H,s),	+++
I-73	468.2	0.65	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 4H), 3.28 (s, 4H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-74	450.2	1.15	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 10.10 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.03 (dd, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 3H), 7.37 (s, 2H), 4.69 (br d, 1H), 4.02 (br d, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 2H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 1H)和 1.41 - 1.31 (m, 1H) ppm	++++
I-75	460	2.4	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.18 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 1.5, 5.2Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 6.6, 8.7Hz, 1H), 7.84 (m, 4H), 6.92 (dd, J = 2.3, 12.6Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.68 (d, J = 6.3Hz, 2H), 3.07 (d, J = 5.9Hz, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++
I-76	482.2	0.67	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.12 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 3.88 (d, 2H), 2.95 (td, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.80 - 1.78（掩盖的信号，2H）， 1.70 (br s, 2H)和 1.33 - 1.21 (m, 2H) ppm	+++

[0617]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-77	468.2	0.7	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.14 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.63（五重峰，1H），3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.37 - 3.32（掩盖的信号，1H），3.00 (dd, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (br m, 1H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-78	470.2	0.67	DMSO 1.8 (6H,s), 2.6-2.65 (3H,m), 3.1 (3H,s), 3.15-3.2 (2H,m), 3.6-3.65 (2H,m), 6.95 (2H,d), 8.0 (2H,d), 8.08-8.11 (1H,m), 8.38 (1H,s), 8.45 (1H,brs), 8.72 (1H,d). 9.12 (1H,s),	++++
I-79	453	2.09	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.55 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.88 (bs, 1H), 8.73 (d, J = 5.0Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4Hz, 2H), 8.11 (dd, J = 1.5, 5.2Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4Hz, 2H), 4.71 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.10 (m, 4H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-80	439	2	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.17 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3Hz, 2H), 8.11 (dd, J = 1.6, 5.3Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3Hz, 2H), 4.34 - 4.14 (m, 5H)和 1.80 (s, 6H) ppm	+++
I-81	425.1	0.62	1H (DMSO) d 1.80 (6H, s), 4.65 (4H, t), 7.70 (1H, d), 8.11 (1H, m), 8.17 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.18 (1H, s)和 9.47 (2H, br s) ppm	+++
I-82	468.2	0.61	1H NMR (DMSO) d 1.80 (6H, s), 3.23-3.37 (4H, m), 3.55-3.76 (4H, m), 4.62 (1H, m), 7.79 (2H, d), 8.12 (1H, dd), 8.28 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.73 (2H, d)和 9.20 (1H, s) ppm	+++
I-83	496	1.08	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.05 (s, 1H), 9.03 (bs, 2H), 8.69 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.34 (bs, 2H), 4.43 (d, J = 6.2Hz, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.25 (d, J = 6.3Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.80 (s, 6H)和 1.36 (s, 3H) ppm	++++
I-84	454.2	0.66	DMSO 1.8 (6H,s), 3.85-3.94 (2H,m), 4.3-4.4 (2H,m), 4.48-4.53 (1H,m), 6.78-6.83 (2H,m), 7.3 (1H,s), 7.4-7.5 (2H,m), 8.08-8.11 (1H,m), 8.32 (1H,s), 8.7-8.8 (3H,m), 9.18 (1H,s),	+++
I-85	473.3	0.71	DMSO 1.6 (6H,s), 2.80-2.83 (6H,m), 3.1-3.2 (2H,m), 3.4-3.5 (2H,m), 7.35 (2H,brs), 7.5-7.6 (3H,m), 7.75-7.8 (2H,m), 8.0-8.12 (4H,m), 8.6 (1H,d). 9.02 (1H,s), 9.2 (1H,brs)	++

[0618]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-86	482.2	0.75	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.12 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 3.35 (t, 4H), 2.46 (t, 4H), 2.24 (s, 3H)和 1.80 (s, 6H) ppm	+++
I-87	457.2	0.71	DMSO 1.8 (6H,s), 3.4 (3H,s), 3.7-3.75 (2H,m), 4.7-4.75 (1H,m), 8.25 (2H,d), 8.1-8.15 (1H,m), 8.25 (2H,d), 8.4 (1H,s), 8.55-8.6 (2H,m), 8.72 (1H,d). 9.2 (1H,s)	++++
I-88	468.2	0.67	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.11 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.95 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 3.66（五重峰，1H），3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.92 (d, 1H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-89	453	2.14	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.52 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.90 (bs, 1H), 8.73 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.37 (d, J = 0.7Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 1.2, 7.5Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.5, 5.3Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 17.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 4H)和 1.81 (s, 6H) ppm	++
I-90	468.2	0.7	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.15 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 1H), 3.63（五重峰，1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.32（掩盖的信号，1H），3.00 (dd, 1H), 2.12（六重峰，1H），1.80 (s, 6H)和 1.80 - 1.73（掩盖的信号，1H）ppm	++++
I-91			(DMSO) d 0.73 (2H, t), 0.96 (1H, t), 1.57-1.70 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.92 (4H, m), 3.27-3.46 (4H, m), 3.65 (1H, m), 3.82 (1H, m), 7.33 (2H, br s), 7.56-7.61 (3H, m), 7.79 (1H, m), 8.02 (2H, m), 8.19-8.32 (2H, m), 8.68 (1H, m), 9.01 (1H, m)和 9.44 (1H, m) ppm 观察到旋转异构体	++
I-92	484.2	0.74	DMSO 1.8 (6H,s), 2.85 (6H,d), 3.05 (3H,s), 3.25-3.3 (2H,m), 3.8-3.85 (2H,m), 6.97 (2H,d), 7.98 (2H,d), 8.1-8.13 (1H,m), 8.38 (1H,s), 8.72 (1H,d). 9.12 (1H,s), 9.4 (1H,brs)	+++

[0619]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-93	496	2.51	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.05 (s, 1H), 8.97 (bs, 2H), 8.70 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.34 (bs, 2H), 4.32 (d, J = 5.0Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.75 (m, 2H)和 1.55 (m, 1H) ppm	++++
I-94	425.2	1.07	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.18 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.59 (br s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 3H), 7.98 (br s, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 3H), 3.57 (br d, 2H), 3.22 (br s, 2H)和 2.52 - 2.48 (m, 4H) ppm	++
I-95	439	2.09	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.18 (s, 1H), 8.95 (bs, 1H), 8.73 (d, J = 5.0Hz, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.40 (d, J = 0.7Hz, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 3H), 7.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.6Hz, 1H), 4.37 - 4.17 (m, 5H)和 1.81 (s, 6H) ppm	+++
I-96	445.1	0.64	1H (DMSO) d 1.80 (6H, s), 3.18 (2H, t), 3.51 (2H, t), 4.31 (2H, s), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, dd), 8.30 (1H, s), 8.72 (1H, d), 9.11 (2H, br s)和 9.16 (1H, s) ppm	++++
I-97	482.2	0.74	dmso d6 1.65-1.75 (1H, m), 1.80 (6H, s), 1.90-2.00 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.61-3.82 (5H, m), 7.32 (2H, br s), 7.53 (2H, d), 7.77 (1H, s), 7.96 (2H, d), 8.09 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.68 (1H, d), 9.03 (1H, s)	++++
I-98	482.2	0.67	DMSO 1.65-1.72 (1H,m), 1.8 (6H,s), 1.9-2.0 (2H,m), 2.1-2.2 (1H,m), 3.2-3.3 (2H,m), 3.4-3.5 (1H,m), 6.75-6.8 (1H,m), 6.85 (2H,d), 7.92 (1H,d). 8.08-8.11 (1H,m), 8.38 (1H,s), 8.4-8.45 (1H,m), 8.71 (1H,d). 8.8-8.9 (1H,m), 9.13 (1H,s),	++++
I-99	469	2.38	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.15 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.2Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 2.6, 9.9Hz, 1H), 3.78 (d, J = 10.5Hz, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.21 (t, J = 10.4Hz, 1H), 2.91 (m, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	+
I-100	496.2	0.69	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.17 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 - 8.12 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.41 - 2.33 (br m, 8H), 2.16 (s, 3H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++

[0620]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-101	431.1	1.04	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.15 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.38 (dd, 1H), 3.12 - 3.08 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 2H)和 2.13 - 2.09 (m, 4H) ppm	+++
I-102	482	1.06	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.03 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 1.6, 5.2Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.32 (bs, 2H), 4.62 (dd, J = 5.9, 7.6Hz, 2H), 4.26 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.78 (d, J = 7.4Hz, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-103	488	2.74	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.52 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 1.5, 5.2Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 6.6, 8.7Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 2.3, 12.5Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.1Hz, 1H), 3.81 (d, J = 6.3Hz, 2H), 3.37 (d, J = 4.1Hz, 2H), 2.89 (d, J = 3.0Hz, 6H)和 1.80 (s, 6H) ppm	+
I-104	468.2	0.66	DMSO 1.8 (6H,s), 3.0-3.1 (1H,m), 3.4-3.5 (2H,m), 3.77-3.83 (2H,m), 4.05-4.15 (2H,m), 6.58 (2H,d), 6.78 (1H,d). 7.78-7.88 (3H,m), 7.9 (1H,d). 7.98 (2H,d), 8.08-8.11 (1H,m), 8.38 (1H,s), 8.73 (1H,d). 9.13 (1H,s),	++++
I-105	483	1.07	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.16 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.1Hz, 2H), 4.63 (dd, J = 6.0, 7.6Hz, 2H), 4.27 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.05 (qt, J =6.80Hz, 1H), 2.80 (d, J = 7.4Hz, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-106	469.1	0.65	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.15 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 3H), 7.16 (d, 2H), 5.02 - 4.99 (br m, 1H), 3.17 (d, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 2.08（六重峰，1H)和 1.80 (s, 6H) ppm	+++
I-107	454.1	0.64	DMSO 1.8 (6H,s), 3.85-3.94 (2H,m), 4.3-4.4 (2H,m), 4.5-4.55 (1H,m), 6.78 (2H,d), 7.3 (1H,d). 7.93 (2H,d), 8.08-8.11 (1H,m), 8.38 (1H,s), 8.7-8.75 (3H,m), 9.13 (1H,s),	++++

[0621]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-108	488	2.18	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.43 (bs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.5, 5.3Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.8Hz, 1H). 7.04 (m, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.5Hz, 6H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-109	467.2	0.67	DMSO 1.8 (6H,s), 1.8-1.9 (2H,m), 2.0-2.1 (2H,m), 3.0-3.1 (2H,m), 3.4-3.48 (2H,m), 7.55 (2H,d), 8.1-8.13 (1H,m), 8.16 (2H,d), 8.25-8.35 (1H,vbrs), 8.38 (1H,s), 8.53-8.6 (1H,m), 8.72 (1H,d). 9.17 (1H,s)	+++
I-110	454.1	0.7	DMSO 1.8 (6H,s), 3.88-3.92 (2H,m), 4.2-4.3 (3H,m), 6.82-6.87 (1H,m), 7.16-7.19 (1H,m), 7.45 (1H,t), 7.53-7.57 (1H,m), 8.1-8.14 (1H,m), 8.32-8.4 (4H,m), 8.72 (1H,d). 9.18 (1H,s)	++++
I-111	445.1	0.67	1H (DMSO) d 1.75 (6H, s), 2.93 (2H, t), 3.41 (2H, m), 4.46 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.03 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.66 (1H, m), 9.11 (1H, s)和 9.17 (2H, br s) ppm	++++
I-112	443	2.01	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.15 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 5.2Hz, J = 1.6Hz, 1H), 8.04 (bs, 3H), 7.25 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.31 (t, J = 5.0Hz, 2H), 3.30 (m, 2H)和 1.80 (s, 6H) ppm	++++
I-113	455.16	1.05	DMSO 1.81 (6H,s), 4.03-4.13 (2H,m), , 4.48-4.58 (2H,m), 5.2-5.25 (1H,m), 7.15 (2H,d), 8.1-8.18 (3H,m), 8.38 (1H,s), 8.72 (1H,d). 8.85 (1H,brs), 9.07 (1H,brs), 9.15 (1H,s)	++++
I-114	470.2	0.67	DMSO 1.8 (6H,s), 2.85 (6H,d), 3.2-3.25 (2H,m), 3.55-3.6 (2H,m), 6.72 (1H,brs), 6.85 (2H,d), 8.1-8.13 (1H,m), 8.38 (1H,s), 8.72 (2H,d), 9.12 (1H,s), 9.4 (1H,brs)	+++
I-115	431.1	0.99	DMSO 1.25 (3H,t), 1.65 (6H,s), 4.15 (2H,q), 7.3 (1H,brs), 7.55-7.6 (2H,m), 7.78 (1H,s), 7.95-8.05 (3H,m), 8.6 (1H,d). 9.0 (1H,s)	+++
I-116	512.2	1.06	DMSO 1.81 (6H,s), 3.15-3.22 (2H,m), 3.3-3.35 (2H,m), 3.5-3.65 (6H,m), 4.0-4.05 (2H,m), 6.75-6.8 (1H,m), 6.83 (2H,d), 7.92 (2H,d), 8.1 (1H,d). 8.38 (1H,s), 8.72 (1H,d). 9.25 (1H,s), 9.75 (1H,brs)	++++
I-117	456.2	0.65	DMSO 1.8 (6H,s), 2.6-2.68 (3H,m), 3.1-3.2 (2H,m), 3.42-3.48 (2H,m), 6.7 (1H,brs), 6.82 (2H,d), 7.92 (2H,d), 8.1-8.13 (1H,m), 8.32 (1H,s), 8.42 (1H,brs), 8.72 (1H,d). 9.12 (1H,s),	++++

[0622]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-118	439.2	0.96	DMSO 1.81 (6H,s), 2.3-2.4 (2H,m), 3.95-4.03 (4H,m), 6.55 (2H,d), 7.95 (2H,d), 8.07-8.1 (1H,m), 8.38 (1H,s), 8.72 (1H,d). 9.12 (1H,s),	+++
I-119	469.2	0.65	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.15 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 3H), 7.16 (d, 2H), 5.00 (t, 1H), 3.17 (d, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 2.08（六重峰，1H）和 1.80 (s, 6H) ppm	+++
I-120	443.2	0.74	DMSO 1.8 (6H,s), 3.2-3.25 (2H,m), 3.55-3.6 (2H,m), 6.8 (2H,d), 7.88 (2H,d), 8.1-8.13 (1H,m), 8.38 (1H,s), 8.72 (1H,d). 9.12 (1H,s),	++++
I-121	469.2	1.06	DMSO 1.81 (6H,s), 2.95-3.0 (3H,m), 4.1-4.2 (1H,m), 4.25-4.35 (1H,m), , 4.42-4.48 (1H,m), 4.72-4.81 (1H,m), 5.15-5.2 (0.5H,m), 5.28-5.33 (0.5H,m), 7.1-7.2 (2H,m), 8.1-8.2 (3H,m), 8.38 (1H,s), 8.72 (1H,d). 9.1 (1H,s), 9.75 (0.5H, brs), 10.25 (0.5H, brs)	++++
I-122	497.2	1.06	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.19 (s, 1H), 9.18 (br s, 2H), 8.73 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.13 (dd, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.84 (d, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.98 (dd, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.23 (br s, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.80 - 1.78 (m, 2H)和 1.55 - 1.52 (m, 1H) ppm	++++
I-123	454.2	0.69	DMSO 1.8 (6H,s), 3.9-4.0 (2H,m), 4.25-4.3 (2H,m), 6.8 (2H,d), 7.85 (2H,d), 8.1-8.13 (1H,m), 8.38 (1H,s), 8.72 (1H,d). 9.12 (1H,s),	++++
I-124	515	1.05		++++
I-125	482.2	0.68	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.16 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.34 - 3.25 (br m, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.80 (s, 6H)和 1.64 (qd, 2H) ppm	++
I-126	497.2	1.05	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.34 (br d, 2H), 9.19 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.13 (dd, 1H), 7.99 (br s, 2H), 7.86 (d, 2H), 4.33 (br t, 2H), 3.95 (dd, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 3H), 2.06 (br dd, 2H), 1.80 (s, 6H)和 1.69 (qd, 2H) ppm	++++
I-127	470.1	0.58	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 8.98 (s, 2H), 8.63 (d, J = 5.4Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (qn, J = 1.7Hz, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.87 (s, 2H)和 1.73 (s, 6H) ppm	++

[0623]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-128	465.2	1.17	DMSO 1.8 (6H,s), 2.75-2.8 (2H,m), 3.4-3.45 (2H,m), 3.8-3.85 (2H,m), 7.8 (2H,d), 8.1-8.13 (1H,m), 8.2 (2H,d), 8.4 (1H,s), 8.7 (1H,d). 8.85 (2H,brs), 9.18 (1H,s),	++++
I-129	452.1	1.06	MeOH 1.85 (6H,s), 4.2 (4H,s), 8.03-8.08 (1H,m), 8.1 (2H,d), 8.5 (2H,d), 8.55 (1H,s), 8.7 (1H,d). 9.02 (1H,s)	+++
I-130	456.2	0.67	DMSO 1.22 (3H,d), 1.8 (6H,s), 2.9-3.0 (1H,m), 3.32-3.38 (2H,m), 6.83 (2H,d), 7.78-7.85 (3H,brs), 7.93 (2H,d), 8.08-8.11 (1H,m), 8.38 (1H,s), 8.72 (1H,d). 9.12 (1H,s),	++++
I-131	482.2	0.82	DMSO 1.85 (6H,s), 3.01 (6H,s), 4.18-4.22 (2H,m), 4.3-4.33 (1H,m), 4.38-4.42 (2H,m), 6.75 (2H,d), 8.03-8.08 (1H,m), 8.12 (2H,d), 8.52 (1H,s), 8.72 (1H,d). 8.95 (1H,s),	++++
I-132	459.2	0.9	(DMSO) d 0.66 (1.5H, t), 0.94 (1.5H, t), 3.13 (1.5H, s), 3.27 (2H, m), 3.29-3.32 (2.5H, m), 3.46 (3H, m), 3.61 (2H, m), 7.30 (2H, br s), 7.56-7.60 (3H, m), 7.80 (1H, m), 8.02-8.05 (2H, m), 8.15-8.17 (2H, m), 8.64-8.66 (1H, m)和 9.02 (1H, m) ppm 观察到旋转异构体	+++
I-133	455.2	1.03	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.14 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.05 (br s, 2H), 8.03 (dd, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.10 - 3.07 (m, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 2H)和 2.11 - 2.08 (m, 4H) ppm	++++
I-134	420	2.97	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.17 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.4Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 1.5, 5.2Hz, 1H), 7.67 (td, J= 9.2, 2.3, 1H), 7.40 (td, J = 9.2, 2.3Hz, 1H)和 1.80 (s, 6H) ppm	+++
I-135	459.2	0.69	1H NMR (500MHz, DMSO) ? 9.06 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.68 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.6Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 10.9, 4.5Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.35 (t, J = 11.1Hz, 3H), 2.05 (dd, J = 12.8, 3.2Hz, 2H), 1.63 (qd, J = 12.6, 5.1Hz, 2H).	++++

[0624]

化合物编号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR	ATR Ki
I-136	468.4	0.74	1H NMR (400MHz, DMSO) ? 8.97 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.67 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 3H), 8.07 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 4H), 3.96 (dd, J = 11.3, 3.9Hz, 2H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.34 (t, J = 11.5Hz, 2H), 2.05 (d, J = 13.0Hz, 2H), 1.62 (ddd, J = 16.6, 11.8, 4.3Hz, 2H).	++++
I-137	469.2	0.7	1H NMR (400MHz, DMSO) ? 9.11 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.69 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.3Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 5.3, 1.5Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3Hz, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 4H), 3.96 (dd, J = 11.3, 3.8Hz, 2H), 3.45 - 3.28 (m, 3H), 2.05 (d, J = 10.2Hz, 2H), 1.63 (qd, J = 12.1, 4.4Hz, 2H).	++++
I-138	514	1.15	H NMR (400.0MHz, DMSO) d 9.07 (s, 2H), 8.77 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.0Hz, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 4.30 (t, J = 5.7Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 3.9, 11.1Hz, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 3H), 2.06 - 2.03 (m, 2H), 1.82 (s, 6H)和 1.63 (dd, J = 4.4, 12.1Hz, 2H) ppm	+++
I-139	500	1.13		++

[0625] 实例 11 :顺铂增敏测定法

[0626] 可使用 96 小时细胞活力 (MTS) 测定法来筛选化合物增加 HCT116 结肠直肠癌细胞对顺铂的敏感性的能力。以 470 个细胞 / 孔将对顺铂的 ATM 信号传导存在缺陷的 HCT116 细胞(参见 Kim 等人 ;Oncogene (《癌基因》) 21:3864(2002) ;还可参见 Takemura 等人 ;JBC281:30814(2006)) 涂布接种于 96 孔聚苯乙烯板(Costar 公司 3596)中的 150μl McCoy's5A 培养基(西格玛公司 M8403)中,该培养基补充有 10% 胎牛血清(JRH 生物科学公司 12003)、1:100 稀释的青霉素 / 链霉素溶液(西格玛公司 P7539)和 2mM L- 谷氨酰胺(西格玛公司 G7513),并让其在 37℃下于 5%CO_2 中贴壁过夜。然后将化合物和顺铂二者以从 10μM 最高终浓度开始的 2 倍连续稀释液作为一整套浓度同时添加至细胞培养基,最终细胞体积为 200μl,然后将细胞在 37℃下在 5%CO_2 中温育。96 小时后,将 40μl MTS 试剂(普洛麦格公司 (Promega) G358a)添加至每个孔,并将细胞在 37℃下在 5%CO_2 中温育 1 小时。最后,用 SpectraMax Plus384 读出器(分子仪器公司 (Molecular Devices))在 490nm 测量吸光度并可报道将单独的顺铂的 IC50 降低至少 3 倍(至 1 个小数位)所需的化合物浓度。

[0627] 实例 12 :单剂 HCT116 活性

[0628] 可使用 96 小时细胞活力 (MTS) 测定法筛选化合物的对抗 HCT116 结肠直肠癌细胞的单剂活性。将 HCT116 以 470 个细胞 / 孔涂布接种于 96 孔聚苯乙烯板(Costar 公司 3596)的 150μl McCoy's5A 培养基(西格玛公司 M8403)中,该培养基补充有 10% 胎牛血清(JRH 生物科学公司 12003)、1:100 稀释的青霉素 / 链霉素溶液(西格玛公司 P7539)和 2mML- 谷

氨酰胺(西格玛公司 G7513),并让其在 37℃下于 5%CO_2 中贴壁过夜。然后将化合物以从 10μM 最高最终浓度开始的 2 倍连续稀释物作为整套浓度添加至细胞培养基,最终细胞体积为 200μl,并将细胞在 37℃下在 5%CO_2 中温育。96 小时后,将 40μl MTS 试剂(普洛麦格公司 G358a)添加至每个孔并将细胞在 37℃下在 5%CO_2 中温育 1 小时。最后,用 SpectraMax Plus384 读出器(分子仪器公司)在 490nm 测量吸光度并且可以计算 IC50 值。

[0629] 实例 13 :药动学

[0630] 可用 Watson Bioanalytical LIMS (7.4 版本;赛默飞世尔科学公司 (Thermo Fisher Scientific)) 从血液样品或血浆样品分析非房室模型药动学参数。可按照静脉内 (IV) 给药估计如下参数;终末清除半衰期 ($T_{1/2}$=ln(2)/λz,其中 λz 为于曲线的末端 (log- 线性) 部分相关的一级速率常数。

[0631] 曲线下面积($AUC_{最后}$= 给药时至最后可测量浓度的曲线下面积)。外推至无穷大的曲线下面积($AUC_{0-\infty}$=$AUC_{最后}$+$C_{最后}$/λz)。清除率(Cl ;Cl= 剂量 $_{IV}$/$AUC_{0-\infty}$)。一阶矩曲线下面积($AUMC_{最后}$= 给药时至最后可测量浓度的浓度乘时间 - 时间曲线下面积)。外推至无穷大的一阶矩曲线下面积 ($AUMC_{0-\infty}$=$AUMC_{最后}$+$C_{最后}$×t/λz+$C_{最后}$/λz^2)。平均滞留时间 ($MRT=AUMC_{0-\infty}/AUC_{0-\infty}$) 以及稳态分布体积 (Vdss=MRT×Cl)。

[0632] 清除率和分布体积也可使用本领域技术人员已知的方法获得(参见例如 Handbook of Essential Pharmacokinetics,Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists,Younggil Kwon,第 18-28 页(Non-compartmental Approach (非房室模型方法)))。

[0633] 尽管我们已经描述了本发明的许多实施例,但显而易见,可以改变我们的基础实例以提供使用本发明化合物、方法和工艺的其他实施例。因此,应当理解本发明的范围由随附权利要求而非本文已借助实例来体现的具体实施例限定。