(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116003409 A
(43)申请公布日 2023.04.25

(21)申请号 202310032629.3

(22)申请日 2015.11.10

(30)优先权数据
62/077,703 2014.11.10 US

(62)分案原申请数据
201580072359.2 2015.11.10

(71)申请人 基因泰克公司
地址 美国加利福尼亚州
申请人 星座制药股份有限公司

(72)发明人 B·K·阿尔布雷克特 S·F·贝隆
D·J·伯迪克 A·科特
T·克劳福德 L·A·戴金
M·C·休伊特 V·萧魏徐
Y·勒布朗 S·R·马格努森
C·G·纳斯维斯查克
F·A·罗梅罗 Y·唐
A·M·泰勒 S·王

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桉

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/5513(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 19/06(2006.01)
A61P 19/08(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 5/14(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 1/18(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 3/06(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 5/50(2006.01)

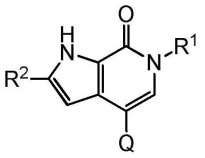
权利要求书3页 说明书148页

(54)发明名称

作为布罗莫结构域抑制剂的经取代的吡咯并吡啶

(57)摘要

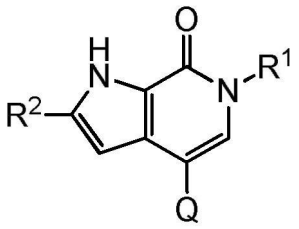
本发明涉及作为布罗莫结构域抑制剂的经取代的吡咯并吡啶。本发明涉及式(I)化合物及其盐，以及其组合物和用途，其中R^1、R^2和Q具有说明书中定义的任何值。该化合物可用作布罗莫结构域的抑制剂。本发明还包括包含式(I)化合物或其药用盐的药物组合物，以及在治疗各种布罗莫结构域介导的病症中使用这种化合物和盐的方法。



(I)

CN 116003409 A

1.式(I)化合物或其盐：



(I)

其中：

R^1为甲基、乙基、C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基，其中R^1的任何甲基被一个或多个基团R^m取代，其中R^1的任何乙基被一个或多个基团R^n取代，并且其中R^1的任何C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个基团R^a取代；

R^2为H、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-8}环烷基，其中R^2的每个C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-8}环烷基任选地被一个或多个基团R^b取代；

Q为碳环基或杂环基，其中碳环基或杂环基任选地被一个或多个基团R^c取代；

每个R^a独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、$-N(R^v)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^v)_2$、$-S(O)-N(R^v)_2$、$-S(O)_2-N(R^v)_2$、$-O-R^v$、$-S-R^v$、$-O-C(O)-R^v$、$-O-C(O)-O-R^v$、$-C(O)-R^v$、$-C(O)-O-R^v$、$-S(O)-R^v$、$-S(O)_2-R^v$、$-O-C(O)-N(R^v)_2$、$-N(R^v)-C(O)-OR^v$、$-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$、$-N(R^v)-C(O)-R^v$、$-N(R^v)-S(O)-R^v$、$-N(R^v)-S(O)_2-R^v$、$-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$和$-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$；

每个R^b独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、$-N(R^w)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)_2-N(R^w)_2$、$-O-R^w$、$-S-R^w$、$-O-C(O)-R^w$、$-O-C(O)-O-R^w$、$-C(O)-R^w$、$-C(O)-O-R^w$、$-S(O)-R^w$、$-S(O)_2-R^w$、$-O-C(O)-N(R^w)_2$、$-N(R^w)-C(O)-OR^w$、$-N(R^w)-C(O)-N(R^w)_2$、$-N(R^w)-C(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)_2-R^w$、$-N(R^w)-S(O)-N(R^w)_2$和$-N(R^w)-S(O)_2-N(R^w)_2$，其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、$-NO_2$、$-N(R^w)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)_2-N(R^w)_2$、$-O-R^w$、$-S-R^w$、$-O-C(O)-R^w$、$-C(O)-R^w$、$-C(O)-O-R^w$、$-S(O)-R^w$、$-S(O)_2-R^w$、$-C(O)-N(R^w)_2$、$-N(R^w)-C(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)_2-R^w$和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；

每个R^c独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、$-N(R^u)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)_2-N(R^u)_2$、$-O-R^u$、$-S-R^u$、$-O-C(O)-R^u$、$-O-C(O)-O-R^u$、$-C(O)-R^u$、$-C(O)-O-R^u$、$-S(O)-R^u$、$-S(O)_2-R^u$、$-O-C(O)-N(R^u)_2$、$-N(R^u)-C(O)-OR^u$、$-N(R^u)-C(O)-N(R^u)_2$、$-N(R^u)-C(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)_2-R^u$、$-N(R^u)-S(O)-N(R^u)_2$和$-N(R^u)-S(O)_2-N(R^u)_2$，其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、$-NO_2$、$-N(R^u)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)_2-N(R^u)_2$、$-O-R^u$、$-S-R^u$、$-O-C(O)-R^u$、$-C(O)-R^u$、$-C(O)-O-R^u$、$-S(O)-R^u$、$-S(O)_2-R^u$、$-N(R^u)-C(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)_2-R^u$和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；

每个R^m独立地选自氧代、碳环基、杂环基、-F、-NO_2、-CN、-C(O)-N(R^v)$_2$、-S(O)-N(R^v)$_2$、-S(O)$_2$-N(R^v)$_2$、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v和-S(O)$_2$-R^v,其中碳环基任选地被一个或多个-O-R^v取代;

每个R^n独立地选自氧代、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N(R^v)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^v)$_2$、-S(O)-N(R^v)$_2$、-S(O)$_2$-N(R^v)$_2$、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-O-C(O)-O-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)$_2$-R^v、-O-C(O)-N(R^v)$_2$、-N(R^v)-C(O)-OR^v、-N(R^v)-C(O)-N(R^v)$_2$、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)$_2$-R^v、-N(R^v)-S(O)-N(R^v)$_2$和-N(R^v)-S(O)$_2$-N(R^v)$_2$;

每个R^u独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-N(R^{ua})$_2$、羟基、碳环基、杂环基和C_1-C_6烷基的基团取代,所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;或两个R^u与它们所连接的氮一起形成杂环基,其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、C_{1-3}烷基和杂芳基的基团取代,其中C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代、羟基、-N(R^{ua})$_2$和卤素的基团取代并且杂芳基任选地被一个或多个-N(R^{ua})$_2$取代;

每个R^v独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-N(R^{va})$_2$、羟基、碳环基、杂环基和C_1-C_6烷基的基团取代,所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;或两个R^v与它们所连接的氮一起形成杂环基,其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-3}烷基的基团取代,所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;

每个R^w独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-N(R^{wa})$_2$、羟基和C_1-C_6烷基的基团取代,所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;或两个R^w与它们所连接的氮一起形成杂环基,其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-3}烷基的基团取代,所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;

每个R^{ua}独立地选自氢和C_{1-6}烷基;

每个R^{va}独立地选自氢和C_{1-6}烷基;和

每个R^{wa}独立地选自氢和C_{1-6}烷基。

2.权利要求1的化合物,其中R^1为甲基,其被一个或多个基团R^m取代。

3.权利要求1的化合物,其中R^1为乙基,其被一个或多个基团R^n取代。

4.权利要求1的化合物,其中R^1为C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基,其中R^1的任何C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个基团R^a取代。

5.权利要求1的化合物,其中R^1为C_{3-6}烷基或C_{3-6}烯基,其中每个C_{3-6}烷基和C_{3-6}烯基任选地被一个或多个独立地选自碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、-N(R^v)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^v)$_2$、-O-R^v、-O-C(O)-R^v、-C(O)-R^v和-C(O)-O-R^v的基团取代。

6.权利要求1的化合物,其中R^1为C_{3-6}烷基或C_{3-6}烯基,其中每个C_{3-6}烷基和C_{3-6}烯基任选地被一个或多个独立地选自碳环基、-F、-Cl、-O-R^v、-O-C(O)-R^v、-C(O)-R^v和-C(O)-O-R^v的

基团取代。

7.权利要求1的化合物，其中R^1为C_{3-6}烷基或C_{3-6}烯基，其中每个C_{3-6}烷基和C_{3-6}烯基任选地被一个或多个独立地选自C_{3-6}环烷基的基团取代。

8.权利要求1的化合物，其中R^1为丁基、2-环丙基乙基、环戊基甲基、2-戊烯-1-基、环己基甲基、环丁基甲基、2-环己基乙基、戊基、2-甲基丙基、2-丁烯-1-基、丁基、2-呋喃基甲基、3-甲基丁-1-基、2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯-1-基、3-丁烯-1-基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基或4-甲氧基苄基。

9.权利要求1-8中任一项的化合物，其中R^2为H。

10.权利要求1-8中任一项的化合物，其中R^2为C_{1-12}烷基，其任选地被一个或多个基团R^b取代。

作为布罗莫结构域抑制剂的经取代的吡咯并吡啶

[0001] 本申请是申请日为2015年11月10日、中国申请号为201580072359.2、发明名称为“作为布罗莫结构域抑制剂的经取代的吡咯并吡啶”的发明申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本专利申请要求2014年11月10日提交的美国申请62/077,703的优先权的权益，该申请通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及用作布罗莫结构域(bromodomain)抑制剂的化合物。

背景技术

[0005] 染色质是组成染色体的DNA和蛋白的复杂组合。已发现其在真核细胞核内且分为异染色质(聚集)和常染色质(伸展)形式。染色质的主要组分为DNA和蛋白。组蛋白是染色质的主要蛋白组分，其作为DNA缠绕在其周围的卷轴发挥作用。染色质的功能是将DNA包装成为较小体积来适合细胞、强化DNA以允许有丝分裂和减数分裂并作为控制表达和DNA复制的机制发挥作用。染色质结构通过对组蛋白的一系列翻译后修饰控制，特别是组蛋白H3和H4，且大多在延伸超过核心核小体结构的"组蛋白尾"内。组蛋白尾倾向于无蛋白-蛋白相互作用且也是组蛋白最易于发生翻译后修饰的部分。这些修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、SUMO化。这些表观遗传标志物通过将标签置于组蛋白尾内特定残基上的特定酶写入和清除，由此形成表观遗传密码，其随后由细胞解读以允许对染色质进行基因特异性调节并由此进行转录。

[0006] 对于全部种类的蛋白，组蛋白是对翻译后修饰最敏感的蛋白。组蛋白修饰是动态的，这是由于其可响应特定刺激进行添加或去除，且这些修饰指导染色质的结构变化以及在基因转录中的改变。不同种类的酶即组蛋白乙酰转移酶(HAT)和组蛋白脱乙酰酶(HDAC)乙酰化或脱乙酰化特定的组蛋白赖氨酸残基(Struhl K.,Genes Dev.,1989,12,5,599-606)。

[0007] 约110个氨基酸长的布罗莫结构域发现于大量的染色质-相关蛋白中且已在约70个人蛋白中得以识别，其经常邻近其他蛋白基序(Jeanmougin F.,等人,Trends Biochem.Sci.,1997,22,5,151-153;和Tamkun J.W.,等人,Cell,1992,7,3,561-572)。布罗莫结构域和修饰的组蛋白间的相互作用可能是染色质结构改变和基因调节下的重要机制。包含布罗莫结构域的蛋白已牵涉包括癌症、炎症和病毒复制的疾病过程。参见例如Prinjha等人,Trends Pharm.Sci.,33(3):146-153(2012)和Muller等人,Expert Rev.,13(29):1-20(2011年9月)。

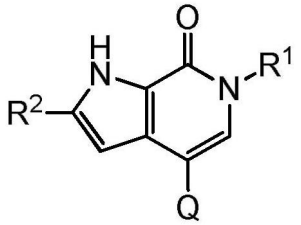
[0008] 细胞类型特异性和适当的组织功能性需要受环境密切影响的不同转录程序的严密控制。该转录动态平衡的改变直接与多种疾病症态相关，尤其是癌症、免疫炎症、神经系统病症和代谢性疾病。布罗莫结构域位于发挥控制不同疾病相关转录通路功能的核心染色质修饰复合物中。其通过包含布罗莫结构域的蛋白中的突变与癌症以及免疫和神经系统功

能异常相关而凸显。此外，最近的发现已经证明，BRD4的布罗莫结构域的小分子抑制可能在从自身免疫到心脏肥大的多种人类疾病中具有临床效用。这是可能的，因为内在机制存在于转录调控。因此，贯穿该家族对布罗莫结构域的选择性抑制将创造作为人功能异常的新型治疗剂的各种机会。

[0009] 对于癌症、免疫学病症和其他布罗莫结构域相关疾病的治疗存在需求。

发明内容

[0010] 一个方面包括式(I)化合物或其盐：

[0011] 

(I)

[0012] 其中：

[0013] R^1为甲基、乙基、C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基，其中R^1的任何甲基被一个或多个基团R^m取代，其中R^1的任何乙基被一个或多个基团R^n取代，并且其中R^1的任何C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个基团R^a取代；

[0014] R^2为H、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-8}环烷基，其中R^2的每个C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-8}环烷基任选地被一个或多个基团R^b取代；

[0015] Q为碳环基或杂环基，其中碳环基或杂环基任选地被一个或多个基团R^c取代；

[0016] 每个R^a独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、$-N(R^v)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^v)_2$、$-S(O)-N(R^v)_2$、$-S(O)_2-N(R^v)_2$、$-O-R^v$、$-S-R^v$、$-O-C(O)-R^v$、$-O-C(O)-O-R^v$、$-C(O)-R^v$、$-C(O)-O-R^v$、$-S(O)-R^v$、$-S(O)_2-R^v$、$-O-C(O)-N(R^v)_2$、$-N(R^v)-C(O)-OR^v$、$-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$、$-N(R^v)-C(O)-R^v$、$-N(R^v)-S(O)-R^v$、$-N(R^v)-S(O)_2-R^v$、$-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$和$-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$；

[0017] 每个R^b独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、$-N(R^w)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)_2-N(R^w)_2$、$-O-R^w$、$-S-R^w$、$-O-C(O)-R^w$、$-O-C(O)-O-R^w$、$-C(O)-R^w$、$-C(O)-O-R^w$、$-S(O)-R^w$、$-S(O)_2-R^w$、$-O-C(O)-N(R^w)_2$、$-N(R^w)-C(O)-OR^w$、$-N(R^w)-C(O)-N(R^w)_2$、$-N(R^w)-C(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)_2-R^w$、$-N(R^w)-S(O)-N(R^w)_2$和$-N(R^w)-S(O)_2-N(R^w)_2$，其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、$-NO_2$、$-N(R^w)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)_2-N(R^w)_2$、$-O-R^w$、$-S-R^w$、$-O-C(O)-R^w$、$-C(O)-R^w$、$-C(O)-O-R^w$、$-S(O)-R^w$、$-S(O)_2-R^w$、$-C(O)-N(R^w)_2$、$-N(R^w)-C(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)_2-R^w$和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；

[0018] 每个R^c独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、$-N(R^u)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)_2-N(R^u)_2$、$-O-R^u$、$-S-R^u$、$-O-C(O)-R^u$、$-O-C(O)-O-R^u$、$-C(O)-R^u$、$-C(O)-O-R^u$、$-S(O)-R^u$、$-S(O)_2-R^u$、$-O-C(O)-N$

$(R^u)_2$、$-N(R^u)-C(O)-OR^u$、$-N(R^u)-C(O)-N(R^u)_2$、$-N(R^u)-C(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)_2-R^u$、$-N(R^u)-S(O)-N(R^u)_2$和$-N(R^u)-S(O)_2-N(R^u)_2$，其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、$-NO_2$、$-N(R^u)_2$、$-CN$、$-C(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)_2-N(R^u)_2$、$-O-R^u$、$-S-R^u$、$-O-C(O)-R^u$、$-C(O)-R^u$、$-C(O)-O-R^u$、$-S(O)-R^u$、$-S(O)_2-R^u$、$-N(R^u)-C(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)_2-R^u$和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；

[0019] 每个R^m独立地选自氧代、碳环基、杂环基、$-F$、$-NO_2$、$-CN$、$-C(O)-N(R^v)_2$、$-S(O)-N(R^v)_2$、$-S(O)_2-N(R^v)_2$、$-C(O)-R^v$、$-C(O)-O-R^v$、$-S(O)-R^v$和$-S(O)_2-R^v$，其中碳环基任选地被一个或多个$-O-R^v$取代；

[0020] 每个R^n独立地选自氧代、碳环基、杂环基、$-F$、$-Cl$、$-Br$、$-I$、$-NO_2$、$-N(R^v)_2$、$-CN$、$-C(O)-N(R^v)_2$、$-S(O)-N(R^v)_2$、$-S(O)_2-N(R^v)_2$、$-O-R^v$、$-S-R^v$、$-O-C(O)-R^v$、$-O-C(O)-O-R^v$、$-C(O)-R^v$、$-C(O)-O-R^v$、$-S(O)-R^v$、$-S(O)_2-R^v$、$-O-C(O)-N(R^v)_2$、$-N(R^v)-C(O)-OR^v$、$-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$、$-N(R^v)-C(O)-R^v$、$-N(R^v)-S(O)-R^v$、$-N(R^v)-S(O)_2-R^v$、$-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$和$-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$；

[0021] 每个R^u独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、$-N(R^{ua})_2$、羟基、碳环基、杂环基和C_1-C_6烷基的基团取代，所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；或两个R^u与它们所连接的氮一起形成杂环基，其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、C_{1-3}烷基和杂芳基的基团取代，其中C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代、羟基、$-N(R^{ua})_2$和卤素的基团取代并且杂芳基任选地被一个或多个$-N(R^{ua})_2$取代；

[0022] 每个R^v独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、$-N(R^{va})_2$、羟基、碳环基、杂环基和C_1-C_6烷基的基团取代，所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；或两个R^v与它们所连接的氮一起形成杂环基，其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-3}烷基的基团取代，所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；

[0023] 每个R^w独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、$-N(R^{wa})_2$、羟基和C_1-C_6烷基的基团取代，所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；或两个R^w与它们所连接的氮一起形成杂环基，其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-3}烷基的基团取代，所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；

[0024] 每个R^{ua}独立地选自氢和C_{1-6}烷基；

[0025] 每个R^{va}独立地选自氢和C_{1-6}烷基；和

[0026] 每个R^{wa}独立地选自氢和C_{1-6}烷基。

[0027] 另一方面包括组合物，其包含式(I)化合物或其药用盐和药用辅料、载体或媒介物。

[0028] 另一方面包括用于治疗动物中的布罗莫结构域介导的病症的方法，其包括向所述

动物给予式(I)化合物或其药用盐。

[0029] 另一方面包括用于药物治疗的式(I)化合物或其药用盐。

[0030] 另一方面包括用于预防性或治疗性处置布罗莫结构域介导的病症的式(I)化合物或其药用盐。

[0031] 另一方面包括式(I)化合物或其药用盐在制备用于治疗动物(例如,哺乳动物诸如人)中的布罗莫结构域介导的病症的药物中的用途。

[0032] 另一方面包括用于研究布罗莫结构域的化合物。

[0033] 另一方面包括可用于制备式(I)化合物或其盐的本文公开的合成中间体和合成方法。

具体实施方式

[0034] 化合物和定义

[0035] 下面更详细地描述了定义和术语。化学元素根据化学物理手册(Handbook of Chemistry and Physics)CAS版本第75版的元素周期表鉴定。

[0036] 除非另有说明,式I化合物包括给定结构的对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)异构体形式。例如,包括对于每个非对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体、Z和E构象异构体、单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物。除非另有说明,包括本文描绘的结构的所有互变异构形式。另外,除非另有说明,本文描绘的结构还意在包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上不同的化合物。例如,包括式I化合物,其中由氘或氚独立地替代或富集一个或多个氢,由^{13}C-或^{14}C碳独立地替代或富集一个或多个碳,由^{15}N氮独立地替代或富集一个或多个氮,由^{33}S、^{34}S或^{36}S硫独立地替代或富集一个或多个硫,或由^{17}O或^{18}O氧独立地替代或富集一个或多个氧。此类化合物可用作,例如分析工具、生物测定中的探针或治疗剂。

[0037] 描述特定对映异构体时,在某些实施方案中,可以基本上无相应的对映异构体提供,并且也可称为“光学富集的”。如本文所用的“光学富集的”意指对映异构体的混合物由明显更大比例的一种对映异构体构成,并且可由对映体过量(ee%)描述。在某些实施方案中,对映异构体的混合物由至少约90重量%的给定对映异构体(约90%ee)构成。在其它实施方案中,对映异构体的混合物由至少约95重量%、98重量%或99重量%的给定对映异构体(约95%、98%或99%ee)构成。对映异构体和非对映异构体可通过本领域技术人员已知的任何方法从外消旋混合物中分离,包括从一种立体异构体比另一种更易溶的溶剂中重结晶;手性高效液相色谱法(HPLC);超临界流体色谱法(SFC);手性盐形成并重结晶,然后通过以上任方法分离,或通过非对称合成制备并且任选地进一步富集。参见,例如,Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);Wilen,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。

[0038] 术语“杂原子”意指独立地选自除碳或氢以外的原子的任何原子,例如,氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;和任何氮的季铵化形式)中的一种或多种。

[0039] 如本文所用的术语“卤代”和“卤素”是指选自氟(氟代、-F)、氯(氯代、-Cl)、溴(溴代、-Br)和碘(碘代、-I)的原子。

[0040] 术语“氧代”是指＝0或$(=0)_2$。

[0041] 如本文所用的术语“不饱和的”意指部分具有一个或多个不饱和单元。

[0042] 单独或作为较大部分的一部分使用的术语“碳环基”是指具有3至20个碳原子的饱和的、部分不饱和的或芳族环系。在一个实施方案中，碳环基包括3至12个碳原子(C_3-C_{12})。在另一个实施方案中，碳环基包括C_3-C_8、C_3-C_{10}或C_5-C_{10}。在其它实施方案中，碳环基，作为单环，包括C_3-C_8、C_3-C_6或C_5-C_6。在另一个实施方案中，碳环基，作为双环，包括C_7-C_{12}。在另一个实施方案中，碳环基，作为螺系，包括C_5-C_{12}。单环碳环基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、氘代环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、苯基和环十二烷基；具有7至12个环原子的双环碳环基包括[4,3]、[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]环系，例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、萘和双环[3.2.2]壬烷；并且螺碳环基包括螺[2.2]戊烷、螺[2.3]己烷、螺[2.4]庚烷、螺[2.5]辛烷和螺[4.5]癸烷。术语碳环基包括如本文所定义的芳环系。术语碳环基还包括环烷基环(例如饱和的或部分不饱和的单-、双-或螺-碳环)。

[0043] 如本文所用的术语“烷基”是指饱和的直链或支链单价烃基。在一个实施方案中，烷基具有1至18个碳原子(C_1-C_{18})。在其它实施方案中，烷基为C_0-C_6、C_0-C_5、C_0-C_3、C_1-C_{12}、C_1-C_{10}、C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4或C_1-C_3。C_0烷基是指键。烷基的实例包括甲基(Me，$-CH_3$)、乙基(Et，$-CH_2CH_3$)、1-丙基(n-Pr，正丙基，$-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr，异丙基，$-CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu，正丁基，$-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu，异丁基，$-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu，仲丁基，$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu，叔丁基，$-C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基，$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0044] 如本文所用的术语“烯基”表示具有至少一个碳-碳双键的直链或支链单价烃基。烯基包括具有“顺式”和“反式”定向，或可选地，“E”和“Z”定向的自由基。在一个实例中，烯基具有2至18个碳原子(C_2-C_{18})。在其它实例中，烯基为C_2-C_{12}、C_2-C_{10}、C_2-C_8、C_2-C_6或C_2-C_3。实例包括但不限于次乙基或乙烯基($-CH=CH_2$)、丙-1-烯基($-CH=CHCH_3$)、丙-2-烯基($-CH_2CH=CH_2$)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、己-1,3-二烯基。

[0045] 如本文所用的术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链单价烃基。在一个实例中，炔基具有2至18个碳原子(C_2-C_{18})。在其它实例中，烯基为C_2-C_{12}、C_2-C_{10}、C_2-C_8、C_2-C_6或C_2-C_3。实例包括但不限于乙炔基($-C\equiv CH$)、丙-1-炔基($-C\equiv CCH_3$)、丙-2-炔基(炔

丙基，-CH_2C≡CH)、丁-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

[0046] 术语“烷氧基”是指由式-OR表示的直链或支链单价自由基，其中R为烷基、烯基、炔基或碳环基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和环丙氧基。

[0047] 如本文所用的术语“卤代烷基”是指如本文所定义的被一个或多个(例如1、2、3或4个)卤素基团取代的烷基。

[0048] 单独或作为较大部分的一部分，如在“芳基烷基”、“芳基烷氧基”或“芳基氧基烷基”中使用的术语“芳基”是指单环、双环或三环碳环系，其包括稠环，其中所述体系中的至少一个环为芳族的。术语“芳基”可与术语“芳环”互换使用。在一个实施方案中，芳基包括具有6-18个碳原子的基团。在另一个实施方案中，芳基包括具有6-10个碳原子的基团。芳基的实例包括苯基、萘基、蒽基、联苯基、菲基、萘并萘基(naphthacenyl)、1,2,3,4-四氢萘基、1H-茚基、2,3-二氢-1H-茚基等，其可被本文描述的一个或多个取代基取代或独立地取代。特定的芳基为苯基。在另一个实施方案中，芳基包括与一个或多个碳环稠合的芳环，诸如茚满基或四氢萘基等，其中连接的自由基或点在芳族环上。

[0049] 单独或作为较大部分，例如，“杂芳基烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”是指具有5至14个环原子的单环、双环或三环环系，其中至少一个环为芳族的并且含有至少一个杂原子。在一个实施方案中，杂芳基包括4-6元单环芳族基团，其中一个或多个环原子为独立地任选地取代的氮、硫或氧。在另一个实施方案中，杂芳基包括5-6元单环芳族基团，其中一个或多个环原子为独立地任选地取代的氮、硫或氧。示例性杂芳基包括噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、嘌呤基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、吲哚基、1,3-噻唑-2-基、1,3,4-三唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、1H-四唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基和吡啶-2-基N-氧化物。术语“杂芳基”还包括其中杂芳基与一个或多个芳基、碳环基或杂环基环稠合的基团，其中连接的自由基或点在杂芳基环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可为单环、双环或三环。

[0050] 如本文所用的术语“杂环基”是指如本文所定义的“碳环基”，其中一个或多个(例如1、2、3或4个)碳原子已被杂原子(例如O、N或S)替代。在一些实施方案中，杂环基是指饱和的环系，诸如3至12元饱和的杂环基环系。在一些实施方案中，杂环基是指杂芳基环系，诸如5至14元杂芳基环系。杂环基可任选地被一个或多个独立地选自本文所定义的那些的取代基取代。术语杂环基还包括C_3-C_8杂环烷基，其为包含3-8个碳和一个或多个(1、2、3或4个)杂原子的饱和或部分不饱和单-、双-或螺-环体系。

[0051] 在一个实例中，杂环基包括3-12个环原子并且包括单环、双环、三环和螺环系，其中所述环原子为碳，并且1-5个环原子为独立地被一个或多个基团任选地取代的选自氮、硫或氧的杂原子。在一个实例中，杂环基包括1至4个杂原子。在另一个实例中，杂环基包括具有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的3至7元单环。在另一个实例中，杂环基包括具有一

个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的4至6元单环。在另一个实例中，杂环基包括3元单环。在另一个实例中，杂环基包括4元单环。在另一个实例中，杂环基包括5-6元单环。在一个实例中，杂环基包括0至3个双键。任何氮或硫杂原子可任选地被氧化(例如NO、SO、SO_2)，并且任何氮杂原子可任选地被季铵化(例如$[NR_4]^+Cl^-$、$[NR_4]^+OH^-$)。示例性杂环基包括氧杂环丙烷基、氮杂环丙烷基(aziridinyl)、硫杂环丙烷基(thiiranyl)、氮杂环丁烷基(azetidinyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、硫杂环丁烷基(thietanyl)、1,2-二硫杂环丁烷基、1,3-二硫杂环丁烷基、吡咯烷基、二氢-1H-吡咯基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、1,1-二氧代-硫吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、六氢噻喃基、六氢嘧啶基、噁嗪烷基(oxazinanyl)、噻嗪烷基(thiazinanyl)、噻噁烷基(thioxanyl)、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧氮杂草基(oxazepinyl)、氧氮杂环庚烷基(oxazepanyl)、二氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、二氮杂草基、硫杂草基、硫氮杂庚烷基、四氢噻喃基、噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,1-二氧代异噻唑烷酮基、噁唑烷酮基、咪唑烷酮基、4,5,6,7-四氢[2H]吲唑基、四氢苯并咪唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]咪唑基、1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶基、噻嗪基、噁嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁噻嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、噻喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基(dioxanyl)、1,3-二氧环戊烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、嘧啶-2,4-二酮基、哌嗪酮基、哌嗪二酮基、吡唑烷基咪唑啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、6-氮杂双环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂双环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、氮杂双环[2.2.2]己烷基、2-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷基、8-氮杂双环[2.2.2]辛烷基、7-氧杂双环[2.2.1]庚烷基、氮杂螺[3.5]壬烷基、氮杂螺[2.5]壬烷基、氮杂螺[4.5]癸烷基、1-氮杂螺[4.5]癸-2-酮基、氮杂螺[5.5]十一烷基、四氢吲哚基、八氢吲哚基、四氢异吲哚基、四氢吲唑基、1,1-二氧代六氢噻喃基。含有硫或氧原子和1至3个氮原子的5元杂环的实例为噻唑基(包括噻唑-2-基和噻唑-2-基N-氧化物)、噻二唑基(包括1,3,4-噻二唑-5-基和1,2,4-噻二唑-5-基)、噁唑基(例如噁唑-2-基)和噁二唑基(诸如1,3,4-噁二唑-5-基和1,2,4-噁二唑-5-基)。含有2至4个氮原子的示例性5元环杂环基包括咪唑基，诸如咪唑-2-基；三唑基，诸如1,3,4-三唑-5-基；1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-5-基，和四唑基，诸如1H-四唑-5-基。示例性苯并稠合5元杂环基为苯并噁唑-2-基、苯并噻唑-2-基和苯并咪唑-2-基。示例性6元杂环基含有1至3个氮原子并且任选地含有硫或氧原子，例如吡啶基，诸如吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基；嘧啶基，诸如嘧啶-2-基和嘧啶-4-基；三嗪基，诸如1,3,4-三嗪-2-基和1,3,5-三嗪-4-基；哒嗪基，尤其是哒嗪-3-基，和吡嗪基。吡啶N-氧化物和哒嗪N-氧化物及吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、哒嗪基和1,3,4-三嗪-2-基是其它示例性杂环基。

[0052] 如本文所用的术语“部分不饱和的”是指在环原子之间包括至少一个双键或三键的环部分，但该环部分不是芳族的。

[0053] 如本文所用的术语“抑制剂”是指以可测量的亲和力和活性结合并抑制布罗莫结构域的化合物。在某些实施方案中，抑制剂的IC_{50}或结合常数小于50μM，小于约1μM，小于约

500nM,小于约100nM,或小于约10nM。

[0054] 如本文所用的术语“可测量的亲和力”和“可测量地抑制”是指在以下两者之间布罗莫结构域的活性可测量的降低:(i)包含式I化合物或其组合物和此类布罗莫结构域的样品;和(ii)包含此类布罗莫结构域的不含所述化合物或其组合物的等效样品。

[0055] “药用盐”包括酸和碱加成盐两者。应当理解,当本文中的化合物或实施例以具体盐显示时,考虑相应游离碱,以及相应游离碱的其它盐(包括相应游离碱的药用盐)。

[0056] “药用酸加成盐”是指保持游离碱的生物有效性和性质并且不是在生物学上或在其它方面不合需要的,与无机酸和有机酸形成的那些盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸可选自脂肪族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、碳环和磺酸类有机酸,诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0057] “药用碱加成盐”包括源自无机碱的那些,诸如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。特定地,碱加成盐为铵、钾、钠、钙和镁盐。源自药用有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙基胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因(procaine)、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等的盐。特定的有机无毒碱为异丙基胺、二乙胺、醇胺、氨丁三醇、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0058] 术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指不同能量的可经由低能垒相互转化的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体)包括经由质子迁移的相互转化,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子重组的相互转化。

[0059] “溶剂化物”是指一种或多种溶剂分子和本发明化合物的缔合或络合物。溶剂的实例包括水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的络合物。

[0060] “治疗有效量”是指本发明化合物(i)治疗特定疾病、病症或障碍,(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文描述的特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状发作的量。在癌症的情况下,治疗有效量的药物可减少癌细胞的数量;减小肿瘤尺寸;抑制(即,在一定程度上减缓并且优选终止)癌细胞浸润到周围器官中;抑制(即,在一定程度上减缓并且优选终止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上减轻癌症相关的一种或多种症状。对于癌症治疗而言,例如,可通过评估疾病进展时间(TTP)和/或测定反应率(RR)测量功效。在免疫病症的情况下,治疗有效量是足以减轻或缓和变态反应性病症、自身免疫性和/或炎性疾病的症状或急性炎症反应(例如哮喘)的症状的量。在一些实施方案中,治疗有效量是本文描述的足以显著降低耐药或耐药持久性癌细胞的活性或数量的化学实体的量。

[0061] “治疗(Treatment)”(和变型诸如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指试图改变受治个体或细胞的自然过程的临床干预,并且可以为预防或在临床病理学过程中进行。期望的治疗效果包括以下的一种或多种:预防疾病发生或复发、减轻症状、减少疾病的

任何直接或间接病理后果、疾病症态稳定(即,不恶化)、预防转移、降低疾病进展速率、改善或减轻疾病症态、与不接受治疗时的预期存活期相比延长存活期和免除或改善预后。在某些实施方案中,式I化合物用于延迟疾病或病症的发展或用于减缓疾病或病症的进展。需要治疗的那些个体包括已经患有所述病症或病症的那些以及易于患有所述病症或病症的那些,(例如,通过基因突变或基因或蛋白质的异常表达)或要预防所述病症或病症的那些。

[0062] 如本文所用的,“一个(a)”或“一种(an)”意指一个或多个,除非另有明确说明。如本文所用的,“另一”意指至少第二个或更多个。

[0063] 示例值

[0064] 一个实施方案提供式I化合物或其盐,其中:

[0065] R^1为甲基、乙基、C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基,其中R^1的任何甲基被一个或多个基团R^m取代,其中R^1的任何乙基被一个或多个基团R^n取代,并且其中R^1的任何C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个基团R^a取代;

[0066] R^2为H、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-8}环烷基,其中R^2的每个C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-8}环烷基任选地被一个或多个基团R^b取代;

[0067] Q为碳环基或杂环基,其中碳环基或杂环基任选地被一个或多个基团R^c取代;

[0068] 每个R^a独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、$-N(R^v)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^v)_2$、$-S(O)-N(R^v)_2$、$-S(O)_2-N(R^v)_2$、$-O-R^v$、$-S-R^v$、$-O-C(O)-R^v$、$-O-C(O)-O-R^v$、$-C(O)-R^v$、$-C(O)-O-R^v$、$-S(O)-R^v$、$-S(O)_2-R^v$、$-O-C(O)-N(R^v)_2$、$-N(R^v)-C(O)-OR^v$、$-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$、$-N(R^v)-C(O)-R^v$、$-N(R^v)-S(O)-R^v$、$-N(R^v)-S(O)_2-R^v$、$-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$和$-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$;

[0069] 每个R^b独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、$-N(R^w)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)_2-N(R^w)_2$、$-O-R^w$、$-S-R^w$、$-O-C(O)-R^w$、$-O-C(O)-O-R^w$、$-C(O)-R^w$、$-C(O)-O-R^w$、$-S(O)-R^w$、$-S(O)_2-R^w$、$-O-C(O)-N(R^w)_2$、$-N(R^w)-C(O)-OR^w$、$-N(R^w)-C(O)-N(R^w)_2$、$-N(R^w)-C(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)_2-R^w$、$-N(R^w)-S(O)-N(R^w)_2$和$-N(R^w)-S(O)_2-N(R^w)_2$,其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、$-NO_2$、$-N(R^w)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)-N(R^w)_2$、$-S(O)_2-N(R^w)_2$、$-O-R^w$、$-S-R^w$、$-O-C(O)-R^w$、$-C(O)-R^w$、$-C(O)-O-R^w$、$-S(O)-R^w$、$-S(O)_2-R^w$、$-C(O)-N(R^w)_2$、$-N(R^w)-C(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)-R^w$、$-N(R^w)-S(O)_2-R^w$和C_{1-6}烷基的基团取代,所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;

[0070] 每个R^c独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、$-N(R^u)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)_2-N(R^u)_2$、$-O-R^u$、$-S-R^u$、$-O-C(O)-R^u$、$-O-C(O)-O-R^u$、$-C(O)-R^u$、$-C(O)-O-R^u$、$-S(O)-R^u$、$-S(O)_2-R^u$、$-O-C(O)-N(R^u)_2$、$-N(R^u)-C(O)-OR^u$、$-N(R^u)-C(O)-N(R^u)_2$、$-N(R^u)-C(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)_2-R^u$、$-N(R^u)-S(O)-N(R^u)_2$和$-N(R^u)-S(O)_2-N(R^u)_2$,其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、$-NO_2$、$-N(R^u)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)-N(R^u)_2$、$-S(O)_2-N(R^u)_2$、$-O-R^u$、$-S-R^u$、$-O-C(O)-R^u$、$-C(O)-R^u$、$-C(O)-O-R^u$、$-S(O)-R^u$、$-S(O)_2-R^u$、$-N(R^u)-C(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)-R^u$、$-N(R^u)-S(O)_2-R^u$和C_{1-6}烷基的基团取代,所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;

[0071] 每个R^m独立地选自氧代、碳环基、杂环基、-F、-NO_2、-CN、-C(O)-N$(R^v)_2$、-S(O)-N$(R^v)_2$、-S(O)$_2$-N$(R^v)_2$、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v和-S(O)$_2$-R^v,其中碳环基任选地被一个或多个-O-R^v取代;

[0072] 每个R^n独立地选自氧代、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N$(R^v)_2$、-CN、-C(O)-N$(R^v)_2$、-S(O)-N$(R^v)_2$、-S(O)$_2$-N$(R^v)_2$、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-O-C(O)-O-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)$_2$-R^v、-O-C(O)-N$(R^v)_2$、-N(R^v)-C(O)-OR^v、-N(R^v)-C(O)-N$(R^v)_2$、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)$_2$-R^v、-N(R^v)-S(O)-N$(R^v)_2$和-N(R^v)-S(O)$_2$-N$(R^v)_2$;

[0073] 每个R^u独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-N$(R^{ua})_2$、羟基、碳环基、杂环基和C_1-C_6烷基的基团取代,所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;或两个R^u与它们所连接的氮一起形成杂环基,其任选地被一个或多个的基团取代独立地选自氧代、卤素、C_{1-3}烷基和杂芳基,其中C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代、羟基、-N$(R^{ua})_2$和卤素的基团取代并且杂芳基任选地被一个或多个-N$(R^{ua})_2$取代;

[0074] 每个R^v独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-N$(R^{va})_2$、羟基、碳环基、杂环基和C_1-C_6烷基的基团取代,所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;或两个R^v与它们所连接的氮一起形成杂环基,其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-3}烷基的基团取代,所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;

[0075] 每个R^w独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-N$(R^{wa})_2$、羟基和C_1-C_6烷基的基团取代,所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;或两个R^w与它们所连接的氮一起形成杂环基,其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-3}烷基的基团取代,所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代;

[0076] 每个R^{ua}独立地选自氢和C_{1-6}烷基;

[0077] 每个R^{va}独立地选自氢和C_{1-6}烷基;和

[0078] 每个R^{wa}独立地选自氢和C_{1-6}烷基。

[0079] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中

[0080] R^1为甲基、乙基、C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基,其中R^1的任何甲基被一个或多个基团R^m取代,其中R^1的任何乙基被一个或多个基团R^n取代,并且其中R^1的任何C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个基团R^a取代;

[0081] R^2为H、C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-8}环烷基,其中R^2的每个C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基或C_{3-8}环烷基任选地被一个或多个基团R^b取代;

[0082] Q为碳环基或杂环基,其中碳环基或杂环基任选地被一个或多个基团R^c取代;

[0083] 每个R^a独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N$(R^v)_2$、-CN、-C(O)-N$(R^v)_2$、-S(O)-N$(R^v)_2$、-S(O)$_2$-N$(R^v)_2$、-O-R^v、-

S-R^v、-O-C(O)-R^v、-O-C(O)-O-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)$_2$-R^v、-O-C(O)-N(R^v)$_2$、-N(R^v)-C(O)-OR^v、-N(R^v)-C(O)-N(R^v)$_2$、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)$_2$-R^v、-N(R^v)-S(O)-N(R^v)$_2$和-N(R^v)-S(O)$_2$-N(R^v)$_2$；

[0084] 每个R^b独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N(R^w)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^w)$_2$、-S(O)-N(R^w)$_2$、-S(O)$_2$-N(R^w)$_2$、-O-R^w、-S-R^w、-O-C(O)-R^w、-O-C(O)-O-R^w、-C(O)-R^w、-C(O)-O-R^w、-S(O)-R^w、-S(O)$_2$-R^w、-O-C(O)-N(R^w)$_2$、-N(R^w)-C(O)-OR^w、-N(R^w)-C(O)-N(R^w)$_2$、-N(R^w)-C(O)-R^w、-N(R^w)-S(O)-R^w、-N(R^w)-S(O)$_2$-R^w、-N(R^w)-S(O)-N(R^w)$_2$和-N(R^w)-S(O)$_2$-N(R^w)$_2$，其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-NO_2、-N(R^w)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^w)$_2$、-S(O)-N(R^w)$_2$、-S(O)$_2$-N(R^w)$_2$、-O-R^w、-S-R^w、-O-C(O)-R^w、-C(O)-R^w、-C(O)-O-R^w、-S(O)-R^w、-S(O)$_2$-R^w、-C(O)-N(R^w)$_2$、-N(R^w)-C(O)-R^w、-N(R^w)-S(O)-R^w、-N(R^w)-S(O)$_2$-R^w和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；

[0085] 每个R^c独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N(R^u)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^u)$_2$、-S(O)-N(R^u)$_2$、-S(O)$_2$-N(R^u)$_2$、-O-R^u、-S-R^u、-O-C(O)-R^u、-O-C(O)-O-R^u、-C(O)-R^u、-C(O)-O-R^u、-S(O)-R^u、-S(O)$_2$-R^u、-O-C(O)-N(R^u)$_2$、-N(R^u)-C(O)-OR^u、-N(R^u)-C(O)-N(R^u)$_2$、-N(R^u)-C(O)-R^u、-N(R^u)-S(O)-R^u、-N(R^u)-S(O)$_2$-R^u、-N(R^u)-S(O)-N(R^u)$_2$和-N(R^u)-S(O)$_2$-N(R^u)$_2$，其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-NO_2、-N(R^u)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^u)$_2$、-S(O)-N(R^u)$_2$、-S(O)$_2$-N(R^u)$_2$、-O-R^u、-S-R^u、-O-C(O)-R^u、-C(O)-R^u、-C(O)-O-R^u、-S(O)-R^u、-S(O)$_2$-R^u、-C(O)-N(R^u)$_2$、-N(R^u)-C(O)-R^u、-N(R^u)-S(O)-R^u、-N(R^u)-S(O)$_2$-R^u和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；

[0086] 每个R^m独立地选自氧代、碳环基、杂环基、-F、-NO_2、-CN、-C(O)-N(R^v)$_2$、-S(O)-N(R^v)$_2$、-S(O)$_2$-N(R^v)$_2$、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v和-S(O)$_2$-R^v；

[0087] 每个R^n独立地选自氧代、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N(R^v)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^v)$_2$、-S(O)-N(R^v)$_2$、-S(O)$_2$-N(R^v)$_2$、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-O-C(O)-O-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)$_2$-R^v、-O-C(O)-N(R^v)$_2$、-N(R^v)-C(O)-OR^v、-N(R^v)-C(O)-N(R^v)$_2$、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)$_2$-R^v、-N(R^v)-S(O)-N(R^v)$_2$和-N(R^v)-S(O)$_2$-N(R^v)$_2$；

[0088] 每个R^u独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-N(R^{ua})$_2$、羟基、碳环基、杂环基和C_1-C_6烷基的基团取代，所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；或两个R^u与它们所连接的氮一起形成杂环基，其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-3}烷基的基团取代，所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；

[0089] 每个R^v独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-N(R^{va})$_2$、羟基、碳环基、杂环基和C_1-C_6烷基的基团取代，所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个

独立地选自氧代和卤素的基团取代；或两个R^v与它们所连接的氮一起形成杂环基，其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-3}烷基的基团取代，所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；

[0090] 每个R^w独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、$-N(R^{wa})_2$、羟基和C_1-C_6烷基的基团取代，所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；或两个R^w与它们所连接的氮一起形成杂环基，其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-3}烷基的基团取代，所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；

[0091] 每个R^{ua}独立地选自氢和C_{1-6}烷基；

[0092] 每个R^{va}独立地选自氢和C_{1-6}烷基；和

[0093] 每个R^{wa}独立地选自氢和C_{1-6}烷基。

[0094] 关于上述式(I)的实施方案，提供以下示例性值。应当理解，本文提供的两个或更多个实施方案可以组合。

[0095] 在某些实施方案中，R^1为甲基，其被一个或多个基团R^m取代。

[0096] 在某些实施方案中，R^1为乙基，其被一个或多个基团R^n取代。

[0097] 在某些实施方案中，R^1为C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基，其中R^1的任何C_{3-12}烷基、C_{2-12}烯基、C_{2-12}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个基团R^a取代。

[0098] 在某些实施方案中，R^1为C_{3-6}烷基或C_{3-6}烯基，其中每个C_{3-6}烷基和C_{3-6}烯基任选地被一个或多个独立地选自碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、$-N(R^v)_2$、-CN、$-C(O)-N(R^v)_2$、$-O-R^v$、$-O-C(O)-R^v$、$-C(O)-R^v$和$-C(O)-O-R^v$的基团取代。

[0099] 在某些实施方案中，R^1为C_{3-6}烷基或C_{3-6}烯基，其中每个C_{3-6}烷基和C_{3-6}烯基任选地被一个或多个独立地选自碳环基、-F、-Cl、$-O-R^v$、$-O-C(O)-R^v$、$-C(O)-R^v$和$-C(O)-O-R^v$的基团取代。

[0100] 在某些实施方案中，R^1为C_{3-6}烷基或C_{3-6}烯基，其中每个C_{3-6}烷基和C_{3-6}烯基任选地被一个或多个独立地选自C_{3-6}环烷基的基团取代。

[0101] 在某些实施方案中，R^1为丁基、2-环丙基乙基、环戊基甲基、2-戊烯-1-基、环己基甲基、环丁基甲基、2-环己基乙基、戊基、2-甲基丙基、2-丁烯-1-基、丁基、2-呋喃基甲基、3-甲基丁-1-基、2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯-1-基、3-丁烯-1-基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基或4-甲氧基苄基。

[0102] 在某些实施方案中，R^2为H。

[0103] 在某些实施方案中，R^2为C_{1-12}烷基，其任选地被一个或多个基团R^b取代。

[0104] 在某些实施方案中，R^2为甲基。

[0105] 在某些实施方案中，R^2为H或C_{1-12}烷基，其任选地被一个或多个基团R^b取代。

[0106] 在某些实施方案中，R^2为H或C_{1-6}烷基，其任选地被一个或多个基团R^b取代。

[0107] 在某些实施方案中，R^2为H或C_{1-6}烷基，其任选地被一个或多个基团R^b取代。

[0108] 在某些实施方案中，R^2为H或C_{1-6}烷基。

[0109] 在某些实施方案中，R^2为H或C_{1-4}烷基。

[0110] 在某些实施方案中，R^2为H或甲基。

[0111] 在某些实施方案中，Q为碳环基或杂环基，其中碳环基或杂环基任选地被一个或多个基团R^c取代。

[0112] 在某些实施方案中，Q为碳环基，其任选地被一个或多个基团R^c取代。

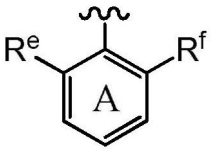
[0113] 在某些实施方案中，Q为杂环基，其任选地被一个或多个基团R^c取代。

[0114] 在某些实施方案中，Q为C_3-C_8环烷基，其任选地被一个或多个基团R^c取代。

[0115] 在某些实施方案中，Q为芳基，其任选地被一个或多个基团R^c取代。

[0116] 在某些实施方案中，Q为苯基，其任选地被一个或多个基团R^c取代。

[0117] 在某些实施方案中，Q为：

[0118] 

[0119] 其中：

[0120] 环A任选地被一个或多个基团R^g取代，或环A任选地与碳环基或杂环基稠合形成多环基，其任选地被一个或多个基团R^g取代；

[0121] R^e为氢、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-O-R^x、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基任选地被一个或多个独立地选自氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N$(R^x)_2$、-CN、-C(O)-N$(R^x)_2$、-S(O)-N$(R^x)_2$、-S$(O)_2$-N$(R^x)_2$、-O-R^x、-S-R^x、-O-C(O)-R^x、-O-C(O)-O-R^x、-C(O)-R^x、-C(O)-O-R^x、-S(O)-R^x、-S$(O)_2$-R^x、-O-C(O)-N$(R^x)_2$、-N(R^x)-C(O)-OR^x、-N(R^x)-C(O)-N$(R^x)_2$-N(R^x)-C(O)-R^x、-N(R^x)-S(O)-R^x、-N(R^x)-S$(O)_2$-R^x、-N(R^x)-S(O)-N$(R^x)_2$和-N(R^x)-S$(O)_2$-N$(R^x)_2$的基团取代；

[0122] R^f为氢、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-O-R^y、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基任选地被一个或多个独立地选自氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N$(R^y)_2$、-CN、-C(O)-N$(R^y)_2$、-S(O)-N$(R^y)_2$、-S$(O)_2$-N$(R^y)_2$、-O-R^y、-S-R^y、-O-C(O)-R^y、-O-C(O)-O-R^y、-C(O)-R^y、-C(O)-O-R^y、-S(O)-R^y、-S$(O)_2$-R^y、-O-C(O)-N$(R^y)_2$、-N(R^y)-C(O)-OR^y、-N(R^y)-C(O)-N$(R^y)_2$、-N(R^y)-C(O)-R^y、-N(R^y)-S(O)-R^y、-N(R^y)-S$(O)_2$-R^y、-N(R^y)-S(O)-N$(R^y)_2$和-N(R^y)-S$(O)_2$-N$(R^y)_2$的基团取代；

[0123] 每个R^g独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N$(R^z)_2$、-CN、-C(O)-N$(R^z)_2$、-S(O)-N$(R^z)_2$、-S$(O)_2$-N$(R^z)_2$、-O-R^z、-S-R^z、-O-C(O)-R^z、-O-C(O)-O-R^z、-C(O)-R^z、-C(O)-O-R^z、-S(O)-R^z、-S$(O)_2$-R^z、-O-C(O)-N$(R^z)_2$、-N(R^z)-C(O)-OR^z、-N(R^z)-C(O)-N$(R^z)_2$、-N(R^z)-C(O)-R^z、-N(R^z)-S(O)-R^z、-N(R^z)-S$(O)_2$-R^z、-N(R^z)-S(O)-N$(R^z)_2$和-N(R^z)-S$(O)_2$-N$(R^z)_2$，其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-NO_2、-N$(R^z)_2$、-CN、-C(O)-N$(R^z)_2$、-S(O)-N$(R^z)_2$、-S$(O)_2$-N$(R^z)_2$、-O-R^z、-S-R^z、-O-C(O)-R^z、-C(O)-R^z、-C(O)-O-R^z、-S(O)-R^z、-S$(O)_2$-R^z、-C(O)-N$(R^z)_2$、-N(R^z)-C(O)-R^z、-N(R^z)-S(O)-R^z、-N(R^z)-S$(O)_2$-R^z、C_{1-6}烷基(其任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代)和杂环基(其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-6}烷基的基团取代)的基团取代；

[0124] 每个R^x独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、氨基、羟基和C_1-C_6烷基的基团取代；

[0125] 每个R^y独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、氨基、羟基和C_1-C_6烷基的基团取代；和

[0126] 每个R^z独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、氰基、氨基、羟基、C_1-烷氧基、碳环基和C_1-C_6烷基的基团取代，所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；或两个R^z与它们所连接的氮一起形成杂环基，其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-3}烷基的基团取代，所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代。

[0127] 在某些实施方案中，R^e为氢。

[0128] 在某些实施方案中，R^f为氢。

[0129] 在某些实施方案中，环A任选地被一个或多个基团R^g取代。

[0130] 在某些实施方案中，Q为C_3-C_8杂环烷基，其任选地被一个或多个基团R^c取代。

[0131] 在某些实施方案中，Q为杂芳基，其任选地被一个或多个基团R^c取代。

[0132] 在某些实施方案中，Q为苯基，其任选地被一个或多个基团R^c取代，其中每个R^c独立地选自C_{1-6}烷基、杂环基、-F、-Cl、-CN、-C(O)-N$(R^u)_2$和-O-R^u，其中任何C_{1-6}烷基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-NO_2、-N$(R^u)_2$、-CN、-C(O)-N$(R^u)_2$、-S(O)-N$(R^u)_2$、-S$(O)_2$-N$(R^u)_2$、-O-R^u、-S-R^u、-O-C(O)-R^u、-C(O)-R^u、-C(O)-O-R^u、-S(O)-R^u、-S$(O)_2$-R^u、-C(O)-N$(R^u)_2$、-N(R^u)-C(O)-R^u、-N(R^u)-S(O)-R^u、-N(R^u)-S$(O)_2$-R^u和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代。

[0133] 在某些实施方案中，Q为苯基，其任选地被一个或多个基团R^c取代，其中每个R^c独立地选自C_{1-6}烷基、杂环基、-F、-Cl、-CN、-C(O)-N$(R^u)_2$和-O-R^u，其中任何C_{1-6}烷基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自-O-R^u和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代。

[0134] 在某些实施方案中，Q为苯基，其任选地被一个基团-C(O)-N$(R^u)_2$取代和任选地被一个或多个基团R^c取代。

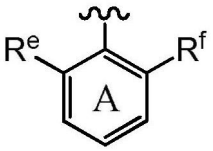
[0135] 在某些实施方案中，Q为苯基，其被基团-C(O)-N$(R^u)_2$取代，并且其任选地被一个或多个基团R^c取代，其中每个R^c独立地选自C_{1-6}烷基、杂环基、-F、-Cl、-CN、-C(O)-N$(R^u)_2$和-O-R^u，其中任何C_{1-6}烷基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自-O-R^u和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代。

[0136] 在某些实施方案中，Q为苯基，其任选地被一个或多个基团R^c取代，并且其被选自二甲基氨基羰基、氨基羰基、环己基氨基羰基、异丙基氨基羰基、四氢呋喃基氨基羰基、N-(2,2-二氟乙基)-氨基羰基、环丁基氨基羰基、环丙基甲基氨基羰基、甲基氨基羰基、吡咯烷-1-基羰基、吗啉代羰基、乙基氨基羰基、2-甲基丙基)氨基羰基、2-(二甲基氨基)乙基氨基羰基、2-羟基乙基氨基羰基、1-丙基氨基羰基、6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基和氮杂环丁烷-1-羰基的基团-C(O)-N$(R^u)_2$取代。

[0137] 在某些实施方案中，Q选自：3-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基、4-氨基羰基-3-氟苯基、3-氨基羰基-5-氟苯基、4-叔丁基苯基、3-(N-环己基氨基羰基)苯基、4-(N-环己基氨基羰基)苯基、3-(N-异丙基氨基羰基)苯基、3-氰基-6-甲氧基苯基、3-氨基羰基-2-氟苯基、3-氨基羰基-6-氟苯基、苯基、3-(N-环己基氨基羰基)-6-甲氧基苯基、3-(N-四氢呋喃基氨基

羰基)-6-甲氧基苯基、3-(N-(2,2-二氟乙基)氨基羰基)-6-甲氧基苯基、3-(N-环丁基氨基羰基)-6-甲氧基苯基、3-(N-(环丙基甲基)氨基羰基)-6-甲氧基苯基、4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮-7-基、3-(N,N-二甲基氨基羰基)-5-氟苯基、4-(N-甲基氨基羰基)苯基、3-(吡咯烷-1-基羰基)苯基、3-氨基羰基苯基、4-(甲基磺酰基氨基)苯基、4-(吗啉代羰基)苯基、3-(N,N-二甲基氨基羰基)-6-氟苯基、3-(N,N-二甲基氨基羰基)-2-氟苯基、3-(N,N-二甲基氨基羰基)-6-甲氧基苯基、3-(N-乙基氨基羰基)-6-甲氧基苯基、2-甲氧基-5-(N-甲基氨基羰基)苯基、2-甲氧基-5-(吡咯烷-1-基羰基)苯基、2-甲氧基-5-(N-(2-甲基丙基)氨基羰基)苯基、2-甲氧基-5-(N-(2-(二甲基氨基)乙基)氨基羰基)苯基、3-(N-(2-羟基乙基)氨基羰基)-6-甲氧基苯基、2-甲氧基-5-(N-丙-1-基氨基羰基)苯基、3-(6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基羰基)-6-甲氧基苯基、4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲氧基苯基、4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)苯基、4-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基、3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基、3-(N-甲基氨基羰基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、3-氯-4-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基、3-氯-4-(氨基羰基)苯基和3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-6-甲氧基苯基。

[0138] 在某些实施方案中,Q为:

[0139] 

[0140] 其中:

[0141] 环A任选地被一个或多个基团R^g取代,或环A任选地与碳环基或杂环基稠合形成多环基,其任选地被一个或多个基团R^g取代;

[0142] R^e为氢、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-O-R^x、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基任选地被一个或多个独立地选自氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N$(R^x)_2$、-CN、-C(O)-N$(R^x)_2$、-S(O)-N$(R^x)_2$、-S$(O)_2$-N$(R^x)_2$、-O-R^x、-S-R^x、-O-C(O)-R^x、-C(O)-R^x、-C(O)-O-R^x、-S(O)-R^x、-S$(O)_2$-R^x、-N(R^x)-C(O)-R^x、-N(R^x)-S(O)-R^x和-N(R^x)-S$(O)_2$-R^x的基团取代;

[0143] R^f为氢、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-O-R^y、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基,其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基任选地被一个或多个独立地选自氧代、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N$(R^y)_2$、-CN、-C(O)-N$(R^y)_2$、-S(O)-N$(R^y)_2$、-S$(O)_2$-N$(R^y)_2$、-O-R^y、-S-R^y、-O-C(O)-R^y、-C(O)-R^y、-C(O)-O-R^y、-S(O)-R^y、-S$(O)_2$-R^y、-N(R^y)-C(O)-R^y、-N(R^y)-S(O)-R^y和-N(R^y)-S$(O)_2$-R^y的基团取代;

[0144] 每个R^g独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-N$(R^z)_2$、-CN、-C(O)-N$(R^z)_2$、-S(O)-N$(R^z)_2$、-S$(O)_2$-N$(R^z)_2$、-O-R^z、-S-R^z、-O-C(O)-R^z、-O-C(O)-O-R^z、-C(O)-R^z、-C(O)-O-R^z、-S(O)-R^z、-S$(O)_2$-R^z、-O-C(O)-N$(R^z)_2$、-N(R^z)-C(O)-OR^z、-N(R^z)-C(O)-N$(R^z)_2$、-N(R^z)-C(O)-R^z、-N(R^z)-S(O)-R^z、-N(R^z)-S$(O)_2$-R^z、-N(R^z)-S(O)-N$(R^z)_2$和-N(R^z)-S$(O)_2$-N$(R^z)_2$,其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-NO_2、-N$(R^z)_2$、-CN、-C(O)-N$(R^z)_2$、-S(O)-N$(R^z)_2$、-S$(O)_2$-N$(R^z)_2$、-O-R^z、-S-R^z、-O-C(O)-R^z、-C(O)-R^z、-C(O)-

O-R^z、-S(O)-R^z、-S(O)$_2$-R^z、-N(R^z)-C(O)-R^z、-N(R^z)-S(O)-R^z、-N(R^z)-S(O)$_2$-R^z和C_{1-6}烷基和杂芳基的基团取代，其中C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代、羟基、-N(R^{ua})$_2$和卤素的基团取代并且杂芳基任选地被一个或多个-N(R^{ua})$_2$取代；

[0145] 每个R^x独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、氨基、羟基和C_1-C_6烷基的基团取代；

[0146] 每个R^y独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、氨基、羟基和C_1-C_6烷基的基团取代；和

[0147] 每个R^z独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基和杂环基，其中每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、氨基、羟基、杂环基、碳环基和C_1-C_6烷基的基团取代，所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代；或两个R^z与它们所连接的氮一起形成杂环基，其任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素和C_{1-3}烷基的基团取代，所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代。

[0148] 在某些实施方案中，R^e为氢。

[0149] 在某些实施方案中，R^f为氢。

[0150] 在某些实施方案中，环A任选地被一个或多个基团R^g取代。

[0151] 在某些实施方案中，R^c独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-N(R^u)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^u)$_2$、-O-R^u和-N(R^u)-S(O)$_2$-R^u，其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-NO_2、-N(R^u)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^u)$_2$、-S(O)-N(R^u)$_2$、-S(O)$_2$-N(R^u)$_2$、-O-R^u、-S-R^u、-O-C(O)-R^u、-C(O)-R^u、-C(O)-O-R^u、-S(O)-R^u、-S(O)$_2$-R^u、-N(R^u)-C(O)-R^u、-N(R^u)-S(O)-R^u、-N(R^u)-S(O)$_2$-R^u和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代。

[0152] 在某些实施方案中，R^c独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、杂环基、-F、-Cl、-CN、-C(O)-N(R^u)$_2$、-O-R^u和-N(R^u)-S(O)$_2$-R^u，其中任何C_{1-6}烷基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-NO_2、-N(R^u)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^u)$_2$、-S(O)-N(R^u)$_2$、-S(O)$_2$-N(R^u)$_2$、-O-R^u、-S-R^u、-O-C(O)-R^u、-C(O)-R^u、-C(O)-O-R^u、-S(O)-R^u、-S(O)$_2$-R^u、-N(R^u)-C(O)-R^u、-N(R^u)-S(O)-R^u、-N(R^u)-S(O)$_2$-R^u和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代。

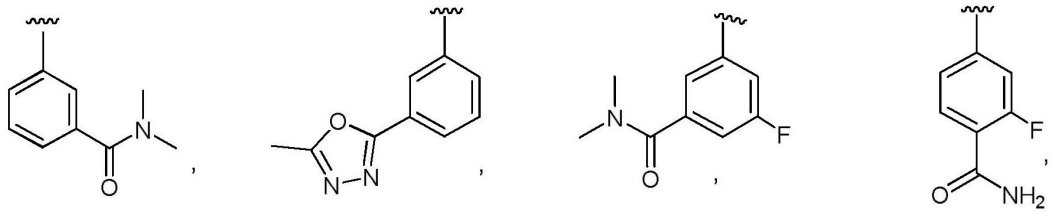
[0153] 在某些实施方案中，R^c独立地选自氧代、C_{1-6}烷基、杂环基、-F、-Cl、-CN、-C(O)-N(R^u)$_2$、-O-R^u和-N(R^u)-S(O)$_2$-R^u，其中任何C_{1-6}烷基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自-O-R^u和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代。

[0154] 在某些实施方案中，Q被一个-C(O)-N(R^u)$_2$基团取代并且任选地被一个或多个独立地选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、-F、-Cl、-N(R^u)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^u)$_2$、-O-R^u和-N(R^u)-S(O)$_2$-R^u的R^c基团取代，其中任何C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-6}烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自氧代、卤素、-NO_2、-N(R^u)$_2$、-CN、-C(O)-N(R^u)$_2$、-S(O)-N(R^u)$_2$、-S(O)$_2$-N(R^u)$_2$、-O-R^u、-S-R^u、-O-C(O)-R^u、-C(O)-R^u、-C(O)-O-R^u、-S(O)-R^u、-S(O)$_2$-R^u、-N(R^u)-C(O)-R^u、-N(R^u)-S(O)-R^u、-N(R^u)-S(O)$_2$-R^u和C_{1-6}烷基的

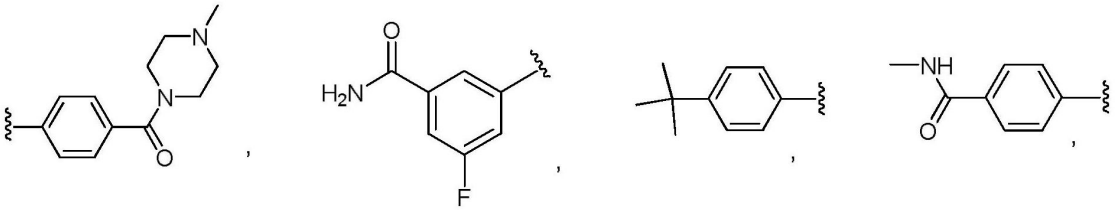
基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代。

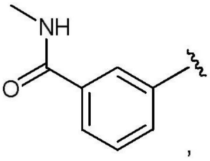
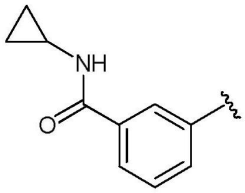
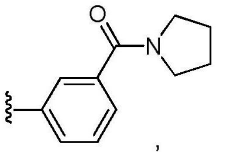
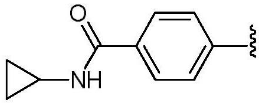
[0155] 在某些实施方案中，Q为苯基，其被基团-C(O)-N$(R^u)_2$取代，并且其任选地被一个或多个基团R^c取代，其中每个R^c独立地选自C_{1-6}烷基、杂环基、-F、-Cl、-CN、-C(O)-N$(R^u)_2$和-O-R^u，其中任何C_{1-6}烷基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自-O-R^u和C_{1-6}烷基的基团取代，所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自氧代和卤素的基团取代。

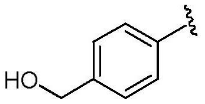
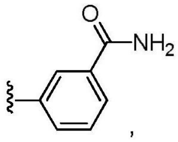
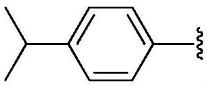
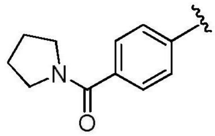
[0156] 在某些实施方案中，Q选自：

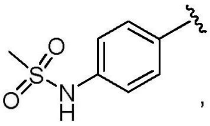
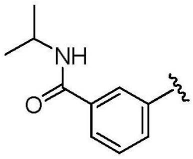
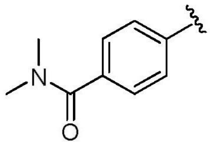
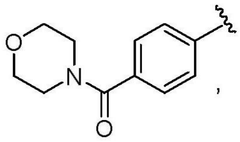


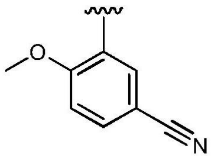
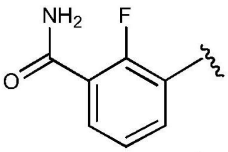
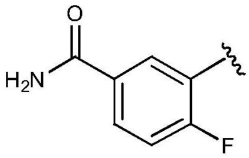
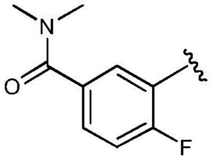
[0157]

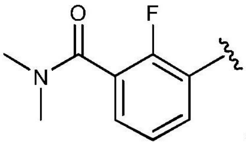
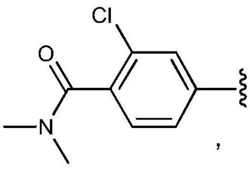
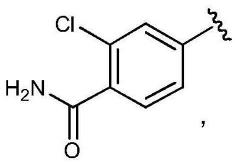
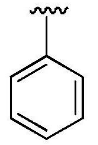


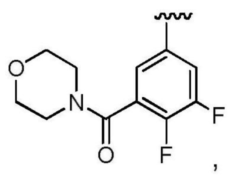
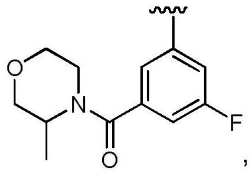
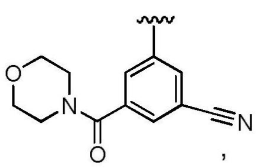
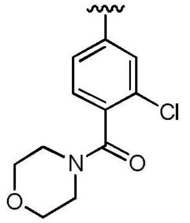
 ,
 ,
 ,
 ,

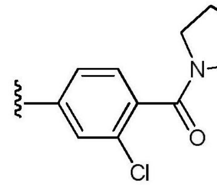
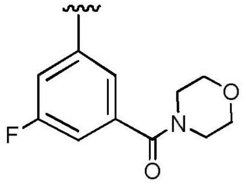
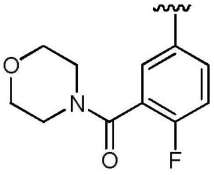
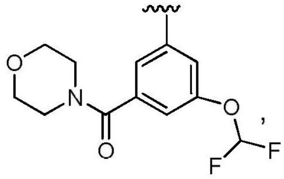
 ,
 ,
 ,
 ,

[0158]  ,
 ,
 ,
 ,

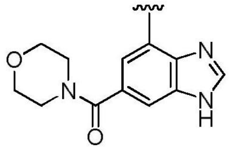
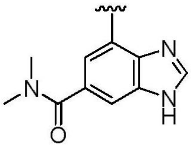
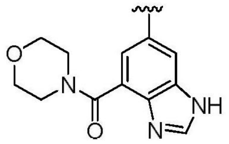
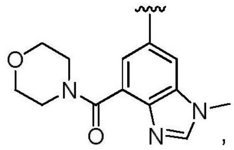
 ,
 ,
 ,
 ,

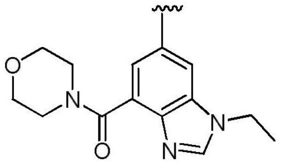
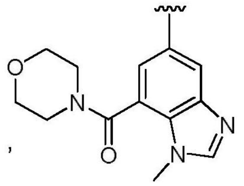
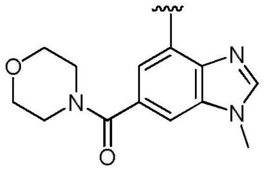
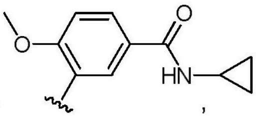
 ,
 ,
 ,
 ,

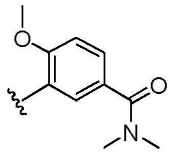
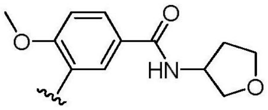
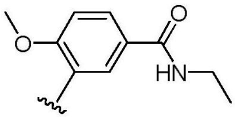
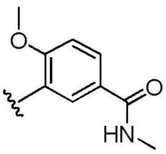

,

,

,

,

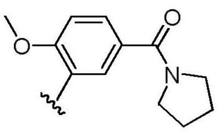
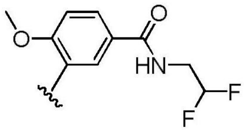

,

,

,


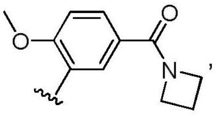
[0159]

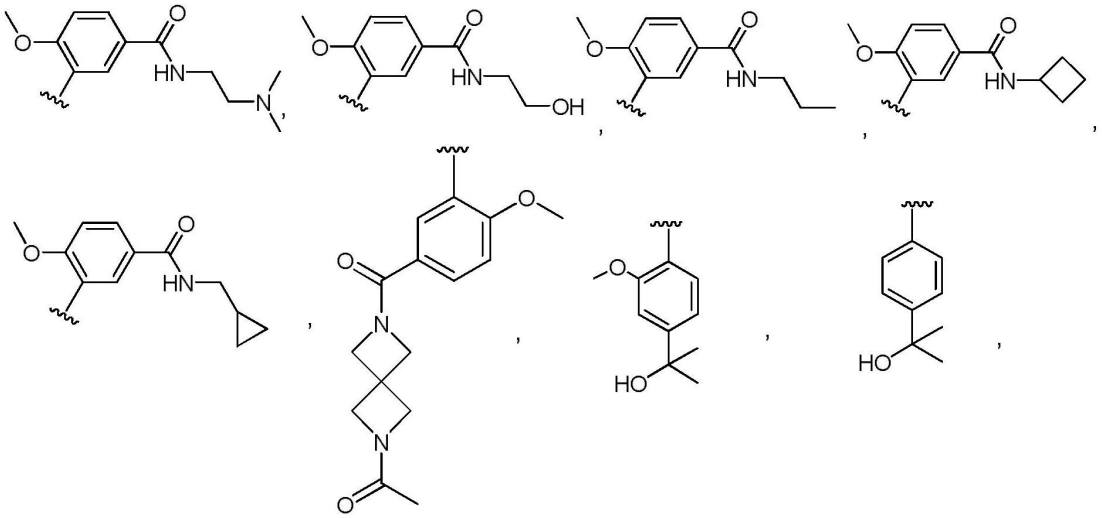

,

,

,


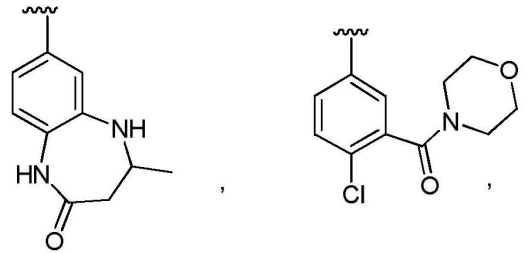

,

,

,

,


,

,

,

,

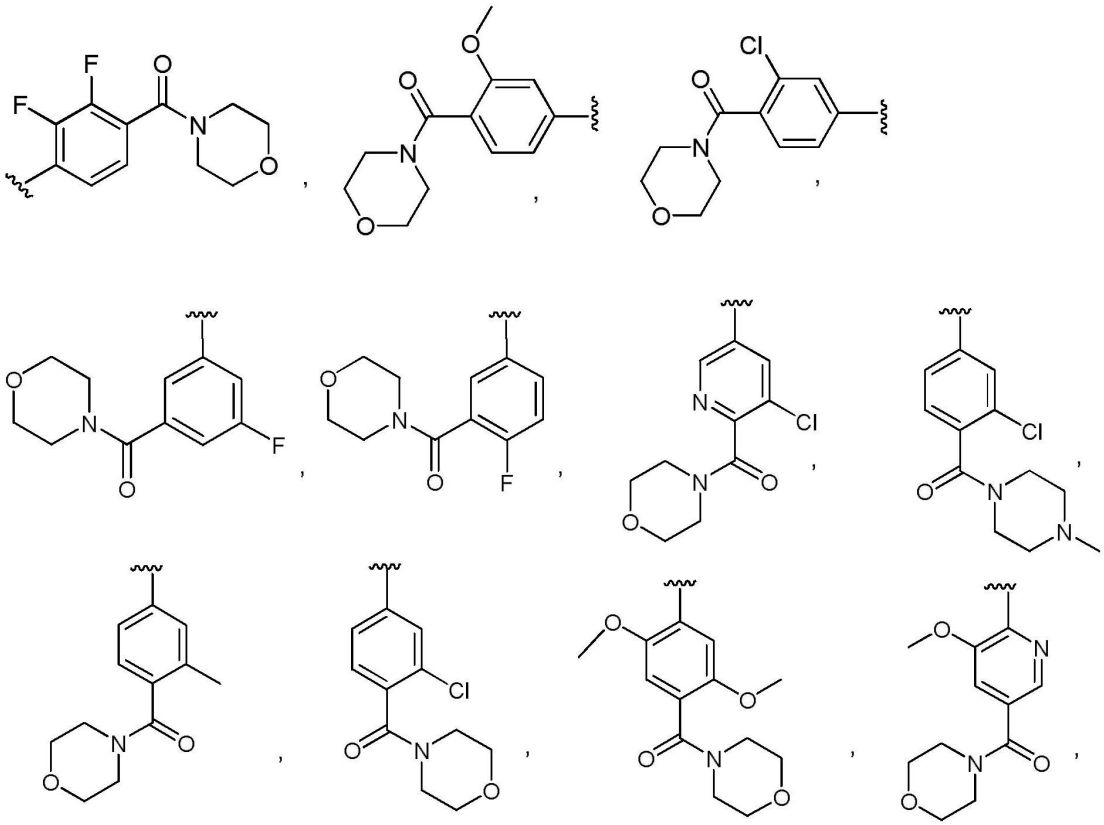

,

,

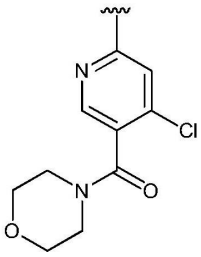
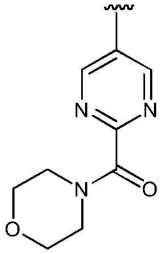
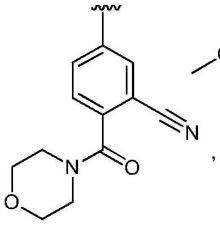
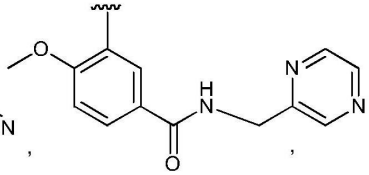
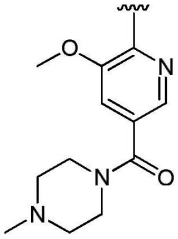
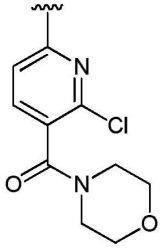
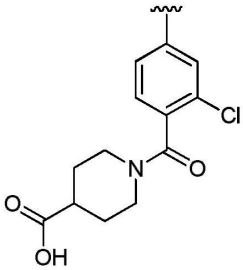
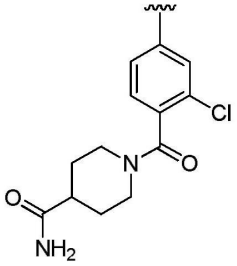
,




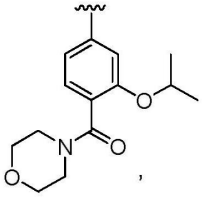
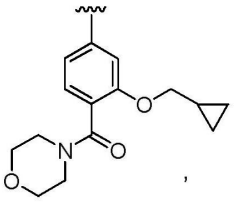
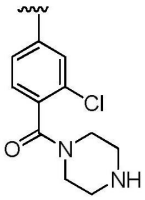
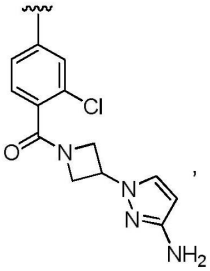
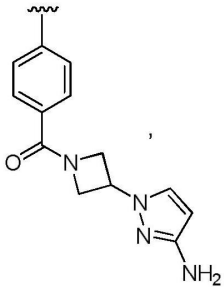
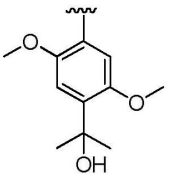
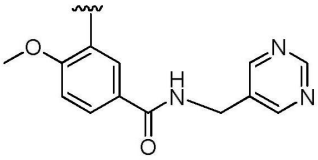


[0160]




,

,

,

,

,

,

,

,

[0161]


,

,

,

,

,

和


[0162] 在某些实施方案中，化合物选自：

[0163] 3-(6-烯丙基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0164] 3-(6-丁基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0165] N,N-二甲基-3-[6-(3-甲基丁-2-烯基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯甲酰胺；

[0166] 3-[6-(2-环丙基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0167] 3-[6-(环戊基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0168] 3-[6-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0169] N,N-二甲基-3-[7-氧代-6-[(E)-戊-2-烯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯甲

酰胺；

[0170] 3-(6-丁-3-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0171] 3-[6-(环己基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0172] 3-(6-异戊基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0173] 3-[6-(环丁基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0174] 3-[6-(2-环己基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0175] N,N-二甲基-3-(7-氧代-6-戊基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲酰胺；

[0176] 3-[6-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0177] 3-[6-(3-甲氧基丙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0178] 3-(6-异丁基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0179] 3-[6-(环丙基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0180] 6-丁-3-烯基-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0181] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-5-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0182] 4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氟苯甲酰胺；

[0183] 6-丁-2-烯基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0184] 3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-氟苯甲酰胺；

[0185] 6-丁-2-烯基-4-(4-叔丁基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0186] 4-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-甲基苯甲酰胺；

[0187] 3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-甲基苯甲酰胺；

[0188] 3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-环丙基苯甲酰胺；

[0189] 6-丁-2-烯基-4-[3-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0190] 4-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-环丙基苯甲酰胺；

[0191] 6-丁-2-烯基-4-[4-(羟基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0192] 3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲酰胺；

[0193] 6-丁-2-烯基-4-(4-异丙基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0194] 3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0195] 6-丁-2-烯基-4-[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0196] N-[4-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲烷磺酰胺；

[0197] 3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-异丙基苯甲酰胺；

[0198] 4-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0199] 6-丁-2-烯基-4-[4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0200] 3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-甲氧基-苄腈；

[0201] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氟苯甲酰胺；

[0202] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-氟苯甲酰胺；

[0203] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0204] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0205] 4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0206] 4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯苯甲酰胺；

[0207] 6-(2-呋喃基甲基)-4-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0208] 3-(6-丁基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-甲氧基-苄腈；

[0209] 3-[6-(2-环丙基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-苄腈；

[0210] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-环丙基-4-甲氧基苯甲酰胺；

[0211] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0212] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-四氢呋喃-3-基苯甲酰胺；

[0213] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-乙基-4-甲氧基苯甲酰胺；

[0214] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺；

[0215] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[2-甲氧基-5-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0216] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基苯甲酰胺；

[0217] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-异丁基-4-甲氧基苯甲酰胺；

[0218] 4-[5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-2-甲氧基-苯基]-6-[(E)-丁-2-烯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0219] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-甲氧基苯甲酰胺；

[0220] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-(2-羟基乙基)-4-甲氧基苯甲酰胺；

[0221] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-丙基苯甲酰胺；

[0222] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-环丁基-4-甲氧基苯甲酰胺；

[0223] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-(环丙基甲基)-4-甲氧基苯甲酰胺；

[0224] 4-[5-(6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)-2-甲氧基-苯基]-6-[(E)-丁-2-烯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0225] 4-[5-(6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)-2-甲氧基-苯基]-6-丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0226] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0227] 6-丁基-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0228] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0229] 6-丁基-4-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮；

[0230] 6-(2-环丙基乙基)-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0231] 3-(6-(2-环丙基乙基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0232] 3-(6-丁基-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0233] 3-(6-丁基-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-甲氧基-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0234] 3-[6-(2-环丙基乙基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N,N-二甲基苯甲酰胺;和

[0235] 7-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂䓬-2-酮；

[0236] 及其盐。

[0237] 在某些实施方案中,化合物选自：

[0238] 6-丁-3-烯基-4-[3,4-二氟-5-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0239] 6-丁-3-烯基-4-[3-氟-5-(3-甲基吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0240] 3-(6-丁-3-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(吗啉-4-羰基)苄腈

[0241] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0242] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0243] 6-丁-3-烯基-4-[3-氟-5-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0244] 6-丁-3-烯基-4-[4-氟-3-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0245] 6-丁-3-烯基-4-[3-(二氟甲氧基)-5-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡

啶-7-酮；

[0246] 6-丁-3-烯基-4-[6-(吗啉-4-羰基)-1H-苯并咪唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0247] 7-(6-丁-3-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酰胺；

[0248] 6-丁-3-烯基-4-[7-(吗啉-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0249] 6-丁-3-烯基-4-[3-甲基-7-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0250] 6-丁-3-烯基-4-[3-乙基-7-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0251] 6-丁-3-烯基-4-[1-甲基-7-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0252] 6-丁-3-烯基-4-[1-甲基-6-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0253] 6-丁-3-烯基-4-[4-氯-3-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0254] 6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0255] 6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0256] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0257] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[2,3-二氟-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0258] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0259] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0260] 6-丁-3-烯基-4-[3-氟-5-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0261] 6-丁-3-烯基-4-[4-氟-3-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0262] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[5-氯-6-(吗啉-4-羰基)-3-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0263] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0264] 6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[3-甲基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0265] 6-烯丙基-4-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0266] 6-烯丙基-4-[2,5-二甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0267] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0268] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-氯-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0269] 6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[2-(吗啉-4-羰基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0270] 5-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-(吗啉-4-羰基)苄腈；

[0271] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0272] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[2,5-二甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0273] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-(吡嗪-2-基甲基)苯甲酰胺

[0274] 6-丁-2-烯基-4-[3-甲氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0275] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[6-氯-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0276] 1-[4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯-苯甲酰基]哌啶-4-羧酸；

[0277] 1-[4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯-苯甲酰基]哌啶-4-甲酰胺；

[0278] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-异丙氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0279] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0280] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(哌嗪-1-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0281] 4-[4-[3-(3-氨基吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基]-3-氯-苯基]-6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0282] 4-[4-[3-(3-氨基吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯基]-6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0283] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2,5-二甲氧基-苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0284] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧

基-N-(嘧啶-5-基甲基)苯甲酰胺；

[0285] 6-丁基-4-[2,5-二甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；

[0286] 6-丁基-4-[3-甲氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；和

[0287] 6-丁基-4-[3-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

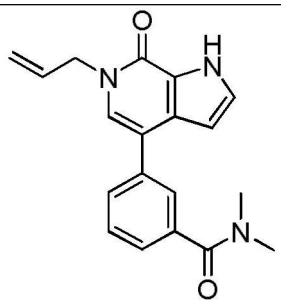
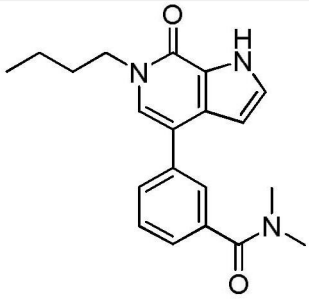
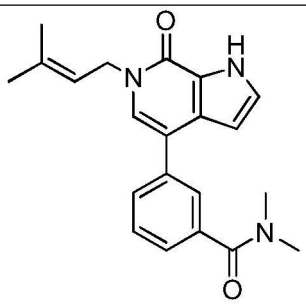
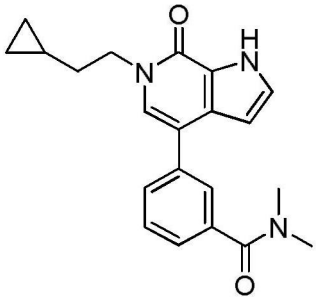
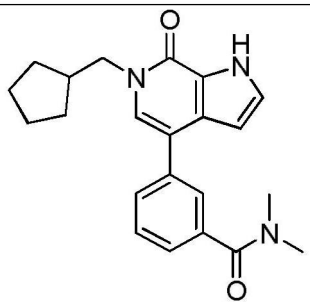
[0288] 及其盐。

[0289] 在某些实施方案中，化合物选自：

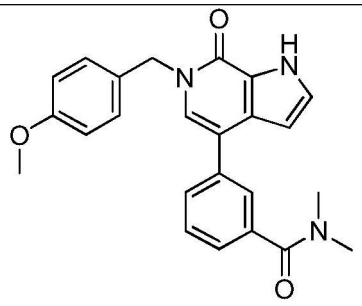
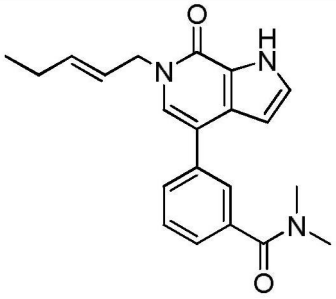
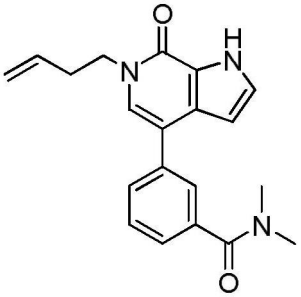
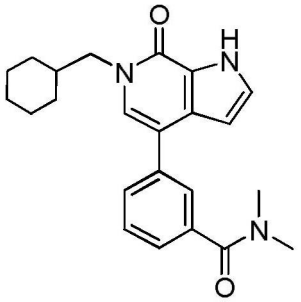
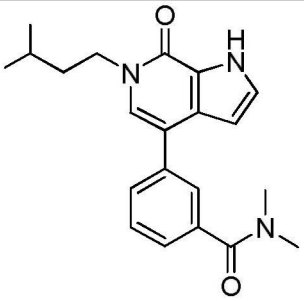
[0290]

结构	名称

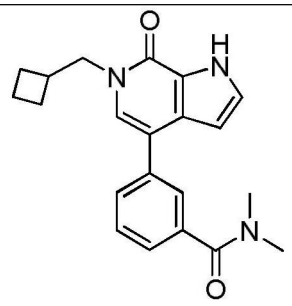
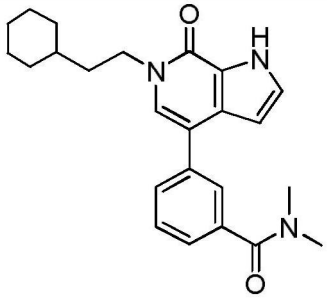
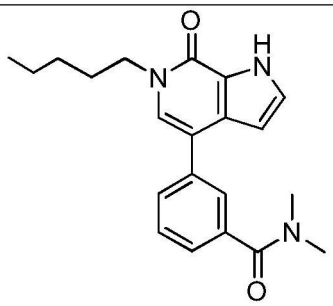
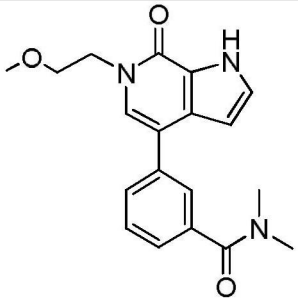
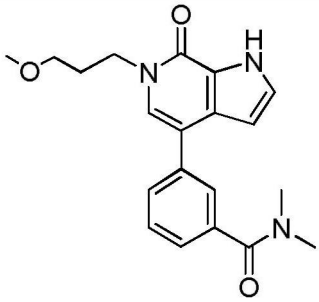
[0291]

	3-(6-烯丙基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-(6-丁基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	N,N-二甲基-3-[6-(3-甲基丁-2-烯基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯甲酰胺
	3-[6-(2-环丙基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-[6-(环戊基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

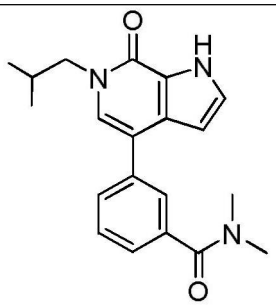
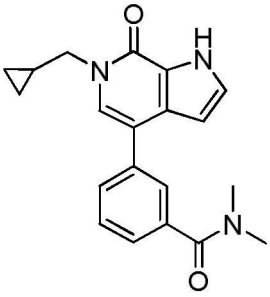
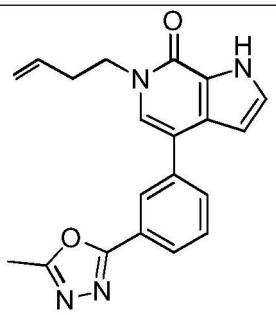
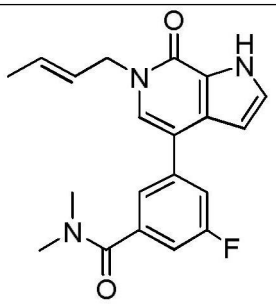
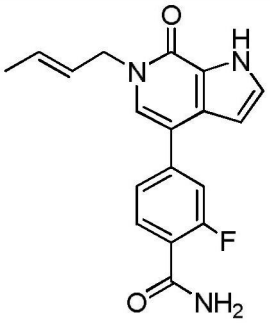
[0292]

	3-[6-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	N,N-二甲基-3-[7-氧代-6-[(E)-戊-2-烯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯甲酰胺
	3-(6-丁-3-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-[6-(环己基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-(6-异戊基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

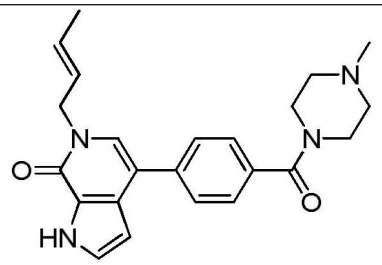
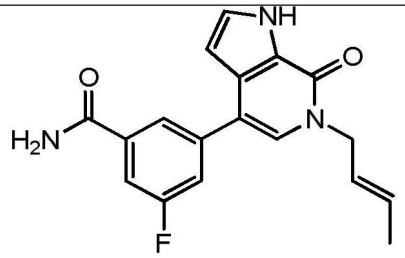
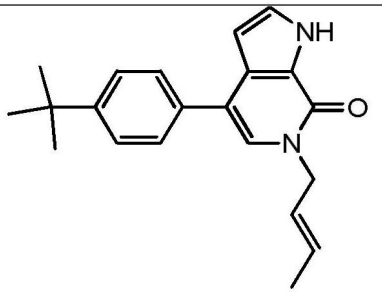
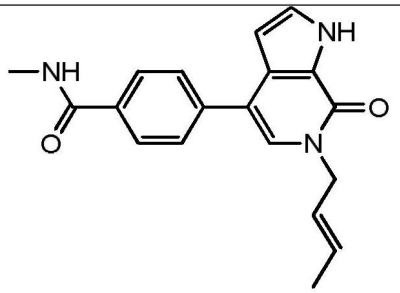
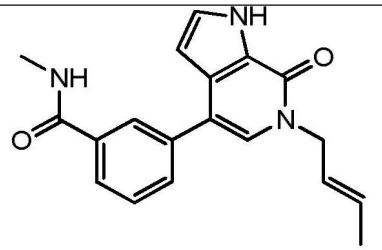
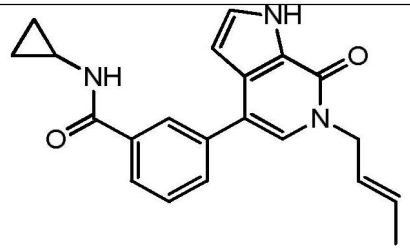
[0293]

	3-[6-(环丁基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-[6-(2-环己基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	N,N-二甲基-3-(7-氧代-6-戊基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲酰胺
	3-[6-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-[6-(3-甲氧基丙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

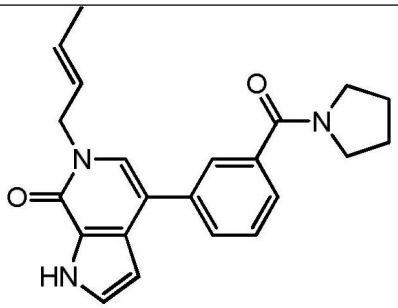
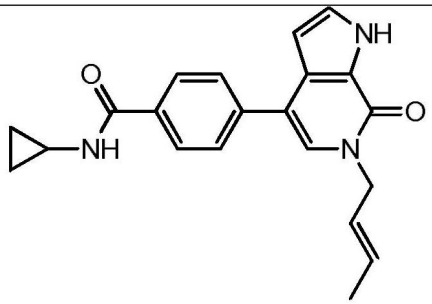
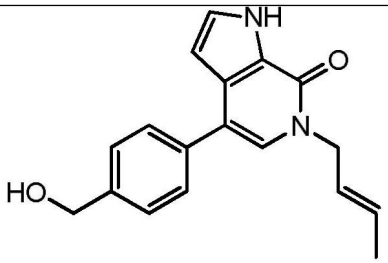
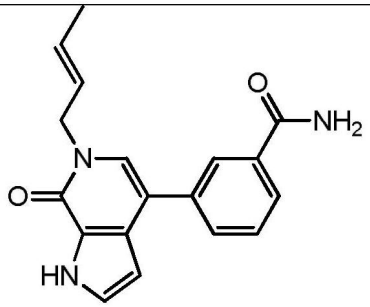
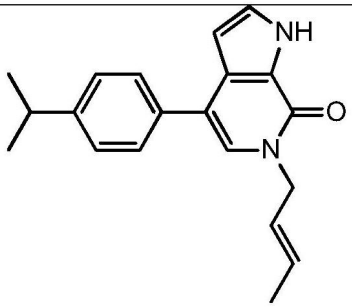
[0294]

	3-(6-异丁基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-[6-(环丙基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	6-丁-3-烯基-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-5-氟-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氟-苯甲酰胺

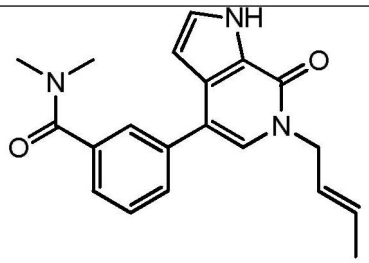
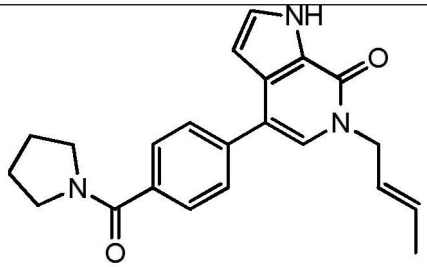
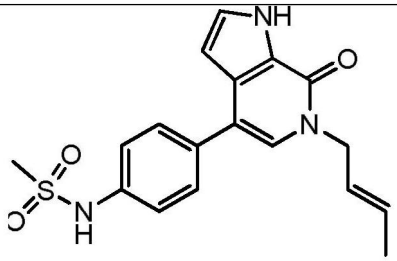
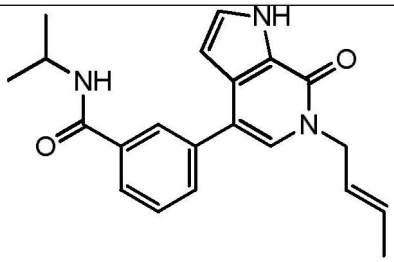
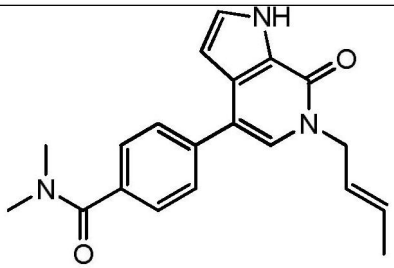
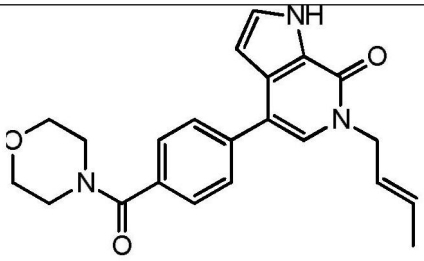
[0295]

	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-5-氟-苯甲酰胺
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-(4-叔丁基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-甲基-苯甲酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-甲基-苯甲酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-环丙基-苯甲酰胺

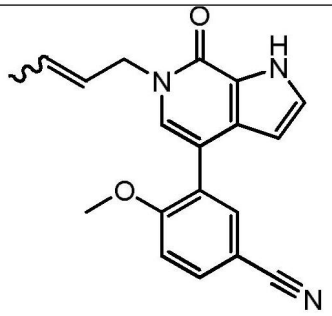
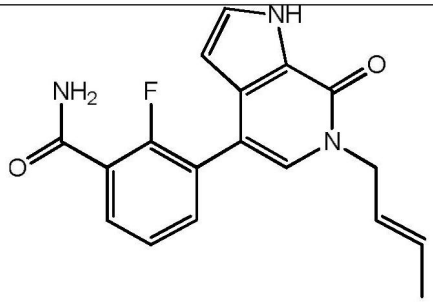
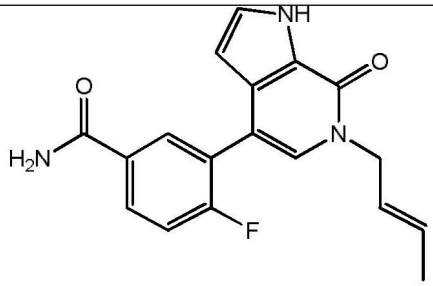
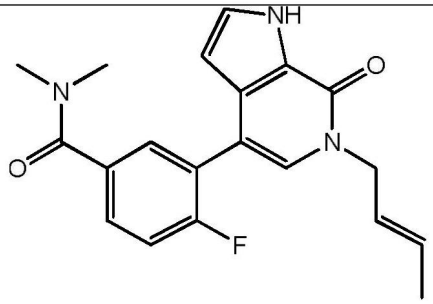
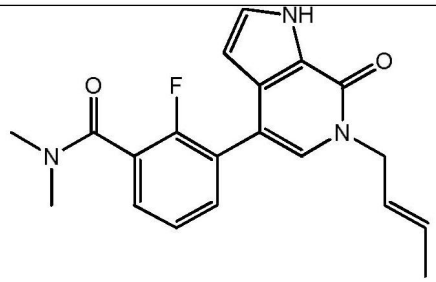
[0296]

	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-环丙基-苯甲酰胺
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(羟基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯甲酰胺
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-(4-异丙基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

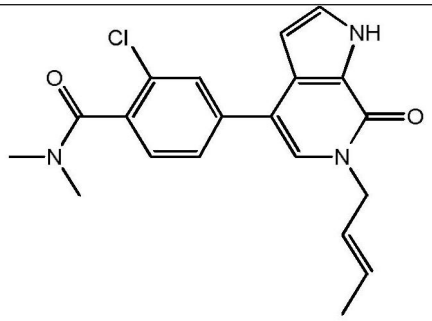
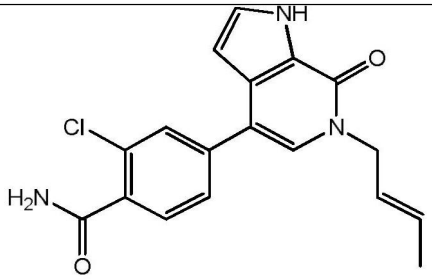
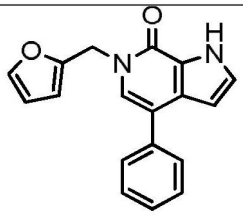
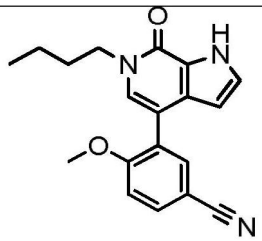
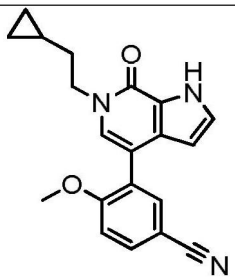
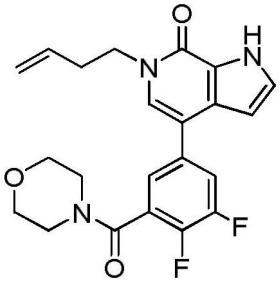
[0297]

	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	N-[4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯基]甲烷磺酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-异丙基-苯甲酰胺
	4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

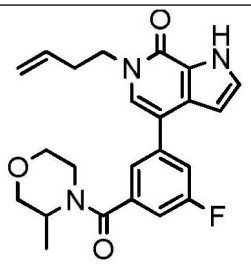
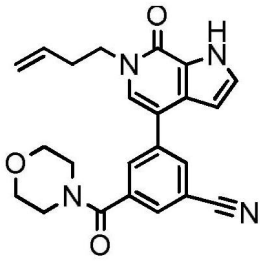
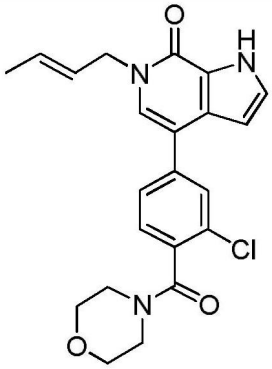
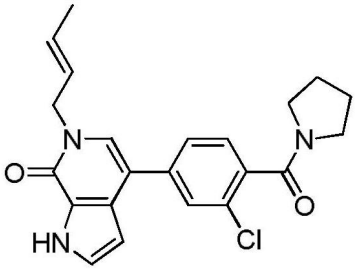
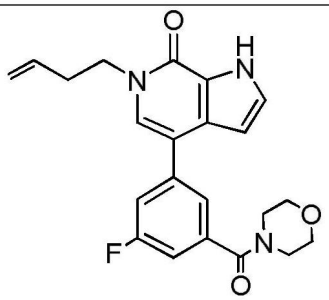
[0298]

	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-苄腈
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氟-苯甲酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-氟-苯甲酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-氟-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氟-N,N-二甲基-苯甲酰胺

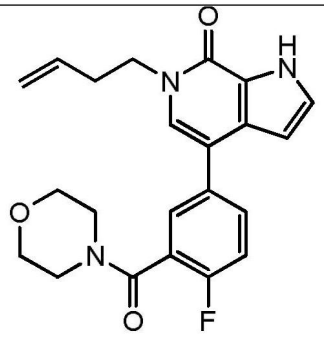
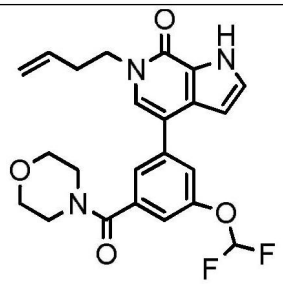
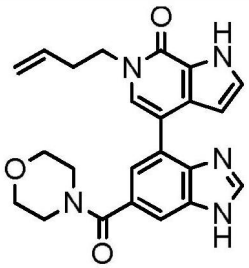
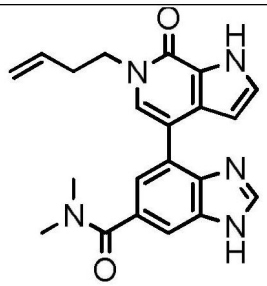
[0299]

	4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯-苯甲酰胺
	6-(2-呋喃基甲基)-4-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	3-(6-丁基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-甲氧基-苄腈
	3-[6-(2-环丙基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-苄腈
	6-丁-3-烯基-4-[3,4-二氟-5-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

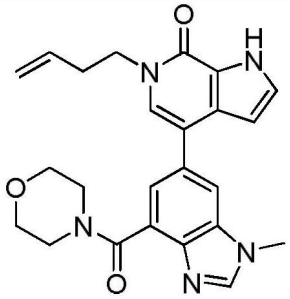
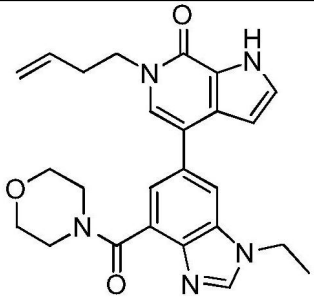
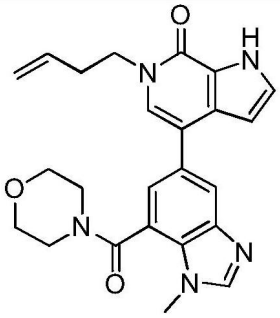
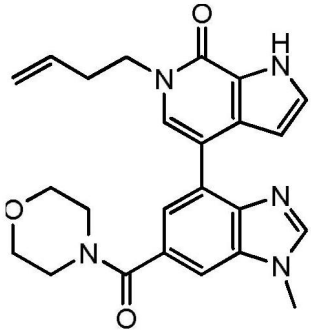
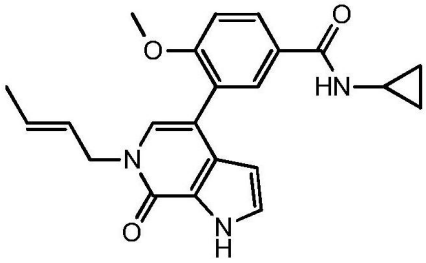
[0300]

	6-丁-3-烯基-4-[3-氟-5-(3-甲基吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	3-(6-丁-3-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(吗啉-4-羰基)苄腈
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-丁-3-烯基-4-[3-氟-5-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

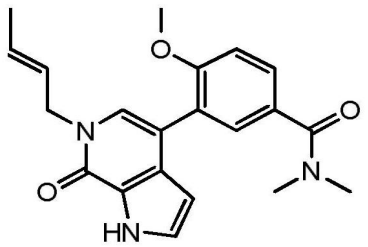
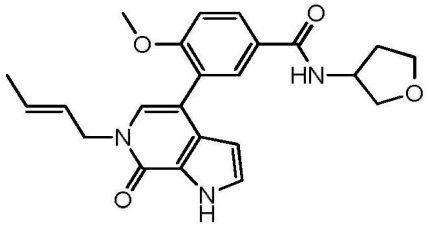
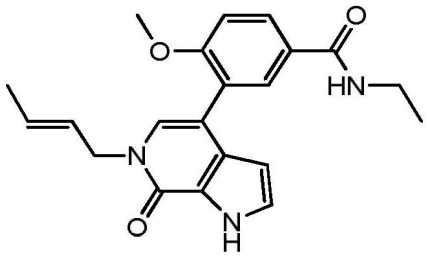
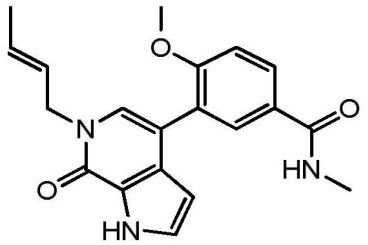
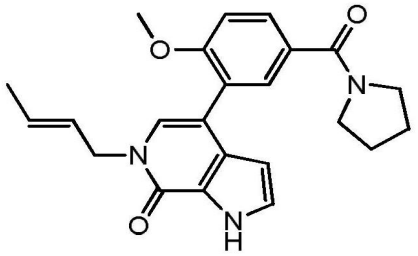
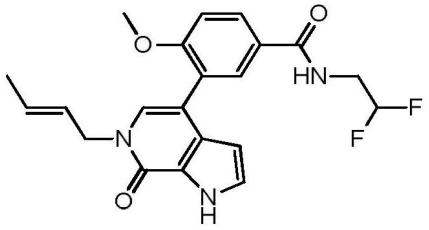
[0301]

	6-丁-3-烯基-4-[4-氟-3-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-丁-3-烯基-4-[3-(二氟甲氧基)-5-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-丁-3-烯基-4-[6-(吗啉-4-羰基)-1H-苯并咪唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	7-(6-丁-3-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酰胺
	6-丁-3-烯基-4-[7-(吗啉-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

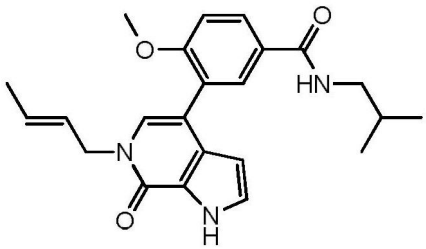
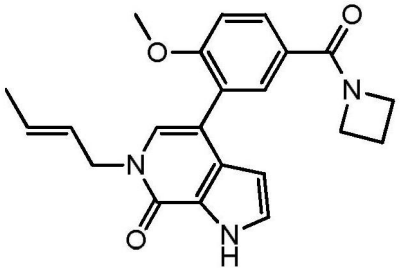
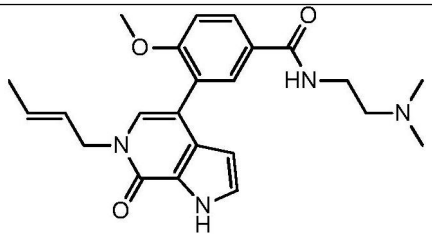
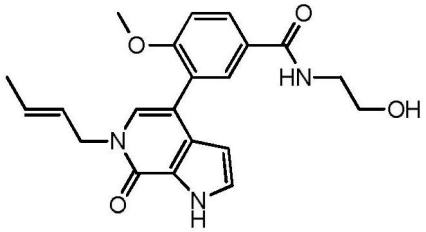
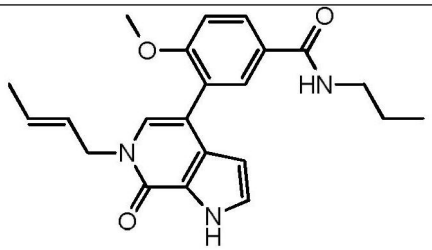
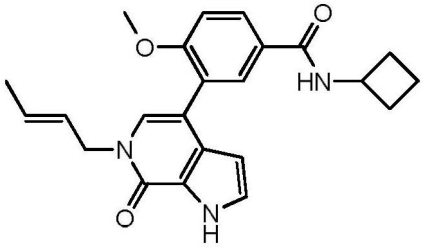
[0302]

	6-丁-3-烯基-4-[3-甲基-7-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-丁-3-烯基-4-[3-乙基-7-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-丁-3-烯基-4-[1-甲基-7-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-丁-3-烯基-4-[1-甲基-6-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-环丙基-4-甲氧基-苯甲酰胺

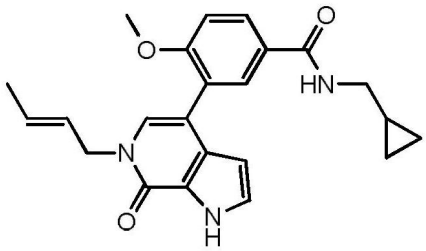
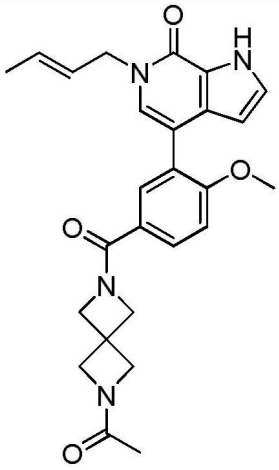
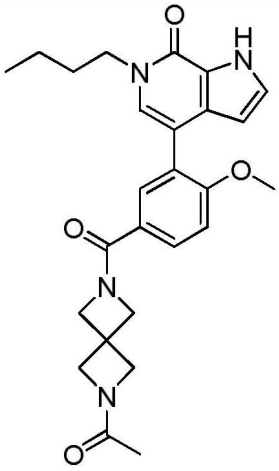
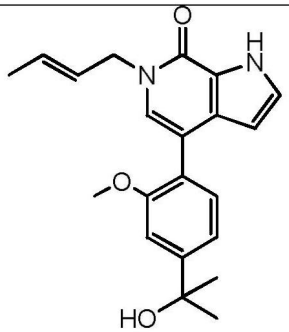
[0303]

	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-四氢呋喃-3-基-苯甲酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-乙基-4-甲氧基-苯甲酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[2-甲氧基-5-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-苯甲酰胺

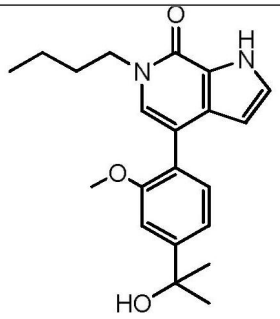
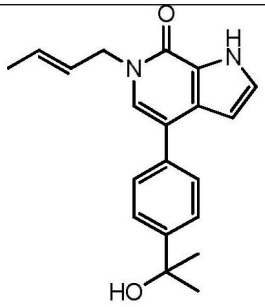
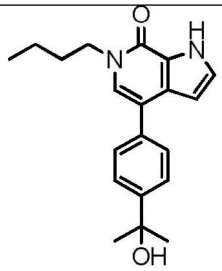
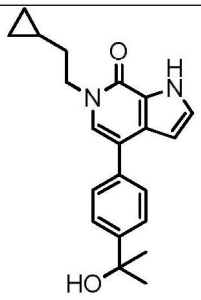
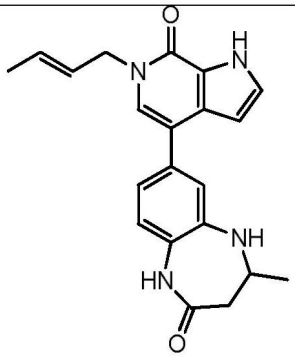
[0304]

	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-异丁基-4-甲氧基-苯甲酰胺
	4-[5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-2-甲氧基-苯基]-6-[(E)-丁-2-烯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-甲氧基-苯甲酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-(2-羟基乙基)-4-甲氧基-苯甲酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-丙基-苯甲酰胺
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-环丁基-4-甲氧基-苯甲酰胺

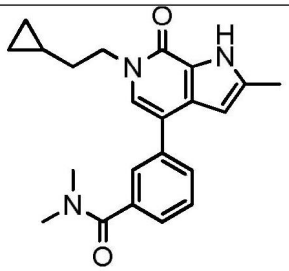
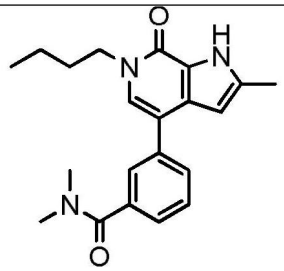
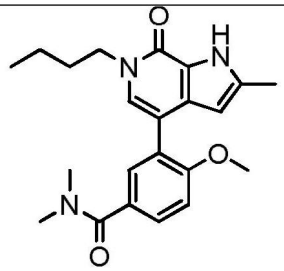
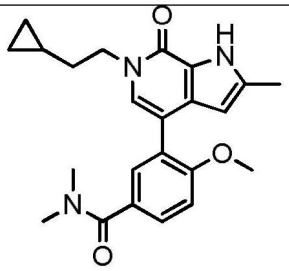
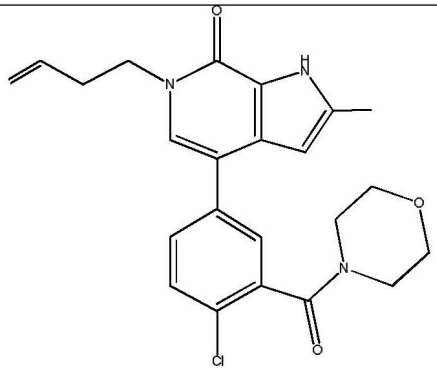
[0305]

	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-(环丙基甲基)-4-甲氧基-苯甲酰胺
	4-[5-(2-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2-甲氧基-苯基]-6-[(E)-丁-2-烯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	4-[5-(2-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2-甲氧基-苯基]-6-丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

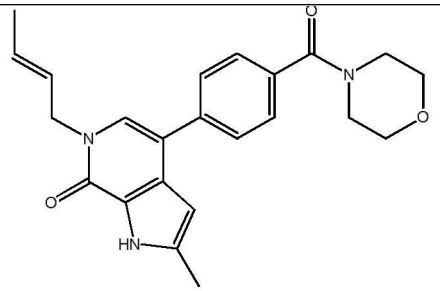
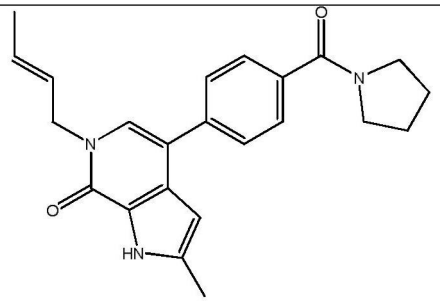
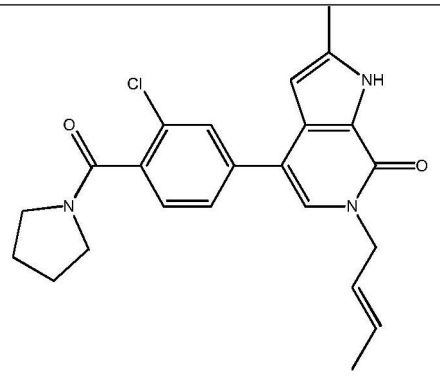
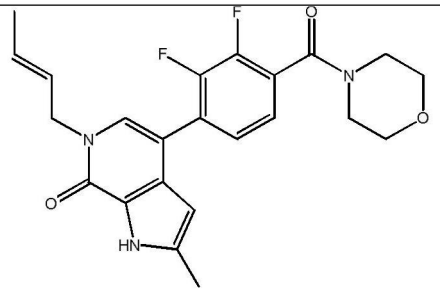
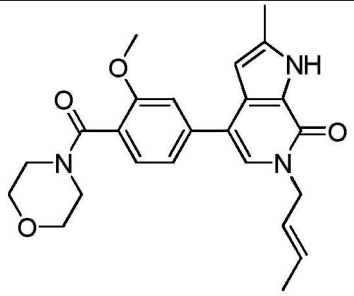
[0306]

	6-丁基-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-丁基-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-(2-环丙基乙基)-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	7-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂草-2-酮

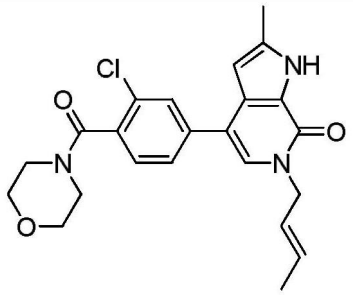
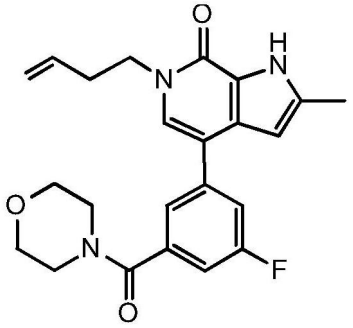
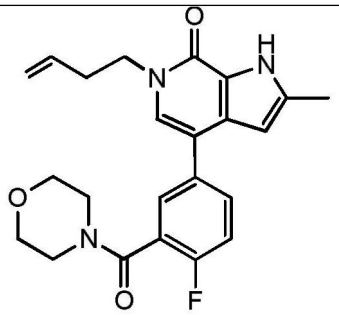
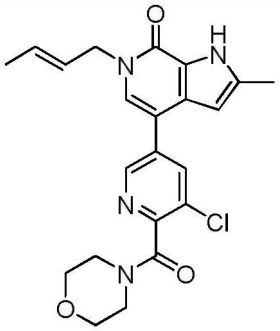
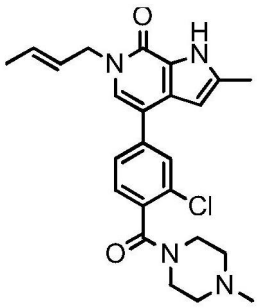
[0307]

	3-[6-(2-环丙基乙基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-(6-丁基-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-(6-丁基-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	3-[6-(2-环丙基乙基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺
	6-丁-3-烯基-4-[4-氯-3-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

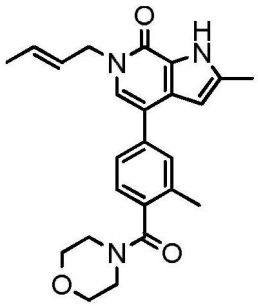
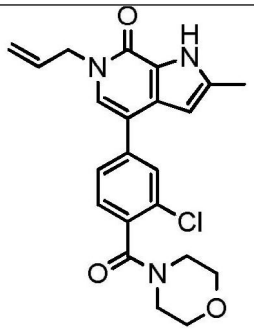
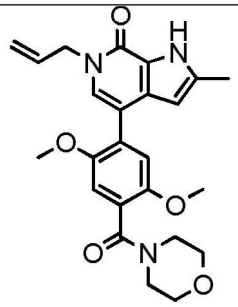
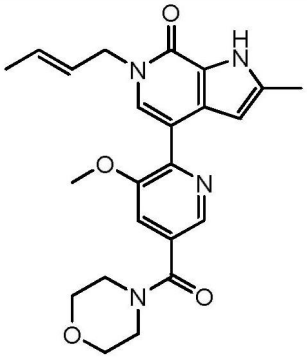
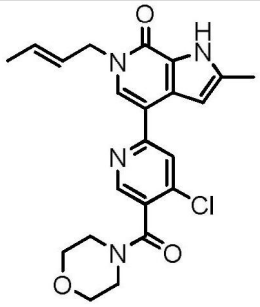
[0308]

	6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[2,3-二氟-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

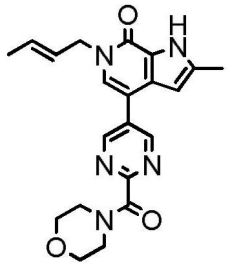
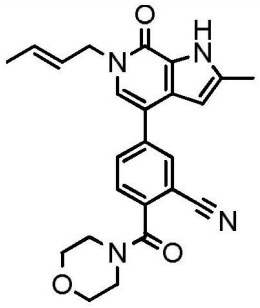
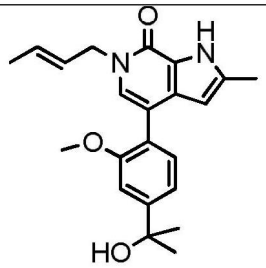
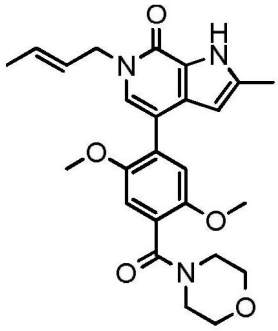
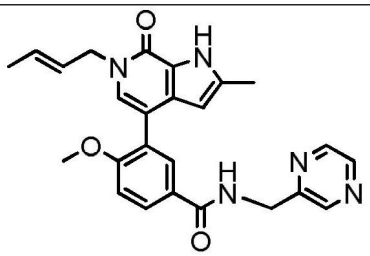
[0309]

	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-丁-3-烯基-4-[3-氟-5-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-丁-3-烯基-4-[4-氟-3-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[5-氯-6-(吗啉-4-羰基)-3-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

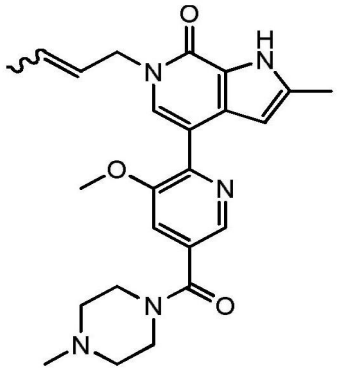
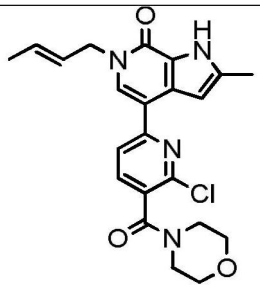
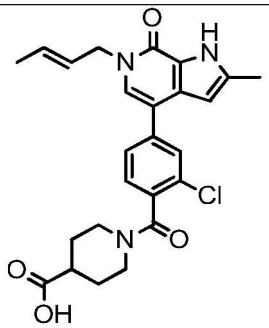
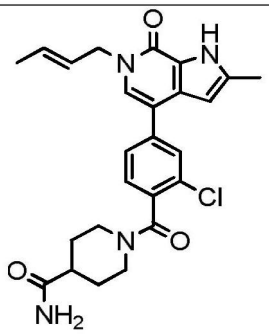
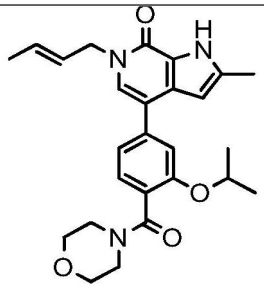
[0310]

	6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[3-甲基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-烯丙基-4-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-烯丙基-4-[2,5-二甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-氯-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

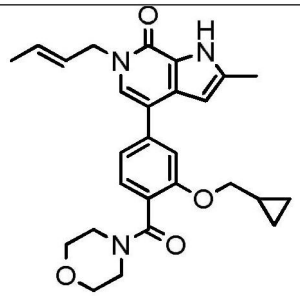
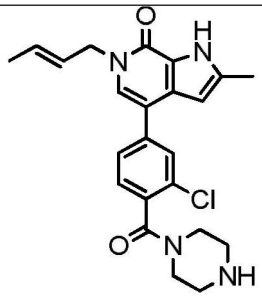
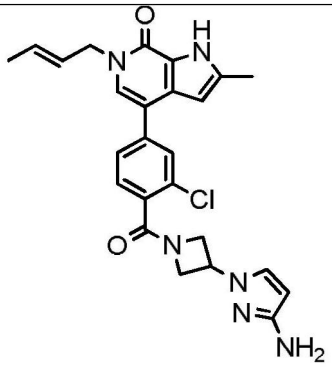
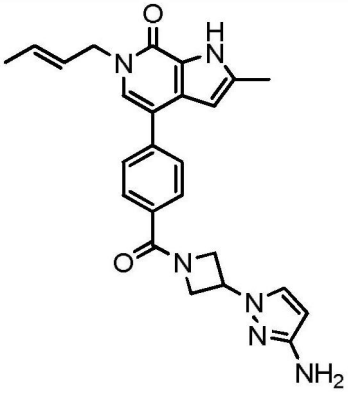
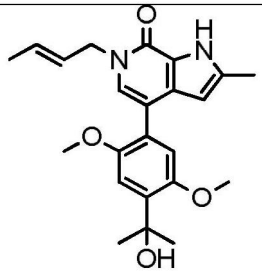
[0311]

	6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[2-(吗啉-4-羰基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	5-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-(吗啉-4-羰基)苄腈
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[2,5-二甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-(吡嗪-2-基甲基)苯甲酰胺

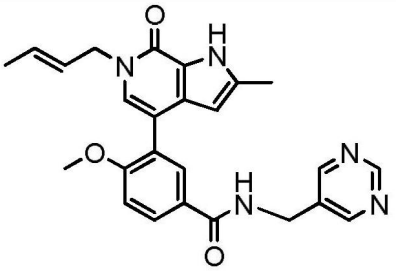
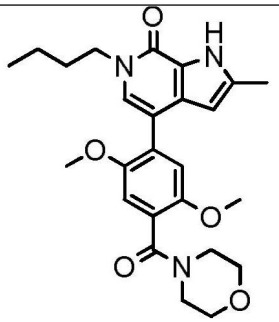
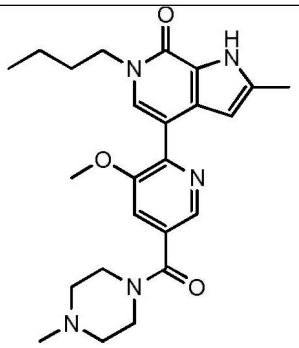
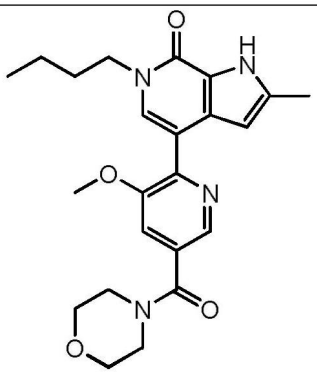
[0312]

	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-甲氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[6-氯-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	1-[4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯-苯甲酰基]哌啶-4-羧酸
	1-[4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯-苯甲酰基]哌啶-4-甲酰胺
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-异丙氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0313]

	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(哌嗪-1-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	4-[4-[3-(3-氨基吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基]-3-氯-苯基]-6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	4-[4-[3-(3-氨基吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯基]-6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2,5-二甲氧基-苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0314]

	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-(嘧啶-5-基甲基)苯甲酰胺
	6-丁基-4-[2,5-二甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-丁基-4-[3-甲氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
	6-丁基-4-[3-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0315] 及其盐。

[0316] 在某些实施方案中，本发明提供如实施例124和126所述的化合物1000及其盐。本发明还提供通过监测化合物1000与TAF1-BD2靶的衔接来评价化合物抑制TAF1-BD2的能力的方法，如实施例126所述。

[0317] 在某些实施方案中，本发明提供如实施例125和126所述的化合物1001及其盐。本发明还提供通过监测化合物1001与CECR2靶的衔接来评价化合物抑制CECR2的能力的方法，如实施例126所述。

[0318] 用途、制剂和给药

[0319] 药用组合物

[0320] 另一方面包括药物组合物，其包含式(I)化合物或其药用盐。在一个实施方案中，所述组合物还包含药用载体、辅料或媒介物。在另一个实施方案中，所述组合物还包含一定量的有效可测量地抑制布罗莫结构域的化合物。在某些实施方案中，配制所述组合物用于向有需要的患者给予。

[0321] 如本文所用的术语“患者”或“个体”是指动物，诸如哺乳动物，诸如人。在一个实施方案中，患者或个体是指人。

[0322] 术语“药用载体、辅料或媒介物”是指不破坏与之一起配制的化合物的药理学活性的无毒载体、辅料或媒介物。可用于本发明组合物中的药用载体、辅料或媒介物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(诸如人血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质诸如硫酸鱼精蛋白、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、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0323] 包含式I化合物或其盐的组合物可经口服、肠胃外、吸入喷雾、局部、经皮、直肠、鼻部、颊部、舌下、阴道、腹腔内、肺内、皮内、硬膜外或经由植入式贮库给予。如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、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。

[0324] 在一个实施方案中，将包含式I化合物或其盐的组合物配制为供口服给予的固体剂型。供口服给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒。在某些实施方案中，包含式(I)化合物或其盐的固体口服剂型还包含以下的一种或多种：(i)药用惰性赋形剂或载体，诸如柠檬酸钠或磷酸二钙，和(ii)填料或增容剂诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇或硅酸，(iii)粘合剂诸如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖或阿拉伯胶，(iv)保湿剂诸如甘油，(v)崩解剂诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐或碳酸钠，(vi)溶液阻断剂诸如石蜡，(vii)吸收加速剂诸如季铵盐，(viii)湿润剂诸如鲸蜡醇或单硬脂酸甘油酯，(ix)吸收剂诸如高岭土或膨润土，和(x)润滑剂诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇或月桂基硫酸钠。在某些实施方案中，固体口服剂型配制为胶囊、片剂或丸剂。在某些实施方案中，固体口服剂型还包含缓冲剂。在某些实施方案中，用于固体口服剂型的此类组合物可配制为在包含一种或多种赋形剂诸如乳糖或奶糖、聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填料。

[0325] 在某些实施方案中，包含式I化合物或其盐的组合物的片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒任选地包含包衣或壳诸如肠溶包衣。它们可任选地包含遮光剂并且还可以具有其仅释放活性成分，或优选地在肠道的某一部分，任选地以延迟方式释放的组合物。嵌入组合物的实例包括聚合物质和蜡，其也可以在使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中用作填料。

[0326] 在另一个实施方案中，组合物包含微囊化的式(I)化合物或其盐，且任选地，还包含一种或多种赋形剂。

[0327] 在另一个实施方案中，组合物包含含式I化合物或其盐，供口服给予的液体剂型制剂，并且任选地还包含药用乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂中的一种或多种。在某

些实施方案中，液体剂型任选地还包含以下的一种或多种：惰性稀释剂(诸如水或其它溶剂)、增溶剂和乳化剂(诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、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、聚乙二醇或山梨聚糖的脂肪酸酯)及其混合物。在某些实施方案中，液体口服组合物任选地还包含一种或多种辅料，诸如湿润剂、助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0328] 可根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和助悬剂配制注射制剂，例如无菌注射水性或油性悬浮液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌注射液、悬浮液或乳液，例如为在1,3-丁二醇中的溶液。其中可采用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格氏溶液(Ringer's solution)、U.S.P.和氯化钠等渗溶液。另外，无菌不挥发油照惯例用作溶剂或助悬介质。为此目的，可采用任何无味的不挥发油，包括合成甘油单酯或甘油二酯。另外，脂肪酸诸如油酸用于注射剂的制备中。

[0329] 例如，可通过细菌截留过滤器过滤，或通过并入呈可以在使用之前溶解或分散于无菌水或其它无菌注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂，对注射制剂灭菌。

[0330] 为了延长式(I)化合物的作用，常常希望减缓来自于皮下或肌内注射的化合物的吸收。这可通过使用水溶性差的晶形或非晶形物质的液体悬浮液而实现。则化合物的吸收速率取决于其溶解速率，其溶解速率又可取决于晶体大小和晶形。可选地，肠胃外给予的化合物形式的延迟吸收可通过将化合物溶于或悬浮于油媒介物中实现。可通过在生物可降解聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊基质而制成注射贮库形式。根据化合物与聚合物的比率和采用的特定聚合物的性质，可以控制化合物释放的速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。也可通过使化合物陷入与身体组织相容的脂质体或微乳剂中制备贮库型注射制剂。

[0331] 在某些实施方案中，供直肠或阴道给予的组合物配制为栓剂，栓剂可通过将式(I)化合物或其盐与合适的非刺激性赋形剂或载体诸如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡，例如在环境温度为固体，但在体温下为液体并且因此在直肠或阴道腔内融化并且释放式(I)化合物的那些混合而制备。

[0332] 用于局部或经皮给予式(I)化合物的示例性剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾、吸入剂或贴剂。式(I)化合物或其盐在无菌条件下与药用载体和任选防腐剂或缓冲液混合。另外的制剂实例包括眼用制剂、滴耳剂、滴眼剂、透皮贴剂。透皮剂型可通过将式(I)化合物或其盐溶于或分散于介质，例如乙醇或二甲亚砜中制成。吸收增强剂也可用于增加化合物穿过皮肤的通量。可通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中控制速率。

[0333] 可采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用率的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规助溶剂或分散剂将式(I)化合物或其盐的鼻气雾剂或吸入制剂制备成于盐水中的溶液。

[0334] 在某些实施方案中，药物组合物可随或不随食物一起给予。在某些实施方案中，药用组合物不随食物一起给予。在某些实施方案中，本发明的药用组合物随食物一起给予。

[0335] 对于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素，包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给予时间、排泄率、药物组合、主治医师的判断和治疗的特定疾病

的严重程度。组合物中提供的式I化合物或其盐的量也将取决于组合物中的特定化合物。

[0336] 在一个实施方案中，每个剂量经肠胃外给予的本发明化合物的治疗有效量将在每天约0.01-100mg/kg，可选地约0.1-20mg/kg患者体重的范围内，所用化合物的典型初始范围在0.3-15mg/kg/天。在另一个实施方案中，口服单位剂型，诸如片剂和胶囊，含有约5至约100mg的本发明化合物。

[0337] 示例性片剂口服剂型包含约2mg、5mg、25mg、50mg、100mg、250mg或500mg的式(I)化合物或其盐，并且还包含约5-30mg无水乳糖、约5-40mg交联羧甲基纤维素钠(sodium croscarmellose)、约5-30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30和约1-10mg硬脂酸镁。配制片剂的方法包括将粉状成分混在一起并与PVP溶液进一步混合。所得组合物可经干燥、制粒，与硬脂酸镁混合并使用常规设备压成片剂形式。气雾剂制剂的实例可通过将约2-500mg的式I化合物或其盐溶于合适的缓冲液，例如磷酸盐缓冲液中，并且若需要，加入张力剂，例如盐诸如氯化钠制备而成。例如可使用0.2微米过滤器过滤溶液，以去除杂质和污染物。

[0338] 化合物和药用组合物的用途

[0339] 另一方面包括式(I)化合物或其盐用于抑制布罗莫结构域(体外或体内)的用途。

[0340] 另一个实施方案包括用于治疗动物中布罗莫结构域介导的病症的方法，其包括向所述动物给予式(I)化合物或其药用盐。布罗莫结构域介导的病症包括但不限于本文所述的那些病症。

[0341] 另一个实施方案包括增加动物中包含细胞毒素剂的癌症治疗的功效的方法，其包括向所述动物给予有效量的式(I)化合物或其药用盐。

[0342] 另一个实施方案包括延迟或防止发展对动物中细胞毒素剂的癌症抗性的方法，其包括向所述动物给予式(I)化合物或其药用盐。

[0343] 另一个实施方案包括延长对动物中癌症治疗的响应持续时间的方法，其包括向正在接受癌症治疗的动物给予式(I)化合物或其药用盐，其中相对于不给予式(I)化合物或其药用盐的情况下对癌症治疗的响应持续时间，给予式(I)化合物或其药用盐时对癌症治疗的响应持续时间得到延长。

[0344] 另一个实施方案包括治疗个体中癌症的方法，包括向所述个体给予(a)式(I)化合物或其药用盐，和(b)细胞毒素剂。在一个实施方案中，细胞毒素剂选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素剂、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂、脂肪酸生物合成抑制剂、细胞周期信号传导抑制剂、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和癌代谢抑制剂。在一个实施方案中，细胞毒素剂是紫杉烷。在一个实施方案中，紫杉烷是紫杉醇或多西他赛。在一个实施方案中，细胞毒素剂是铂剂。在一个实施方案中，细胞毒素剂是EGFR拮抗剂。在一个实施方案中，EGFR拮抗剂是N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺或其药用盐(例如，厄洛替尼)。在一个实施方案中，细胞毒素剂是RAF抑制剂。在一个实施方案中，RAF抑制剂是BRAF或CRAF抑制剂。在一个实施方案中，RAF抑制剂是威罗菲尼。在一个实施方案中，细胞毒素剂是PI3K抑制剂。

[0345] 在某些实施方案中，治疗可以在一个或多个症状发展后给予。在其它实施方案中，治疗可以在没有症状的情况下给予。例如，治疗可以在症状发作之前(例如，鉴于症状的历史和/或鉴于遗传或其它易感因素)向易感个体给予。症状解决后也可以继续治疗，例如为

了预防或延迟其复发。

[0346] 布罗莫结构域介导的病症

[0347] “布罗莫结构域介导的病症”的特征在于一个或多个布罗莫结构域(例如,BRD4)参与起始、一种或多种症状或疾病标志物的表现、病症的严重性或进展。布罗莫结构域包括但不限于ASH1L、ATAD2、ATAD2B、BAZ1A、BAZ1B、BAZ2A、BAZ2B、BPTF、BRD1、BRD2、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8、BRD9、BRDT、BRPF1、BRPF3、BRWD1、BRWD3、CECR2、CREBBP(aka,CBP)、EP300、GCN5L2、KIAA2026、MLL、MLL4、PBRM、PCAF、PHIP、SMARCA2、SMARCA4、SP100、SP110、SP140、SP140L、TAF1、TAF1L、TRIM24、TRIM28、TRIM33、TRIM66、ZMYND8和ZMYND11。

[0348] 布罗莫结构域介导的病症包括癌症,其包括但不限于听神经瘤、急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病(单核细胞性、成髓细胞性、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、髓单细胞性和早幼粒细胞性)、急性T-细胞白血病、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、子宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia)、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、异常增殖性改变(发育异常和化生)、胚胎癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食道癌、雌激素受体阳性乳腺癌、特发性血小板增多症、尤因氏瘤、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、生殖细胞睾丸癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、胶质肉瘤、重链病、成血管细胞瘤、肝癌、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、成淋巴细胞白血病、淋巴瘤(霍奇金与非霍奇金淋巴瘤)、膀胱、乳腺、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性和过度增殖性病症、T-细胞或B-细胞来源的淋巴恶性肿瘤、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、NUT中线癌(NMC)、非小细胞肺癌、少突神经胶质瘤、口腔癌、骨源性肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、实体瘤(癌和肉瘤)、小细胞肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲状腺癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、睾丸肿瘤、子宫癌和维尔姆斯瘤。

[0349] 在某些实施方案中,所述癌症为肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠直肠癌和/或黑素瘤。在某些实施方案中,所述癌症为肺癌。在某些实施方案中,所述肺癌为NSCLC。在某些实施方案中,所述癌症为乳腺癌。在某些实施方案中,所述癌症为黑素瘤。

[0350] 布罗莫结构域介导的病症还包括炎性疾病、炎性病症和自身免疫性疾病,包括但不限于:艾迪生病、急性痛风、强直性脊柱炎、哮喘、动脉粥样硬化、贝切特氏病、大疱性皮肤病、慢性阻塞性肺病(COPD)、克罗恩病、皮炎、湿疹、巨细胞性动脉炎、肾小球肾炎、肝炎、垂体炎、炎性肠病、川崎病、狼疮性肾炎、多发性硬化、心肌炎、肌炎、肾炎、器官移植排斥、骨关节炎、胰腺炎、心包炎、结节性多动脉炎、肺炎、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、巩膜炎、硬化性胆管炎、败血症、系统性红斑狼疮、高安动脉炎、中毒性休克、甲状腺炎、I型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、脉管炎和韦格纳肉芽肿病。

[0351] 布罗莫结构域介导的病症还包括AIDS;慢性肾病,包括但不限于糖尿病肾病、高血压性肾病、HIV相关性肾病、肾小球肾炎、狼疮性肾炎、IgA肾病、局灶性节段性肾小球硬化、膜性肾小球肾炎、微小病变疾病、多囊性肾病和肾小管间质性肾炎;急性肾损伤或疾病或病

症，包括但不限于缺血再灌注诱导的、心脏和大手术诱导的、经皮冠状动脉介入诱导的、造影剂诱导的、败血症诱导的、肺炎诱导的和药物毒性诱导的；肥胖；血脂异常；高胆固醇血症；阿尔茨海默病；代谢综合征；肝性脂肪变性；II型糖尿病；胰岛素抵抗；和糖尿病性视网膜病。

[0352] 布罗莫结构域抑制剂也可用于提供男性避孕。

[0353] 化合物和其它药物的联合给予

[0354] 式(I)化合物或其盐可单独地或与其它药物组合用于治疗。例如，药物组合制剂或给药方案的第二药物可具有与式(I)化合物互补的活性，使其不会相互产生不良影响。化合物可一起在单一药物组合物中或单独给予。在一个实施方案中，化合物或其药用盐可与细胞毒素剂联合给予以治疗增生性疾病和癌症。

[0355] 术语“联合给予”是指式(I)化合物或其盐与另一种活性药物成分或多种成分(包括细胞毒素剂和放射治疗)的同时给予，或任何单独依次给予方式。如果不同时给予，则在彼此接近的时间内给予化合物。此外，即使化合物以相同剂型给予也不要紧，例如一种化合物可局部给予而另一种化合物可口服给予。

[0356] 通常，对治疗的疾病或病症有活性的任何药物均可联合给予。此类药物的实例可以在V.T.Devita和S.Hellman(editors)的Cancer Principles and Practice of Oncology，6th edition(February 15，2001)，Lippincott Williams&Wilkins Publishers中找到。本领域的普通技术人员将能够基于所涉药物和疾病的具体特征辨别哪些药物组合将是有用的。

[0357] 在一个实施方案中，治疗方法包括联合给予式(I)化合物或其药用盐和至少一种细胞毒素剂。如本文所用的术语“细胞毒素剂”是指抑制或预防细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒素剂包括但不限于放射性同位素(例如，At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}和Lu的放射性同位素)；化疗剂；生长抑制剂；酶及其片段诸如溶核酶；和毒素诸如小分子毒素或细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素，包括其片段和/或变体。

[0358] 示例性细胞毒素剂可选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素剂、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂；脂肪酸生物合成抑制剂；细胞周期信号传导抑制剂；HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂；和癌代谢抑制剂。

[0359] “化疗剂”包括用于治疗癌症的化学化合物。化疗剂的实例包括厄洛替尼(erlotinib)(TARCEVA® ，Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(bortezomib)(VELCADE®，Millennium Pharm.)、戒酒硫(disulfiram)、表没食子儿茶素没食子酸酯、salinosporamide A、卡非佐米(carfilzomib)、17-AAG(格尔德霉素(geldanamycin))、根赤壳菌素(radicicol)、乳酸脱氢酶A(LDH-A)、氟维司群(fulvestrant)(FASLODEX®，AstraZeneca)、舒尼替尼(sunitib)(SUTENT®，Pfizer/Sugen)、来曲唑(letrozole)(FEMARA®，Novartis)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)(GLEEVEC®，Novartis)、finasunate(VATALANIB®，Novartis)、奥沙利铂(oxaliplatin)(ELOXATIN®，Sanofi)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、亚叶酸(leucovorin)、雷帕霉素(Rapamycin)

(西罗莫司(Sirolimus),RAPAMUNE®,Wyeth)、拉帕替尼(Lapatinib)(TYKERB®,GSK572016,Glaxo Smith Kline)、洛那法尼(Lonafamib)(SCH 66336)、索拉非尼(sorafenib)(NEXAVAR®,Bayer Labs)、吉非替尼(gefitinib)(IRESSA®,AstraZeneca)、AG1478、烷化剂诸如噻替派(thiotepa)和CYTOXAN®环磷酰胺;烷基磺酸酯类诸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类诸如苯佐替派(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替派(uredopa);乙烯亚胺和甲基三聚氰胺类(methylamelamine),包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺;多聚乙酰(acetogenin)(特别是布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括拓扑替康(topotecan)和伊立替康(irinotecan));苔藓抑素(bryostatin);海绵他汀(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);念珠藻素(cryptophycin)(特别是念珠藻素1和念珠藻素8);肾上腺皮质类固醇(包括强的松(prednisone)和强的松龙(prednisolone));醋酸环丙孕酮;5α-还原酶,包括非那雄胺(finasteride)和度他雄胺(dutasteride));伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸、莫西司他海兔毒素(mocetinostat dolastatin);阿地白介素(aldesleukin)、滑石倍癌霉素(talc duocarmycin)(包括合成类似物,KW-2189和CB1-TM1);软珊瑚醇(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵素(spongistatin);氮芥诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlomaphazine)、氯磷酰胺(chlorophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺、甲氮芥(mechlorethamine)、盐酸甲氧氮芥、美法仑(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard);亚硝基脲类诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimnustine);抗生素类诸如烯二炔抗生素类(例如,卡奇霉素(calicheamicin),尤其是卡奇霉素γ1I和卡奇霉素ω1I(Angew Chem.Intl.Ed.Engl.1994 33:183-186);达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;双膦酸盐类,诸如氯膦酸盐(clodronate);埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新制癌菌素发色团和相关色蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素(aclacinomysin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素(cactinomycin)、卡柔比星(carabicin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、放线菌素(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN®(多柔比星(doxorubicin))、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素类(mitomycin)诸如丝裂霉素C、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链佐星

(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物诸如甲氨蝶呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物诸如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物诸如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫代鸟嘌呤;嘧啶类似物诸如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮杂尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷;雄激素诸如卡普睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺类诸如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂诸如亚叶酸;醋葡醛内酯(aceglatone);丙醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶(eniluracil);安吖啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene)、依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吖醌(diaziquone);依氟鸟氨酸(elfomithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃博霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidainine);美登木素生物碱类(maytansinoid)诸如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍腙(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamnol);尼曲吖啶(nitraerine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨氮芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼;甲苄肼(procarbazine);PSK®多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,Oreg.);雷佐生(razoxane);利索新(rhizoxin);西佐喃(sizofuran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2″-三氯三乙胺;单端孢霉烯类(trichothecene)(特别是T-2毒素、粘液霉素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A)和蛇形菌素(anguidine));乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷类(taxoid),例如TAXOL(紫杉醇;Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)、ABRAXANE®(Cremophor-free)、紫杉醇的白蛋白工程改造的纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumberg,Ill.)和TAXOTERE®(多西他赛、多西紫杉醇(doxetaxel);Sanofi-Aventis);瘤可宁(chloranmbucil);GEMZAR®(吉西他滨(gemcitabine));6-硫代鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物诸如顺铂(cisplatin)和卡铂(carboplatin);长春碱(vinblastine);依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱(vincristine);NAVELBINE®(长春瑞滨(vinorelbine));诺消灵(novantrone);替尼泊苷(teniposide);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨蝶呤(aminopterin);卡培他滨(capecitabine)(XELODA®);伊班膦酸盐(ibandronate);CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);维甲酸类诸如视黄酸;及上述任一种的药用盐、酸和衍生物。

[0360] 化疗剂还包括:(i)用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂诸如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(包括NOLVADEX®;柠檬酸他莫昔芬)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、艾多昔芬(iodoxyfene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮(onapristone)和FARESTON®(柠檬酸托瑞米芬(toremifine citrate));(ii)抑制调节肾上腺中的雌激素生成的芳香酶的芳香酶抑制剂,例如4(5)-咪唑、氨鲁米特、MEGASE®(醋酸甲地孕酮(megestrol acetate))、AROMASIN®(依西美坦(exemestane);Pfizer)、福美司坦(formestanie)、法曲唑(fadrozole)、RIVISOR®(伏罗唑(vorozole))、FEMARA®(来曲唑(letrozole);Novartis)和ARIMIDEX®(阿那曲唑(anastrozole);AstraZeneca);(iii)抗雄激素类诸如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin);布舍瑞林(buserelin)、曲普瑞林(tripterelin)、醋酸甲羟孕酮、己烯雌酚、倍美力(premarin)、氟甲睾酮、全反视黄酸、维甲酰酚胺(fenretinide)以及曲沙他滨(troxacitabine)(1,3-二氧戊环胞嘧啶核苷类似物);(iv)蛋白激酶抑制剂;(v)脂质激酶抑制剂;(vi)反义寡核苷酸,特别是抑制异常细胞增殖所涉及的信号传导途径中的基因例如PKC-α、Ralf和H-Ras表达的那些;(vii)核酶诸如VEGF表达抑制剂(例如,ANGIOZYME®)和HER2表达抑制剂;(viii)疫苗诸如基因治疗疫苗,例如,ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®和VAXID®;PROLEUKIN®、rIL-2;拓扑异构酶I抑制剂诸如LURTOTECAN®; ABARELIX®rmRH;(ix)上述任一种的药用盐、酸和衍生物。

[0361] 化疗剂还包括抗体,诸如阿仑珠单抗(alemtuzumab)(Campath)、贝伐珠单抗(bevacizumab)(AVASTIN® ,Genentech);西妥昔单抗(cetuximab)(ERBITUX®,Imclone);帕木单抗(panitumumab)(VECTIBIX®,Amgen)、利妥昔单抗(rituximab)(RITUXAN®,Genentech/Biogen Idec)、培妥珠单抗(pertuzumab)(OMNITARG® ,2C4,Genentech)、曲司珠单抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®,Genentech)、托西莫单抗(tositumomab)(Bexxar,Corixia)和抗体药物偶联物,吉妥珠单抗奥加米星(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®,Wyeth)。作为与本发明化合物组合的药物,具有治疗潜力的另外的人源化单克隆抗体包括:阿泊珠单抗(apolizumab)、阿塞珠单抗(aselizumab)、atlizumab、巴匹珠单抗(bapineuzumab)、贝伐珠单抗美登素(bivatuzumab mertansine)、坎珠单抗美登素(cantuzumab mertansine)、西利珠单抗(cedelizumab)、聚乙二醇化赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、cidfusituzumab、cidtuzumab、达克珠单抗(daclizumab)、依库珠单抗(eculizumab)、依法珠单抗(efalizumab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、厄利珠单抗(erlizumab)、泛维珠单抗(felvizumab)、芳妥珠单抗(fontolizumab)、吉妥珠单抗奥加米星、伊珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹木单抗(ipilimumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、美泊珠单抗(mepolizumab)、莫维珠单抗(motavizumab)、motovizumab、那他珠单抗(natalizumab)、尼

妥珠单抗(nimotuzumab)、nolovizumab、numavizumab、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、奥马珠单抗(omalizumab)、帕利珠单抗(palivizumab)、帕考珠单抗(pascolizumab)、pecfusituzumab、帕妥珠单抗(pectuzumab)、培克珠单抗(pexelizumab)、ralivizumab、雷珠单抗(ranibizumab)、reslivizumab、瑞利珠单抗(reslizumab)、resyvizumab、罗维珠单抗(rovelizumab)、卢利珠单抗(ruplizumab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、西利珠单抗(siplizumab)、松妥珠单抗(sontuzumab)、他珠单抗替塞坦(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗(tadocizumab)、他利珠单抗(talizumab)、替非珠单抗(tefibazumab)、托珠单抗(tocilizumab)、托利珠单抗(toralizumab)、西莫白介素单抗(tucotuzumab celmoleukin)、tucusituzumab、umavizumab、乌珠单抗(urtoxazumab)、优特克单抗(ustekinumab)、维西珠单抗(visilizumab)和抗白细胞介素-12(ABT-874/J695,Wyeth Research and Abbott Laboratories),抗白细胞介素-12是经基因修饰为识别白细胞介素-12p40蛋白的重组专有人序列、全长$IgG_1\lambda$抗体。

[0362] 化疗剂还包括“EGFR抑制剂”,其是指与EGFR结合或以其它方式直接相互作用并且预防或降低其信号传导活性的化合物,并且可选地称为“EGFR拮抗剂”。此类药物的实例包括与EGFR结合的抗体和小分子。与EGFR结合的抗体的实例包括MAb 579(ATCC CRL HB 8506)、MAb 455(ATCC CRL HB8507)、MAb 225(ATCC CRL 8508)、MAb 528(ATCC CRL 8509)(参见,美国专利号4,943,533,Mendelsohn等人)及其变体,诸如嵌合225(C225或西妥昔单抗;ERBUTIX®)和改型人225(H225)(参见,WO 96/40210,Imclone Systems Inc.);IMC-11F8,全人、EGFR靶向抗体(Imclone);结合II型突变体EGFR的抗体(美国专利号5,212,290);如美国专利号5,891,996中所述的结合EGFR的人源化和嵌合抗体;及结合EGFR的人抗体,诸如ABX-EGF或帕木单抗(参见WO98/50433,Abgenix/Amgen);EMD 55900(Stragliotto等人,Eur.J.Cancer 32A:636-640(1996));EMD7200(马妥珠单抗),针对EGFR与EGF和TGF-α竞争结合EGFR的人源化EGFR抗体(EMD/Merck);人EGFR抗体,HuMax-EGFR(GenMab);称为E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3并且描述于US 6,235,883中的全人抗体;MDX-447(Medarex Inc);和mAb 806或人源化mAb 806(Johns等人,J.Biol.Chem.279(29):30375-30384(2004))。抗EGFR抗体可与细胞毒素剂偶联,从而生成免疫偶联物(参见,例如,EP659,439A2,Merck Patent GmbH)。EGFR拮抗剂包括小分子诸如美国专利号:5,616,582、5,457,105、5,475,001、5,654,307、5,679,683、6,084,095、6,265,410、6,455,534、6,521,620、6,596,726、6,713,484、5,770,599、6,140,332、5,866,572、6,399,602、6,344,459、6,602,863、6,391,874、6,344,455、5,760,041、6,002,008和5,747,498,以及以下PCT公布:WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016和WO99/24037中描述的化合物。特定的小分子EGFR拮抗剂包括OSI-774(CP-358774、厄洛替尼、TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals);PD 183805(CI 1033、2-丙烯酰胺、N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-二盐酸盐,Pfizer Inc.);ZD1839、吉非替尼(IRESSA®)4-(3’-氯-4’-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,AstraZeneca);ZM 105180((6-氨基-4-(3-甲基苯基-氨基)-喹唑啉,Zeneca);BIBX-1382(N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺,Boehringer Ingelheim);PKI-166((R)-4-[4-[(1-苯基乙基)氨基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚);(R)-6-(4-羟基苯基)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶);

CL-387785(N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔酰胺);EKB-569(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺)(Wyeth);AG1478(Pfizer);AG1571(SU 5271;Pfizer);双重EGFR/HER2酪氨酸激酶抑制剂诸如拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB®,GSK572016或N-[3-氯-4-[(3氟苯基)甲氧基]苯基]-6[5[[[2甲磺酰基)乙基]氨基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

[0363] 化疗剂还包括“酪氨酸激酶抑制剂”,包括在前一段落中指出的EGFR靶向药物;小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂诸如可从Takeda得到的TAK165;CP-724,714,一种ErbB2受体酪氨酸激酶的口服选择性抑制剂(Pfizer和OSI);双重HER抑制剂诸如优先结合EGFR但抑制HER2和EGFR过表达细胞的EKB-569(可从Wyeth得到);拉帕替尼(GSK572016;可从Glaxo-SmithKline得到),一种口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂;PKI-166(可从Novartis得到);pan-HER抑制剂诸如卡奈替尼(canertinib)(CI-1033;Pharmacia);Raf-1抑制剂诸如可从ISIS Pharmaceuticals得到的抑制Raf-1信号传导的反义药物ISIS-5132;非HER靶向的TK抑制剂诸如甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®,可从Glaxo SmithKline得到);多靶酪氨酸激酶抑制剂诸如舒尼替尼(sunitinib)(SUTENT®,可从Pfizer得到);VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂诸如瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787/ZK222584,可从Novartis/Schering AG得到);MAPK细胞外调节激酶I抑制剂CI-1040(可从Pharmacia得到);喹唑啉类,诸如PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉;吡啶并嘧啶类;嘧啶并嘧啶类;吡咯并嘧啶类,诸如CGP 59326、CGP 60261和CGP 62706;吡唑并嘧啶类,4-(苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;姜黄素(二阿魏酰甲烷,4,5-二(4-氟苯胺基)邻苯二甲酰亚胺);含硝基噻吩部分的酪弗斯汀(tyrphostine);PD-0183805(Wamer-Lamber);反义分子(例如与编码HER的核酸结合的那些);喹喔啉类(美国专利号5,804,396);tryphostin(美国专利号5,804,396);ZD6474(Astra Zeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);pan-HER抑制剂诸如CI-1033(Pfizer);Affinitac(ISIS 3521;Isis/Lilly);甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®);PKI 166(Novartis);GW2016(Glaxo SmithKline);CI-1033(Pfizer);EKB-569(Wyeth);司马沙尼(Semaxanib)(Pfizer);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);INC-1C11(Imclone)、雷帕霉素(西罗莫司,RAPAMUNE®);或如以下任何专利公布所述:美国专利号5,804,396;WO 1999/09016(American Cyanamid);WO 1998/43960(American Cyanamid);WO 1997/38983(Warner Lambert);WO 1999/06378(Warner Lambert);WO 1999/06396(Warner Lambert);WO 1996/30347(Pfizer,Inc);WO 1996/33978(Zeneca);WO 1996/3397(Zeneca)和WO 1996/33980(Zeneca)。

[0364] 化疗剂还包括地塞米松(dexamethasone)、干扰素、秋水仙碱(colchicine)、氯苯氨啶(metoprine)、环孢霉素(cyclosporine)、两性霉素(amphotericin)、甲硝唑(metronidazole)、阿仑珠单抗、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、氨磷汀(amifostine)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、活卡介苗(BCG live)、贝伐珠单抗(bevacuzimab)、贝沙罗汀(bexarotene)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉宾(clofarabine)、阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa)、地尼白介素(denileukin)、右雷佐生(dexrazoxane)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、厄洛替尼(elotinib)、非格司亭(filgrastim)、醋酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗(ibritumomab)、干扰素α-

2a、干扰素α-2b、来那度胺(lenalidomide)、左旋咪唑(levamisole)、美司那(mesna)、甲氧沙林(methoxsalen)、诺龙(nandrolone)、奈拉滨(nelarabine)、诺非单抗(nofetumomab)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸盐(pamidronate)、培加酶(pegademase)、培门冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、普卡霉素(plicamycin)、卟吩姆钠(porfimer sodium)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙格司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬(toremifene)、维甲酸(tretinoin)、ATRA、戊柔比星(valrubicin)、唑来膦酸盐(zoledronate)和唑来膦酸(zoledronic acid)及其药用盐。

[0365] 化疗剂还包括氢化可的松(hydrocortisone)、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、特戊酸硫氢可的松、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、去炎松醇、莫米松(mometasone)、安西缩松(amcinonide)、布地奈德(budesonide)、地奈德(desonide)、醋酸氟轻松(fluocinonide)、氟轻松(fluocinolone acetonide)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟可龙(fluocortolone)、17-丁酸氢化可的松、17-戊酸氢化可的松、阿氯米松双丙酸酯(aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松、倍他米松二丙酸酯、泼尼卡酯(prednicarbate)、17-丁酸氯倍他松、17-丙酸氯倍他松、己酸氟可龙(fluocortolone caproate)、特戊酸氟可龙和醋酸氟泼尼定(fluprednidene acetate);选择性抗炎免疫肽(ImSAID)诸如苯丙氨酸-谷氨酸-甘氨酸(FEG)及其D-异构形式(feG)(IMULAN BioTherapeutics,LLC);抗风湿药物诸如硫唑嘌呤(azathioprine)、环孢素(ciclosporin)(环孢霉素A)、D-青霉胺、金盐、羟化氯喹、leflunomideminocycline、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine);肿瘤坏死因子α(TNFα)阻断剂诸如依那西普(etanercept)(Enbrel)、英夫利昔单抗(infliximab)(Remicade)、阿达木单抗(adalimumab)(Humira)、赛妥珠单抗(Cimzia)、戈利木单抗(golimumab)(Simponi);白细胞介素1(IL-1)阻断剂诸如阿那白滞素(anakinra)(Kineret);T细胞共刺激阻断剂诸如阿巴西普(abatacept)(Orencia);白细胞介素6(IL-6)阻断剂诸如托珠单抗(ACTEMERA®);白细胞介素13(IL-13)阻断剂诸如罗氏单抗(lebrikizumab);干扰素α(IFN)阻断剂诸如罗塔利珠单抗(Rontalizumab);β7整合素阻断剂诸如rhuMAbβ7;IgE通道阻断剂诸如抗-M1 prime;分泌同型三聚体LTa3和膜结合异三聚体LTa1/β2阻断剂诸如抗淋巴毒素α(LTa);放射性同位素(例如,At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}和Lu的放射性同位素);各种各样的试验剂诸如硫代铂(thioplatin)、PS-341、丁酸苯酯、ET-18-OCH_3或法尼基转移酶抑制剂(L-739749、L-744832);多酚类诸如槲皮素(quercetin)、白藜芦醇(resveratrol)、白皮杉醇(piceatannol)、表没食子儿茶素没食子酸酯、茶黄素(theaflavin)、黄烷醇(flavanol)、原花青素(procyanidin)、桦木酸(betulinic acid)及其衍生物;自噬抑制剂诸如氯喹(chloroquine);δ-9-四氢大麻酚(屈大麻酚(dronabinol),MARINOL®);β-拉帕醌(beta-lapachone);拉帕醇(lapachol);秋水仙碱;桦木酸;乙酰喜树碱、司克来亭(scopolectin)和9-氨基喜树碱);鬼臼毒素(podophyllotoxin);替加氟(tegafur)(UFTORAL®);贝沙罗汀(TARGRETIN®);双膦酸盐类诸如氯膦酸盐(例如,BONEFOS®或OSTAC®)、依替膦酸盐(etidronate)(DIDROCAL®)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐(ZOMETA®)、阿仑膦酸盐(alendronate)(FOSAMAX®)、帕米膦

酸盐(pamidronate)(AREDIA®)、替鲁膦酸盐(tiludronate)(SKELID®)或利塞膦酸盐(risedronate)(ACTONEL®);和表皮生长因子受体(EGF-R);疫苗诸如THERATOPE®疫苗;哌立福辛(perifosine)、COX-2抑制剂(例如塞来考昔(celecoxib)或依托昔布(etoricoxib))、蛋白酶体抑制剂(例如PS341);CCI-779;替吡法尼(tipifamib)(R11577);索拉非尼(orafenib)、ABT510;Bcl-2抑制剂诸如奥利默森钠(oblimersen sodium)(GENASENSE®);匹杉琼(pixantrone);法尼基转移酶抑制剂诸如洛那法尼(lonafamib)(SCH 6636、SARASAR™);和以上任一种的药用盐、酸或衍生物;以及以上两种或更多种的组合,诸如CHOP,一种环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松龙的联合疗法的缩写;及FOLFOX,一种奥沙利铂(ELOXATIN™)组合5-FU和亚叶酸的治疗方案的缩写。

[0366] 化疗剂还包括具有止痛、退热和抗炎效果的非类固醇抗炎药物。NSAID包括环氧合酶的非选择性抑制剂。NSAID的具体实例包括阿司匹林(aspirin)、丙酸衍生物(诸如布洛芬(ibuprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、酪洛芬(ketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奥沙普秦(oxaprozin)和萘普生(naproxen))、乙酸衍生物(诸如消炎痛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、依托度酸(etodolac)、双氯芬酸(diclofenac))、烯醇酸衍生物(诸如吡罗昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、屈昔康(droxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)和伊索昔康(isoxicam))、芬那酸(fenamic acid)衍生物(诸如甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid))和COX-2抑制剂(诸如塞来考昔、依托昔布、罗美昔布(lumiracoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、罗非考昔(rofecoxib)、罗非考昔和伐地考昔(valdecoxib))。NSAID可适用于病症的症状缓解,诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性关节病、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、急性痛风、痛经、转移性骨痛、头痛和偏头痛、术后疼痛、由于炎症和组织损伤的轻度至中度疼痛、发热、肠梗阻和肾绞痛。

[0367] 化疗剂还包括用于阿尔茨海默病的治疗剂诸如盐酸多奈哌齐(donepezil hydrochloride)和卡巴拉汀(rivastigmine);用于帕金森病(Parkinson's Disease)的治疗剂诸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、罗匹尼罗(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麦角环肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、苯海索(trihexyphenidyl)和金刚烷胺(amantadine);治疗多发性硬化症(MS)的药物诸如β干扰素(例诸如,Avonex®和Rebif®)、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)和米托蒽醌;用于气喘的治疗剂,诸如沙丁胺醇(albuterol)和孟鲁司特钠(montelukast sodium);治疗精神分裂症的药物,诸如再普乐(zyprexa)、维思通(risperdal)、喹硫平(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol);抗炎剂诸如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶;免疫调节和免疫抑制剂诸如环孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶;神经因子诸如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗痉挛剂、离子通道阻断剂、利鲁唑(riluzole)和抗帕金森综合征剂;治疗心血管疾病的药物诸如β-阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙通道阻断剂和他汀类(statins);治疗肝病的药物诸如皮质类固醇、消胆胺(cholestyramine)、干扰素和抗病毒剂;治疗血液病的药物,诸如皮质类固醇、抗白血病剂

和生长因子;及治疗免疫缺陷病症的药物诸如γ球蛋白。

[0368] 另外,化疗剂包括本文所述的任何化疗剂的药用盐、酸或衍生物以及其中两种或更多种的组合。

[0369] 对于治疗炎性疾病或自身免疫性疾病,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:甲氨蝶呤、托法替尼(tofacitinib)、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪、奥沙拉嗪氯喹/羟氯喹、青霉胺、金硫苹果酸盐(肌内和口服)、硫唑嘌呤、秋水仙碱、皮质类固醇(口服、吸入和局部注射)、β-2肾上腺素受体激动剂(沙丁胺醇、特布他林、沙美特罗(salmeteral))、黄嘌呤(茶碱、氨茶碱)、色甘酸盐、奈多罗米、酮替芬、异丙托铵和氧托铵、环孢菌素、FK506、雷帕霉素、霉酚酸酯、来氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮质类固醇(例如强的松龙)、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷(adensosine)激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素能药物、通过促炎细胞因子诸如TNF或IL-1干扰信号传导的药物(例如,NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂)、IL-1转化酶抑制剂、T细胞信号传导抑制剂(例如激酶抑制剂)、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺胺吡啶、6-巯基嘌呤、血管紧张素转化酶抑制剂、可溶性细胞因子受体(例如可溶性p55或p75 TNF受体和衍生物p75TNFRigG(依那西普)和p55TNFRigG(Lenercept)、siL-1RI、siL-1RII、siL-6R)、抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13和TGF)、塞来考昔、叶酸、硫酸羟氯喹、罗非考昔、依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、托珠单抗、阿巴西普、萘普生、伐地考昔、柳氮磺胺吡啶、甲基强的松龙、美洛昔康、乙酸甲泼尼龙、金硫苹果酸钠、阿司匹林、曲安奈德、丙氧芬萘磺酸盐/apap、叶酸盐、萘普酮、双氯芬酸、吡罗昔康、依托度酸、双氯芬酸钠、奥沙普秦、盐酸羟考酮、重酒石酸氢可酮/apap、双氯芬酸钠/米索前列醇、芬太尼、阿那白滞素、盐酸曲马多、双水杨酯、舒林酸、氰钴胺素/fa/吡哆醇、对乙酰氨基酚、阿仑膦酸钠、强的松龙、可的松、倍他米松、硫酸吗啡、盐酸利多卡因、吲哚美辛、氨基葡萄糖磺胺/软骨素、盐酸阿米替林、磺胺嘧啶盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚、盐酸奥洛他定米索前列醇、萘普生钠、奥美拉唑、环磷酰胺、利妥昔单抗、IL-1TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗IL-12、抗IL1S、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、Roflumilast、IC-485、CDC-801、S1P1激动剂(诸如FTY720)、PKC家族抑制剂(例如鲁伯斯塔(Ruboxistaurin)或AEB-071)或Mesopram。在某些实施方案中,式(I)化合物或其药用盐可与甲氨蝶呤或来氟米特联合给予。在中度或重度类风湿关节炎的情况下,式(I)化合物或其药用盐可与环孢菌素和如上所述的抗TNF抗体联合给予。式(I)化合物或其药用盐也可与以下联合给予:布地奈德;表皮生长因子;皮质类固醇;环孢菌素、柳氮磺胺吡啶;氨基水杨酸盐;6-巯基嘌呤;硫唑嘌呤;甲硝唑;脂氧合酶抑制剂;美沙拉嗪;奥沙拉嗪;巴柳氮(balsalazide);抗氧化剂;血栓素抑制剂;IL-1受体拮抗剂;抗IL-1单克隆抗体;抗IL-6单克隆抗体;生长因子;弹性蛋白酶抑制剂;吡啶基-咪唑化合物;其它人细胞因子或生长因子(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF和PDGF)的抗体或拮抗剂;细胞表面分子(例如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69或CD90或其配体);甲氨蝶呤;环孢菌素;FK506;雷帕霉素;霉酚酸酯;来氟米特;NSAID(例如布洛芬);皮质类固醇(例如强的松龙);磷酸二酯酶抑制剂;腺苷激动剂;抗血栓形成剂;补体抑制剂;肾上腺素能药物;通过促炎细胞因子诸如TNF 5或IL-1干扰信号传导的药物(例如NIK、IKK或MAP激酶抑制剂);IL-1转化酶抑制剂;TNF转化酶抑制剂;T细胞信号传导抑制剂诸如激酶抑制剂;金属蛋白酶抑制剂;柳氮磺胺吡啶;硫唑嘌呤;6-巯基

嘌呤;血管紧张素转化酶抑制剂;可溶性细胞因子受体(例如可溶性p55或p75 TNF受体、siL-1RI、siL-1RII、siL-6R)和抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13或TGF)。

[0370] 对于治疗克罗恩病,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:TNF拮抗剂(例如抗TNF抗体)、D2E7(阿达木单抗)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP 571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFRigG(etanercept))、p55TNFRigG(LENERCEPT™)抑制剂或PDE4抑制剂。

[0371] 对于治疗炎性肠病,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:皮质类固醇(例如布地奈德或地塞米松);柳氮磺胺吡啶、5-氨基水杨酸;奥沙拉嗪;干扰促炎细胞因子诸如IL-1的合成或作用的药物(例如IL-1转化酶抑制剂或IL-1ra);T细胞信号传导抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂);6-巯基嘌呤;IL-11;美沙拉嗪;强的松;硫唑嘌呤;巯基嘌呤;英夫利昔单抗;甲基强的松龙琥珀酸钠;地芬诺酯/硫酸阿托品;盐酸洛哌丁胺;甲氨蝶呤;奥美拉唑;叶酸盐;环丙沙星/葡萄糖-水;重酒石酸氢可酮/apap;盐酸四环素;醋酸氟轻松;甲硝唑;硫柳汞/硼酸;消胆胺/蔗糖;盐酸环丙沙星;硫酸莨菪碱;盐酸哌替啶;盐酸咪达唑仑;盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚;盐酸异丙嗪;磷酸钠;磺胺甲噁唑/甲氧苄啶;塞来考昔;聚卡波非;萘磺酸丙氧芬;氢化可的松;多种维生素;巴柳氮二钠(balsalazide disodium);磷酸可待因/apap;盐酸考来维仑;氰钴胺;叶酸;左氧氟沙星;甲泼尼龙;那他珠单抗或干扰素-γ。

[0372] 对于治疗多发性硬化症,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:皮质类固醇;强的松龙;甲泼尼龙;硫唑嘌呤;环磷酰胺;环孢菌素;甲氨蝶呤;4-氨基吡啶;替扎尼定;干扰素-1a(AVONEX®;Biogen);干扰素-1b(BETASERON®;Chiron/Berlex);干扰素-n3(Interferon Sciences/Fujimoto)、干扰素-(Alfa Wassermann/J&J)、干扰素1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)、聚乙二醇化干扰素2b(Enzon/Schering-Plough)、共聚物1(Cop-1;COPAXONE®;Teva Pharmaceutical Industries,Inc.);高压氧;静脉注射免疫球蛋白;克拉屈滨;其它人细胞因子或生长因子及其受体(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF或PDGF)的抗体或拮抗剂。

[0373] 对于治疗AIDS,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:细胞表面分子诸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或其配体的抗体。式(I)化合物或其药用盐也可与以下联合给予:甲氨蝶呤、环孢霉素、FK506、雷帕霉素、霉酚酸酯、来氟米特、S1P1激动剂、NSAID(例如布洛芬)、皮质类固醇(例如强的松龙)、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素能药物、通过促炎细胞因子诸如TNF或IL-1干扰信号传导的药物(例如,NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂)、IL-1转化酶抑制剂、TACE抑制剂、T细胞信号传导抑制剂(例如激酶抑制剂)、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、血管紧张素转化酶抑制剂、可溶性细胞因子受体(例如可溶性p55或p75 TNF受体、siL-1RI、siL-1RII或siL-6R)或抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-13或TGF)。

[0374] 式(I)化合物或其药用盐也可与以下药物联合给予:诸如阿仑单抗、屈大麻酚、达克珠单抗、米托蒽醌、扎利罗登盐酸盐、氨吡啶(fampridine)、醋酸格拉默、那他珠单抗、sinnabidol、免疫因子NNS03、ABR-215062、AnergiX.MS、趋化因子受体拮抗剂、BBR-2778、卡拉古林、CPI-1189、LEM(脂质体包封的米托蒽醌)、THC.CBD(大麻素激动剂)、MBP-8298、mesopram(PDE4抑制剂)、MNA-715、抗IL-6受体抗体、neurovax、吡非尼酮同素异形体(alltrap)1258(RDP-1258)、sTNF-R1、他仑帕奈(talampanel)、特立氟胺(teriflunomide)、

TGF-β2、替利莫肽(tiplimotide)、VLA-4拮抗剂(例如TR-14035、VLA4Ultrahaler或Antegran-ELAN/Biogen)、干扰素γ拮抗剂或IL-4激动剂。

[0375] 对于治疗强直性脊柱炎,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:布洛芬、双氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吲哚美辛、双氯芬酸、塞来考昔、罗非考昔、柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、米诺环素、泼尼松、抗TNF抗体、D2E7(HUMIRA®)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP 571、TNFR-Ig构建体(p75TNFRigG(ENBREL®)或p55TNFRigG(LENERCEPT®))。

[0376] 对于治疗哮喘,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:沙丁胺醇、沙美特罗/氟替卡松、孟鲁司特钠、丙酸氟替卡松、布地奈德、泼尼松、沙美特罗昔萘酸酯、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇/异丙托铵、磷酸泼尼松龙钠、曲安奈德、二丙酸倍氯米松、异丙托溴铵、阿奇霉素、醋酸布丁特罗、强的松龙、无水茶碱、甲泼尼龙琥珀酸钠、克拉霉素、扎鲁司特、富马酸福莫特罗、流感病毒疫苗、阿莫西林三水合物、氟尼缩松、色甘酸钠、盐酸非索非那定、氟尼缩松/薄荷醇、阿莫西林/克拉维酸盐、左氧氟沙星、愈创甘油醚、地塞米松磷酸钠、盐酸莫西沙星、盐酸强力霉素、愈创甘油醚/d-甲硫醇、p-麻黄素/cod/氯苯那敏(chlorphenir)、加替沙星、盐酸西替利嗪、糠酸莫米松、沙美特罗昔萘酸酯、苯佐那酯、头孢氨苄、pe/二氢可待因酮/氯苯那敏、盐酸西替利嗪/伪麻黄碱、苯肾上腺素/cod/异丙嗪、可待因/异丙嗪、头孢丙烯、地塞米松、愈创甘油醚/伪麻黄碱、氯苯那敏/氢可酮、奈多罗米钠、硫酸特布他林、肾上腺素、甲基强的松龙、抗IL-13抗体或硫酸奥西那林。

[0377] 对于治疗COPD,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:硫酸沙丁胺醇/异丙托铵、异丙托溴铵、沙美特罗/氟替卡松、沙丁胺醇、沙美特罗昔萘酸酯、丙酸氟替卡松、泼尼松、无水茶碱(theophylline anhydrous)、甲基强的松龙琥珀酸钠(methylprednisolone sodium succinate)、孟鲁司特钠(montelukast sodium)、布地奈德、富马酸福莫特罗、曲安奈德、左氧氟沙星、愈创木酚甘油醚、阿奇霉素、二丙酸倍氯米松、盐酸左旋沙丁胺醇、氟尼缩松、头孢曲松钠、三水阿莫西林、加替沙星、扎鲁司特、阿莫西林/克拉维酸钾、氟尼缩松/薄荷醇、氯苯那敏/氢可酮、硫酸间羟异丙肾上腺素(metaproterenol sulfate)、甲基强的松龙、糠酸莫米松、麻黄碱/cod/氯苯那敏、醋酸吡布特罗、麻黄碱/氯雷他定、硫酸特布他林、噻托溴铵、(R,R)-福莫特罗、TgAAT、西洛司特或罗氟司特。

[0378] 对于治疗银屑病,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:卡泊三烯(calcipotriene)、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、曲安奈德、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、他佐罗汀(tazarotene)、甲氨蝶呤、醋酸氟轻松、二丙酸倍他米松增强(betamethasone diprop augmented)、氟轻松、阿昔曲丁(acitretin)、焦油香波(tar shampoo)、戊酸倍他米松、糠酸莫米松(mometasone furoate)、酮康唑(ketoconazole)、普莫卡因/氟轻松(pramoxine/fluocinolone)、戊酸氢化可的松(hydrocortisone valerate)、氟氢缩松(flurandrenolide)、尿素、倍他米松(betamethasone)、丙酸氯倍他索/emoll、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、阿奇霉素、氢化可的松、保湿配方(moisturizing formula)、叶酸、地奈德、吡美莫司、煤焦油、二氟拉松二醋酸酯、依那西普叶酸酯(etanercept folate)、乳酸、甲氧沙林、hc/铋subgal/znox/resor、乙酸甲泼尼龙、泼尼松、防晒霜、盐酸西酞酸(halcinonide)、水杨酸、蒽林、新戊酸氯替龙酯(clocortolone pivalate)、煤提取物、煤焦油/水杨酸、煤焦油/水杨酸/硫、

去羟米松(desoximetasone)、地西泮、润肤剂、醋酸氟轻松/emollient、矿物油/蓖麻油/nalact、矿物油/花生油、石油/肉豆蔻酸异丙酯,补骨脂素(psoralen)、水杨酸、皂/三溴沙仑、硫柳汞/硼酸、塞来考昔、英夫利昔单抗、环孢菌素、阿来塞普(alefacept)、依法珠单抗、他克莫司、吡美莫司(pimecrolimus)、PUVA、UVB、柳氮磺胺吡啶、ABT-874或ustekinamab。

[0379] 对于治疗银屑病关节炎,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:甲氨蝶呤、依那西普、罗非考昔、塞来考昔、叶酸、柳氮磺胺吡啶、萘普生、来氟米特、醋酸甲泼尼龙、吲哚美辛、硫酸羟氯喹、泼尼松、舒林酸、二丙酸倍他米松增强、英夫利昔单抗、甲氨蝶呤、叶酸盐、曲安奈德、双氯芬酸、二甲基亚砜、吡罗昔康、双氯芬酸钠、酮洛芬、美洛昔康、甲泼尼龙、萘普酮、托美丁钠(tolmetin sodium)、卡泊三烯、环孢菌素、双氯芬酸钠/米索前列醇、醋酸氟轻松、硫酸葡糖胺、硫代苹果酸金钠、重酒石酸二氢可待因酮/apap、布洛芬、利塞膦酸钠(risedronate sodium)、磺胺嘧啶、硫鸟嘌呤、伐地考昔、阿来塞普、D2E7(阿达木单抗)或依法珠单抗。

[0380] 对于治疗狼疮,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:NSAID(例如双氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡罗昔康或吲哚美辛);COX2抑制剂(例如塞来考昔、罗非考昔或伐地考昔);抗疟药(例如羟氯喹);类固醇(例如泼尼松、强的松龙、布地奈德或地塞米松);细胞毒素剂(例如硫唑嘌呤、环磷酰胺、麦考酚酸莫酯或甲氨蝶呤);PDE4抑制剂或嘌呤合成抑制剂(例如Cellcept®)。例如,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:柳氮磺胺吡啶、5-氨基水杨酸、奥沙拉嗪、Imuran®、干扰促炎细胞因子(例如IL-1)的合成、产生或作用的药物或半胱天冬酶抑制剂(例如IL-1转化酶抑制剂或IL-1ra)。

[0381] 式(I)化合物或其药用盐也可与以下联合给予:T细胞信号传导抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂)或靶向T细胞活化的分子(例如CTLA-4-IgG、抗B7家族抗体或抗PD-1家族抗体)。

[0382] 式(I)化合物或其药用盐也可与以下联合给予:IL-11抗体、抗细胞因子抗体(例如fonotolizumab(抗IFNg抗体))或抗受体受体抗体(例如抗IL-6受体抗体或B细胞表面分子的抗体)。

[0383] 式(I)化合物或其药用盐也可与以下联合给予:LJP 394(阿贝莫司(abetimus))、消耗或灭活B细胞的药物(例如利妥昔单抗(抗-CD20抗体)或lymphostat-B(抗BlyS抗体))、TNF拮抗剂(例如抗TNF抗体)、D2E7(阿达木单抗)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP 571、TNFR-Ig构建体(p75TNFRigG(依那西普))或p55TNFRigG(LENERCEPT™)。

[0384] 式(I)化合物或其药用盐也可与用于预防或治疗AIDS的一种或多种药物联合给予:HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、免疫调节剂或其它逆转录病毒药物。逆转录酶抑制剂的实例包括但不限于阿巴卡韦(abacavir)、阿德福韦(adefovir)、地达诺新(didanosine)、dipivoxil delavirdine、依法韦仑(efavirenz)、恩曲他滨(emtricitabine)、拉米夫定(lamivudine)、奈韦拉平(nevirapine)、利匹韦林(rilpivirine)、司他夫定(stavudine)、替诺福韦(tenofovir)、扎西他宾(zalcitabine)和齐多夫定(zidovudine)。蛋白酶抑制剂的实例包括但不限于安格那韦(amprenavir)、阿扎那韦(atazanavir)、达瑞那韦(darunavir)、茚地那韦(indinavir)、福沙那韦(fosamprenavir)、洛匹那韦(lopinavir)、奈非那韦(nelfinavir)、利托那韦(ritonavir)、沙奎那韦(saquinavir)和替拉诺韦(tipranavir)。其它逆转录病毒药物的实例包括但不限

于埃替格韦(elvitegravir)、恩夫韦特(enfuvirtide)、马拉维罗(maraviroc)和雷特格韦(raltegravir)。

[0385] 对于治疗II型糖尿病、肝脂肪变性、胰岛素抵抗、代谢综合征或相关病症,式(I)化合物或其药用盐可与以下联合给予:经修饰以改善体内作用持续时间的胰岛素;刺激胰岛素分泌的药物,诸如醋磺环己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列齐特(glicazide)、格列吡脲(glycopyramide)、格列喹酮(gliquidone)、瑞格列奈(rapaglinide)、那格列奈(nataglinide)、甲磺吖庚脲(tolazamide)或甲苯磺丁脲(tolbutamide);作为胰高血糖素样肽激动剂的药物,诸如伊森泰德(exanatide)、利拉鲁肽(liraglutide)或他司鲁泰(taspoglutide);抑制二肽基肽酶IV的药物,诸如维达列汀(vildagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、阿格列汀(allogliptin)或塞格立汀(septagliptin);结合过氧化物酶体增殖物激活受体γ的药物,诸如罗格列酮(rosiglitazone)或吡格列酮(pioglitazone);减少胰岛素抵抗的药物,诸如二甲双胍;或减少小肠中的葡萄糖吸收的药物,诸如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)或伏格列波糖(voglibose)。

[0386] 对于治疗急性肾病或慢性肾病,式(I)化合物或其药用盐可与多巴胺、利尿剂(例如呋塞米)、布美他尼、噻嗪类、甘露醇、葡萄糖酸钙、碳酸氢钠、沙丁胺醇、帕立骨化醇、度骨化醇、西那卡塞或bardoxalone methyl联合给予。

[0387] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的式(I)化合物或其盐和另外的药物(在包含如上所述的另外的治疗剂的那些组合物中)两者的量将根据所治疗的宿主和特定的给予方式而变化。在某些实施方案中,将本发明组合物配制成使得可以给予本发明的0.01-100mg/kg体重/天的剂量。

[0388] 另外的治疗剂和式(I)化合物可以协同作用。因此,此类组合物中另外的治疗剂的量可以小于仅使用所述治疗剂的单一疗法中所需的量,或者在使用较低剂量时可能对患者的副作用较少。在某些实施方案中,在此类组合物中,可以给予0.01-1,000μg/kg体重/天的另外的治疗剂的剂量。

[0389] 本文提供了延长患有癌症的个体中对细胞毒素剂的应答持续时间的方法,其包括向所述个体给予(a)有效量的式(I)化合物或其药用盐和(b)有效量的细胞毒素剂。

[0390] 在任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂是靶向疗法。在某些实施方案中,靶向疗法是EGFR拮抗剂、RAF抑制剂和/或PI3K抑制剂中的一种或多种。

[0391] 在任何方法的某些实施方案中,靶向疗法是EGFR拮抗剂。在任何方法的某些实施方案中,EGFR拮抗剂是N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺和/或其药用盐。在某些实施方案中,EGFR拮抗剂是N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺。在某些实施方案中,EGFR拮抗剂是N-(4-(3-氟苄氧基)-3-氯苯基)-6-(5-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)喹唑啉-4-胺,二4-甲基苯磺酸酯或其药用盐(例如,拉帕替尼)。

[0392] 在任何方法的某些实施方案中,靶向疗法是RAF抑制剂。在某些实施方案中,RAF抑制剂是BRAF抑制剂。在某些实施方案中,RAF抑制剂是CRAF抑制剂。在某些实施方案中,BRAF抑制剂是威罗菲尼。在某些实施方案中,RAF抑制剂是3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-

(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺或其药用盐(例如,AZ628(CAS#878739-06-1))。

[0393] 在任何方法的某些实施方案中,靶向疗法是PI3K抑制剂。

[0394] 在任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂是化疗。在任何方法的某些实施方案中,化疗是紫杉烷。在某些实施方案中,紫杉烷是紫杉醇。在某些实施方案中,紫杉烷是多西他塞。

[0395] 在任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂是铂剂。在某些实施方案中,铂剂是卡铂。在某些实施方案中,铂剂是顺铂。在任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂是紫杉烷和铂剂。在某些实施方案中,紫杉烷是紫杉醇。在某些实施方案中,紫杉烷是多西他塞。在某些实施方案中,铂剂是卡铂。在某些实施方案中,铂剂是顺铂。

[0396] 在任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂是长春花生物碱。在某些实施方案中,长春花生物碱是长春瑞滨。在任何方法的某些实施方案中,化疗是核苷类似物。在某些实施方案中,核苷类似物是吉西他滨。

[0397] 在任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂是放射疗法。

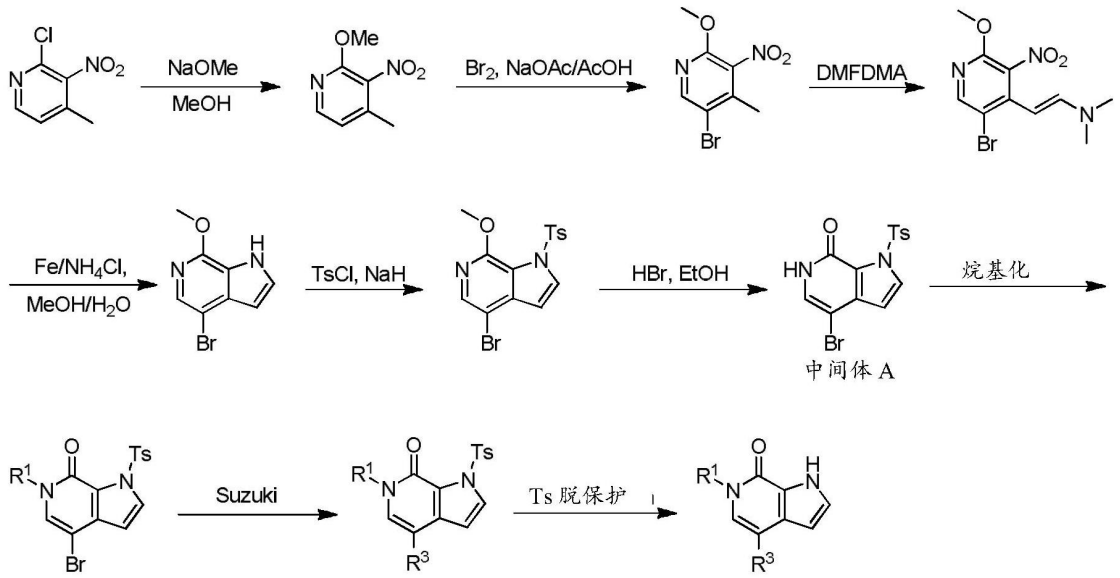
[0398] 在任何方法的某些实施方案中,式(I)化合物或其药用盐与细胞毒素剂(例如,靶向疗法、化疗和/或放疗)伴随(concomitantly)给予。在某些实施方案中,式(I)化合物或其药用盐在细胞毒素剂(例如,靶向疗法、化疗和/或放疗)之前和/或同时给予。

[0399] 示例

[0400] 如下面实施例中所述,在某些示例性实施方案中,根据以下一般操作制备化合物。应当理解,虽然一般方法描述了本发明的某些化合物的合成,但以下一般方法和本领域普通技术人员已知的其它方法可以应用于如本文所述的所有化合物和这些化合物中的每一种的亚类和种类。

[0401] 一般方案A

[0402]

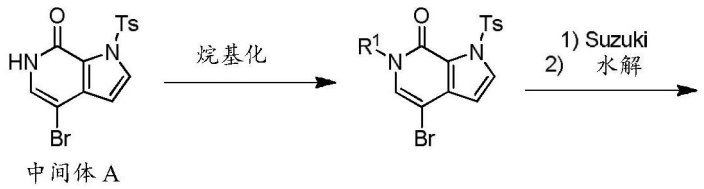


[0403] 根据以上所示的方案制备代表性的式(I)化合物。

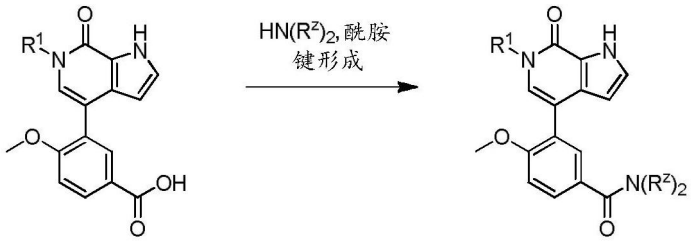
[0404] 将中间体A(如中间体的一般合成中所述制备)在高温在溶剂诸如DMF或乙腈中用烷化剂和碱处理以提供相应的N-R^1取代的衍生物。在Pd催化条5件下,将那些产物与取代的芳基硼酸偶联以形成联芳基中间体,在水解条件下由其移去甲苯磺酰基,得到式(I)化合

物。

[0405] 一般方案B



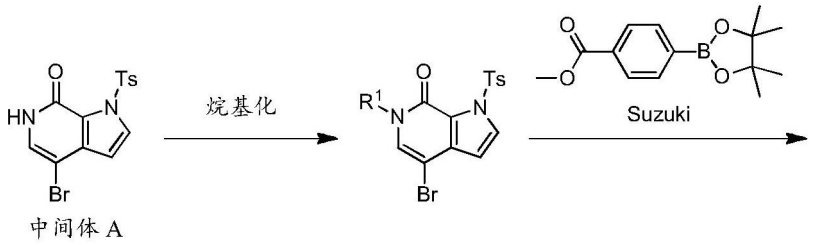
[0406]



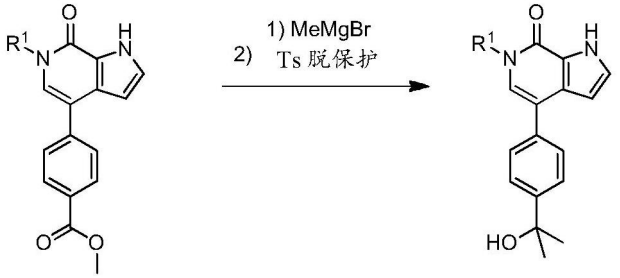
[0407] 根据以上所示的方案制备代表性的式(I)化合物。

[0408] 将中间体A(如中间体的一般合成中所述制备)在高温在溶剂诸如DMF或乙腈中用烷化剂和碱处理以提供相应的N-R^1取代的衍生物。在Pd催化条件下,将那些产物与3-二羟硼基-4-甲氧基苯甲酸偶联以形成相应的联芳基羧酸酯。将那些中间体与各种胺偶联,得到式(I)化合物。

[0409] 一般方案C



[0410]

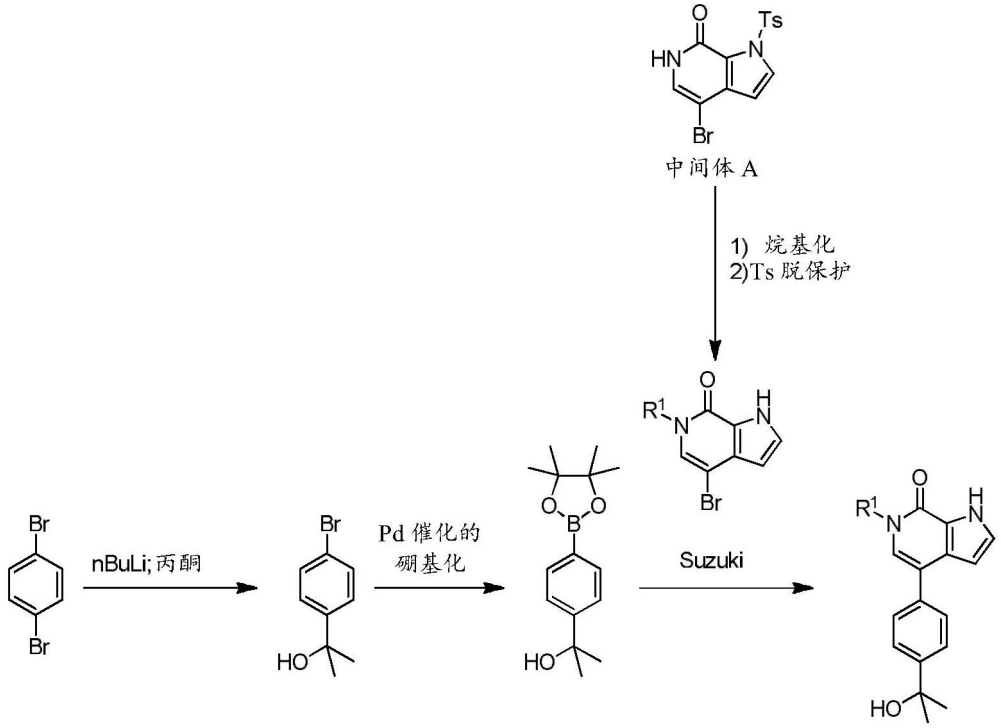


[0411] 根据以上所示的方案制备代表性的式(I)化合物。

[0412] 将中间体A(如中间体的一般合成中所述制备)在高温在溶剂诸如DMF或乙腈中用烷化剂和碱处理以提供相应的N-R^1取代的衍生物。在Pd催化条件下,将那些产物与(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸偶联以形成相应的联芳基酯。加入甲基溴化镁,随后水解移去甲苯磺酰基,得到式(I)化合物。

[0413] 一般方案D

[0414]



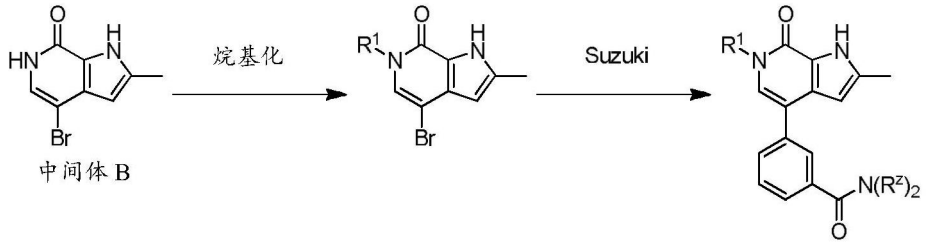
[0415] 根据以上所示的方案制备代表性的式(I)化合物。

[0416] 将中间体A(如中间体的一般合成中所述制备)在高温在溶剂诸如DMF或乙腈中用烷化剂和碱处理以提供相应的N-R^1取代的溴化物。将那些产物在水解条件下脱保护,然后与2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)

[0417] 苯基)丙-2-醇(由1,4-二溴苯用丁基锂处理并用丙酮淬灭,随后硼基化制备)偶5联,形成式(I)化合物。

[0418] 一般方案E

[0419]

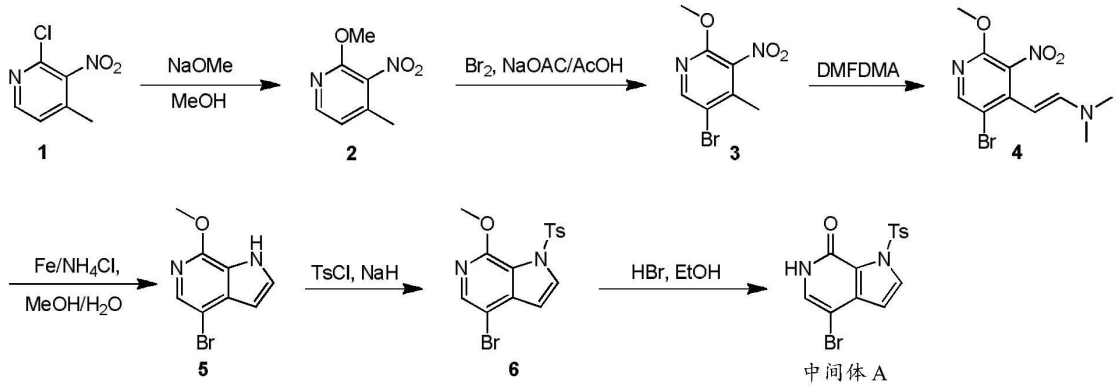


[0420] 根据以上所示的方案制备代表性的式(I)化合物。

[0421] 将中间体B(如中间体的一般合成中所述制备)在高温在溶剂诸如DMF或乙腈中用烷化剂和碱处理以提供相应的N-R^1取代的衍生物。在Pd催化条件下,将那些产物与(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)硼酸偶联,得到式(I)化合物。

[0422] 制备中间体A的一般操作

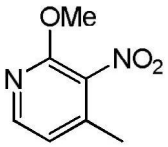
[0423]



步骤1:

[0424] 2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶

[0425]

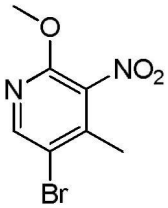


[0426] 将2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶(250g,1.45mol)的甲醇(1.0L)溶液滴加(2h)到搅拌并冷却(0℃)的甲醇钠(250g,4.63mol)的甲醇(850mL)溶液中。加入后,将混合物加热至回流23h,此时TLC表明反应已经完成。将混合物减压浓缩至大约900mL的体积,并通过加入水(1.5L)淬灭。通过过滤收集所得固体,用水洗涤并减压干燥,得到标题化合物(250g,100%收率),为棕色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.22(d,J=5.2Hz,1H),7.10(d,J=5.6Hz,1H),3.92(s,3H),2.26(s,3H)。

[0427] 步骤2:

[0428] 5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶

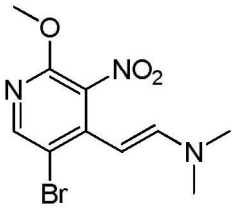
[0429]



[0430] 在环境温度,将乙酸钠(365g,5.37mol)加入到搅拌的2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶(250g,1.49mol)的乙酸(1.5L)溶液中,然后滴加(30min)Br_2(639g,4.00mol)。加入后,将混合物在80℃加热12h,此时TLC表明反应已经完成。将混合物冷却(0℃)并通过依次加入10%硫酸钠水溶液(1.5L)和饱和硫酸钠水溶液(1.5L)淬灭。通过过滤收集所得固体,用水洗涤,并减压干燥,得到标题化合物(302g,82.2%收率),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.25(s,1H),3.94(s,3H),2.29(s,3H)。

[0431] 步骤3:

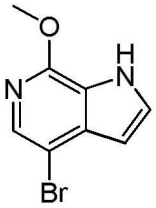
[0432] (E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基-4-吡啶基)-N,N-二甲基-乙烯胺

[0433] 

[0434] 将DMF-DMA(600mL)缓慢加入到搅拌并加热(80℃)的5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶(134g,0.54mol)的DMF(1.1L)溶液中。加入后,将混合物在95℃加热5h。将混合物冷却至室温并倒入冰冷的水(3L)中。通过过滤收集所得红色固体,用水洗涤,并减压干燥,得到标题化合物(167g,100%收率),为红色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.24(s,1H),7.05(d,J=13.6Hz,1H),7.05(d,J=13.6Hz,1H),4.80(d,J=13.2Hz,1H),3.88(s,3H),2.90(s,6H)。

[0435] 步骤4:

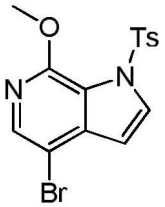
[0436] 4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[0437] 

[0438] 将2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙烯胺(50.0g,165mmol)、Fe(50.0g,893mmol)和NH_4Cl(50.0g,943mmol)在甲醇/H_2O(1900/250mL)中的混合物在回流下加热7h,此时LCMS表明反应已经完成。趁热过滤混合物,并将滤饼用甲醇(3x200mL)洗涤。减压浓缩合并的滤液,并将所得残余物通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化,得到粗产物。该粗物质用乙腈研磨,得到标题化合物(37.4g,99.5%收率),为浅棕色固体。LCMS M/Z(M+H)226.7,228.7。

[0439] 步骤5:

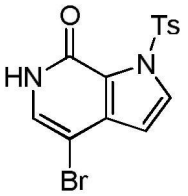
[0440] 4-溴-7-甲氧基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶

[0441] 

[0442] 将4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(34.3g,0.15mol)的THF(700mL)溶液滴加到搅拌并冷却(0℃)的氢化钠(60%,19.2g,0.48mol)的THF(700mL)溶液中。加入后,将混合物在室温搅拌1h,然后再次冷却至0℃。滴加THF(700mL)中的甲苯磺酰氯(38.0g,0.20mol),并将所得混合物在环境温度搅拌2h。通过加入饱和氯化铵水溶液(1.0L)淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯(3x600mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物用乙腈研磨,得到标题化合物(51.2g,88.9%收率),为棕色固体。该粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤。

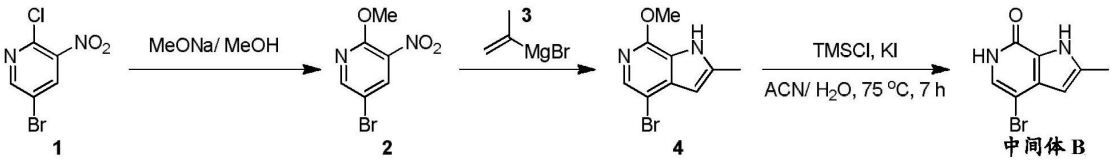
[0443] 步骤6:

[0444] 4-溴-1-(对甲苯磺酰基)-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0445] 

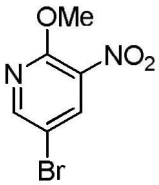
[0446] 将HBr(40%水溶液,1.1L)加入到4-溴-7-甲氧基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶(102.5g,0.27mol)的乙醇(200mL)溶液中。加入后,将混合物在90℃加热2h,此时TLC表明反应已经完成。将混合物冷却至0℃并通过过滤收集所得白色固体。该固体用水洗涤并真空干燥,得到标题化合物(中间体A)(87.5g,88.6%收率),为浅棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.48(s,1H),8.01(d,J=3.6Hz,1H),8.90(d,J=8.0Hz,2H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.32(s,1H),6.57(d,J=3.2Hz,1H),2.34(s,3H)。

[0447] 制备中间体B的一般操作

[0448] 

[0449] 步骤1:

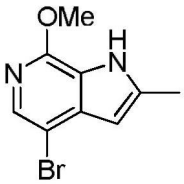
[0450] 5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶

[0451] 

[0452] 将甲醇钠(17.2g,318.4mmol)加入到搅拌的5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(15.0g,64.2mmol)的甲醇(125mL)溶液中。加入后,将反应混合物在回流下加热2h。减压浓缩混合物,并将残余物用水(200mL)稀释。通过过滤收集所得沉淀物,用水洗涤,并减压干燥,得到标题化合物(12.0g,81.5%收率),为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.43(d,J=2.4Hz,1H),8.38(d,J=2.0Hz,1H),4.09(s,3H)。

[0453] 步骤2:

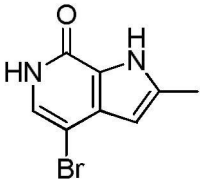
[0454] 4-溴-7-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[0455] 

[0456] 将异丙烯基溴化镁(0.5M在THF中,105.0mL,55.0mmol)滴加到搅拌并冷却(-78℃)的5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶(4.0g,17.1mmol)的THF(40mL)溶液中。加入后,使所得混合物逐渐温热至室温并再搅拌3h。反应混合物通过加入1M氯化铵水溶液(150mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,得到标题化合物(1.65g,39.9%收率),为棕色油状物。LCMS M/Z(M+H)240.1,242.1。

[0457] 步骤3：

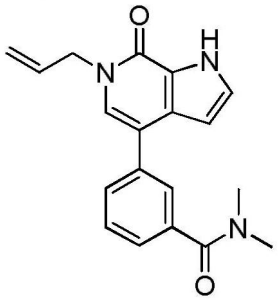
[0458] 4-溴-2-甲基-1,6-二氢吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0459] 

[0460] 将溴化氢(40％水溶液,20mL)加入到4-溴-7-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1.65g,6.8mmol)的乙醇(10mL)溶液中。加入后,将反应混合物在90℃加热15h,此时TLC表明反应已经完成。将混合物冷却至0℃并通过过滤收集所得固体。该固体用水洗涤并干燥,得到标题化合物(中间体B,0.9g,57.9％收率),为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ12.06(s,1H),11.00(s,1H),7.03(s,1H),5.97(s,1H),2.29(s,3H)。LCMS M/Z(M+H)226.8,228.8

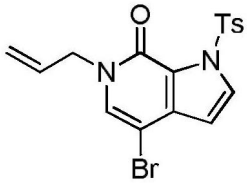
[0461] 实施例1

[0462] 3-(6-烯丙基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[0463] 

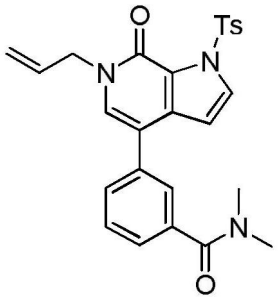
[0464] 步骤1

[0465] 6-烯丙基-4-溴-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0466] 

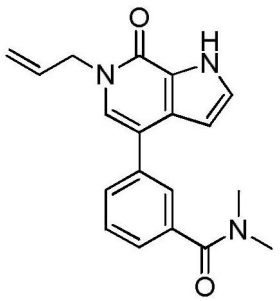
[0467] 向冷却(0℃)的4-溴-1-(对甲苯磺酰基)-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(中间体A)(300mg,0.8mmol)的DMF(4mL)溶液中加入氢化钠(60％在矿物油中,50mg,1.0mmol)。将混合物搅拌15min,然后加入3-溴丙-1-烯(100mg,1.0mmol)。使反应混合物温热至室温并继续搅拌2h。反应混合物用水(20mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(2x20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(350mg,100％收率),为黄色固体。该粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS M/Z(M+H)409.3。

[0468] 步骤23-[6-烯丙基-7-氧代-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[0469] 

[0470] 向3-[6-烯丙基-7-氧代-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(步骤1,350mg,0.86mmol)和[3-(二甲基氨基甲酰基)苯基]硼酸(220mg,1.1mmol)在乙腈(2mL)和水中的1M碳酸钾(2mL)中的混合物中加入[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(ii)(63mg,0.086mmol)。将反应混合物在100℃进行微波照射10分钟。通过硅藻土垫过滤混合物,使用乙酸乙酯(30mL)淋洗。滤液用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(300mg,70%收率),为黄色固体。该粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS M/Z(M+H)476.4。

[0471] 步骤33-(6-烯丙基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[0472] 

[0473] 将3-[6-烯丙基-7-氧代-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(步骤2,35mg,0.074mmol)在甲醇(1mL)和水中的10M氢氧化钾(0.8mL)中的混合物在50℃搅拌1h。冷却后,减压浓缩反应混合物。将残余物溶于水(5mL)中并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(25-35%ACN/H2O中的0.1%NH4OH)纯化,得到标题化合物(13mg,65%收率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.66(m,J=7.7,1.4Hz,1H),7.58-7.49(m,2H),7.41-7.31(m,3H),6.44(d,J=2.7Hz,1H),6.02(m,J=17.2,10.7,5.5Hz,1H),5.21-5.08(m,2H),4.68(m,J=5.5,1.6Hz,2H),2.99(m,J=11.6Hz,6H)。LCMS M/Z(M+H)322.2。

[0474] 以与实施例1相似的方式制备以下化合物:

[0475] 实施例2-54

[0476]

实施例	IUPAC 名称	NMR	m/z
2	3-(6-丁基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.11 (s，1H)，7.67 (dt，J = 7.8，1.4 Hz，1H)，7.57 (t，J = 1.7 Hz，1H)，7.52 (t，J = 7.7 Hz，1H)，7.41 (s，1H)，7.35 (dt，J = 7.7，1.6 Hz，2H)，6.43 (d，J = 2.8 Hz，1H)，4.04 (t，J = 7.3 Hz，2H)，2.99 (m，J = 11.1 Hz，6H)，1.83 – 1.62 (m，2H)，1.33 (h，J = 7.4 Hz，2H)，0.92 (t，J = 7.4 Hz，3H)。	338.2
3	N,N-二甲基-3-[6-(3-甲基丁-2-烯基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.13 (s，1H)，7.65 (dt，J = 7.8，1.5 Hz，1H)，7.56 (t，J = 1.7 Hz，1H)，7.52 (t，J = 7.7 Hz，1H)，7.39 – 7.36 (m，2H)，7.34 (d，J = 4.9 Hz，1H)，6.42 (dd，J = 2.9，1.6 Hz，1H)，5.46 – 5.25 (m，1H)，4.65 (d，J = 6.9 Hz，2H)，2.99 (m，J = 10.6 Hz，6H)，1.80 (d，J = 1.3 Hz，3H)，1.70 (d，J = 1.3 Hz，3H)。	350.2
4	3-[6-(2-环丙基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.12 (s，1H)，7.48 (dd，J = 7.5，1.9 Hz，1H)，7.41 (dd，J = 7.7，1.6 Hz，1H)，7.37 (s，1H)，7.35 – 7.24 (m，3H)，6.19 (d，J = 2.8 Hz，1H)，3.53 (m，J = 3.8 Hz，6H)，2.88 (d，J = 11.2 Hz，2H)，2.83 (s，3H)，2.24 (s，1H)，2.06 (d，J =	350.2

		8.3 Hz，2H)，1.89 – 1.74 (m，2H)，1.62 (d，J = 11.7 Hz，2H)。	
[0477] **5**	3-[6-(环戊基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.11 (s，1H)，7.67 (dt，J = 7.8，1.4 Hz，1H)，7.57 (t，J = 1.7 Hz，1H)，7.52 (t，J = 7.7 Hz，1H)，7.41 (s，1H)，7.39 – 7.32 (m，2H)，6.43 (dd，J = 2.9，1.6 Hz，1H)，4.00 (d，J = 7.6 Hz，2H)，3.06 – 2.93 (m，6H)，2.46 – 2.35 (m，1H)，1.62 (m，J = 15.2，10.9，9.9，5.5 Hz，4H)，1.51 (m，J = 9.6，5.1 Hz，2H)，1.39 – 1.25 (m，2H)。	364.2

6	3-[6-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6 δ 12.17 (s，1H)，7.63 (dt，J = 7.9，1.4 Hz，1H)，7.56 – 7.47 (m，3H)，7.41 – 7.30 (m，4H)，6.91 – 6.85 (m，2H)，6.43 (d，J = 2.8 Hz，1H)，5.20 (s，2H)，3.70 (s，2H)，2.98 (m，J = 14.1 Hz，6H)。	402.2
[0478] **7**	N,N-二甲基-3-[7-氧代-6-[(E)-戊-2-烯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6 δ 12.17 (s，1H)，7.66 (dt，J = 7.8，1.5 Hz，1H)，7.60 – 7.46 (m，2H)，7.41 – 7.30 (m，3H)，6.43 (q，J = 2.4 Hz，1H)，5.83 – 5.51 (m，2H)，4.75 – 4.56 (m，2H)，2.99 (d，J = 13.5 Hz，6H)，2.01 (ddd，J = 7.6，6.1，1.4 Hz，2H)，0.96 (dt，J = 23.0，7.4 Hz，3H)。	350.2

[0479]

8	3-(6-丁-3-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.14 (s，1H)，7.67 (dt，J = 7.8，1.4 Hz，1H)，7.57 (t，J = 1.7 Hz，1H)，7.52 (t，J = 7.7 Hz，1H)，7.42 (s，1H)，7.38 – 7.32 (m，2H)，6.43 (d，J = 2.8 Hz，1H)，5.99 – 5.75 (m，1H)，5.17 – 4.94 (m，2H)，4.12 (m，J = 7.3 Hz，2H)，2.99 (d，J = 13.3 Hz，6H)。	336.1
9	3-[6-(环己基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6)) δ 12.12 (s，1H)，7.72 – 7.60 (m，1H)，7.58 – 7.46 (m，2H)，7.40 – 7.28 (m，3H)，6.43 (t，*J* = 2.2 Hz，1H)，3.90 (d，*J* = 7.3 Hz，2H)，2.99 (d，*J* = 13.0 Hz，6H)，1.84 (t，*J* = 3.5 Hz，1H)，1.76 – 1.48 (m，5H)，1.27 – 0.93 (m，5H)。	378.2
10	3-(6-异戊基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6)) δ 7.67 (dd，J = 8.1，1.7 Hz，1H)，7.57 (d，J = 1.8 Hz，1H)，7.56 – 7.45 (m，1H)，7.42 (s，1H)，7.38 – 7.32 (m，2H)，6.43 (t，J = 2.3 Hz，1H)，4.03 (t，J = 7.4 Hz，2H)，2.99 (d，J = 13.2 Hz，6H)，1.70 (q，J = 7.2 Hz，2H)，1.32 (q，J = 9.3，8.1 Hz，4H)，0.87 (t，J = 6.9 Hz，3H)。	352.2
11	3-[6-(环丁基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.15 (s，1H)，7.66 (dt，J = 7.8，1.4 Hz，1H)，7.58 – 7.49 (m，2H)，7.41 (s，1H)，7.38 – 7.32 (m，2H)，6.43 (d，J = 2.8 Hz，1H)，4.09 (d，J = 7.3 Hz，2H)，2.99 (d，J = 13.3 Hz，6H)，2.78 (p，J = 7.3 Hz，1H)，1.94 (s，6H)。	350.2
12	3-[6-(2-环己基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.12 (s，1H)，7.67 (d，*J* = 7.8 Hz，1H)，7.53 (dd，*J* = 17.7，10.1 Hz,3H)，7.43 – 7.32 (m，3H)，6.42 (d，J = 2.5 Hz，1H)，4.07 (m，J = 13.4，5.5	392.2

[0480]

	N,N-二甲基-苯甲酰胺	Hz，2H)，3.10 – 2.79 (m，6H)，1.78 (d，J = 12.8 Hz，4H)，1.67 (m，3H)，1.29 (m，3H)，0.95 (m，J = 11.7 Hz，4H)。	
13	N,N-二甲基-3-(7-氧代-6-戊基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.12 (s，1H)，7.70 – 7.66 (m，1H)，7.58 (t，J = 1.7 Hz，1H)，7.52 (t，J = 7.7 Hz，1H)，7.41 (s，1H)，7.38 – 7.34 (m，2H)，6.43 (d，J = 2.8 Hz，1H)，4.06 (m，J = 7.0 Hz，2H)，2.99 (m，J = 13.6 Hz，6H)，1.71 – 1.50 (m，3H)，0.94 (m，J = 6.1 Hz，5H)。	352.2
14	3-[6-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6)) δ 12.17 (s，1H)，7.66 (m，J = 7.8，1.5 Hz，1H)，7.60 – 7.49 (m，2H)，7.43 – 7.31 (m，3H)，6.44 (d，J = 2.8 Hz，1H)，4.22 (m，J = 5.6 Hz，2H)，3.64 (m，J = 5.5 Hz，2H)，3.26 (s，3H)，2.99 (d，J = 13.1 Hz，6H)。	340.2
15	3-[6-(3-甲氧基丙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.16 (s，1H)，7.68 (dt，J = 7.7，1.5 Hz，1H)，7.60 – 7.47 (m，2H)，7.41 – 7.30 (m，3H)，6.43 (d，J = 2.8 Hz，1H)，4.09 (t，J = 7.2 Hz，2H)，3.38 (t，J = 6.2 Hz，2H)，3.24 (d，J = 1.2 Hz，3H)，3.09 – 2.87 (m，6H)，1.95 (t，J = 7.0 Hz，2H)。	354.2
16	3-(6-异丁基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6)) δ 12.14 (s，1H)，7.69 – 7.65 (m，1H)，7.56 (t，*J* = 1.8 Hz，1H)，7.53 (d，*J* = 7.7 Hz，1H)，7.37 (d，*J* = 5.7 Hz，2H)，6.44 (d，*J* = 2.7 Hz，1H)，3.88 (d，*J* = 7.4 Hz，2H)，3.07 – 2.92 (m，6H)，2.33 – 1.79 (m，1H)，0.90 (m，*J* = 6.7 Hz，6H)。	338

[0481]

17	3-[6-(环丙基甲基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.16 (s，1H)，7.68 (m，J = 7.8，1.4 Hz，1H)，7.58 (t，J = 1.8 Hz，1H)，7.53 (t，J = 7.7 Hz，1H)，7.47 (s，1H)，7.40 – 7.33 (m，2H)，6.44 (m，J = 2.8，1.4 Hz，1H)，3.92 (d，J = 7.1 Hz，2H)，3.09 – 2.92 (m，6H)，1.30 (m，J = 12.6，7.6，5.1 Hz，1H)，0.57 – 0.36 (m，4H)。	336.2
18	6-丁-3-烯基-4-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6)) δ 12.17 (s，1H)，8.17 (t，J = 1.8 Hz，1H)，7.93 (m，J = 7.7，1.4 Hz，1H)，7.84 (m，J = 7.9，1.4 Hz，1H)，7.68 (t，J = 7.8 Hz，1H)，7.51 (s，1H)，7.39 (d，J = 2.8 Hz，1H)，6.47 (d，J = 2.8 Hz，1H)，5.96 – 5.79 (m，1H)，5.13 – 4.98 (m，2H)，4.14 (m，J = 7.2 Hz，2H)，2.61 (s，3H)。	347.2
19	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-5-氟-N,N-二甲基-苯甲酰胺	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.19 (s，1H)，7.50 – 7.35 (m，4H)，7.22 (ddd，J = 8.9，2.5，1.3 Hz，1H)，6.45 (d，J = 2.7 Hz，1H)，5.76 – 5.56 (m，2H)，4.60 (d，J = 4.8 Hz，2H)，2.98 (d，J = 15.3 Hz，6H)，1.65 (d，J = 4.1 Hz，3H)。	354
20	4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氟-苯甲酰胺	1H NMR (400 MHz，DMSO) δ 12.18 (s，1H)，7.77 (t，J = 8.0 Hz，1H)，7.63 (d，J = 13.9 Hz，2H)，7.53 – 7.49 (m，1H)，7.49 – 7.43 (m，2H)，7.39 (d，J = 2.8 Hz，1H)，6.50 (d，J = 2.8 Hz，1H)，5.74 – 5.57 (m，2H)，4.64 – 4.56 (m，2H)，1.69 – 1.60 (m，3H)。	326
21	6-丁-2-烯基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.14 (s，1H)，7.69 – 7.62 (m，2H)，7.51 – 7.44 (m，2H)，7.40 – 7.32 (m，2H)，6.48 (d，J = 2.8 Hz，1H)，5.75 – 5.60 (m，2H)，4.65 – 4.57 (m，2H)，3.30 (s，	392

[0482]

		3H)，2.43 – 2.24 (m，5H)，2.21 (s，3H)，1.67 – 1.61 (m，3H)。	
22	3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-氟-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.18 (s，1H)，8.10 (s，1H)，7.93 (t，J = 1.5 Hz，1H)，7.65 – 7.57 (m，1H)，7.57 – 7.51 (m，2H)，7.44 (s，1H)，7.39 (t，J = 2.7 Hz，1H)，6.50 – 6.44 (m，1H)，5.71 – 5.60 (m，2H)，4.60 (d，J = 4.5 Hz，2H)，1.69 – 1.62 (m，3H)。	326
23	6-丁-2-烯基-4-(4-叔丁基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.08 (s，1H)，7.54 – 7.44 (m，4H)，7.34 (t，J = 2.8 Hz，1H)，7.21 (s，1H)，6.47 – 6.42 (m，1H)，5.74 – 5.59 (m，2H)，4.64 – 4.55 (m，2H)，1.68 – 1.62 (m，3H)，1.32 (s，9H)。	321
24	4-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.15 (s，1H)，8.44 (q，J = 4.5 Hz，1H)，7.98 – 7.89 (m，2H)，7.70 – 7.62 (m，2H)，7.41 – 7.34 (m，2H)，6.51 – 6.44 (m，1H)，5.72 – 5.60 (m，2H)，4.61 (d，J = 4.3 Hz，2H)，2.81 (d，J = 4.5 Hz，3H)，1.65 (d，J = 4.2 Hz，3H)。	322
25	3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.14 (s，1H)，8.46 (d，J = 4.8 Hz，1H)，8.01 – 7.99 (m，1H)，7.80 – 7.75 (m，1H)，7.73 – 7.68 (m，1H)，7.58 – 7.51 (m，1H)，7.37 (t，J = 2.8 Hz，1H)，7.33 (s，1H)，6.48 – 6.42 (m，1H)，5.70 – 5.63 (m，2H)，4.65 – 4.57 (m，2H)，2.81 (d，J = 4.5 Hz，3H)，1.69 – 1.61 (m，3H)。	322

[0483]

26	3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-环丙基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.14 (s，1H)，8.46 (d，J = 4.2 Hz，1H)，7.97 (t，J = 1.7 Hz，1H)，7.79 – 7.73 (m，1H)，7.73 – 7.68 (m，1H)，7.53 (t，J = 7.7 Hz，1H)，7.37 (t，J = 2.8 Hz，1H)，7.32 (s，1H)，6.46 – 6.41 (m，1H)，5.73 – 5.57 (m，2H)，4.61 (d，J = 4.1 Hz，2H)，2.93 – 2.80 (m，1H)，1.69 – 1.62 (m，3H)，0.76 – 0.65 (m，2H)，0.62 – 0.52 (m，2H)。	348
27	6-丁-2-烯基-4-[3-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.14 (s，1H)，7.70 – 7.63 (m，2H)，7.56 – 7.49 (m，1H)，7.49 – 7.43 (m，1H)，7.37 (t，J = 2.8 Hz，1H)，7.34 (d，J = 4.0 Hz，1H)，6.46 – 6.40 (m，1H)，5.71 – 5.62 (m，2H)，4.60 (d，J = 4.2 Hz，2H)，3.49 (t，J = 6.8 Hz，2H)，3.43 (t，J = 6.4 Hz，2H)，1.94 – 1.75 (m，5H)，1.69 – 1.61 (m，2H)。	362

[0484]

28	4-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N-环丙基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.15 (s，1H)，8.43 (d，J = 4.2 Hz，1H)，7.94 – 7.87 (m，2H)，7.68 – 7.62 (m，2H)，7.40 – 7.36 (m，2H)，6.49 – 6.44 (m，1H)，5.69 – 5.64 (m，2H)，4.63 – 4.58 (m，2H)，2.93 – 2.80 (m，1H)，1.68 – 1.62 (m，3H)，0.75 – 0.65 (m，2H)，0.64 – 0.53 (m，2H)。	348
29	6-丁-2-烯基-4-[4-(羟基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.09 (s，1H)，7.57 – 7.48 (m，2H)，7.42 – 7.37 (m，2H)，7.35 (t，J = 2.8 Hz，1H)，7.24 (s，1H)，6.46 – 6.39 (m，1H)，5.72 – 5.61 (m，2H)，5.18 (t，J = 5.7 Hz，1H)，4.64 – 4.57 (m，2H)，4.54 (d，J = 5.7 Hz，2H)，1.70 – 1.59 (m，3H)。	295

[0485]

30	3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.14 (s，1H)，8.11 – 7.98 (m，2H)，7.84 – 7.80 (m，1H)，7.76 – 7.69 (m，1H)，7.53 (t，J = 7.7 Hz，1H)，7.38 (q，J = 3.3，2.8 Hz，2H)，7.34 (s，1H)，6.50 – 6.41 (m，1H)，5.66 (t，J = 4.1 Hz，2H)，4.61 (d，J = 4.0 Hz，2H)，1.70 – 1.61 (m，3H)。	308
31	6-丁-2-烯基-4-(4-异丙基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.08 (s，1H)，7.54 – 7.46 (m，2H)，7.38 – 7.28 (m，3H)，7.21 (s，1H)，6.48 – 6.39 (m，1H)，5.76 – 5.57 (m，2H)，4.59 (d，J = 5.4 Hz，2H)，3.00 – 2.87 (m，1H)，1.69 – 1.62 (m，3H)，1.24 (d，J = 6.9 Hz，6H)。	307
32	3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.14 (s，1H)，7.70 – 7.63 (m，1H)，7.58 – 7.46 (m，2H)，7.40 – 7.31 (m，3H)，6.45 – 6.39 (m，1H)，5.67 (d，J = 4.8 Hz，1H)，4.64 – 4.56 (m，2H)，2.99 (d，J = 10.1 Hz，7H)，1.68 – 1.61 (m，3H)。	336
33	6-丁-2-烯基-4-[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.14 (s，1H)，7.62 (d，J = 4.9 Hz，3H)，7.49 – 7.27 (m，2H)，6.57 – 6.37 (m，1H)，5.74 – 5.61 (m，1H)，4.61 (d，J = 5.1 Hz，2H)，3.53 – 3.41 (m，5H)，1.95 – 1.73 (m，5H)，1.73 – 1.46 (m，3H)。	362
34	N-[4-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]甲烷磺酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.09 (s，1H)，9.77 (s，1H)，7.58 – 7.51 (m，2H)，7.35 (t，J = 2.8 Hz，1H)，7.33 – 7.27 (m，2H)，7.22 (s，1H)，6.47 – 6.42 (m，1H)，5.69 – 5.63 (m，2H)，4.58 (d，J = 4.7 Hz，2H)，3.01 (s，3H)，1.70 – 1.61 (m，3H)。	358
35	3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.14 (s，1H)，8.25 (d，J = 7.7 Hz，1H)，7.99 (t，J = 1.8 Hz，	350

[0486]

	吡啶-4-基)-N-异丙基-苯甲酰胺	1H)，7.82 – 7.77 (m，1H)，7.73 – 7.67 (m，1H)，7.62 – 7.50 (m，1H)，7.37 (t，*J* = 2.7 Hz，1H)，7.32 (s，1H)，6.47 – 6.37 (m，1H)，5.67 (d，*J* = 4.5 Hz，1H)，4.61 (d，*J* = 4.1 Hz，2H)，4.21 – 4.03 (m，1H)，1.68 – 1.61 (m，2H)，1.24 – 1.15 (m，8H)。	
36	4-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.14 (s，1H)，7.68 – 7.61 (m，1H)，7.53 – 7.47 (m，2H)，7.38 – 7.35 (m，1H)，7.35 (s，1H)，6.62 – 6.32 (m，1H)，5.83 – 5.58 (m，2H)，4.68 – 4.44 (m，2H)，2.99 (s，7H)，1.68 – 1.63 (m，3H)。	336
37	6-丁-2-烯基-4-[4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 12.15 (s，1H)，7.70 – 7.61 (m，2H)，7.52 – 7.48 (m，2H)，7.41 – 7.33 (m，2H)，6.50 – 6.44 (m，1H)，5.74 – 5.60 (m，1H)，4.60 (d，*J* = 5.1 Hz，2H)，3.62 (s，5H)，3.29 (d，*J* = 1.5 Hz，4H)，1.69 – 1.63 (m，3H)。	378
38	3-(6-丁-2-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-甲氧基-苄腈	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) d 12.02 (br. s.，2H)，7.86 (dd，J = 2.18，8.62 Hz，1H)，7.70 - 7.75 (m，1H)，7.51 - 7.67 (m，1H)，7.25 - 7.33 (m，3H)，7.16 - 7.24 (m，1H)，6.04 (t，J = 2.29 Hz，1H)，5.50 - 5.75 (m，3H)，4.67 (d，J = 6.86 Hz，1H)，4.56 (d，J = 4.57 Hz，2H)，3.82 (s，4H)，1.77 (dd，J = 1.35，6.75 Hz，1H)，1.65 (d，J = 4.99 Hz，3H)	319
39	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氟-苯甲酰胺		326

[0487]

40	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-氟-苯甲酰胺	1H NMR (400 MHz，DMSO) δ 12.12 (s，1H)，8.08 – 7.98 (m，2H)，7.98 – 7.88 (m，1H)，7.45 – 7.37 (m，2H)，7.37 – 7.25 (m，2H)，6.20 – 6.13 (m，1H)，5.78 – 5.56 (m，2H)，4.60 (d，J = 3.8 Hz，2H)，1.66 (d，J = 4.9 Hz，3H)。	326
41	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-氟-N,N-二甲基-苯甲酰胺	1H NMR (400 MHz，DMSO) δ 7.54 – 7.51 (m，1H)，7.49 – 7.44 (m，1H)，7.41 – 7.35 (m，1H)，7.34 – 7.32 (m，1H)，7.29 (d，J = 0.5 Hz，1H)，6.23 – 6.12 (m，1H)，5.77 – 5.56 (m，2H)，4.67 – 4.51 (m，2H)，2.98 (s，6H)，1.65 (d，J = 4.8 Hz，3H)。	354
42	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氟-N,N-二甲基-苯甲酰胺		354
43	4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯-N,N-二甲基-苯甲酰胺	1H NMR (400 MHz，DMSO) δ 7.54 – 7.51 (m，1H)，7.49 – 7.44 (m，1H)，7.41 – 7.35 (m，1H)，7.34 – 7.32 (m，1H)，7.29 (d，J = 0.5 Hz，1H)，6.23 – 6.12 (m，1H)，5.77 – 5.56 (m，2H)，4.67 – 4.51 (m，2H)，2.98 (s，6H)，1.65 (d，J = 4.8 Hz，3H)。	370
44	4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯-苯甲酰胺	1H NMR (400 MHz，DMSO) δ 12.12 (s，1H)，7.56 – 7.50 (m，1H)，7.50 – 7.44 (m，1H)，7.43 – 7.35 (m，1H)，7.34 – 7.32 (m，1H)，7.30 – 7.27 (m，1H)，6.17 (t，J = 2.6 Hz，1H)，5.76 – 5.59 (m，2H)，4.59 (d，J = 4.6 Hz，2H)，2.98 (s，6H)，1.65 (d，J = 4.8 Hz，3H)。	342

[0488]

45	6-(2-呋喃基甲基)-4-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，CDCl3)：δ 10.20 (s，1 H)，7.57-7.54 (m，2 H)，7.47-7.44 (m，2 H)，7.38-7.35 (m，2 H)，7.29-7.26 (m，1 H)，7.13 (s，1 H)，6.55-6.54 (m，1 H)，6.43-6.43 (m，1 H)，6.35-6.33 (m，1 H)，5.31 (s，2 H)。	290
46	3-(6-丁基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-甲氧基-苄腈	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d6*)：δ 11.98 (s，1 H)，7.86-7.84 (m，1 H)，7.74 (d，*J* = 2.4 Hz，1 H)，7.30-7.25 (m，3 H)，6.04 (t，*J* = 2.4 Hz，1 H)，3.99 (t，*J* = 7.2 Hz，2 H) ，3.82 (s，3 H)，1.69-1.65 (m，2 H)，1.35-1.30 (m，2 H)，0.93-0.90 (t，*J* = 7.2，3 H)。	321
47	3-[6-(2-环丙基乙基)-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-苄腈	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d6*)：δ 11.99 (s，1 H)，7.86-7.84 (m，1 H)，7.73 (s，1 H)，7.30-7.25 (m，3 H)，6.03-6.02 (m，1 H)，4.07-4.04 (m，2 H)，3.81 (s，3 H)，1.61-1.56 (m，2 H)，0.74-0.67 (m，1 H)，0.41-0.39 (m，2 H)，0.09-0.01 (m，2 H)。	333
48	6-丁-3-烯基-4-[3,4-二氟-5-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.18 (s，1H)，7.72 (ddd，J = 11.7，7.5，2.2 Hz，1H)，7.48 (s，1H)，7.45 – 7.36 (m，2H)，6.45 (d，J = 2.8 Hz，1H)，5.86 (ddt，J = 17.0，10.2，6.7 Hz，1H)，5.14 – 4.99 (m，2H)，4.10 (t，J = 7.3 Hz，2H)，3.68 (m，4H)，3.57 (m，J = 4.8 Hz，2H)，3.35 (m，J = 4.7 Hz，2H)。	414
49	6-丁-3-烯基-4-[3-氟-5-(3-甲基吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，CD_3OD) δ 7.48-7.43 (m，2 H)，7.43 (d，*J* = 3.2 Hz，1 H)，7.38 (s，1 H)，7.39-7.17 (m，1 H)，6.55 (d，*J* = 3.2 Hz，1 H)，5.95-5.88 (m，1 H)，5.12-5.05 (m，2 H)，4.22 (t，*J* = 7.2 Hz，2 H)，3.92-3.90 (m，1 H)，3.72-	410

[0489]

		3.71 (m，2 H)，3.36-3.32 (m，4 H)，2.62-2.57 (m，2 H)，1.42 (d，*J* = 6.8 Hz，3 H)。	
50	3-(6-丁-3-烯基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-5-(吗啉-4-羰基)苄腈	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 12.21 (s，1 H)，8.09 (s，1 H)，7.90 (s，1 H)，7.83 (s，1H)，7.58 (s,1 H)，7.38 (s，1 H)，6.46 (s，1 H)，5.85-5.81 (m，1 H)，5.08-4.99 (m,2 H)，4.11-4.08 (m，2 H)，3.63-3.53 (m，4 H)，3.36-3.26 (m，4 H)，2.48-2.46 (m，2 H)。	403.3
51	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.22 (s，1H)，7.70 (d，J = 1.7 Hz，1H)，7.65 (dd，J = 7.9，1.7 Hz，1H)，7.50 – 7.43 (m，2H)，7.39 (d，J = 2.8 Hz，1H)，6.48 (d，J = 2.8 Hz，1H)，5.74 – 5.59 (m，2H)，4.60 (d，J = 4.9 Hz，2H)，3.75 – 3.62 (m，4H)，3.61 – 3.53 (m，2H)，3.24 – 3.16 (m，2H)，1.68 – 1.60 (m，3H)。	412
52	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.18 (s，1H)，7.68 (d，J = 1.7 Hz，1H)，7.63 (dd，J = 7.9，1.7 Hz，1H)，7.47 (s，1H)，7.44 (d，J = 6.1 Hz，1H)，7.39 (d，J = 2.8 Hz，1H)，6.47 (d，J = 2.8 Hz，1H)，5.74 – 5.60 (m，2H)，4.60 (d，J = 4.9 Hz，2H)，3.57 – 3.42 (m，2H)，3.24 – 3.10 (m，3H)，1.97 – 1.74 (m，5H)，1.70 – 1.58 (m，3H)。	396
53	6-丁-3-烯基-4-[3-氟-5-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.18 (s，1H)，7.52 (s，1H)，7.45 (t，J = 1.5 Hz，1H)，7.40 – 7.36 (m，1H)，7.23 (m，J = 8.8，2.5，1.3 Hz，1H)，6.45 (d，J = 2.8 Hz，1H)，6.00 – 5.75	396

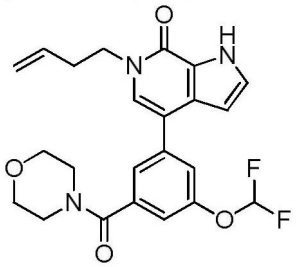
[0490]

		(m，1H)，5.21 – 4.92 (m，2H)，4.12 (t，J = 7.3 Hz，2H)，3.62 (m，8H)。	
54	6-丁-3-烯基-4-[4-氟-3-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 12.14 (s，1H)，7.71 (m，J = 8.6，5.1，2.4 Hz，1H)，7.58 (m，J = 6.4，2.4 Hz，1H)，7.47 – 7.33 (m，3H)，6.41 (d，J = 2.9 Hz，1H)，5.95 – 5.78 (m，1H)，5.15 – 4.96 (m，2H)，4.20 – 4.02 (m，2H)，3.67 (m，4H)，3.56 (m，J = 5.1 Hz，4H)，2.49 (m，J = 4.7 Hz，2H)。	396

[0491] 实施例55

[0492] 6-(丁-3-烯-1-基)-4-(3-(二氟甲氧基)-5-(吗啉-4-羰基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

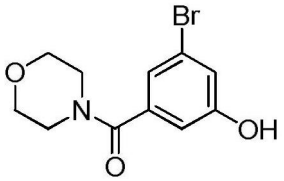
[0493]



[0494] 步骤1：

[0495] (3-溴-5-羟基苯基)(吗啉代)甲酮

[0496]

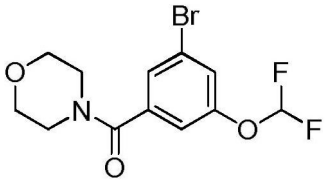


[0497] 向3-溴-5-羟基苯甲酸(2.00g,9.2mmol)的DMF(20mL)溶液中加入HATU(3.89g,10.2mmol)、DIPEA(1.32g,10.2mmol)和吗啉(887mg,10.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌10h,此时LCMS显示反应完成。将混合物倒入水(40mL)中并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。减压浓缩合并的有机层。残余物通过快速色谱(石油醚/乙酸乙酯＝1:2)纯化,得到标题化合物(900mg,31％收率),为白色固体。

[0498] 步骤2：

[0499] (3-溴-5-(二氟甲氧基)苯基)(吗啉代)甲酮

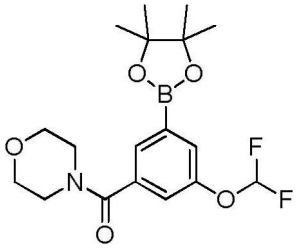
[0500]



[0501] 向(3-溴-5-羟基苯基)(吗啉代)甲酮(900mg,3.2mmol)的DMF(20mL)/H_2O(5mL)溶液中加入K_2CO_3(877mg,6.3mmol)和2-氯-2,2-二氟乙酸钠(966mg,6.3mmol)。将反应混合物在100℃加热2h,此时LCMS显示反应完成。冷却后,将混合物倒入水(600mL)中并将所得混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。减压浓缩合并的有机层。残余物通过快速色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化,得到标题化合物(400mg,38%收率),为黄色固体。

[0502] 步骤3:

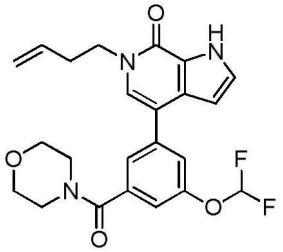
[0503] (3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)苯基)(吗啉代)甲酮

[0504] 

[0505] 将(3-溴-5-(二氟甲氧基)苯基)(吗啉代)甲酮(400mg,1.19mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(455mg,1.79mmol)、乙酸钾(175mg,1.79mmol)和Pd(dppf)Cl_2(73mg,0.1mmol)在二噁烷(25mL)中的混合物在N_2下在120℃加热5h。完成后,减压浓缩反应混合物。将残余物溶于乙酸乙酯(60mL)中并用水(30mL x 2)洗涤。减压浓缩分离的有机层。粗产物通过快速色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化,得到标题化合物(300mg,66%收率),为黄色油状物。

[0506] 步骤4:

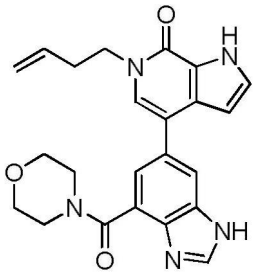
[0507] 6-(丁-3-烯-1-基)-4-(3-(二氟甲氧基)-5-(吗啉-4-羰基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0508] 

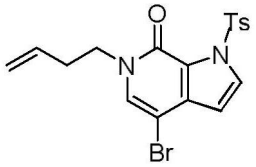
[0509] 以与实施例A06中所示相似的操作,以13.8%的收率从(3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-溴丁-1-烯制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.18(s,1H),7.55-7.36(m,3H),7.18-7.15(m,1H),6.42(s,1H),5.87-5.80(m,1H),5.07-4.99(m,2H),4.11-4.08(m,2H),3.63-3.53(m,4H),3.36-3.26(m,4H),2.48-2.46(m,2H)。LCMS M/Z(M+H)444。

[0510] 实施例56

[0511] 6-丁-3-烯基-4-[7-(吗啉-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0512] 

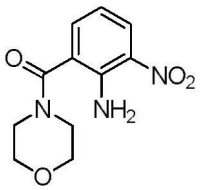
[0513] 步骤14-溴-6-(丁-3-烯-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0514] 

[0515] 向4-溴-1-(对甲苯磺酰基)-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(10.0g,27.23mmol)(中间体A)的DMF(150mL)溶液中加入碳酸铯(17.8g,54.46mmol)和4-溴丁-1-烯(4.8g,35.40mmol)。加入后,将混合物在环境温度搅拌16h,此时LCMS表明反应已经完成。通过过滤除去固体并减压浓缩滤液。将残余物溶于H_2O(100mL)中并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。减压浓缩合并的有机层,并将粗产物通过硅胶色谱柱(己烷/乙酸乙酯=5:1)纯化,得到标题化合物(6.0g,52%收率),为无色油状物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.05-8.04(m,1H),7.94-7.89(m,1H),7.76(s,1H),7.45-7.35(m,2H),6.58-6.57(m,1H),5.73-5.66(m,1H),4.92-4.84(m,2H),3.93-3.89(m,2H),2.39(s,3H),2.36-2.27(m,2H)。

[0516] 步骤2

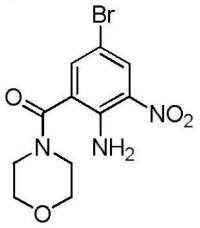
[0517] (2-氨基-3-硝基苯基)(吗啉代)甲酮

[0518] 

[0519] 向吗啉(2.4g,27.45mmol)的DMF(80mL)溶液中加入2-氨基-3-硝基苯甲酸(5.0g,27.45mmol)、HATU(12.5g,32.94mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(10mL)。将反应混合物在环境温度搅拌15h,此时LCMS表明反应已经完成。减压浓缩混合物。残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水(2x50mL)洗涤。减压浓缩有机溶液,并将残余物通过硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯=3:1)纯化,得到标题化合物(5.0g,73%收率),为黄色固体。

[0520] 步骤3

[0521] (2-氨基-5-溴-3-硝基苯基)(吗啉代)甲酮

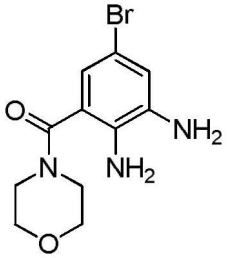
[0522] 

[0523] 向(2-氨基-3-硝基苯基)(吗啉代)甲酮(5.0g,19.90mmol)的乙酸(50mL)溶液中加

入Br_2(3.82g,23.88mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30min,此时LCMS表明反应已经完成。将反应混合物倒入冰冷的水(30mL)中。通过过滤收集所得沉淀物并减压干燥,得到标题化合物(5.0g,76%收率),为黄色固体。

[0524] 步骤4

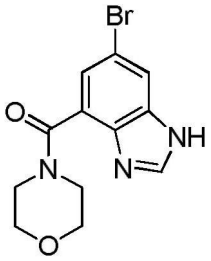
[0525] (2,3-二氨基-5-溴苯基)(吗啉代)甲酮

[0526] 

[0527] 向(2-氨基-5-溴-3-硝基苯基)(吗啉代)甲酮(5.0g,15.15mmol)的EtOH/H_2O(5:1,100mL)溶液中加入NH_4Cl(4.1g,75.73mmol)和Fe(4.2g,75.73mmol)。将反应混合物在回流下加热15h,此时LCMS表明反应已经完成。通过过滤除去固体并减压浓缩滤液。将残余物溶于乙酸乙酯(100mL)中并用盐水(2x40mL)洗涤。浓缩分离的有机层,得到粗标题化合物(4.2g,92%收率),为黄色油状物。

[0528] 步骤5

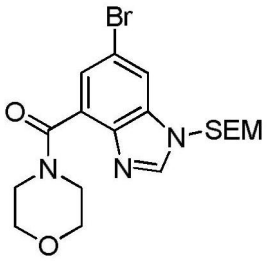
[0529] (6-溴-1H-苯并[d]咪唑-4-基)(吗啉代)甲酮

[0530] 

[0531] 向(2-氨基-5-溴-3-硝基苯基)(吗啉代)甲酮(4.2g,12.72mmol)的DMF(40mL)溶液中加入三乙氧基甲烷(2.8g,19.08mmol)和4-甲基苯磺酸(220mg,1.27mmol)。加入后,将反应混合物在环境温度搅拌15h,此时LCMS表明反应已经完成。减压蒸发溶剂,并将残余物用水(40mL)稀释。混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。减压浓缩合并的有机萃取物。粗产物通过硅胶色谱(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化,得到标题化合物(3.0g,76%收率),为棕色固体。

[0532] 步骤6

[0533] (6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)(吗啉代)甲酮

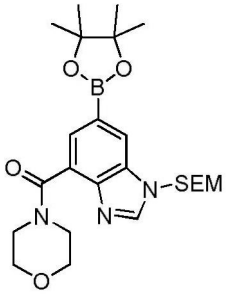
[0534] 

[0535] 在0℃,向(6-溴-1H-苯并[d]咪唑-4-基)(吗啉代)甲酮(3.0g,9.67mmol)的DMF

(50mL)溶液中缓慢加入氢化钠(60%,464mg,11.61mmol)。加入后,将混合物在0℃搅拌1h,然后滴加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基甲硅烷(1.9g,11.61mmol)。将所得混合物在环境温度再搅拌2h,此时LCMS表明反应已经完成。通过加入饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。减压浓缩合并的有机萃取物。粗产物通过硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯=1:1)纯化,得到标题化合物(3.0g,70%收率),为黄色固体。

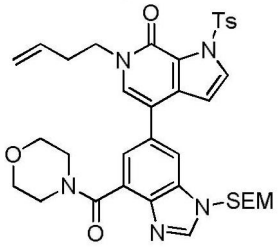
[0536] 步骤7

[0537] 吗啉代(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲酮

[0538] 

[0539] 将(6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)(吗啉代)甲酮(3.0g,6.81mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(3.6g,13.62mmol)、乙酸钾(1.7g,17.64mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.5g,0.68mmol)在二噁烷(45mL)中的混合物在微波条件下在110℃加热45min,此时LCMS表明反应已经完成。减压浓缩混合物。将残余物溶于乙酸乙酯(80mL)中,用水(2x50mL)洗涤并浓缩,得到粗标题化合物(1.35g,41%收率),为棕色油状物。

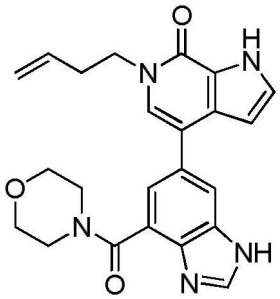
[0540] 步骤86-(丁-3-烯-1-基)-4-(4-(吗啉-4-羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0541] 

[0542] 将吗啉代(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲酮(450mg,0.92mmol)、4-溴-6-(丁-3-烯-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(389mg,0.92mmol)、Pd(dppf)Cl_2(66mg,0.09mmol)和碳酸铯(601mg,1.85mmol)在二噁烷/H_2O(10mL,4:1)中的混合物在微波条件下在110℃加热45min,此时LCMS表明反应已经完成。减压浓缩混合物。将残余物溶于乙酸乙酯(30mL)中,用水(2x20mL)洗涤,减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯=2:1)纯化,得到标题化合物(500mg,77%收率),为黄色固体。

[0543] 步骤9

[0544] 6-丁-3-烯基-4-[7-(吗啉-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

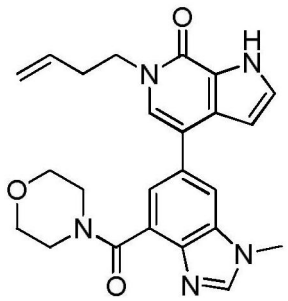
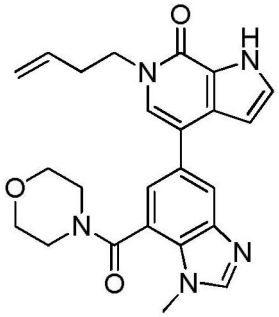
[0545] 

[0546] 向6-(丁-3-烯-1-基)-4-(4-(吗啉-4-羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(500mg,0.71mmol)的二噁烷/H_2O(10mL,1:1)溶液中加入氢氧化钠(57mg,1.42mmol)。将反应混合物在80℃加热3h,此时LCMS表明反应已经完成。减压浓缩混合物。残余物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(2x20mL)洗涤,并减压浓缩,得到粗6-(丁-3-烯-1-基)-4-(4-(吗啉-4-羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(350mg,90%收率)。

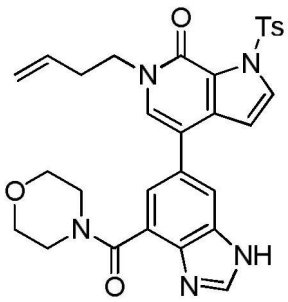
[0547] 向上述粗物质的二氯甲烷(15mL)溶液中加入三氟乙酸(15mL)。加入后,将反应混合物在环境温度搅拌3h,此时LCMS表明反应已经完成。减压浓缩反应混合物。粗物质通过反相色谱(乙腈13-33%/水中的0.1% HCl)纯化,得到标题化合物(11mg,5%收率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ9.58(s,1H),8.16(s,1H),7.91(s,1H),7.48(s,2H),6.57(s,1H),5.97-5.88(m,1H),5.09(t,J=10.4Hz,2H),4.26(t,J=7.2Hz,2H),4.02 -3.48(m,8H),2.65-2.57(m,2H);LCMS M/Z(M+H)418。

[0548] 实施例57和58

[0549] 6-丁-3-烯基-4-[3-甲基-7-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮和6-丁-3-烯基-4-[1-甲基-7-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0550]  

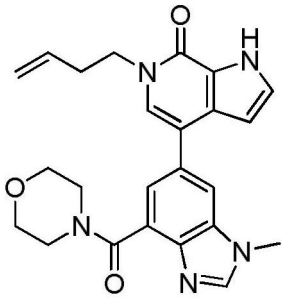
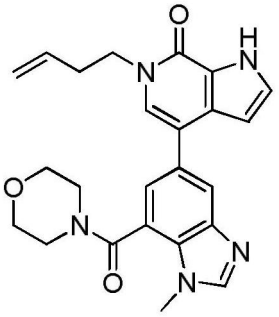
[0551] 步骤16-(丁-3-烯-1-基)-4-(4-(吗啉-4-羰基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0552] 

[0553] 向6-(丁-3-烯-1-基)-4-(4-(吗啉-4-羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(500mg,0.71mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三氟乙酸(10mL)。加入后,将反应混合物在环境温度搅拌3h,此时LCMS表明反应已经完成。减压浓缩反应混合物,得到粗标题化合物(400mg,98%收率),为黄色油状物。

[0554] 步骤2

[0555] 6-丁-3-烯基-4-[3-甲基-7-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮和6-丁-3-烯基-4-[1-甲基-7-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0556]  

[0557] 向搅拌并冷却(0℃)的(6-溴-1H-苯并[d]咪唑-4-基)(吗啉代)甲酮(500mg,0.87mmol)的DMF(10mL)溶液中缓慢加入氢化钠(60%,42mg,0.92mmol)。加入后,将混合物在0℃搅拌1h,然后加入碘甲烷(149mg,0.92mmol)。将所得混合物在环境温度搅拌2h,此时LCMS表明反应已经完成。通过加入饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。减压浓缩合并的有机萃取物。残余物通过硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯=1:1)纯化,得到甲基化区域异构体的混合物(250mg,49%收率),为棕色固体。

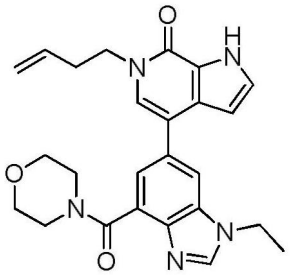
[0558] 向上述区域异构体(250mg,0.43mmol)的二噁烷/H_2O(10mL,1:1)溶液中加入氢氧化钠(34mg,0.86mmol)。将反应混合物在80℃加热3h,此时LCMS表明反应已经完成。减压浓缩反应混合物并在二氯甲烷(40mL)和水(30mL)之间分配。减压浓缩分离的有机层,并将残余物通过反相色谱(乙腈18-48%/水中的0.1% NH_4OH)纯化,得到标题化合物,为白色固体。

[0559] 实施例57(6.3mg,3%收率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ9.59(s,1H),8.26(s,1H),7.95(s,1H),7.53-7.49(m,2H),7.62(d,J=2.8Hz,1H),5.98-5.89(m,1H),5.13-5.06(m,2H),4.29-4.26(m,4H),4.02 -3.46(m,8H),2.66-2.61(m,2H)。LCMS M/Z(M+H)432。

[0560] 实施例58(11mg,6%收率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ9.54(s,1H),8.14(s,1H),7.87(s,1H),7.48(s,2H),6.55(d,J=2.8Hz,1H),5.96-5.90(m,1H),5.13-5.06(m,2H),4.27-4.24(m,2H),4.14(s,3H),4.04-3.54(m,8H),2.64-2.59(m,2H)。LCMS M/Z(M+H)432。

[0561] 实施例59

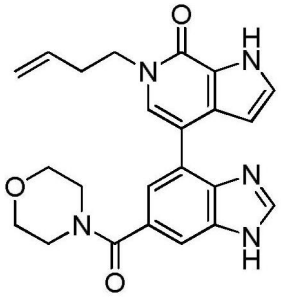
[0562] 6-丁-3-烯基-4-[3-乙基-7-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0563] 

[0564] 以与实施例02中所示相似的操作，以4%的收率从碘乙烷制备标题化合物。^{1}H NMR (400MHz，CD_3OD)：δ8.32(s，1H)，7.87(s，1H)，7.54(s，1H)，7.40(s，1H)，7.35(s，1H)，6.58(s，1H)，5.93-5.87(m，1H)，5.10-5.02(m，2H)，4.43-4.38(m，2H)，4.21(t，J＝7.2Hz，2H)，3.88-3.81(m，4H)，3.62-3.56(m，2H)，3.42-3.35(m，2H)，2.61-2.56(m，2H)，1.55(t，J＝7.2Hz，3H)。LCMS M/Z(M+H)446。

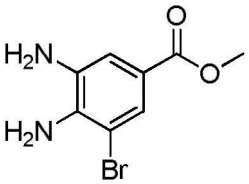
[0565] 实施例60

[0566] 6-丁-3-烯基-4-[6-(吗啉-4-羰基)-1H-苯并咪唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0567] 

[0568] 步骤1

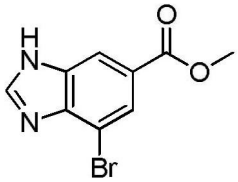
[0569] 3,4-二氨基-5-溴苯甲酸甲酯

[0570] 

[0571] 将4-氨基-3-溴-5-硝基苯甲酸甲酯(1.0g，3.64mmol)和$SnCl_2.2H_2O$(1.6g，7.27mmol)在乙酸乙酯(30mL)中的混合物在90℃加热18h，此时LCMS表明反应已经完成。冷却后，混合物用水(30mL)稀释，并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。减压浓缩合并的有机层，得到粗标题化合物(850mg，95%收率)，为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ7.74(d，J＝1.6Hz，1H)，7.35(s，1H)，4.25(br.，s，2H)，3.86(s，3H)，3.50(br.，s，2H)。

[0572] 步骤2

[0573] 4-溴-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯

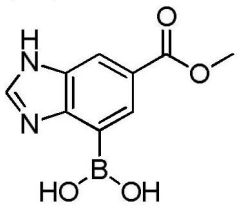
[0574] 

[0575] 向3,4-二氨基-5-溴苯甲酸甲酯(850mg，3.47mmol)的THF(30mL)溶液中加入三乙

氧基甲烷(1.04g,7.0mmol)和TsOH.H_2O(66mg,0.35mmol)。将所得混合物在室温搅拌5h,此时LCMS表明反应已经完成。减压蒸发溶剂。残余物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。减压浓缩合并的有机层,得到粗标题化合物(820mg,93%收率),为淡白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.40(s,1H),8.22(s,2H),3.97(s,3H)。

[0576] 步骤3

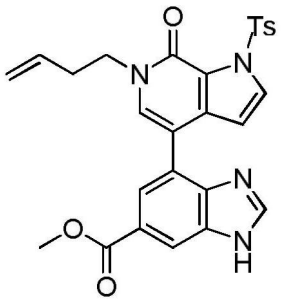
[0577] (6-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)硼酸

[0578] 

[0579] 将4-溴-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯(820mg,3.21mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(1.15g,4.51mmol)、Pd(dppf)Cl_2(234mg,0.32mmol)和乙酸钾(631mg,6.44mmol)在二噁烷(30mL)中的混合物在N_2气氛下在120℃加热16h,此时LCMS表明反应已经完成。冷却后,通过硅藻土垫过滤混合物并用二噁烷(20mL)淋洗。减压浓缩滤液。残余物用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。减压浓缩合并的有机层,得到粗产物,为棕色固体(650mg,92%收率)。LCMS M/Z(M+H)220.8。

[0580] 步骤4

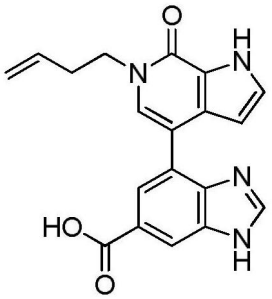
[0581] 4-(6-(丁-3-烯-1-基)-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯

[0582] 

[0583] 将4-溴-6-(丁-3-烯-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(421mg,1.00mmol)、(6-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)硼酸(330mg,1.5mmol)、碳酸铯(652mg,2.0mmol)和Pd(dppf)Cl_2(73mg,0.10mmol)在二噁烷/H_2O(5/1,30mL)中的混合物在N_2下在100℃加热3h,此时LCMS表明反应已经完成。减压蒸发溶剂。残余物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。减压浓缩合并的有机层。残余物通过硅胶色谱(DCM/甲醇=99:1至16:1)纯化,得到标题化合物,为白色固体(400mg,77%收率)。LCMS M/Z(M+H)516。

[0584] 步骤5

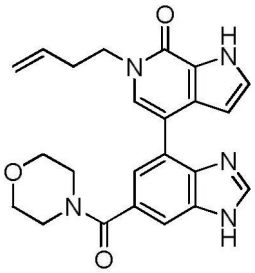
[0585] 4-(6-(丁-3-烯-1-基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

[0586] 

[0587] 在室温，向4-(6-(丁-3-烯-1-基)-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯(400mg，0.77mmol)的甲醇(10mL)溶液中加入氢氧化钠溶液(1N在水中，2.0mL，2.0mmol)。将所得混合物在100℃加热2h，此时LCMS表明反应已经完成。冷却后，通过加入1NHCl水溶液将混合物调节至pH＝3-4。所得混合物用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。减压浓缩合并的有机层，得到粗标题化合物(200mg，74％收率)，为白色固体。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ12.94(br.s，1H)，12.16(s，1H)，8.84(s，1H)，8.19(s，1H)，8.06(s，1H)，7.67(s，1H)，7.45(d，J＝8.0Hz，0.5H)，7.34(s，1H)，7.07(d，J＝7.6Hz，0.5H)，6.24(s，1H)，5.87-5.80(m，1H)，5.08-4.97(m，2H)，4.13-4.09(m，2H)，2.50-2.48(m，1H)，2.25(s，1H)。

[0588] 步骤6

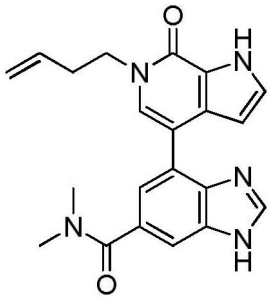
[0589] 6-丁-3-烯基-4-[6-(吗啉-4-羰基)-1H-苯并咪唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0590] 

[0591] 将4-(6-(丁-3-烯-1-基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(100mg，0.28mmol)、吗啉(73mg，0.84mmol)、HATU(141mg，0.37mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(72mg，0.56mmol)在DMF(10mL)中的混合物在60℃加热8h，此时LCMS表明反应已经完成。减压蒸发溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(50mL)中，用盐水(2x20mL)洗涤，并减压浓缩。粗产物通过反相色谱(乙腈10-40％/水中的0.1％ HCl)纯化，得到标题化合物，为白色固体(25mg，21％收率)。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ9.56(s，1H)，7.97(d，J＝4.0Hz，1H)，7.78(s，1H)，7.58(s，1H)，7.45(d，J＝2.8Hz，1H)，6.28(d，J＝2.8Hz，1H)，5.94-5.88(m，1H)，5.15-5.05(m，2H)，4.27(t，J＝7.2Hz，2H)，3.93-3.47(m，8H)，2.65-2.59(m，2H)。LCMS M/Z(M+H)418。

[0592] 实施例61

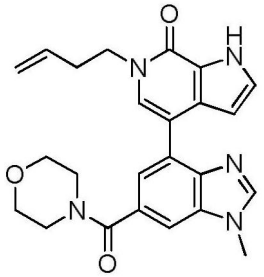
[0593] 4-(6-(丁-3-烯-1-基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺

[0594] 

[0595] 以与实施例04中所示相似的操作，以33%的收率从二甲胺盐酸盐制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ9.54(s，1H)，7.96(d，J＝1.6Hz，1H)，7.78(d，J＝1.6Hz，1H)，7.55(s，1H)，7.44(d，J＝2.8Hz，1H)，6.29(d，J＝2.8Hz，1H)，5.95-5.88(m，1H)，5.14-5.04(m，2H)，4.26(t，J＝7.2Hz，2H)，3.20(s，3H)，3.12(s，3H)，2.65-2.59(m，2H)。LCMS M/Z(M+H)376。

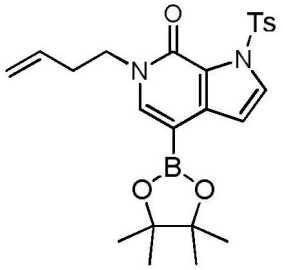
[0596] 实施例62

[0597] 6-丁-3-烯基-4-[1-甲基-6-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0598] 

[0599] 步骤1

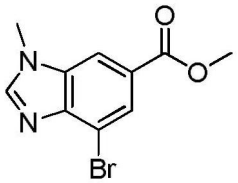
[0600] 6-(丁-3-烯-1-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0601] 

[0602] 将4-溴-6-(丁-3-烯-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(5.0g，11.87mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(7.5g，29.67mmol)、乙酸钾(2.3g，23.74mmol)和Pd(dppf)Cl_2(870mg，1.19mmol)在二噁烷(50mL)中的混合物在微波条件下在120℃加热1h，此时LCMS表明反应已经完成。减压浓缩混合物。残余物用H_2O(20mL)稀释，用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。减压浓缩合并的有机层，并将粗产物通过硅胶色谱柱(己烷/乙酸乙酯＝2:1)纯化，得到标题化合物(3.5g，44%收率)，为淡黄色油状物。

[0603] 步骤2

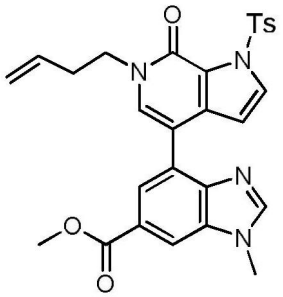
[0604] 4-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯

[0605] 

[0606] 向4-溴-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯(3.8g,14.9mmol)的DMF(80mL)溶液中加入碳酸钾(6.2g,44.69mmol)和CH_3I(6.3g,44.69mmol)。加入后,将反应混合物在30℃搅拌6h,此时LCMS表明反应已经完成。通过减压浓缩除去溶剂。残余物用H_2O(30mL)稀释,用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。浓缩合并的有机层,得到标题化合物(1.8g,45%收率),为黄色固体。

[0607] 步骤3

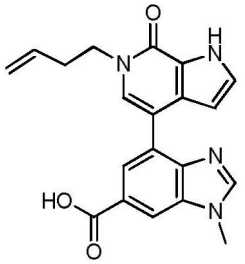
[0608] 4-(6-(丁-3-烯-1-基)-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯

[0609] 

[0610] 将4-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯(500mg,1.86mmol)、6-(丁-3-烯-1-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(1.04g,2.23mmol)、碳酸铯(908mg,2.79mmol)和Pd(dppf)Cl_2(136mg,0.19mmol)在二噁烷/H_2O(5:1,18mL)中的混合物在微波条件下在120℃加热40min,此时LCMS表明反应已经完成。减压蒸发溶剂。残余物用H_2O(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。减压浓缩合并的有机层。残余物通过硅胶色谱柱(已烷/乙酸乙酯=1:2)纯化,得到标题化合物(350mg,36%收率),为黄色固体。

[0611] 步骤4

[0612] 4-(6-(丁-3-烯-1-基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

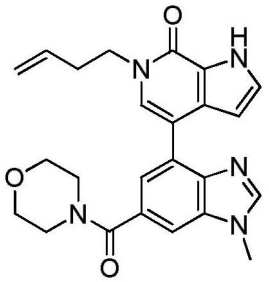
[0613] 

[0614] 向4-(6-(丁-3-烯-1-基)-7-氧代-1-甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯(350mg,0.66mmol)的甲醇/H_2O(15/3mL)溶液中加入氢氧化钠(132mg,3.30mmol)。将混合物在80℃加热16h,此时LCMS表明反应已经完成。减压浓缩混合物,并将残余物用H_2O(8mL)稀释。通过加入2N HCl水溶液将溶液调节至pH=5-6。通过过滤收集所得沉淀物,用水洗涤并减压干燥,得到标题化合物(220mg,92%收

率)，为黄色固体。

[0615] 步骤5：

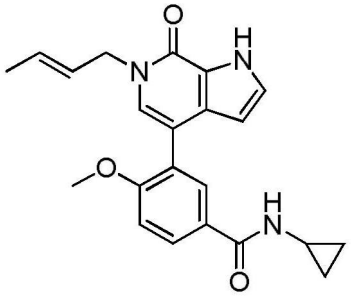
[0616] 6-丁-3-烯基-4-[1-甲基-6-(吗啉-4-羰基)苯并咪唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0617] 

[0618] 向4-(6-(丁-3-烯-1-基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(220mg，0.61mmol)的DMF(5mL)溶液中加入三乙胺(123mg，1.21mmol)、HATU(460mg，1.21mmol)和吗啉(106mg，1.21mmol)。将所得混合物在30℃搅拌16h，此时LCMS表明反应已经完成。减压浓缩反应混合物，并将粗产物通过反相色谱(乙腈19%/水中的0.1% NH4OH)纯化，得到标题化合物(86mg，33%收率)，为白色固体。^{1}H NMR (400MHz，DMSO-d_6)：δ12.09(s，1H)，8.33(s，1H)，7.84(s，1H)，7.64(s，1H)，7.46(s，1H)，7.35-7.34(m，1H)，6.37(s，1H)，5.93-5.84(m，1H)，5.12-5.07(m，2H)，5.03-5.00(m，1H)，4.15-4.11(m，2H)，4.08(s，3H)，3.63-3.57(m，8H)，2.46-2.44(m，2H)。LCMS M/Z(M+H)432。

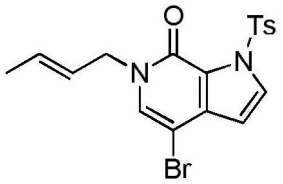
[0619] 实施例63

[0620] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-环丙基-4-甲氧基-苯甲酰胺

[0621] 

[0622] 步骤1：

[0623] 4-溴-6-[(E)-丁-2-烯基]-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

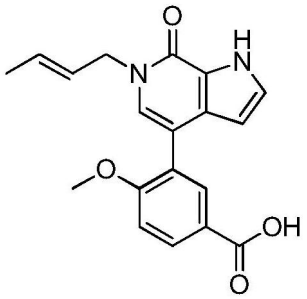
[0624] 

[0625] 以与实施例1步骤1中所述相同的方式制备标题化合物。

[0626] 步骤2：

[0627] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-苯甲酸

[0628]



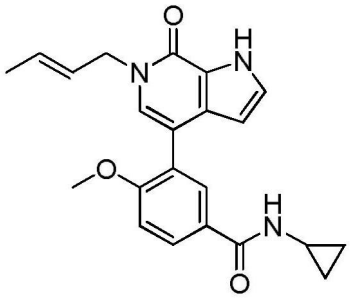
[0629] 将二(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(0.05当量,0.24mmol)加入到4-溴-6-[(E)-丁-2-烯基]-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(4.75mmol)和3-二羟硼基-4-甲氧基-苯甲酸(1.25当量,5.9mmol)在1,4-二噁烷(14mL)和磷酸钾(2M在水中,3当量,14.24mmol)中的混合物中。将反应混合物在90℃加热2h。冷却后,反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(30-70%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到预期的甲苯磺酰基中间体。

[0630] 将中间体溶于甲醇(10mL)中并加入水中的10M氢氧化钾(1mL)。将反应混合物加热至45℃且保持2h,然后减压除去甲醇。将残余物溶于10mL水中,并将水层用乙醚萃取。使用1M盐酸将水溶液调节至pH 2,并通过过滤收集所得沉淀物。粗产物用热异丙醇研磨,得到所需产物(1.01g,63%),为反式:顺式非对映异构体的9:1混合物。LCMS M/Z(M+H)339。

[0631] 步骤3:

[0632] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-环丙基-4-甲氧基-苯甲酰胺

[0633]



[0634] 将3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-苯甲酸(42mg,0.125mmol)、环丙胺(14mg,0.250mmol)、三乙胺(0.053mL,0.38mmol)和HATU(53mg,0.14mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物在45℃加热过夜。过滤反应混合物,使用乙酸乙酯淋洗并减压浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC(5-85%ACN/H2O中的0.1%NH4OH)纯化,得到3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-环丙基-4-甲氧基-苯甲酰胺(29.9mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.95(s,1H),8.28(d,J=4.2Hz,1H),7.85(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.79(d,J=2.3Hz,1H),7.30-7.21(m,1H),7.21-7.07(m,2H),6.07-5.94(m,1H),5.78-5.52(m,2H),4.57(dd,J=4.7,1.8Hz,2H),3.77(s,3H),2.89-2.70(m,1H),1.72-1.59(m,2H),0.75-0.61(m,2H),0.61-0.50(m,2H)。LCMS M/Z(M+H)378。

[0635] 以与实施例63相似的方式制备以下化合物:

[0636] 实施例64-78

[0637]

实施例	IUPAC 名称	NMR	m/z
64	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.96 (s，1H)，7.43 (dd，J = 8.4，2.2 Hz，1H)，7.35 (d，J = 2.2 Hz，1H)，7.26 (t，J = 2.7 Hz，1H)，7.20 – 7.08 (m，2H)，6.04 (dd，J = 2.7，1.8 Hz，1H)，5.78 – 5.54 (m，2H)，	366

[0638]

		4.56 (dd，J = 5.0，1.6 Hz，2H)，3.77 (s，3H)，2.98 (s，5H)，1.72 – 1.51 (m，3H)。	
65	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-四氢呋喃-3-基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.95 (s，1H)，8.38 (d，J = 6.5 Hz，1H)，7.91 (dd，J = 8.6，2.3 Hz，1H)，7.85 (d，J = 2.4 Hz，1H)，7.26 (t，J = 2.8 Hz，1H)，7.21 – 7.13 (m，1H)，7.12 (s，1H)，6.01 (dd，J = 2.8，2.0 Hz，1H)，5.81 – 5.53 (m，2H)，4.57 (d，J = 5.3 Hz，2H)，4.52 – 4.36 (m，1H)，3.83 (td，J = 8.6，6.7 Hz，2H)，3.78 (s，3H)，3.70 (td，J = 8.0，5.9 Hz，1H)，3.56 (dd，J = 8.9，4.4 Hz，1H)，2.13 (dtd，J = 12.6，7.9，6.7 Hz，1H)，1.97 – 1.83 (m，1H)，1.72 – 1.61 (m，3H)。	408
66	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-乙基-4-甲氧基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.96 (s，1H)，8.32 (t，J = 5.6 Hz，1H)，7.87 (dd，J = 8.6，2.4 Hz，1H)，7.81 (d，J = 2.3 Hz，1H)，7.26 (t，J = 2.7 Hz，1H)，7.16 (d，J = 8.7 Hz，1H)，7.12 (s，1H)，6.02 (dd，J = 2.8，1.9 Hz，1H)，5.84 – 5.50 (m，2H)，4.57 (d，J = 5.3 Hz，2H)，3.78 (s，3H)，3.33 – 3.21 (m，22H)，1.69 – 1.63 (m，3H)，1.11 (t，J = 7.2 Hz，3H)。	364

[0639]

67	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.96 (s，1H)，8.36 – 8.22 (m，1H)，7.91 – 7.83 (m，1H)，7.81 (d，J = 2.3 Hz，1H)，7.26 (t，J = 2.8 Hz，1H)，7.17 (d，J = 8.6 Hz，1H)，7.15 – 7.08 (m，1H)，6.03 (dd，J = 2.8，2.0 Hz，1H)，5.75 – 5.54 (m，2H)，4.57 (d，J = 5.5 Hz，2H)，3.78 (s，3H)，2.76 (d，J = 4.4 Hz，3H)，1.74 – 1.61 (m，3H)。	352
68	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[2-甲氧基-5-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.96 (s，1H)，7.60 – 7.51 (m，1H)，7.46 (d，J = 2.2 Hz，1H)，7.26 (dd，J = 3.2，2.3 Hz，1H)，7.17 – 7.09 (m，2H)，6.04 (dd，J = 2.8，1.9 Hz，1H)，5.75 – 5.52 (m，2H)，4.62 – 4.50 (m，2H)，3.76 (d，J = 8.0 Hz，3H)，3.47 (s，3H)，1.84 (d，J = 8.7 Hz，4H)，1.72 – 1.61 (m，3H)。	392
69	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-(2,2-二氟乙基)-4-甲氧基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.97 (s，1H)，8.72 (t，J = 5.6 Hz，1H)，7.98 – 7.90 (m，1H)，7.86 (d，J = 2.4 Hz，1H)，7.30 – 7.25 (m，1H)，7.25 – 7.17 (m，1H)，7.13 (s，1H)，6.31 – 5.88 (m，2H)，5.76 – 5.56 (m，2H)，4.57 (d，J = 5.1 Hz，2H)，3.78 (s，3H)，3.73 – 3.57 (m，3H)，1.71 – 1.59 (m，3H)。	402
70	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-异丁基-4-甲氧基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.96 (s，1H)，8.32 (t，J = 5.8 Hz，1H)，7.88 (dd，J = 8.6，2.3 Hz，1H)，7.82 (d，J = 2.3 Hz，1H)，7.30 – 7.23 (m，1H)，7.17 (d，J = 8.7 Hz，1H)，7.13 (s，1H)，6.02 (dd，J = 2.8，2.0 Hz，1H)，5.75 – 5.57 (m，2H)，4.57	394

[0640]

		(d，J = 5.2 Hz，2H)，3.78 (s，3H)，3.14 – 3.00 (m，2H)，1.94 – 1.73 (m，1H)，1.73 – 1.57 (m，3H)，0.88 (d，J = 6.7 Hz，6H)。	

[0641]

71	4-[5-(氮杂环丁烷-1-羰基)-2-甲氧基-苯基]-6-[(E)-丁-2-烯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.97 (s，1H)，7.64 (dd，J = 8.6，2.3 Hz，1H)，7.57 (d，J = 2.3 Hz，1H)，7.33 – 7.21 (m，1H)，7.20 – 7.10 (m，2H)，6.05 (d，J = 2.7 Hz，1H)，5.78 – 5.52 (m，2H)，4.57 (d，J = 5.1 Hz，2H)，4.34 (s，2H)，4.04 (s，2H)，2.32 – 2.20 (m，2H)，1.71 – 1.59 (m，3H)。	378
72	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-甲氧基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.96 (s，1H)，8.25 (t，J = 5.7 Hz，1H)，7.87 (dd，J = 8.6，2.3 Hz，1H)，7.81 (d，J = 2.3 Hz，1H)，7.26 (t，J = 2.7 Hz，1H)，7.17 (d，J = 8.7 Hz，1H)，7.12 (s，1H)，6.01 (dd，J = 2.8，1.9 Hz，1H)，5.77 – 5.54 (m，2H)，4.57 (d，J = 5.1 Hz，2H)，3.78 (s，3H)，3.40 – 3.24 (m，2H)，2.43 – 2.33 (m，2H)，2.16 (s，6H)，1.71 – 1.57 (m，3H)。	409
73	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-(2-羟基乙基)-4-甲氧基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.96 (s，1H)，8.30 (t，J = 5.6 Hz，1H)，7.89 (dd，J = 8.6，2.3 Hz，1H)，7.83 (d，J = 2.3 Hz，1H)，7.31 – 7.22 (m，1H)，7.17 (d，J = 8.7 Hz，1H)，7.12 (s，1H)，6.02 (dd，J = 2.8，1.9 Hz，1H)，5.81 – 5.53 (m，2H)，4.75 – 4.63 (m，1H)，4.57 (d，J = 5.2 Hz，2H)，3.78 (s，3H)，3.57 – 3.42 (m，2H)，3.39 – 3.28 (m，2H)，1.75 – 1.55 (m，3H)。	382

[0642]

74	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-丙基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.95 (s，1H)，8.39 – 8.25 (m，1H)，7.91 – 7.83 (m，1H)，7.82 (d，J = 2.3 Hz，1H)，7.26 (d，J = 2.8 Hz，1H)，7.21 – 7.09 (m，2H)，6.02 (s，1H)，5.82 – 5.54 (m，2H)，4.64 – 4.52 (m，2H)，3.76 (s，4H)，3.19 (tt，J = 7.9，2.7 Hz，2H)，1.82 – 1.60 (m，3H)，1.60 – 1.45 (m，2H)，0.87 (t，J = 7.4，2.7 Hz，3H)。	380
75	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-环丁基-4-甲氧基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.96 (s，1H)，8.46 (d，J = 7.6 Hz，1H)，7.94 – 7.86 (m，1H)，7.82 (d，J = 2.3 Hz，1H)，7.31 – 7.22 (m，1H)，7.17 (dd，J = 8.7，3.6 Hz，1H)，7.12 (d，J = 3.1 Hz，1H)，6.01 (dd，J = 2.8，1.9 Hz，1H)，5.78 – 5.50 (m，2H)，4.57 (d，J = 5.3 Hz，2H)，4.50 – 4.31 (m，1H)，3.78 (s，3H)，2.28 – 2.13 (m，2H)，2.13 – 1.95 (m，2H)，1.82 – 1.48 (m，5H)。	392
76	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-N-(环丙基甲基)-4-甲氧基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6) δ 11.96 (s，1H)，8.42 (t，J = 5.7 Hz，1H)，7.89 (dd，J = 8.6，2.3 Hz，1H)，7.83 (d，J = 2.4 Hz，1H)，7.32 – 7.22 (m，1H)，7.17 (d，J = 8.6 Hz，1H)，7.13 (s，1H)，6.01 (dd，J = 2.8，1.9 Hz，1H)，5.82 – 5.59 (m，2H)，4.68 – 4.54 (m，2H)，3.78 (s，3H)，3.13 (dd，J = 6.7，5.7 Hz，2H)，1.76 – 1.57 (m，2H)，1.10 – 0.93 (m，1H)，0.51 – 0.33 (m，2H)，0.29 – 0.14 (m，2H)。	392

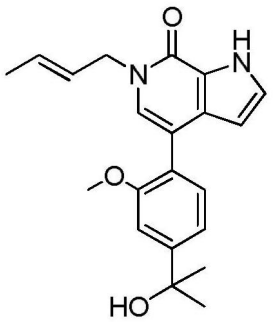
[0643]

77	4-[5-(6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)-2-甲氧基-苯基]-6-[(E)-丁-2-烯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO) δ 11.97 (s，1H)，7.65 (dd，J = 8.6，2.3 Hz，1H)，7.56 (d，J = 2.2 Hz，1H)，7.27 (t，J = 2.8 Hz，1H)，7.24 – 7.14 (m，1H)，7.13 (d，J = 9.6 Hz，1H)，6.10 – 6.01 (m，1H)，5.77 – 5.55 (m，2H)，4.57 (d，J = 4.4 Hz，2H)，4.57 – 4.44 (m，2H)，4.25 (s，2H)，4.18 (s，2H)，3.98 (s，2H)，3.79 (s，3H)，1.72 (s，3H)，1.66 (d，J = 5.0 Hz，3H)。	461
78	4-[5-(6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)-2-甲氧基-苯基]-6-丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO) δ 11.93 (s，1H)，7.65 (dd，J = 8.6，2.3 Hz，1H)，7.58 (d，J = 2.2 Hz，1H)，7.26 (t，J = 2.7 Hz，1H)，7.17 (t，J = 4.3 Hz，2H)，6.09 – 6.01 (m，1H)，4.49 (s，2H)，4.26 (s，2H)，4.18 (s，2H)，4.05 – 3.95 (m，4H)，3.79 (s，3H)，2.53 – 2.47 (m，3H)，1.72 (s，2H)，1.71 – 1.65 (m，2H)，1.39 – 1.28 (m，2H)，0.97 – 0.88 (m，3H)。	463

[0644] 实施例79

[0645] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

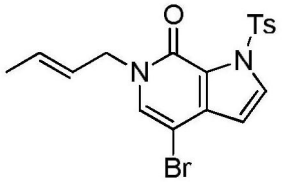
[0646]



[0647] 步骤1：

[0648] 4-溴-6-[(E)-丁-2-烯基]-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

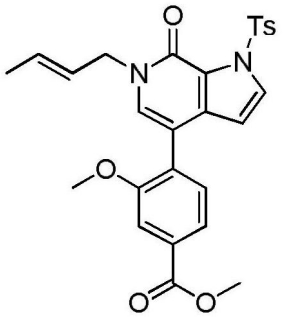
[0649]



[0650] 以与实施例1步骤1中所述相同的方式制备标题化合物。

[0651] 步骤2：

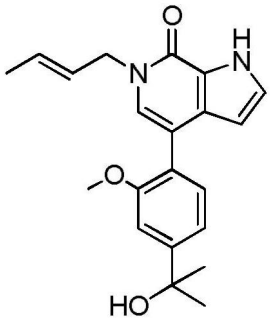
[0652] 4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-3-甲氧基-苯甲酸甲酯

[0653] 

[0654] 将二(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(141mg,0.2mmol)加入到4-溴-6-[(E)-丁-2-烯基]-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(步骤1,1.52g,3.6mmol)和3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯(1.56g,5.3mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水中的2M磷酸钾(3当量,10.7mmol)中的混合物中。将反应混合物加热至90℃且保持2h。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤。有机溶液经硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(10-35%乙酸乙酯:庚烷)纯化,得到标题化合物(470mg,26%)。LCMS M/Z(M+H)507。

[0655] 步骤3：

[0656] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0657] 

[0658] 将甲基溴化镁(3.0M在乙醚中,0.47mL,1.4mmol)滴加到冷却(0℃)的4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(233mg,0.46mmol)的四氢呋喃(8mL)溶液中。使反应混合物逐渐温热至室温,然后用1N HCl淬灭直至溶液为pH 3。混合物用水(100mL)稀释,然后用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物溶于甲醇(1mL)中并加入水中的10M氢氧化钾(0.25mL)。将反应混合物加热至45℃且保持2h,然后减压浓缩。将残余物溶于水(50mL)中并用二氯甲烷(3x30mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(5-50%ACN/H2O中的0.1%NH4OH)纯化,得到6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(104mg,64%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.91(s,1H),7.29-7.14(m,3H),7.10-7.02(m,2H),6.12-5.98(m,1H),5.77-5.53(m,2H),5.03(s,1H),4.55(d,J=5.4Hz,2H),3.73(s,3H),1.72-1.61(m,2H),1.47(s,5H)。LCMS M/Z(M+H)353。

[0659] 以与实施例79相似的方式制备以下化合物：

[0660] 实施例80-81

[0661]

实施例	IUPAC 名称	NMR	m/z
80	6-丁基-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO) δ 11.88 (s，1H)，7.27 – 7.17 (m，3H)，7.11 (s，1H)，7.07 (dd，J = 7.8，1.7 Hz，1H)，6.08 – 6.02 (m，1H)，5.04 (s，1H)，3.99 (t，J = 7.2 Hz，2H)，3.73 (s，3H)，1.73 – 1.61 (m，2H)，1.48 (s，6H)，1.39 – 1.26 (m，2H)，0.92 (t，J = 7.4 Hz，3H)。	355
81	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO) δ 12.09 (s，1H)，7.61 – 7.42 (m，4H)，7.34 (s，1H)，7.23 (d，J = 3.5 Hz，1H)，6.44 (d，J = 2.5 Hz，1H)，5.75 – 5.53 (m，2H)，5.00 (d，J = 4.1 Hz，1H)，4.71 (d，J = 6.5 Hz，1H)，4.59 (d，J = 4.8 Hz，2H)，1.79 (d，J = 6.8 Hz，	323

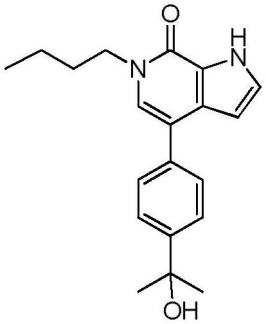
[0662]

		1H)，1.74 – 1.58 (m，3H)，1.46 (d，J = 4.1 Hz，6H)。	

[0663] 实施例82

[0664] 6-丁基-4-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

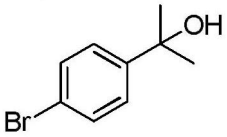
[0665]



[0666] 步骤1：

[0667] 2-(4-溴苯基)丙-2-醇

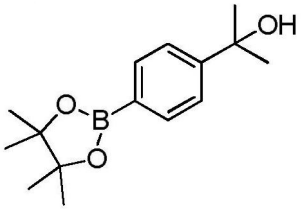
[0668]



[0669] 将正丁基锂(2.5M在己烷中,6.8mL,17.0mmol)滴加到搅拌并冷却(-78℃)的1,4-二溴苯(4.0g,16.9mmol)的THF(50mL)溶液中。加入后,在-78℃继续搅拌1h,并滴加丙酮(3.0g,51.7mmol)。将所得混合物温热至0℃并再搅拌3h,然后通过加入饱和氯化铵水溶液(40mL)淬灭。混合物用75%乙酸乙酯/石油醚(3x50mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物(1.8g,50%),为无色油状物。LCMS M/Z[M-OH$^+$]197。

[0670] 步骤2:

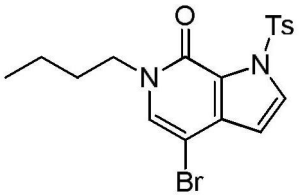
[0671] 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)苯基)丙-2-醇

[0672] 

[0673] 将乙酸钾(1.4g,13.9mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(2.2g,8.4mmol)、2-(4-溴苯基)丙-2-醇(1.5g,7.0mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(ii)(0.15g,0.2mmol)在二噁烷(15mL)中的混合物脱气30min,然后在氮气下在80℃加热12h。冷却后,通过硅藻土垫过滤反应混合物,使用乙酸乙酯淋洗。蒸发滤液,并将残余物通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯1:1)纯化,得到标题化合物(1.1g,69%),为无色油状物。

[0674] 步骤3:

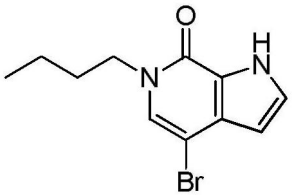
[0675] 4-溴-6-丁基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0676] 

[0677] 以与实施例1步骤1中所述相同的方式制备标题化合物。

[0678] 步骤4:

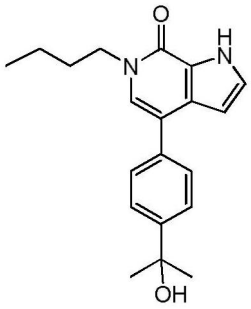
[0679] 4-溴-6-丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0680] 

[0681] 将水(2mL)中的氢氧化钠(0.5g,12.5mmol)缓慢加入到4-溴-6-丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(1.0g,2.4mmol)的甲醇(20mL)和水(2mL)溶液中。将所得混合物在80℃加热2h。冷却后,减压浓缩混合物并将水性残余物用水(30mL)稀释。通过过滤收集所得沉淀物,用水(2x30mL)洗涤并减压浓缩,得到标题化合物(0.5g,78%),为白色固体。LCMS M/Z(M+1)270。

[0682] 步骤5:

[0683] 6-丁基-4-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0684] 

[0685] 将4-溴-6-丁基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(190mg,0.7mmol)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)苯基)丙-2-醇(210mg,0.8mmol)、碳酸铯(456mg,1.4mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(ii)(51mg,0.07mmol)在二噁烷(5mL)和水(1mL)中的混合物在氮气保护下在90℃加热3h。冷却后,通过小的硅藻土垫过滤混合物(使用乙酸乙酯淋洗)。减压浓缩滤液,并将残余物通过制备型HPLC(乙腈:水(10nM碳酸氢铵),55%-85%)纯化,得到标题化合物(38mg,17%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ12.07(s,1H),7.55-7.50(m,4H),7.34-7.33(t,J=2.6Hz,1H),7.30(s,1H),6.44(t,J=2.2Hz,1H),5.01(d,J=3.6Hz,1H),4.02(t,J=7.2Hz,2H),1.70-1.66(m,2H),1.46(s,6H),1.35-1.30(m,2H),0.93-0.90(t,J=7.2,3H)。LCMS M/Z(M+H)329。

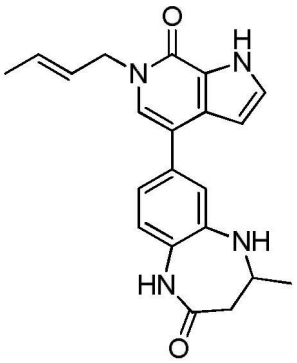
[0686] 以与实施例82相似的方式制备实施例83:

[0687]

实施例	IUPAC 名称	NMR	m/z
83	6-(2-环丙基乙基)-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.05 (s, 1 H), 7.55-7.50 (m, 4 H), 7.34-7.32 (m, 2 H), 6.44-6.42 (m, 1 H), 5.02 (s, 1 H), 4.12-4.07 (m, 2 H), 1.62-1.57 (m, 2 H), 1.41 (s, 6 H), 0.73-0.68 (m, 1 H), 0.41-0.39 (m, 2 H), 0.09-0.05 (m, 2 H)。	336

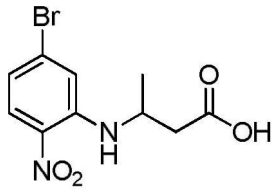
[0688] 实施例84

[0689] 7-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂**䓬**-2-酮

[0690] 

[0691] 步骤1:

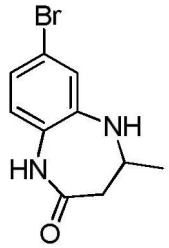
[0692] 3-(5-溴-2-硝基-苯胺基)丁酸

[0693] 

[0694] 向圆底烧瓶中装入4-溴-2-氟-1-硝基苯(0.511g,2.321mmol)、(R)-3-氨基丁酸,HCl(0.216g,1.548mmol)、碳酸钾(0.428g,3.10mmol)和DMSO(7.5mL)。将烧瓶加热至100℃并搅拌18h。冷却后,将混合物倒入1M HCl中并用乙酸乙酯(3X)洗涤。合并的有机层用盐水洗涤并减压浓缩。粗物质通过硅胶色谱(用二氯甲烷/甲醇洗脱)纯化,得到3-((5-溴-2-硝基苯基)氨基)丁酸,其用于后续的还原中。LCMS M/Z(M+H)303/305。

[0695] 步骤2:

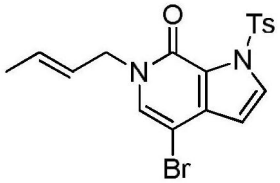
[0696] 7-溴-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂**草**-2-酮

[0697] 

[0698] 向一次性反应管中装入(R)-3-(5-溴-2-硝基苯基氨基)丁酸(0.283g,0.934mmol)、乙醇(6mL)和乙酸(1.069mL,18.67mmol)。加入铁(0.417g,7.47mmol),并将悬浮液在110℃搅拌18h。冷却后,通过硅藻土过滤混合物并减压浓缩为残余物,其通过硅胶色谱(用已烷/乙酸乙酯洗脱)纯化,得到标题化合物。LCMS M/Z(M+H)255/257。

[0699] 步骤3:

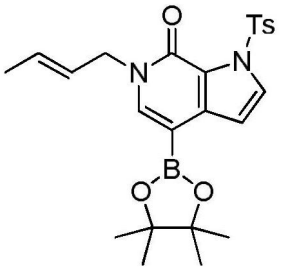
[0700] 4-溴-6-[(E)-丁-2-烯基]-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0701] 

[0702] 向一次性管中装入4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(中间体A)(500mg,1.362mmol)、(E)-1-氯丁-2-烯(265μl,2.72mmol)、碳酸铯(665mg,2.042mmol)和1,4-二噁烷(10mL),并将混合物在室温搅拌过夜。反应混合物用水淬灭,并将产物用乙酸乙酯萃取三次,然后合并有机层,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到(E)-4-溴-6-(丁-2-烯-1-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮,其不经纯化即用于随后的步骤。

[0703] 步骤4:

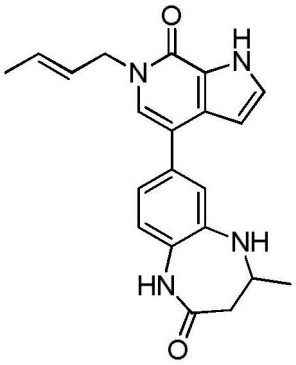
[0704] 6-[(E)-丁-2-烯基]-1-(对甲苯磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0705] 

[0706] 向一次性反应小瓶中装入(E)-4-溴-6-(丁-2-烯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(150mg,0.36mmol)、三乙胺(149μl,1.068mmol)、二(乙腈)二氯化钯(II)(9.2mg,0.036mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(14.6mg,0.036mmol)和1,4-二噁烷(2mL)。加入4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(103μl,0.712mmol),并将混合物在室温搅拌,同时气体从反应混合物中逸出。15min后,将混合物加热至100℃并搅拌2h,然后冷却,用乙酸乙酯稀释,用1,4-二噁烷脱去两次,并浓缩,得到(E)-6-(丁-2-烯-1-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮,为黄色油状物,其不经纯化即用于下一步骤。

[0707] 步骤5:

[0708] 7-[6-[(E)-丁-2-烯基]-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲基-1,3,4,5-四氢-1,5-苯并二氮杂**草**-2-酮

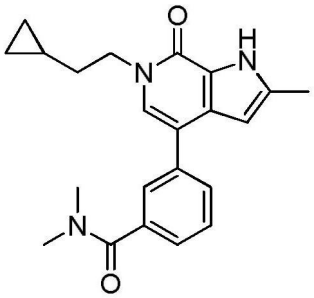
[0709] 

[0710] 向一次性反应管中装入(E)-6-(丁-2-烯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(167mg,0.357mmol)、7-溴-4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮(76mg,0.297mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(34.3mg,0.030mmol)、磷酸钾(82mg,0.594mmol)。加入1,4-二噁烷(3.8mL)/水(0.2mL),并将混合物脱气,然后在100℃搅拌2h。将反应混合物冷却,用2M氢氧化钠和甲醇淬灭,并在室温搅拌2h。加入氢氧化铵(饱和水溶液),并将产物用乙酸乙酯萃取4次。合并有机层并减压浓缩,得到残余物,其通过硅胶色谱(用己烷和乙酸乙酯洗脱)纯化,得到标题化合物,为白色无定形固体(31mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)=12.10(br.s.,1H),9.51(s,1H),7.35(t,J=2.7Hz,1H),7.17(s,1H),7.11(s,1H),6.92(dd,J=8.0,13.0Hz,2H),6.47(t,J=2.4Hz,1H),5.67-5.62(m,2H),5.48(br.s.,1H),4.58(d,J=3.5Hz,2H),3.92-3.78(m,1H),2.47(d,J=3.7Hz,1H),2.27(dd,J=7.5,13.5Hz,1H),1.65(d,J=4.4Hz,3H),1.21(d,J=6.2Hz,3H)。LCMS M/Z(M+H)363。

[0711] 实施例85

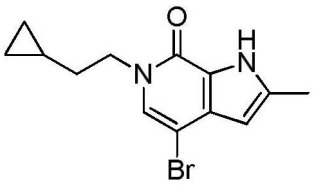
[0712] 3-(6-(2-环丙基乙基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-

基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[0713] 

[0714] 步骤1：

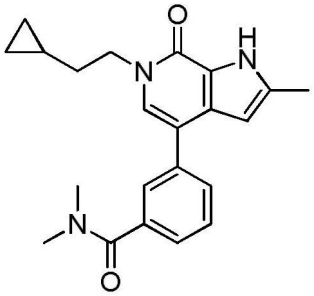
[0715] 4-溴-6-(2-环丙基乙基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0716] 

[0717] 将氢化钠(60%油分散体,70.5mg,1.76mmol)加入到冷却(0℃)的4-溴-2-甲基-1,6-二氢吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(中间体B)(400mg,1.76mmol)的THF(7mL)溶液中。加入后,将反应混合物搅拌0.5h,然后加入(2-碘乙基)环丙烷(345mg,1.76mmol)的THF(1mL)溶液。将混合物温热至室温并搅拌2h,此时LCMS表明反应已经完成。反应混合物通过加入饱和氯化铵水溶液(0.5mL)淬灭,然后减压浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(50mL)中,用水(2x15mL)洗涤,并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯1:1)纯化,得到标题化合物(150mg,29%收率),为浅棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ7.35(s,1H),6.08(s,1H),4.15-4.04(m,2H),2.54-2.24(m,3H),1.70-1.54(m,2H),0.77-0.60(m,1H),0.48-0.35(m,2H),0.08-0.04(m,2H)。LCMS M/Z(M+H)295。

[0718] 步骤2：

[0719] 3-(6-(2-环丙基乙基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[0720] 

[0721] 将4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(79mg,0.27mmol)、(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)硼酸(51.7mg,0.27mmol)、碳酸铯(174mg,0.54mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(ii)(10mg,0.01mmol)在二噁烷(3mL)和水(0.5mL)中的混合物在110℃进行微波照射0.5h。冷却后,通过小的硅藻土垫过滤混合物(使用乙酸乙酯淋洗)。减压浓缩滤液,并将残余物通过制备型HPLC(乙腈:水(0.3%甲酸),46%-76%)纯化,得到标题化合物(30.5mg,31%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.65(s,1H),7.57(t,J=7.4Hz,1H),7.42(d,J=7.6Hz,1H),7.33(s,1H),6.28(s,1H),4.23

(t,J=7.0Hz,2H),3.15(s,3H),3.09(s,3H),2.45(s,3H),1.75-1.69(m,2H),0.79-0.77(m,1H),0.48-0.43(m,2H),0.09-0.05(m,2H)。LCMS M/Z(M+H)364。

[0722] 以与实施例85相似的方式制备以下化合物：

[0723] 实施例86-103

[0724]

实施例	IUPAC 名称	NMR	m/z
86	3-(6-丁基-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺	1H NMR (400 MHz，CD3OD)：δ 7.70 (d，J = 7.6 Hz，1 H)，7.62 (s，1 H)，7.53-7.57 (m，1 H)，7.40 (d，J = 7.2 Hz，1 H)，7.27 (s，1 H)，6.26 (s，1 H)，4.12 (t，J = 7.4 Hz，2 H)，3.13 (s，3 H)，3.07 (s，3 H)，2.43 (s，3 H)，1.83-1.75 (m，2 H)，1.47-1.38 (m，2 H)，0.97 (t，J = 7.4 Hz，3 H)。	352
87	3-(6-丁基-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，CD_3OD)：δ 7.50-7.45 (m，2 H)，7.19-7.17 (t，*J* = 4.4 Hz，1 H)，5.94 (s，1 H)，4.11 (t，*J* = 7.4 Hz，2 H)，3.86 (s，3 H)，3.12 (s，6 H)，2.41 (s，3 H)，1.83-1.76 (m，2 H)，1.49-1.40 (m，2 H)，1.01 (t，*J* = 7.2 Hz，3 H)。	382

[0725]

88	3-[6-(2-环丙基乙基)-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz，CD_3OD)：δ 7.52 7.47 (m，2 H)，7.28 (s，1 H)，7.19 (d，*J* = 8.4 Hz，1 H)，4.24 (t，*J* = 7.0 Hz，2 H)，3.85 (s，3 H)，3.13 (s，6 H)，2.43 (s，3 H)，1.72 (m，2 H)，0.77-0.74 (m，1 H)，0.48-0.44 (m，2 H)，0.09-0.05 (m，2 H)。	394
89	6-丁-3-烯基-4-[4-氯-3-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.92 (s，1H)，7.65 (dd，J = 8.5，2.2 Hz，1H)，7.62 – 7.51 (m，2H)，7.42 (s，1H)，6.15 (dd，J = 1.9，1.0 Hz，1H)，5.85 (ddt，J = 17.0，10.2，6.7 Hz，1H)，5.19 – 4.96 (m，2H)，4.09 (t，J = 7.3 Hz，2H)，3.82 – 3.50 (m，6H)，3.21 (m，J = 5.1 Hz，2H)，2.47 (m，J = 6.6 Hz，2H)，2.34 (s，3H)。	426

[0726]

90	6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.91 (s，1H)，7.67 – 7.56 (m，2H)，7.55 – 7.41 (m，2H)，7.30 (d，J = 2.8 Hz，1H)，6.25 – 6.14 (m，1H)，5.71 – 5.49 (m，2H)，4.70 (d，J = 6.7 Hz，1H)，4.64 – 4.50 (m，2H)，3.57 (d，J = 38.6 Hz，7H)，2.34 (d，J = 0.8 Hz，3H)，1.82 – 1.73 (m，1H)，1.69 – 1.58 (m，2H)。	391
91	6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.91 (s，1H)，7.65 – 7.55 (m，4H)，7.31 (d，J = 2.9 Hz，1H)，6.21 (dd，J = 2.0，1.0 Hz，1H)，5.71 – 5.60 (m，2H)，4.59 (d，J = 4.1 Hz，2H)，3.47 (dt，J = 13.8，6.4 Hz，4H)，3.37	376

[0727]

		– 3.24 (m，19H)，2.34 (d，J = 0.8 Hz，3H)，1.93 – 1.75 (m，5H)，1.68 – 1.61 (m，2H)。	
92	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.95 (s，1H)，7.69 – 7.57 (m，2H)，7.48 – 7.37 (m，2H)，6.20 (dd，J = 2.0，1.1 Hz，1H)，5.72 – 5.57 (m，2H)，4.58 (d，J = 4.1 Hz，2H)，3.49 (t，J = 6.7 Hz，2H)，3.16 (t，J = 6.5 Hz，2H)，2.35 (d，J = 0.8 Hz，3H)，1.96 – 1.75 (m，5H)，1.68 – 1.61 (m，2H)。	410
93	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[2,3-二氟-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.93 (s，1H)，7.44 – 7.35 (m，1H)，7.34 – 7.25 (m，2H)，6.00 (s，1H)，5.70 – 5.60 (m，2H)，4.60 – 4.54 (m，2H)，3.67 (s，4H)，3.60 – 3.53 (m，2H)，3.32 – 3.25 (m，4H)，2.32 (d，J = 0.8 Hz，3H)，1.65 (dt，J = 5.0，1.1 Hz，2H)。	428
94	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.89 (s，1H)，7.35 – 7.22 (m，2H)，7.22 – 7.14 (m，2H)，6.25 (dd，J = 2.1，1.1 Hz，1H)，5.69 – 5.61 (m，2H)，4.58 (dd，J = 4.1，2.1 Hz，2H)，3.88 (s，3H)，3.66 – 3.61 (m，4H)，3.57 – 3.46 (m，2H)，3.21 – 3.16 (m，2H)，2.34 (s，3H)，1.68 – 1.61 (m，2H)。	422

[0728]

95	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.95 (s，1H)，7.67 (d，J = 1.7 Hz，1H)，7.62 (dd，J = 7.9，1.7 Hz，1H)，7.45 (d，J = 7.9 Hz，1H)，7.39 (d，J = 4.0 Hz，1H)，6.21 (d，J = 1.7 Hz，1H)，5.75 – 5.51 (m，2H)，4.62 – 4.46 (m，2H)，3.74 – 3.61 (m，4H)，3.60 – 3.54 (m，2H)，3.23 – 3.17 (m，2H)，2.34 (s，3H)，1.67 – 1.62 (m，2H)。	425
96	6-丁-3-烯基-4-[3-氟-5-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.93 (s，1H)，7.56 – 7.38 (m，3H)，7.21 (ddd，J = 8.8，2.5，1.3 Hz，1H)，6.18 (dd，J = 2.0，1.0 Hz，1H)，5.85 (m，J = 17.0，10.2，6.7 Hz，1H)，5.16 – 4.96 (m，2H)，4.09 (t，J = 7.3 Hz，2H)，3.62 (m，8H)，2.47 (m，J = 1.3 Hz，2H)，2.35 (s，3H)。	396
97	6-丁-3-烯基-4-[4-氟-3-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.90 (s，1H)，7.68 (m，J = 8.6，5.1，2.4 Hz，1H)，7.56 (dd，J = 6.4，2.4 Hz，1H)，7.42 – 7.33 (m，2H)，6.13 (dd，J = 2.1，1.0 Hz，1H)，5.94 – 5.79 (m，1H)，5.14 – 4.97 (m，2H)，4.09 (t，J = 7.3 Hz，2H)，3.67 (m，4H)，3.57 (m,2H)，2.47 (m，J = 6.7 Hz，2H)，2.34 (s，3H)。	410
98	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[5-氯-6-(吗啉-4-羰基)-3-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400MHz，CD_3OD) δ 8.80 (d，*J* = 1.8 Hz，1 H)，8.23 (d，*J* = 1.8 Hz，1 H)，7.44 (s，1 H)，6.31 (s，1 H)，5.85-5.57 (m，2 H)，4.84 (d，*J* = 7.0 Hz，0.55 H)，4.70 (d，*J* = 5.5 Hz，1.45 H)，3.90-3.78 (m，4 H)，3.73-3.66 (m，2 H)，2.47 (s，3	427

		H)，1.86 (d，J = 5.3 Hz，0.56 H)，1.73 (dd，J = 0.9，6.1 Hz，2.4 H)。	
99	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，CD_3OD) δ 7.69 (d，J = 1.2 Hz，1 H)，7.65-7.63 (m，1 H)，7.44 (d，J = 8.0 Hz，1 H)，7.27 (s，1 H)，6.26 (s，1 H)，5.78-5.64 (m，2 H)，4.67 (d，J = 6.0 Hz，2 H)，3.84-3.82 (m，2 H)，3.38-3.34 (m，2 H)，2.57-2.55 (m，2 H)，2.49-2.47 (m，1 H)，2.44 (s，3 H)，2.34 (s，3 H)，1.71 (d，J = 6.0 Hz，3 H)。	439
100	6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[3-甲基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD) δ 12.00 (s，1 H)，7.42 (d，J = 5.1 Hz，2 H)，7.25 (d，J = 8.3 Hz，1 H)，6.93-7.02 (m，1 H)，6.22 (s，1 H)，5.67-5.74 (m，1 H)，4.71 (d，J = 2.9 Hz，2 H)，3.78-3.91 (m，4 H)，3.63 (s，2 H)，3.35 (s，2 H)，2.49 (s，3 H)，2.40 (s，3 H)，1.84 (d，J = 6.9 Hz，1 H)，1.72 (d，J = 4.4 Hz，2 H)。	406
101	6-烯丙基-4-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400MHz，DMSO-d_6) δ 12.03 (br. s，1 H)，7.67 (s，1 H)，7.63 (dd，J = 1.4，7.8 Hz，1 H)，7.46 (d，J = 7.9 Hz，1 H)，7.41 (s，1 H)，6.23 (s，1 H)，6.09-5.93 (m，1 H)，5.20-5.04 (m，2 H)，4.66 (d，J = 5.1 Hz，2 H)，3.73-3.61 (m，4 H)，3.59-3.53 (m，2 H)，3.20 (d，J = 4.6 Hz，2 H)，2.35 (s，3 H)。	412

[0729]

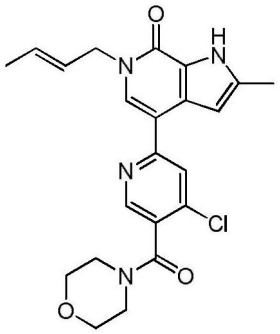
[0730]

102	6-烯丙基-4-[2,5-二甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400MHz，$CDCl_3$) d 10.49 (br. s，1H)，7.03 (s，1 H)，6.98 (s，1 H)，6.94 (s，1 H)，5.94-6.09 (m，2 H)，5.17-5.27 (m，2 H)，4.75 (d，*J* = 5.3 Hz，2 H)，3.73-3.86 (m，10 H)，3.70 (br. s，1 H)，3.65 (br. s，1 H)，3.41 (br. s，1 H)，2.45 (s，3 H)。	438
103	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (4:1 E/Z mixture) (400 MHz，DMSO-d6) d 11.77 (br. s.，1H)，8.26 (d，*J* = 1.22 Hz，1H)，7.63 (s，1H)，7.54 (d，*J* = 1.46 Hz，1H)，6.24 - 6.26 (m，1H)，5.65 (dd，*J* = 5.13，7.32 Hz，2H)，4.58 (d，*J* = 4.64 Hz，2H)，3.82 - 3.90 (m，3H)，3.40 - 3.76 (m，8H)，2.31 (s，3H)，1.67 (d，*J* = 5.37 Hz，3H)。	423

[0731] 实施例104

[0732] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-氯-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

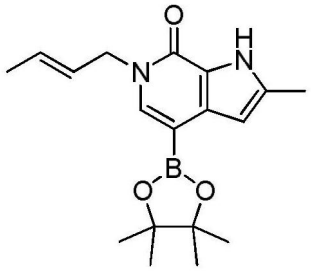
[0733]



[0734] 步骤1：

[0735] (E)-6-(丁-2-烯-1-基)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0736]



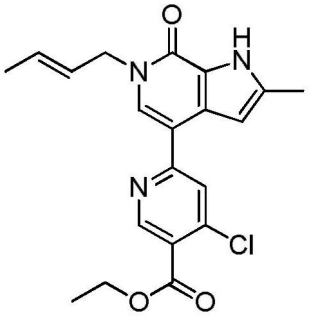
[0737] 向4-溴-6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(3.00g，10.7mmol)和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(6.83g,53.3mmol)在1,4-二噁烷

(50mL)中的混合物中加入三乙胺(3.24g,32.01mmol)、SPhos(2.19g,5.34mmol)和二(乙腈)二氯化钯(II)(277.0mg,1.07mmol)。然后将反应混合物在N_2气氛下在80℃搅拌16hrs。然后减压浓缩混合物,然后将残余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化,得到6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(4.00g,粗产物),为黄色固体。

[0738] 步骤2:

[0739] (E)-6-(6-(丁-2-烯-1-基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-氯烟酸乙酯

[0740]

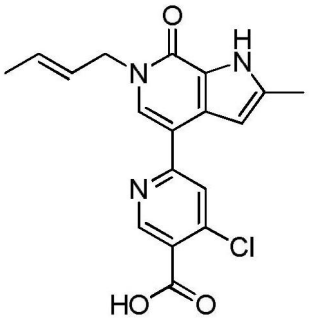


[0741] 以与实施例62步骤3相似的操作制备该化合物。

[0742] 步骤3:

[0743] (E)-6-(6-(丁-2-烯-1-基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-氯烟酸

[0744]

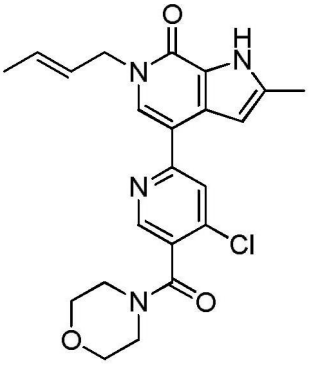


[0745] 以与实施例60步骤5相似的操作制备该化合物。

[0746] 步骤4:

[0747] (E)-6-(丁-2-烯-1-基)-4-(4-氯-5-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(5)

[0748]



[0749] 以与实施例60步骤6相似的操作制备实施例103。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.69(s,

1H),8.10(s,1H),7.88-7.80(m,1H),5.84-5.72(m,1H),5.71-5.61(m,1H),4.68(d,J=5.6Hz,2H),3.87-3.73(m,4H),3.71-3.63(m,2H),3.46-3.36(m,2H),2.45(s,3H),1.87-1.79(m,0.8H),1.70(d,J=6.1Hz,2.2H)。LCMS($M+H^+$)m/z:427。

[0750] 以与实施例104相似的方式制备以下化合物：

[0751] 实施例105-110

[0752]

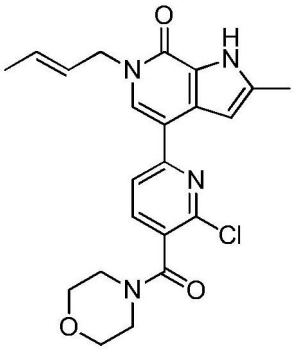
实施例	IUPAC 名称	NMR	m/z
105	6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-4-[2-(吗啉-4-羰基)嘧啶-5-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400MHz，CD_3OD) δd9.10 (s，2 H)，7.45 (d，J = 2.0 Hz，1 H)，6.31 (s，0.4 H)，5.78-5.56 (m，2 H)，4.68-4.66 (m，2 H)，3.80 (d，J = 2.0 Hz，4 H)，3.69-3.66 (m，2 H)，3.47-3.45 (m，2 H)，2.43 (s，3 H)，1.82 (dd，J = 0.6 Hz，0.6 H)，1.69 (d，J = 3.6 Hz，2.6 H)。	394
106	5-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-(吗啉-4-羰基)苄腈	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.39-11.28 (m，1 H)，7.91 (s，1 H)，7.88-7.85 (m，1 H)，7.55 (d，J = 8.0 Hz，1 H)，7.02 (s，1 H)，6.19 (s，1 H)，5.80-5.59 (m，2 H)，4.85-4.71 (m，2 H)，3.87 (d，J = 6.0 Hz，4 H)，3.75 (s，2 H)，3.43 (s，2 H)，2.51 (s，3 H)，1.74 (d，J = 6.0Hz，3 H)。	417

[0753]

107	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) d 7.34 (d，*J* = 7.78 Hz，1 H)，7.22 (s，1 H)，7.08 (d，*J* = 8.03 Hz，1 H)，7.00-7.03 (m，1 H)，5.98 (s，1 H)，5.65-5.70 (m，1 H)，4.65 (d，*J* = 4.77 Hz，2 H)，3.84 (s，3 H)，2.42 (s，3 H)，1.84 (s，1 H)，1.81 (d，*J* = 7.28 Hz，1 H)，1.71 (d，*J* = 4.77 Hz，2 H)，1.65 (s，6 H)。	367
108	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[2,5-二甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ 7.31 (s，1 H)，6.97 (d，*J* = 13.2 Hz，1 H)，6.55 (s，2 H)，6.48 (t，*J* = 9.4 Hz，1 H)，6.18-5.68 (m，2 H)，4.95-4.83 (m，2 H)，3.90-3.66 (m，10 H)，3.37 (d，*J* = 28 Hz，2 H)，2.57 (s，3 H) ，1.85 (d，*J* = 6.0 Hz，0.6 H)，1.75 (d，*J* = 4.4 Hz，2.3 H)。	452
109	3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-(吡嗪-2-基甲基)苯甲酰胺	^{1}H NMR (400MHz，CD_3OD) d 8.69 (s，1 H)，8.64 (s，1 H)，8.53 (s，1 H),7.96-7.91 (m，2 H) ，7.23-7.17 (m，2 H)，5.76-5.59 (m，2 H)，4.81-4.66 (m，4 H)，3.84 (s，3 H)，2.40 (s，3 H)，1.81-1.68 (m，3 H)。	444
110	6-丁-2-烯基-4-[3-甲氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (4:1 E/Z mixture) (400 MHz，DMSO-d6) d 11.76 (br. s，1H)，8.23 (d，*J* = 1.71 Hz，1H)，7.62 (s，1H)，7.50 (d，*J* = 1.71 Hz，1H)，6.25 (dd，*J* = 0.98，2.20 Hz，1H)，5.57 - 5.73 (m，2H)，4.58 (d，*J* = 5.13 Hz，2H)，3.85 (s，3H)，3.54 - 3.73 (m，2H)，3.39 - 3.53 (m，2H)，2.32 - 2.47 (m，4H)，2.31 (s，3H)，2.21 (s，3H)，1.67 (d，*J* = 5.13 Hz，3H)。	436

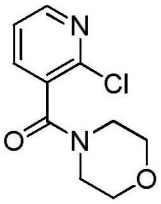
[0754] 实施例111

[0755] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[6-氯-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0756] 

[0757] 步骤1：

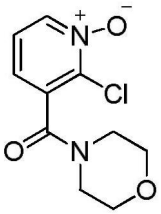
[0758] (2-氯吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮

[0759] 

[0760] 以与实施例55步骤1相似的操作制备该化合物。

[0761] 步骤2：

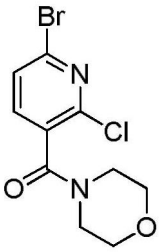
[0762] 2-氯-3-(吗啉-4-羰基)吡啶1-氧化物

[0763] 

[0764] 在N_2下，向(2-氯-3-吡啶基)-吗啉代-甲酮(3.00g，13.24mmol)在三氟乙酸(15mL)中的混合物中一次性加入过氧化氢(5.90g，52.04mmol)。将混合物在65℃搅拌16hrs。减压浓缩混合物，并用饱和$NaHCO_3$溶液将残余物调节至pH 8。混合物用DCM萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥并减压浓缩，得到(2-氯-1-氧化-吡啶-1-鎓-3-基)-吗啉代-甲酮(2.40g，粗物质)，为黄色固体。

[0765] 步骤3：

[0766] (6-溴-2-氯吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮

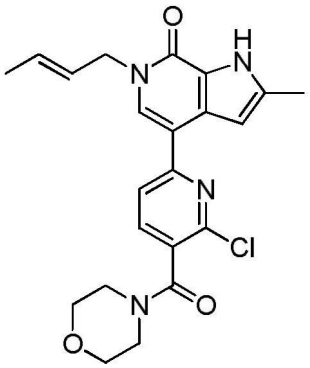
[0767] 

[0768] 将(2-氯-1-氧化-吡啶-1-鎓-3-基)-吗啉代-甲酮(2.00g，8.24mmol)和$POBr_3$(9.45g，32.96mmol)的CH_3CN(80mL)溶液在70℃搅拌16hrs。减压浓缩混合物并用水(20mL)淬灭。水层用DCM萃取，并将合并的有机层用饱和碳酸氢钠和盐水(30mL)洗涤，然后经硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯＝30/1，20/1)纯化，得到(6-

溴-2-氯-3-吡啶基)-吗啉代-甲酮(300mg,0.87mmol,11%),为黄色油状物。

[0769] 步骤4:

[0770] (E)-6-(丁-2-烯-1-基)-4-(6-氯-5-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

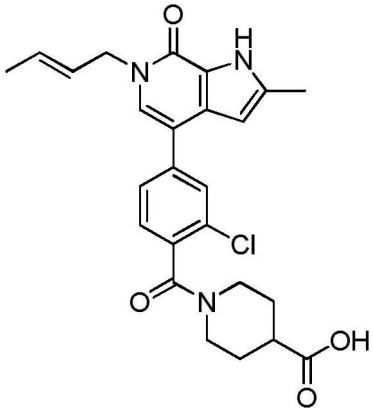
[0771] 

[0772] 以与实施例85步骤2相似的操作制备实施例111。

[0773] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.88-7.82(m,3H),6.68(s,1H),5.78-5.66(m,2H),4.69-4.68(m,2H),3.79(s,4H),3.71-3.64(m,2H),3.39-3.34(m,2H),2.45(s,3H),1.71(d,J=6.0Hz,3H)。LCMS($M+H^+$)m/z:427。

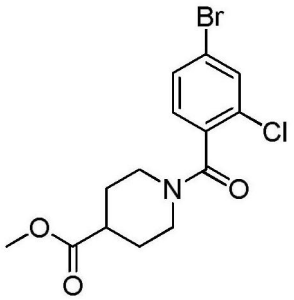
[0774] 实施例112

[0775] 1-[4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯-苯甲酰基]哌啶-4-羧酸

[0776] 

[0777] 步骤1:

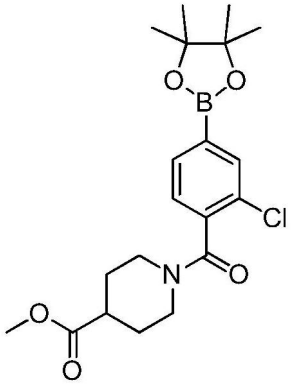
[0778] 1-(4-溴-2-氯苯甲酰基)哌啶-4-羧酸甲酯

[0779] 

[0780] 以与实施例55步骤1相似的操作制备该化合物。

[0781] 步骤2:

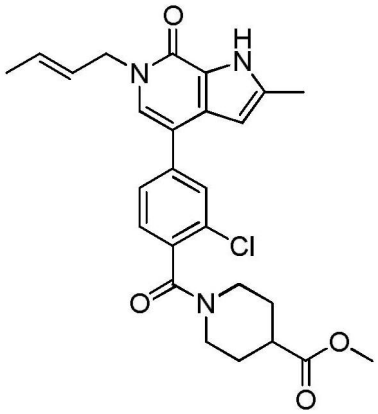
[0782] 1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)苯甲酰基)哌啶-4-羧酸甲酯

[0783] 

[0784] 以与实施例55步骤3相似的操作制备该化合物。

[0785] 步骤3：

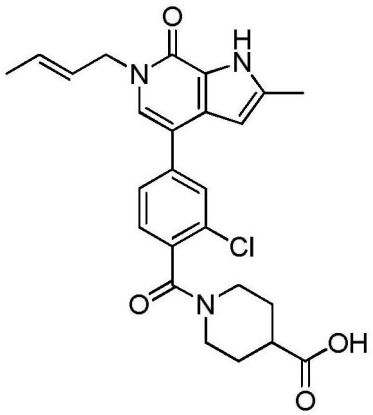
[0786] (E)-1-(4-(6-(丁-2-烯-1-基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2-氯苯甲酰基)哌啶-4-羧酸甲酯

[0787] 

[0788] 以与实施例1相似的操作制备该化合物。

[0789] 步骤4：

[0790] (E)-1-(4-(6-(丁-2-烯-1-基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2-氯苯甲酰基)哌啶-4-羧酸

[0791] 

[0792] 以与实施例60步骤5相似的操作制备实施例112。

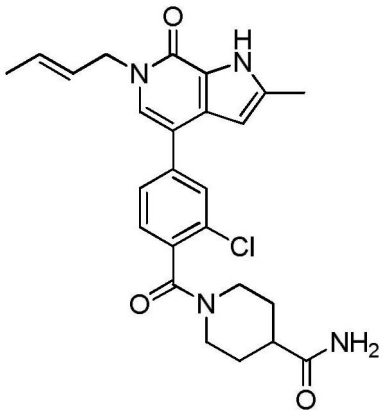
[0793] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.69(d,J＝6.0Hz,1H),7.65-7.61(m,1H),7.45-7.43(m,

1H),7.28(s,1H),6.25(s,1H),5.77-5.67(m,2H),4.66-4.65(m,2H),4.54-4.51(m,1H),3.52-3.48(m,1H),3.19-3.01(m,2H),2.66-2.64(m,1H),2.43(s,3H),2.09-2.06(m,1H),1.92-1.89(m,1H),1.84-1.69(m,5H)。LCMS(M+H$^+$)m/z:468。

[0794] 实施例113

[0795] (E)-1-(4-(6-(丁-2-烯-1-基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2-氯苯甲酰基)哌啶-4-甲酰胺

[0796]



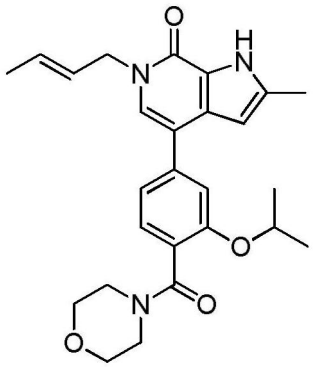
[0797] 以与实施例60步骤6相似的操作制备实施例113。

[0798] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.71(d,J=6.8Hz,2H),7.67-7.63(m,1H),7.51-7.39(m,1H),7.30(s,1H),6.28(s,1H),5.80-5.66(m,2H),4.83-4.82(m,1H),4.73-4.68(m,3H),3.56(s,1H),3.24-3.14(m,1H),3.02-2.96(m,1H),2.59-2.56(m,2H),2.46(s,3H),2.00-1.98(m,1H),1.87-1.63(m,6H)。LCMS(M+H$^+$)m/z:467。

[0799] 实施例114

[0800] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-异丙氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

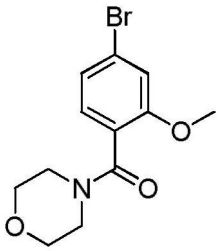
[0801]



[0802] 步骤1:

[0803] (4-溴-2-甲氧基-苯基)-吗啉代-甲酮

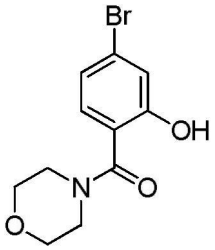
[0804]



[0805] 以与实施例55步骤1相似的操作制备该化合物。

[0806] 步骤2：

[0807] (4-溴-2-羟基-苯基)-吗啉代-甲酮

[0808] 

[0809] 在N_2下在0℃，向(4-溴-2-甲氧基-苯基)-吗啉代-甲酮(500mg，1.67mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中加入BBr_3(835mg，3.33mmol)。将混合物在80℃搅拌16hrs。将混合物倒入H_2O(50mL)中并用DCM萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩，得到(4-溴-2-羟基-苯基)-吗啉代-甲酮(400mg，粗物质)，为白色固体。

[0810] 步骤3：

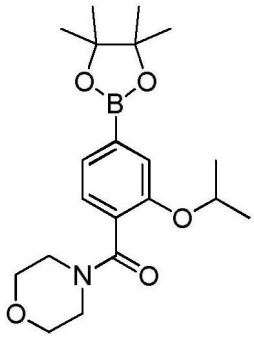
[0811] (4-溴-2-异丙氧基-苯基)-吗啉代-甲酮

[0812] 

[0813] 向(4-溴-2-羟基-苯基)-吗啉代-甲酮(300mg，1.05mmol)和2-溴丙烷(155mg，1.26mmol)在DMF(8mL)中的混合物中加入碳酸钾(435mg，3.15mmol)。将混合物在80℃搅拌16hrs。TLC显示反应完成。将混合物倒入H_2O(80mL)中，然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯＝4/1)纯化，得到(4-溴-2-异丙氧基-苯基)-吗啉代-甲酮(344mg，1.05mmol，100%)，为白色固体。

[0814] 步骤4：

[0815] [2-异丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)苯基]-吗啉代-甲酮

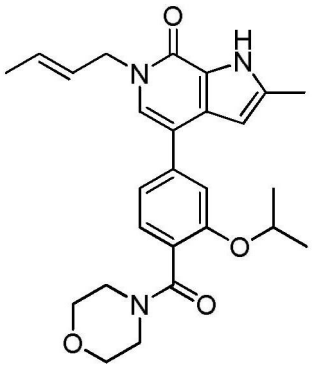
[0816] 

[0817] 以与实施例55步骤3相似的操作制备该化合物。

[0818] 步骤5：

[0819] 6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-异丙氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并

[2,3-c]吡啶-7-酮

[0820] 

[0821] 以与实施例85步骤3相似的操作制备该化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.90-10.77(m,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.17-7.14(m,1H),7.08(s,1H),6.97(s,1H),6.19(d,J=1.2Hz,1H),5.80-5.58(m,2H),4.81(d,J=6.8Hz,0.36H),4.69(d,J=4.0Hz,1.40H),4.66-4.60(m,1H),3.89-3.86(m,1H),3.78-3.72(m,4H),3.62-3.61(m,1H),3.44-3.27(m,2H),2.48(s,3H),1.84-1.83(m,0.53H),1.72(d,J=5.2Hz,2.36H),1.37(dd,J=10.8,6H)。LCMS($M+H^+$)m/z:450。

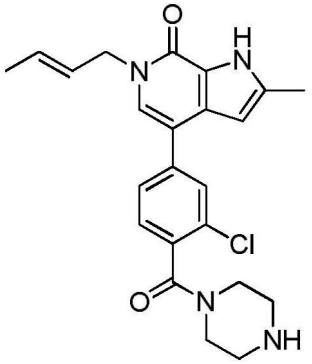
[0822] 以与实施例114类似的操作制备实施例115。

[0823]

实施例	IUPAC 名称	NMR	m/z
115	6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-(环丙基甲氧基)-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1 H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.16 (t, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 7.03-6.96 (m, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 5.75-5.63 (m, 2 H), 4.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.5 H), 4.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1.5 H), 3.93-3.33(m, 11 H), 2.47 (s, 3 H) , 1.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.6 H), 1.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 2.2 H), 1.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 0.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 0.36 (s, 2 H)。	462

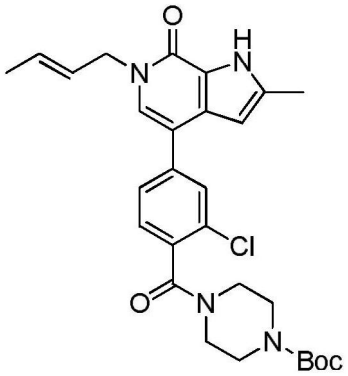
[0824] 实施例116

[0825] (E)-6-(丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(哌嗪-1-羰基)苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0826] 

[0827] 步骤1:

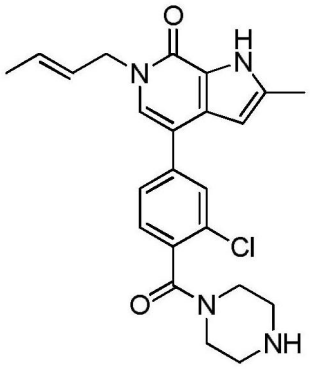
[0828] (E)-4-(4-(6-(丁-2-烯-1-基)-2-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-2-氯苯甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0829] 

[0830] 以与实施例85步骤2相似的操作制备该化合物。

[0831] 步骤2：

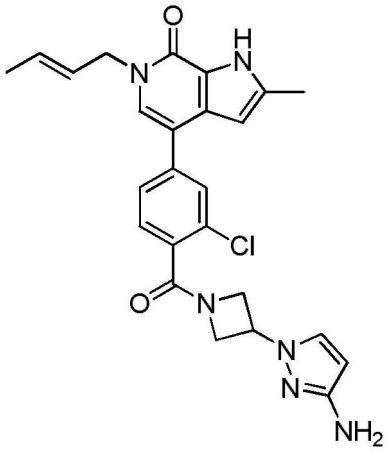
[0832] (E)-6-(丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(哌嗪-1-羰基)苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0833] 

[0834] 在N_2下，向4-[4-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-2-氯-苯甲酰基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200mg，380.9umol)在甲醇(4mL)中的混合物中一次性加入HCl/甲醇(4M，1.00mL)溶液。将混合物在20℃搅拌4hrs。然后减压浓缩混合物。残余物通过Prep-HPLC(柱：Waters Xbridge C18 150*20mm*5um。流动相A：具有0.5%(v/v) $NH_3.H_2O$的水。流动相B：MeOH，梯度：40-70%。流速：25ml/min)纯化，得到6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[3-氯-4-(哌嗪-1-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(66mg，150umol，40%)，为白色固体。^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)：δ7.70(s，1H)，7.65-7.63(m，1H)，7.44(d，J＝8.0Hz，1H)，7.28(s，1H)，6.26(s，1H)，5.78-5.68(m，2H)，4.67(d，J＝6.4Hz，2H)，3.79-3.77(m，2H)，2.94-2.76(m，5H)，2.44(s，3H)，1.72(d，J＝5.6Hz，3H)。LCMS($M+H^+$)m/z：425。

[0835] 实施例117

[0836] (E)-4-(4-(3-(3-氨基-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-3-氯苯基)-6-(丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0837] 

[0838] 以与实施例60步骤6相似的操作制备实施例117。

[0839] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.69(s,1H),7.64-7.62(m,1H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.40(d,J=6.4Hz,1H),7.27(s,1H),6.24(s,1H),5.73-5.67(m,2H),5.63(d,J=2.4Hz,1H),5.10-5.09(m,1H),4.60-4.55(m,3H),4.49-4.48(m,1H),4.40-4.38(m,2H),2.43(s,3H),1.70(d,J=5.6Hz,3H)。LCMS($M+H^+$)m/z:477。

[0840] 以与实施例117相似的操作制备实施例118。

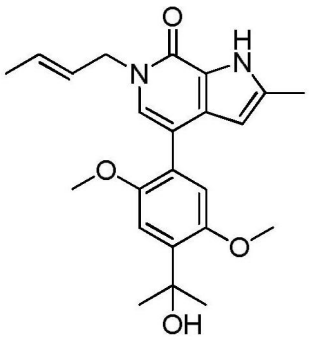
[0841]

实施例	IUPAC 名称	NMR	m/z
118	4-[4-[3-(3-氨基吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯基]-6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.42-7.28 (m, 2 H), 7.18-7.08 (m, 2 H), 6.83-6.73 (m, 1 H), 6.21-6.11 (m, 1 H), 5.94-5.84 (m, 1 H), 5.39-5.26 (m, 2 H), 5.15-5.03 (m, 2 H), 4.54-4.43 (m, 2 H), 4.42-4.29 (m, 2 H), 4.25 (br. s, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.74 H), 1.41 (d, *J* = 3.4 Hz, 2.36 H)。	443

[0842]

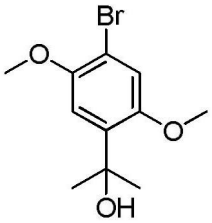
[0843] 实施例119

[0844] (E)-6-(丁-2-烯-1-基)-4-(4-(2-羟基丙-2-基)-2,5-二甲氧基苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

[0845] 

[0846] 步骤1：

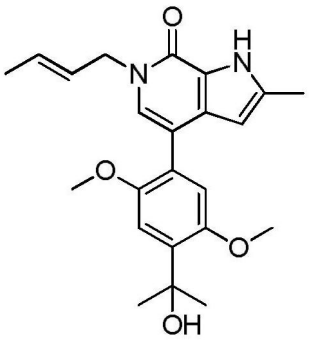
[0847] 2-(4-溴-2,5-二甲氧基苯基)丙-2-醇

[0848] 

[0849] 在-78℃，向1-(4-溴-2,5-二甲氧基-苯基)乙酮(500mg，1.93mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中滴加甲基溴化镁(3M，2.00mL)。将混合物在-78℃搅拌1hr，然后将混合物温热至0℃并搅拌1hr。混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭并将水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯＝20/1，10/1)纯化，得到2-(4-溴-2,5-二甲氧基-苯基)丙-2-醇(300mg，0.98mmol，51％收率)，为黄色油状物。

[0850] 步骤2：

[0851] (E)-6-(丁-2-烯-1-基)-4-(4-(2-羟基丙-2-基)-2,5-二甲氧基苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮

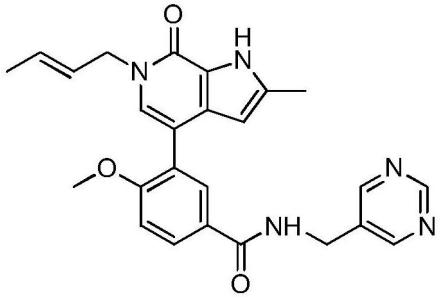
[0852] 

[0853] 以与实施例85步骤2相似的操作制备实施例119。

[0854] ^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δ7.32(s，1H)，7.13-7.11(m，1H)，6.95(s，1H)，5.96(s，1H)，5.75-5.66(m，2H)，4.62(d，J＝5.2Hz，2H)，3.82(s，3H)，3.72(s，3H)，2.39(s，3H)，1.71(d，J＝5.6Hz，3H)，1.61(s，6H)。LCMS($M+H^+$)m/z：397。

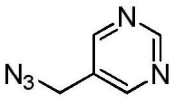
[0855] 实施例120

[0856] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-(嘧啶-5-基甲基)苯甲酰胺

[0857] 

[0858] 步骤1：

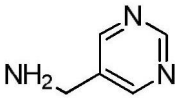
[0859] 5-(叠氮基甲基)嘧啶

[0860] 

[0861] 向嘧啶-5-基甲醇(800mg,7.27mmol)在DCM(30mL)和甲苯(25mL)中的混合物中加入DBU(2.21g,14.5mmol)和DPPA(4.00g,14.5mmol)。将混合物在25℃搅拌16hrs。然后减压浓缩混合物。残余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯＝4/1)纯化,得到5-(叠氮基甲基)嘧啶(1.20g,粗物质),为无色油状物。

[0862] 步骤2：

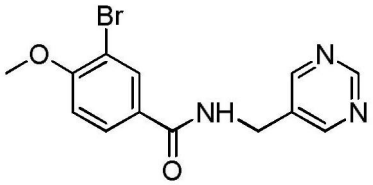
[0863] 嘧啶-5-基甲胺

[0864] 

[0865] 向5-(叠氮基甲基)嘧啶(600.0mg,4.44mmol)在THF(15mL)中的混合物中加入三苯基膦(2.33g,8.88mmol)和水(160.0mg,8.88mmol)。将混合物在25℃搅拌16hr。减压浓缩混合物,然后将残余物在水和DCM之间分配。分离各相,并用饱和碳酸氢钠将水相调节至pH＝8。将混合物冻干,得到嘧啶-5-基甲胺(1.10g,粗物质),为白色固体。

[0866] 步骤3：

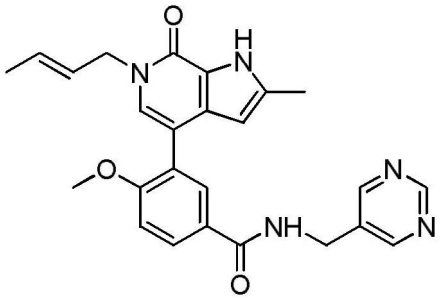
[0867] 3-溴-4-甲氧基-N-(嘧啶-5-基甲基)苯甲酰胺

[0868] 

[0869] 以与实施例55步骤1相似的操作制备该化合物。

[0870] 步骤4：

[0871] 3-[6-[(E)-丁-2-烯基]-2-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-4-甲氧基-N-(嘧啶-5-基甲基)苯甲酰胺

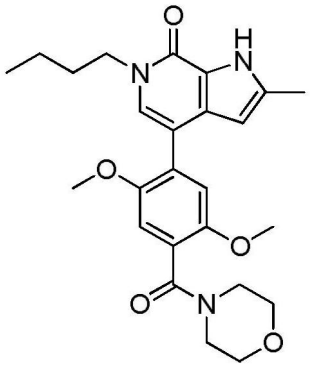
[0872] 

[0873] 以与实施例85步骤2相似的操作制备实施例120。

[0874] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.99(d,J=13.6Hz,1H),9.12(s,1H),8.90(s,2H),8.28(s,1H),8.09-8.01(m,2H),7.35(s,1H),7.07(d,J=8.4Hz,1H),5.99(s,1H),5.86-5.81(m,1H),5.64-5.55(m,1H),4.79-4.62(m,4H),3.82(s,3H),2.30(d,J=5.2Hz,3H),1.78(d,J=6.8Hz,0.6H),1.71(d,J=6.0Hz,2.4H)。LCMS(M+H$^+$)m/z:444。

[0875] 实施例121

[0876] 6-丁基-4-[2,5-二甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0877] 

[0878] 向6-[(E)-丁-2-烯基]-4-[2,5-二甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(实施例108,30.0mg,66.4umol)的甲醇(2mL)溶液中加入Pd/C(7.0mg,6.6umol)。将混合物在真空下脱气并用H_2吹扫。将混合物在H_2气氛下在80℃搅拌12hr,然后过滤混合物,并真空浓缩滤液。残余物通过硅胶色谱(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化,得到粗产物。粗产物通过Pre-HPLC(柱:Waters Xbridge C18 150*20mm*5um;流动相A:具有0.05%氨溶液的水;流动相B:CH_3CN;梯度:14-44% B,10min)纯化,得到6-丁基-4-[2,5-二甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(4.0mg,8.8umol,13%收率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.05(s,1H),6.99(s,1H),6.95(s,1H),5.98(s,1H),4.09(t,J=7.3Hz,2H),3.60-3.96(m,11H),3.30-3.47(m,1H),2.45(s,3H),1.77-1.86(m,2H),1.44(d,J=7.5Hz,2H),0.97(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS(M+H$^+$)m/z:454。

[0879] 以与实施例121相似的方式制备以下化合物:

[0880] 实施例122-123

[0881]

实施例	IUPAC 名称	NMR	m/z
122	6-丁基-4-[3-甲氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) d11.72 (br. s，1H)，8.23 (d，*J* = 1.71 Hz，1H)，7.66 (s，1H)，7.50 (d，*J* = 1.71 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 0.98，2.20 Hz，1H)，4.02 (t，*J* = 7.08 Hz，2H)，3.86 (s，3H)，3.57 (s，2H)，3.38 - 3.54 (m，2H)，2.31 - 2.45 (m，4H)，2.31 (s，3H)，2.22 (s，3H)，1.67 (quin，*J* = 7.26 Hz，2H)，1.27 - 1.38 (m，2H)，0.92 (t，*J* = 7.32 Hz，3H)。	438

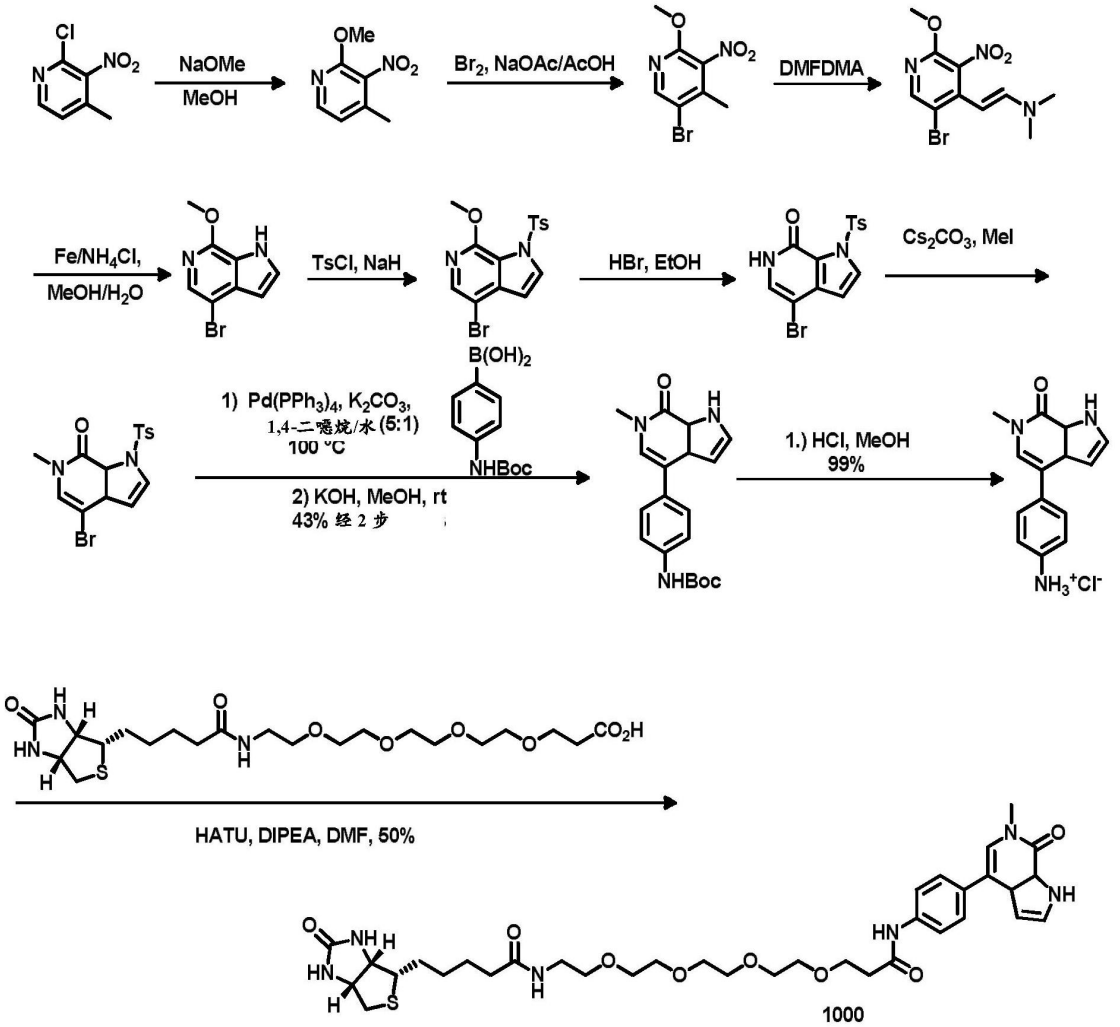
[0882]

123	6-丁基-4-[3-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) d 11.73 (br. s.，1H)，8.27 (d，*J* = 1.71 Hz，1H)，7.66 (s，1H)，7.54 (d，*J* = 1.71 Hz，1H)，6.24 (dd，*J* = 0.85，2.08 Hz，1H)，4.02 (t，*J* = 6.96 Hz，2H)，3.87 (s，3H)，3.41 - 3.89 (m，8H)，2.31 (s，3H)，1.67 (quin，*J* = 7.26 Hz，2H)，1.33 (qd，*J* = 7.49，14.89 Hz，2H)，0.92 (t，*J* = 7.45 Hz，3H)。	425

[0883] 实施例124

[0884] 用于下述TAF测定的生物素化探针化合物(1000)的合成。

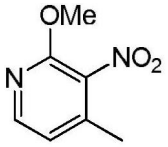
[0885]



[0886] 步骤1：

[0887] 2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶

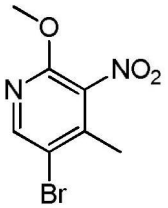
[0888]



[0889] 将2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶(250g,1.45mol)的甲醇(1.0L)溶液滴加(2h)到搅拌并冷却(0℃)的甲醇钠(250g,4.63mol)的甲醇(850mL)溶液中。加入后,将混合物加热至回流23h,此时TLC表明反应已经完成。将混合物减压浓缩至大约900mL的体积,并通过加入水(1.5L)淬灭。通过过滤收集所得固体,用水洗涤并减压干燥,得到标题化合物(250g,100%收率),为棕色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.22(d,J＝5.2Hz,1H),7.10(d,J＝5.6Hz,1H),3.92(s,3H),2.26(s,3H)。

[0890] 步骤2：

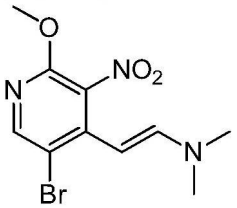
[0891] 5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶

[0892] 

[0893] 在环境温度，将乙酸钠(365g，5.37mol)加入到搅拌的2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶(250g，1.49mol)的乙酸(1.5L)溶液中，然后滴加(30min)Br_2(639g，4.00mol)。加入后，将混合物在80℃加热12h，此时TLC表明反应已经完成。将混合物冷却(0℃)，并通过依次加入10% Na_2SO_3水溶液(1.5L)和饱和Na_2SO_3水溶液(1.5L)淬灭。通过过滤收集所得固体，用水洗涤，并减压干燥，得到标题化合物(302g，82.2%收率)，为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ8.25(s，1H)，3.94(s，3H)，2.29(s，3H)。

[0894] 步骤3：

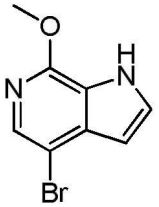
[0895] (E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基-4-吡啶基)-N,N-二甲基-乙烯胺

[0896] 

[0897] 将DMF-DMA(600mL)缓慢加入到搅拌并加热(80℃)的5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶(134g，0.54mol)的DMF(1.1L)溶液中。加入后，将混合物在95℃加热5h，此时TLC表明反应已经完成。将混合物冷却至室温，并倒入冰冷的水(3L)中。通过过滤收集所得红色固体，用水洗涤，并减压干燥，得到标题化合物(167g，100%收率)，为红色固体。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ8.24(s，1H)，7.05(d，J＝13.6Hz，1H)，7.05(d，J＝13.6Hz，1H)，4.80(d，J＝13.2Hz，1H)，3.88(s，3H)，2.90(s，6H)。

[0898] 步骤4：

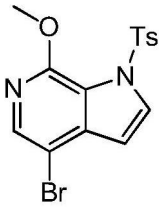
[0899] 4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[0900] 

[0901] 将2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙烯胺(50.0g，165mmol)、Fe(50.0g，893mmol)和NH_4Cl(50.0g，943mmol)在甲醇/H_2O(1900/250mL)中的混合物在回流下加热7h，此时LCMS表明反应已经完成。趁热过滤混合物，并将滤饼用甲醇(3x200mL)洗涤。减压浓缩合并的滤液，并将所得残余物通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯＝5:1)纯化，得到粗产物。该粗物质用乙腈研磨，得到标题化合物(37.4g，99.5%收率)，为浅棕色固体。LCMS M/Z(M+H)226.7，228.7。

[0902] 步骤5：

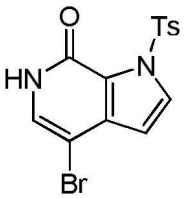
[0903] 4-溴-7-甲氧基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶

[0904] 

[0905] 将4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(34.3g,0.15mol)的THF(700mL)溶液滴加到搅拌并冷却(0℃)的氢化钠(60%,19.2g,0.48mol)的THF(700mL)溶液中。加入后,将混合物在室温搅拌1h,然后再次冷却至0℃。滴加THF(700mL)中的甲苯磺酰氯(38.0g,0.20mol),并将所得混合物在环境温度搅拌2h。通过加入饱和氯化铵水溶液(1.0L)淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯(3x600mL)萃取。合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥并减压浓缩。残余物用乙腈研磨,得到标题化合物(51.2g,88.9%收率),为棕色固体。该粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0906] 步骤6:

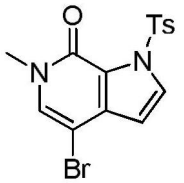
[0907] 4-溴-1-(对甲苯磺酰基)-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0908] 

[0909] 将HBr(40%水溶液,1.1L)加入到4-溴-7-甲氧基-1-(对甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶(102.5g,0.27mol)的乙醇(200mL)溶液中。加入后,将混合物在90℃加热2h,此时TLC表明反应已经完成。将混合物冷却至0℃,并通过过滤收集所得白色固体。该固体用水洗涤并真空干燥,得到标题化合物(87.5g,88.6%收率),为浅棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.48(s,1H),8.01(d,J=3.6Hz,1H),8.90(d,J=8.0Hz,2H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.32(s,1H),6.57(d,J=3.2Hz,1H),2.34(s,3H)。

[0910] 步骤7:

[0911] 4-溴-6-甲基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0912] 

[0913] 将碘甲烷(24.5g,172.8mmol)滴加到搅拌的4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(中间体A)(16.7g,45.5mmol)和碳酸铯(17.8g,54.6mmol)的二噁烷(250mL)悬浮液中。加入后,将反应混合物在室温搅拌18h,此时LCMS表明反应已经完成。减压蒸发溶剂,并将残余物用水(200mL)稀释。混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化,得到标题化合物(14.0g,81.4%收率),为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.03(d,J=3.6Hz,1H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.78(s,1H),7.39(d,J=8.4Hz,2H),6.57(d,J=3.6Hz,1H),3.35(s,3H),2.35(s,3H)。

[0914] 步骤8:

[0915] 向50mL小瓶中装入磁力搅拌棒、4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(0.281g,0.737mmol)、1,4-二噁烷(3.69mL,0.737mmol)、水(0.5mL,27.8mmol)、K_2CO_3(0.306g,2.211mmol)、4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基硼酸(0.227g,0.958mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.085g,0.074mmol)。将小瓶吹扫,置于氮气氛下,并在搅拌下加热至95℃且保持12h,然后冷却至室温。然后将反应混合物用水(20mL)稀释。形成沉淀物,其通过使用布氏漏斗真空过滤收集。固体用另外的水(2x25mL)洗涤,干燥并收集。将该物质悬浮于甲醇(～5mL)中,并用KOH(200mg)处理。2h后,真空除去MeOH,将粗物质悬浮于水(～20mL)中,并通过使用布氏漏斗真空过滤收集所得固体。固体用另外的水洗涤,收集,并真空干燥,得到4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(362mg,0.907mmol),为浅黄色固体。LCMS M/Z(M+H)494。

[0916] 步骤9:

[0917] 向50mL圆底烧瓶中装入磁力搅拌棒、4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(350mg,1.031mmol)、MeOH(2.062mL,1.031mmol)和HCl(1.031mL,4.12mmol)(4N在二噁烷中)。然后使反应混合物在室温搅拌4h,然后用二噁烷(25mL)稀释。形成沉淀物,其通过使用布氏漏斗真空过滤收集,用另外的二噁烷洗涤,并真空干燥,得到4-(4-氨基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(188mg,0.786mmol,76%收率),为白色固体。LCMS M/Z(M+H)240。

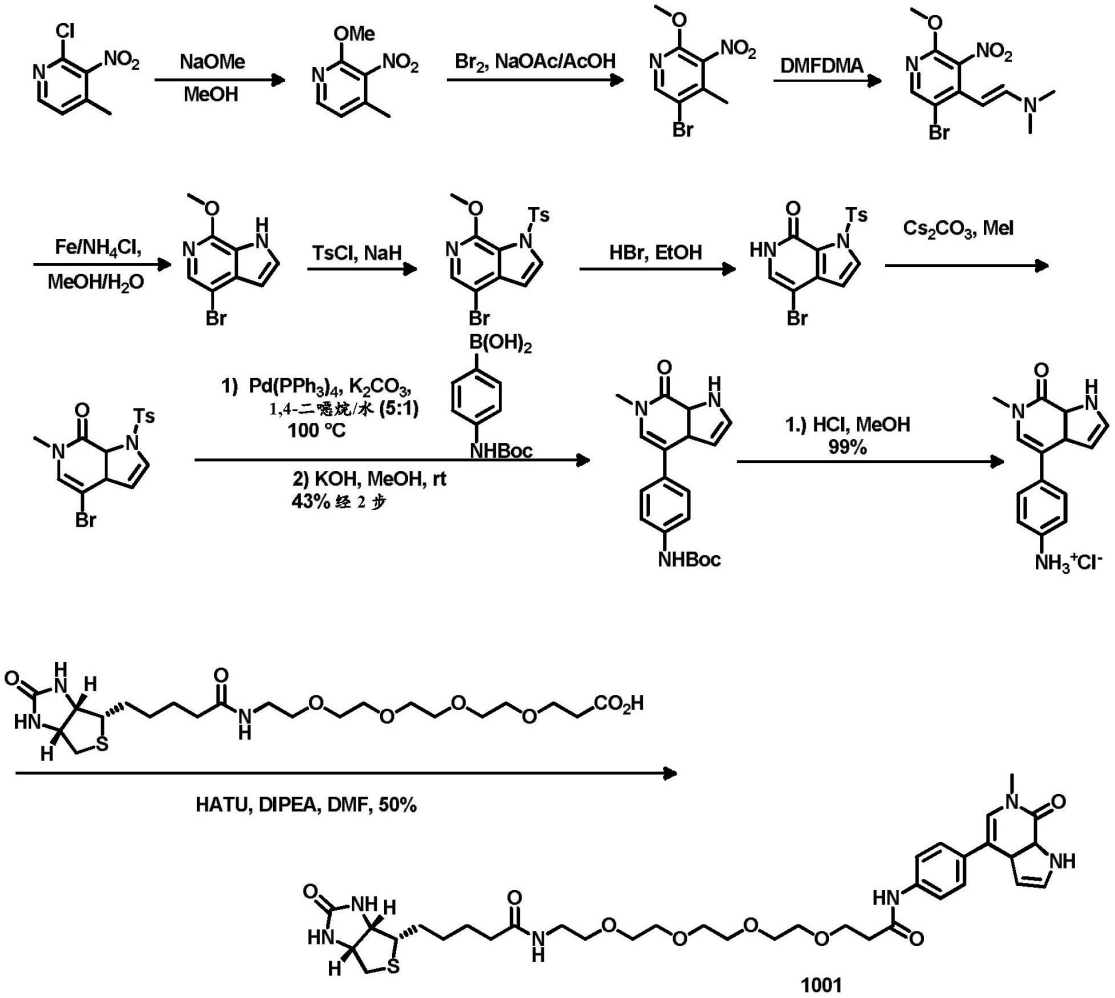
[0918] 步骤10:

[0919] 向25mL小瓶中装入磁力搅拌棒、4-(4-氨基苯基)-6-甲基-1H吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(0.038g,0.159mmol)、无水DMF(0.794mL,0.159mmol)、DIPEA(0.139mL,0.794mmol)、17-氧代-21-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10,13-四氧杂-16-氮杂二十一烷-1-酸(0.078g,0.159mmol)和HATU(0.075g,0.199mmol)。粗反应混合物通过反相HPLC直接纯化,得到N-(4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)-1-(5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五-15-酰胺(31mg,0.041mmol,26.0%收率)。LCMS M/Z(M+2H)/2 357。

[0920] 实施例125

[0921] 用于下述CECR2测定的生物素化探针化合物(1001)的合成。

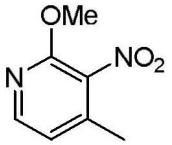
[0922]



[0923] 步骤1：

[0924] 2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶

[0925]

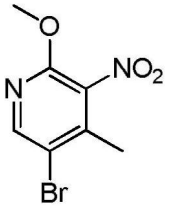


[0926] 将2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶(250g,1.45mol)的甲醇(1.0L)溶液滴加(2h)到搅拌并冷却(0℃)的甲醇钠(250g,4.63mol)的甲醇(850mL)溶液中。加入后,将混合物加热至回流23h,此时TLC表明反应已经完成。减压浓缩混合物至大约900mL的体积,并通过加入水(1.5L)淬灭。通过过滤收集所得固体,用水洗涤并减压干燥,得到标题化合物(250g,100%收率),为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.22(d,J=5.2Hz,1H),7.10(d,J=5.6Hz,1H),3.92(s,3H),2.26(s,3H)。

[0927] 步骤2：

[0928] 5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶

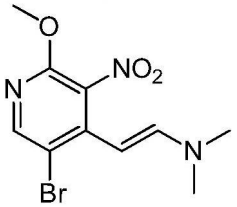
[0929]



[0930] 在环境温度，将乙酸钠(365g，5.37mol)加入到搅拌的2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶(250g，1.49mol)的乙酸(1.5L)溶液中，然后滴加(30min)Br_2(639g，4.00mol)。加入后，将混合物在80℃加热12h，此时TLC表明反应已经完成。将混合物冷却(0℃)，并通过依次加入10% Na_2SO_3水溶液(1.5L)和饱和Na_2SO_3水溶液(1.5L)淬灭。通过过滤收集所得固体，用水洗涤，并减压干燥，得到标题化合物(302g，82.2%收率)，为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ8.25(s，1H)，3.94(s，3H)，2.29(s，3H)。

[0931] 步骤3：

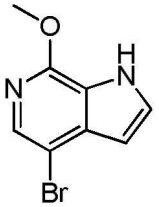
[0932] (E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基-4-吡啶基)-N,N-二甲基-乙烯胺

[0933] 

[0934] 将DMF-DMA(600mL)缓慢加入到搅拌并加热(80℃)的5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶(134g，0.54mol)的DMF(1.1L)溶液中。加入后，将混合物在95℃加热5h，此时TLC表明反应已经完成。将混合物冷却至室温，并倒入冰冷的水(3L)中。通过过滤收集所得红色固体，用水洗涤，并减压干燥，得到标题化合物(167g，100%收率)，为红色固体。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ8.24(s，1H)，7.05(d，J＝13.6Hz，1H)，7.05(d，J＝13.6Hz，1H)，4.80(d，J＝13.2Hz，1H)，3.88(s，3H)，2.90(s，6H)。

[0935] 步骤4：

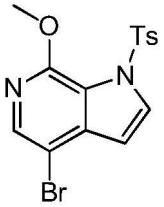
[0936] 4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[0937] 

[0938] 将2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙烯胺(50.0g，165mmol)、Fe(50.0g，893mmol)和NH_4Cl(50.0g，943mmol)在甲醇/H_2O(1900/250mL)中的混合物在回流下加热7h，此时LCMS表明反应已经完成。趁热过滤混合物，并将滤饼用甲醇(3x200mL)洗涤。减压浓缩合并的滤液，并将所得残余物通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯＝5:1)纯化，得到粗产物。该粗物质用乙腈研磨，得到标题化合物(37.4g，99.5%收率)，为浅棕色固体。LCMS M/Z(M+H)226.7，228.7。

[0939] 步骤5：

[0940] 4-溴-7-甲氧基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶

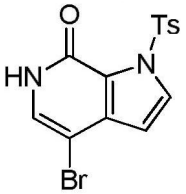
[0941] 

[0942] 将4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(34.3g，0.15mol)的THF(700mL)溶液滴

加到搅拌并冷却(0℃)的氢化钠(60%,19.2g,0.48mol)的THF(700mL)溶液中。加入后,将混合物在室温搅拌1h,然后再次冷却至0℃。滴加THF(700mL)中的甲苯磺酰氯(38.0g,0.20mol),并将所得混合物在环境温度搅拌2h。通过加入饱和氯化铵水溶液(1.0L)淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯(3x600mL)萃取。合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥并减压浓缩。残余物用乙腈研磨,得到标题化合物(51.2g,88.9%收率),为棕色固体。该粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0943] 步骤6:

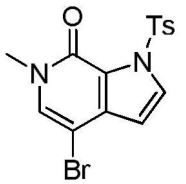
[0944] 4-溴-1-(对甲苯磺酰基)-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0945] 

[0946] 将HBr(40%水溶液,1.1L)加入到4-溴-7-甲氧基-1-(对甲苯基磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶(102.5g,0.27mol)的乙醇(200mL)溶液中。加入后,将混合物在90℃加热2h,此时TLC表明反应已经完成。将混合物冷却至0℃,并通过过滤收集所得白色固体。该固体用水洗涤并真空干燥,得到标题化合物(87.5g,88.6%收率),为浅棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.48(s,1H),8.01(d,J=3.6Hz,1H),8.90(d,J=8.0Hz,2H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.32(s,1H),6.57(d,J=3.2Hz,1H),2.34(s,3H)。

[0947] 步骤7:

[0948] 4-溴-6-甲基-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

[0949] 

[0950] 将碘甲烷(24.5g,172.8mmol)滴加到搅拌的4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(中间体A)(16.7g,45.5mmol)和碳酸铯(17.8g,54.6mmol)的二噁烷(250mL)悬浮液中。加入后,将反应混合物在室温搅拌18h,此时LCMS表明反应已经完成。减压蒸发溶剂,并将残余物用水(200mL)稀释。混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化,得到标题化合物(14.0g,81.4%收率),为棕色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.03(d,J=3.6Hz,1H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.78(s,1H),7.39(d,J=8.4Hz,2H),6.57(d,J=3.6Hz,1H),3.35(s,3H),2.35(s,3H)。

[0951] 步骤8:

[0952] 向50mL小瓶中装入磁力搅拌棒、4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(0.281g,0.737mmol)、1,4-二噁烷(3.69mL,0.737mmol)、水(0.5mL,27.8mmol)、K_2CO_3(0.306g,2.211mmol)、4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基硼酸(0.227g,0.958mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.085g,0.074mmol)。将小瓶吹扫,置于氮气氛下,并在搅拌下加热至95℃且保持12h,然后冷却至室温。然后将反应混合物用水(20mL)稀释。形成沉淀物,其通

过使用布氏漏斗真空过滤收集。固体用另外的水(2x25mL)洗涤,干燥并收集。将该物质悬浮于甲醇(～5mL)中,并用KOH(200mg)处理。2h后,真空除去MeOH,将粗物质悬浮于水(～20mL)中,并通过使用布氏漏斗真空过滤收集所得固体。固体用另外的水洗涤,收集,并真空干燥,得到4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(362mg,0.907mmol),为淡黄色固体。LCMS M/Z(M+H)494。

[0953] 步骤9:

[0954] 向50mL圆底烧瓶中装入磁力搅拌棒、4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(350mg,1.031mmol)、MeOH(2.062mL,1.031mmol)和HCl(1.031mL,4.12mmol)(4N在二噁烷中)。然后使反应混合物在室温搅拌4h,然后用二噁烷(25mL)稀释。形成沉淀物,其通过使用布氏漏斗真空过滤收集,用另外的二噁烷洗涤,并真空干燥,得到4-(4-氨基苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(188mg,0.786mmol,76%收率),为白色固体。LCMS M/Z(M+H)240。

[0955] 步骤10:

[0956] 向25mL小瓶中装入磁力搅拌棒、4-(4-氨基苯基)-6-甲基-1H吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(0.038g,0.159mmol)、无水DMF(0.794mL,0.159mmol)、DIPEA(0.139mL,0.794mmol)、17-氧代-21-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-4,7,10,13-四氧杂-16-氮杂二十一烷-1-酸(0.078g,0.159mmol)和HATU(0.075g,0.199mmol)。粗反应混合物通过反相HPLC直接纯化,得到N-(4-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)-1-(5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五-15-酰胺(31mg,0.041mmol,26.0%收率)。LCMS M/Z(M+2H)/2 357。

[0957] 实施例126

[0958] 代表性化合物对布罗莫结构域的抑制活性可以使用已知方法或使用以下测定方案之一进行评价。

[0959] 使用BRD4 AlphaLisa结合测定的抑制剂的IC_{50}测量

[0960] 将His/Flag表位标记的BRD4 $BD1_{42-168}$克隆、表达和纯化至均质。通过使用AlphaLisa技术(Perkin-Elmer)监测生物素化的H4-四乙酰肽(New England Peptide,NEP2069-1/13)与靶标的接合来评估BRD4结合和抑制。具体地,在384孔ProxiPlate中,在DMSO(最终1.2% DMSO)或在DMSO中的化合物连续稀释液存在下将BRD4(BD1)(最终30nM)与肽(最终200nM)在40mM HEPES(pH7.0)、40mM NaCl、1mM DTT、0.01%(w/v)BSA和0.008%(w/v)Brij-35中混合。在室温孵育20分钟后,加入Alpha抗生蛋白链菌素供体珠和AlphaLisa抗Flag受体珠至各自10ug/mL的最终浓度。平衡3小时后,在Envision仪器上读取各板,并使用四参数非线性曲线拟合计算IC_{50}。

[0961] 使用BRD9 AlphaLisa结合测定的抑制剂的IC_{50}测量

[0962] 将His/Flag表位标记的$BRD9_{134-239}$克隆、表达和纯化至均质。通过使用AlphaLisa技术(Perkin-Elmer)监测生物素化的H4-四乙酰肽(New England Peptide,NEP2069-11/13)与靶标的接合来评估BRD9结合和抑制。具体地,在384孔ProxiPlate中,在DMSO(最终0.8% DMSO)或在DMSO中的化合物连续稀释液存在下将BRD9(最终50nM)与肽(最终3nM)在50mM HEPES(pH 7.5)、150mM NaCl、1mM TCEP、0.01%(w/v)BSA和0.008%(w/v)Brij-35中

混合。在室温孵育20分钟后，加入AlphaLisa抗生蛋白链菌素受体珠(Perkin-AL125C)和AlphaLisa镍供体珠(Perkin AS 10ID)至各自15ug/mL的最终浓度。在黑暗中平衡九十分钟后，在Envision仪器上读取各板，并使用四参数非线性曲线拟合计算IC_{50}。

[0963] 使用TAF1-BD2 TR-FRET结合测定的抑制剂的IC_{50}测量

[0964] 将His/Flag表位标记的TAF1-$BD2_{1504-1635}$克隆、表达和纯化至均质。通过使用TR-FRET测定技术(Perkin-Elmer)监测生物素化的小分子化合物1000(实施例124)与靶标的接合来评估TAF1-BD2结合和抑制。具体地，在384孔ProxiPlate中，在DMSO(最终0.2% DMSO)或在DMSO中的化合物连续稀释液存在下将TAF1-BD2(最终6nM)与生物素-配体(最终50nM)在50mM HEPES(pH7.5)、50mM NaCl、1mM TCEP、0.01%(w/v)BSA和0.008%(w/v)Brij-35中混合。在室温孵育10分钟后，加入Eu-W1024抗6xHis抗体(Perkin Elmer AD0110)和SureLight™别藻蓝蛋白-抗生蛋白链菌素(APC-SA,Perkin Elmer CR130-100)的混合物至各自0.2nMolar抗体和25nMolar APC-SA的最终浓度。平衡二十分钟后，在Envision仪器上读取各板，并使用四参数非线性曲线拟合计算IC_{50}。新型化合物1000和上述TAF1-BD2 TR-FRET结合测定表示本发明的另外的实施方案。

[0965] 使用CECR2 TR-FRET结合测定的抑制剂的IC_{50}测量

[0966] 将His/Flag表位标记的$CECR2_{424-538}$克隆、表达和纯化至均质。通过使用TR-FRET测定技术(Perkin-Elmer)监测生物素化的小分子化合物1001(实施例125)与靶标的接合来评估CECR2结合和抑制。具体地，在384孔ProxiPlate中，在DMSO(最终0.2% DMSO)或在DMSO中的化合物连续稀释液存在下将CECR2(最终1.5nM)与生物素-配体(最终25nM)在50mM HEPES(pH7.5)、50mM NaCl、1mM TCEP、0.01%(w/v)BSA和0.008%(w/v)Brij-35中混合。在室温孵育15分钟后，加入Eu-W1024抗6xHis抗体(Perkin Elmer AD0110)和SureLight™别藻蓝蛋白-抗生蛋白链菌素(APC-SA,Perkin Elmer CR130-100)的混合物至各自0.2nMolar抗体和12.5nMolar APC-SA的最终浓度。平衡四十分钟后，在Envision仪器上读取各板，并使用四参数非线性曲线拟合计算IC_{50}。新型化合物1001和上述CECR2 TR-FRET结合测定表示本发明的另外的实施方案。

[0967] 下表中提供来自上述四种测定的代表性式(I)化合物的数据。

[0968]

实施例	IC50 (uM)	测定
2	2.6	BRD4
4	2.1	BRD4
5	6.4	BRD4
7	2.7	BRD4
9	15	BRD4
11	3.6	BRD4
12	12	BRD4
13	4.5	BRD4
16	8.0	BRD4
20	0.89	BRD4
22	3.0	BRD4
23	2.1	BRD4
26	0.83	BRD4
28	0.51	BRD4
31	1.6	BRD4
32	0.33	BRD4
35	0.72	BRD4
38	1.4	BRD4
39	1.2	BRD4
40	1.8	BRD4
45	8.4	BRD4
63	0.98	BRD4
65	1.6	BRD4
69	0.32	BRD4
75	1.3	BRD4
76	1.2	BRD4
86	2.3	BRD4
84	1.9	BRD4
10	0.32	BRD9
19	0.094	BRD9
24	0.029	BRD9
27	0.039	BRD9
30	0.51	BRD9
34	0.022	BRD9
37	0.013	BRD9
41	0.13	BRD9
42	0.082	BRD9
46	0.046	BRD9
51	0.013	BRD9
52	0.046	BRD9
64	0.056	BRD9
66	0.028	BRD9
67	0.035	BRD9
68	0.039	BRD9
70	0.028	BRD9
72	0.023	BRD9
73	0.035	BRD9
74	0.027	BRD9
78	0.065	BRD9

[0969]

79	0.020	BRD9
80	0.073	BRD9
81	0.017	BRD9
82	0.043	BRD9
83	0.28	BRD9
87	0.066	BRD9
88	0.30	BRD9
90	0.013	BRD9
91	0.013	BRD9
92	0.010	BRD9
93	0.034	BRD9
94	0.003	BRD9
95	0.005	BRD9
98	0.032	BRD9
99	0.009	BRD9
100	0.011	BRD9
101	0.012	BRD9
102	0.009	BRD9
103	0.046	BRD9
104	0.022	BRD9
105	0.083	BRD9
106	0.006	BRD9
107	0.10	BRD9
108	0.004	BRD9
109	0.006	BRD9
110	0.039	BRD9
111	0.069	BRD9
112	0.008	BRD9
113	0.003	BRD9
114	0.003	BRD9
115	0.005	BRD9
116	0.004	BRD9
117	0.005	BRD9
118	0.009	BRD9
119	0.006	BRD9
120	0.003	BRD9
121	0.017	BRD9
122	0.18	BRD9
123	0.21	BRD9
1	0.39	CECR2
21	3.3	CECR2
33	3.5	CECR2
36	5.7	CECR2
3	5.2	TAF-1
8	0.11	TAF-1
14	2.0	TAF-1
15	9.3	TAF-1
17	5.6	TAF-1
18	0.095	TAF-1
25	0.64	TAF-1
29	4.5	TAF-1
43	2.0	TAF-1
44	1.6	TAF-1
47	3.4	TAF-1
48	0.017	TAF-1
49	0.019	TAF-1
50	0.021	TAF-1
53	0.02	TAF-1
54	0.011	TAF-1
55	0.010	TAF-1

[0970]

56	0.021	TAF-1
57	0.011	TAF-1
58	0.011	TAF-1
59	0.014	TAF-1
60	0.012	TAF-1
61	0.020	TAF-1
62	0.011	TAF-1
71	1.8	TAF-1
77	0.90	TAF-1
85	0.48	TAF-1
89	0.012	TAF-1
96	0.014	TAF-1
97	0.011	TAF-1

[0971] 虽然已经描述了许多实施方案，但可以改变这些实施例以提供利用本文描述的化合物和方法的其它实施方案。因此，本发明的范围要受所附权利要求而非举例表示的具体实施方案的限制。